



# CIRUGÍA ESPAÑOLA

[www.elsevier.es/cirugia](http://www.elsevier.es/cirugia)



## Original

## ¿Qué se investiga en cáncer de recto?



Ángel Reina Duarte\*, Manuel Ferrer Márquez, Francisco A. Rubio Gil, Ricardo Belda Lozano, Antonio Álvarez García, Isabel Blesa Sierra, Orlando Fuentes Porcel, Elisa Vidaña Márquez y Rafael Rosado Cobian

Unidad de Cirugía Colorrectal, UGC Cirugía, Complejo Hospitalario Torrecárdenas y AGS Norte de Almería, Almería, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 4 de julio de 2014

Aceptado el 12 de septiembre de 2014

On-line el 26 de noviembre de 2014

#### Palabras clave:

Cáncer de recto

Ensayos clínicos

Estudios aleatorizados

Quimiorradioterapia

Cirugía rectal

### RESUMEN

**Introducción:** La evidencia clínica tiene más peso en las especialidades médicas que en las quirúrgicas. El cáncer de recto (CR) no es una excepción. En este artículo, nos hemos planteado explorar de forma cuantitativa y cualitativa, qué cuestiones y materias relacionadas con el CR están siendo investigadas en el momento actual y, posteriormente, analizar esta información para conocer qué respuestas podrá darnos la investigación clínica en el futuro.

**Métodos:** La obtención de datos se realizó en abril de 2014 y se basó en 3 fuentes: 2 registros institucionales de ensayos clínicos, —el registro americano (clinicaltrials.gov) y el registro europeo (EU Clinical Trials Register) — y una encuesta realizada a través de la Asociación Española de Coloproctología (AACP). Los estudios obtenidos fueron exportados a una base de datos diseñada especialmente para esta revisión, en la que se incluyeron además una serie de elementos descriptivos que permitieran la catalogación de los estudios. Los resultados de la encuesta AACP fueron analizados de forma separada.

**Resultados:** Hay actualmente en marcha 216 estudios referidos al CR. Dos tercios son fundamentalmente oncológicos. Casi un tercio son quirúrgicos. Las líneas de investigación se centran en la mejora del tratamiento preoperatorio: nuevos fármacos, nuevos esquemas de quimiorradioterapia (generalmente de inducción o consolidación) u optimización de la radioterapia y sus efectos. Los ensayos clínicos quirúrgicos estudian aspectos relacionados con robótica, laparoscopia, estomas, anastomosis bajas, CR distal y tratamiento local.

**Conclusiones:** La mayoría de los estudios actuales sobre CR analizan aspectos relacionados con la quimiorradioterapia y sus efectos. Un tercio se centran en temas especialmente quirúrgicos.

© 2014 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [areinaduarte@gmail.com](mailto:areinaduarte@gmail.com) (Á. Reina Duarte).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2014.09.008>

0009-739X/© 2014 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## What's new in rectal cancer research?

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Neoplasm  
Clinical trials  
Randomized trials  
Chemoradiotherapy  
Surgery

**Introduction:** Clinical evidence has a more significant role in medical specialties than in surgery. Rectal cancer (CR) is no exception. This paper explores what CR-related subjects are being investigated at the present time in a quantitative and qualitative way and analyzes this information to know what possible answers clinical research could give us in the future.

**Methods:** The data collection was carried out in April 2014 and was based on 3 sources: 2 institutional clinical trials registries —American (clinicaltrials.gov) and European (EU Clinical Trials Register)— and a survey given to members of the Asociación Española de Coloproctología (AECOP). The obtained studies were exported to a database designed especially for this review, which included a number of descriptive elements that would allow the cataloging of the different studies. The AECOP survey results were analyzed separately.

**Results:** There are currently 216 clinical trials ongoing related to CR. Two-thirds are primarily conducted by oncologists. Nearly a third are surgical. The research focuses on improving preoperative treatment: new drugs, new schemes of chemo-radiotherapy (usually induction or consolidation schemes) or optimization of radiotherapy and its effects. Surgical clinical trials are related to robotics, laparoscopy, stoma, low colorectal anastomosis, distal CR and local treatment.

**Conclusion:** Most of the current clinical trials ongoing on CR are analyzing aspects of chemo-radiotherapy and its effects. A third focus on purely surgical issues.

© 2014 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Existe la percepción de que ni los estudios clínicos representan un papel relevante en la cirugía, ni el cirujano representa un papel relevante en la realización de estudios clínicos<sup>1</sup>. Esta percepción puede ajustarse a la verdad si solo tenemos en cuenta el porcentaje de la práctica clínica quirúrgica que se basa en ensayos clínicos, especialmente si nos ceñimos a estudios aleatorizados y controlados (RCT). Howes et al.<sup>2</sup> estimaron que, en los departamentos quirúrgicos, tan solo el 24% de las actuaciones médicas en pacientes ingresados estaban avaladas por RCT, mientras que este porcentaje se elevaba al 53% en el caso de la medicina general. Es indudable, por tanto, que desde un punto de vista estrictamente cuantitativo, la evidencia clínica tiene más peso en las especialidades médicas que en las quirúrgicas, hecho que por otra parte no debe sorprendernos, ya que existen ciertos obstáculos, inherentes a la práctica quirúrgica, que dificultan la realización de RCT metodológicamente correctos, especialmente si se analizan técnicas quirúrgicas. Factores como las dificultades en la aleatorización de pacientes, la variabilidad inherente a la práctica quirúrgica (especialmente ante nuevas técnicas y su curva de aprendizaje), el análisis de tratamientos quirúrgicos frente a no quirúrgicos y las dificultades para el diseño de los ensayos, entre otros, hacen muy difícil que los cirujanos puedan plantear estudios clínicos metodológicamente impecables<sup>3</sup>.

El cáncer de recto (CR) no es una excepción a estas consideraciones. Hasta los años 70 del siglo pasado, el tratamiento del CR se hallaba fuera del ámbito de los estudios clínicos. Es en los años 80 y sobre todo en los 90, con el desarrollo del tratamiento adyuvante/neoadyuvante y de una

técnica quirúrgica estandarizada, como la resección total del mesorrecto (TME), cuando el tratamiento del CR empieza a presentar un armazón científico más consistente<sup>4,4</sup>. Ya en tiempos más recientes, con el desarrollo del abordaje laparoscópico<sup>5</sup> y de mejores opciones técnicas para el tratamiento local, los cirujanos hemos conseguido una participación más activa en el diseño y desarrollo de RCT relacionados con el CR.

En este artículo nos hemos planteado 2 objetivos: en primer lugar, explorar de forma cuantitativa y cualitativa qué cuestiones y materias relacionadas con el CR están siendo investigadas en el *momento actual*; y en segundo lugar, analizar y condensar esta información, en principio heterogénea, para conocer, con fundamento, qué respuestas podrá darnos la investigación clínica en un futuro más o menos cercano.

## Material y métodos

La obtención de datos se realizó en abril de 2014 y se basó en 3 fuentes: 2 registros institucionales de ensayos clínicos —el registro americano (NCT)<sup>6</sup> y el registro europeo (EUDRACT)<sup>7</sup>— y una encuesta realizada a través de la Asociación Española de Coloproctología (AECOP) con la que pretendíamos realizar un análisis de nuestro entorno más cercano.

El registro NCT incluye estudios de todo el mundo. En el momento de realizar la búsqueda, del total de los estudios registrados, el 51% eran ajenos a EE. UU., el 43% eran estudios solo americanos y el 6% implicaban además a otros países. Se realizó la búsqueda con las palabras «rectal neoplasm» marcando posteriormente la casilla «include only open studies». Los estudios obtenidos fueron exportados a una hoja de Microsoft Office Excel © 2003 y desde aquí, a una base

**Tabla 1 – Conjunto de datos exportados de clinicaltrials.com y elementos descriptivos añadidos a cada ensayo clínico**

Datos exportados	Elementos descriptivos
NCT number	Excluido S/N; Causa
Title	Materia principal: (Oncología, Cirugía, Dco/EE otros)
Recruitment	Materia secundaria
Study Results Y/N	Objetivo principal
Conditions	Objetivos secundarios
Interventions	Quimioterapia (tipo)
Phases	Radioterapia (tipo)
Enrollment	Técnica quirúrgica
Study types	Comentarios
Study design	
Start date	
Completion	
Acronym	
Outcome measures	
URL	
Dco/EE: diagnóstico o estudio extensión.	

de datos FileMaker pro© 6, diseñada especialmente para esta revisión, en la que se incluyeron, además de los campos referidos a los datos exportados, una serie de elementos descriptivos (tabla 1) que permitieran tanto la catalogación de los diferentes estudios como la exclusión de aquellos no referidos de forma específica a CR.

El registro EUDRACT incluye estudios de todo el continente europeo. También se realizó la búsqueda con las palabras «rectal neoplasm» marcando la casilla «only open studies». En EUDRACT, existen trabajos ya registrados en NCT, a veces con título no idéntico o en el idioma original, lo que nos obligó a revisarlos uno a uno, excluyendo los ya registrados en NCT.

La encuesta se realizó a través AACP. Se envió un cuestionario a todos los socios, mediante correo electrónico. Se realizaron 3 envíos (noviembre de 2013, enero y marzo de 2014). Los estudios y ensayos clínicos obtenidos fueron revisados e incluidos en la base de datos. Los investigadores facilitaron el código de aquellos estudios ya incluidos en NCT y EUDRACT para evitar la duplicación de registros.

Nuestro análisis se fundamenta en los datos obtenidos en los registros NCT y EUDRACT. Los datos obtenidos a partir de la encuesta son analizados de forma separada.

Se analizaron los ensayos clínicos según la materia principal del estudio (tabla 1) y según su diseño (observacional o experimental). Los estudios experimentales fueron agrupados según la fase metodológica a la que pertenecían (fase I, II, III, IV o sin fase atribuible), investigándose los objetivos primarios y secundarios de los trabajos incluidos en cada fase. Los catalogados dentro de 2 fases fueron incluidos para el análisis en las 2 fases a las que pertenecían.

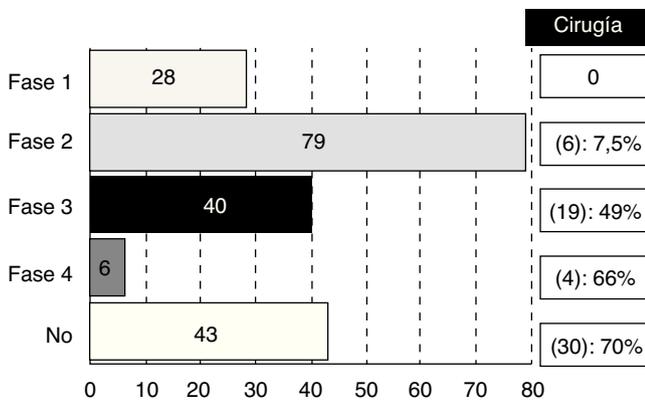
## Resultados

La búsqueda en NCT arrojó un total de 952 estudios. De ellos, 257 fueron excluidos por tratarse de trabajos referidos a múltiples tumores (39%), no relacionados en absoluto con el CR (22%) o focalizados en cáncer de próstata (10%) o cáncer anal (9%). De los 695 restantes, también fueron excluidos 499, referidos, de forma general, al cáncer colorrectal (CCR). La mayoría de estos estudios eran fundamentalmente oncológicos (61%), muchos de ellos (236) relacionados con el CCR metastásico; tan solo el 13% de ellos podían ser catalogados como estudios quirúrgicos. El número total de ensayos clínicos del registro NCT incluidos en nuestro estudio fue por tanto de 196. La consulta realizada en EUDRACT aportó un total de 162 trabajos. Tras revisarlos, se hallaron 20 estudios específicos para CR (no incluidos en NCT). Por tanto, el total de ensayos clínicos específicos sobre el CR actualmente en marcha, según los 2 registros institucionales consultados, es de 216. De estos, 6 (3%) son españoles (4 en NCT y 2 EUDRACT) (tabla 2).

En lo que se refiere a la materia principal del estudio, el 61% de los ensayos eran fundamentalmente oncológicos (131 estudios), el 30% eran quirúrgicos (66 estudios), el 6% (13 estudios) estaban referidos a métodos diagnósticos o de estudio de extensión y el resto, referidos a otras materias, como 4 trabajos sobre calidad de vida (ensayo QoLiRECT [NCT01477229]; NCT00712751; NCT00648635; NCT01216189) o 2 referidos a anatomía patológica (ensayo TRaMA [NCT01887509]; NCT01097265)<sup>6</sup>.

**Tabla 2 – Ensayos clínicos españoles registrados en NCT y EUDRACT**

NCT01766661	Prospective multicenter randomized controlled trial on two-stage turnbull-cutait coloanal anastomosis for rectal cancer	Bellvitge
NCT01722565	Prospective study of the use of a mesh to prevent parastomal hernia after laparoscopic abdominoperineal resection	Parc Taulí
NCT01308190	chemoradiotherapy and transanal endoscopic microsurgery versus total mesorectal excision in t2-t3s n0, m0 rectal cancer	Parc Taulí
NCT00557713	XELOX + bevacizumab followed by capecitabine + bevacizumab + radiotherapy as neoadjuvant treatment of locally advanced rectal adenocarcinoma	Barcelona ACIO
EUDRACT: 2014-000518-76	Tratamiento del síndrome de resección anterior baja mediante neuromodulación del tibial posterior	Valle Hebrón
EUDRACT 2006-000081-36	Ensayo en fase I-II para evaluar la administración de radioterapia concomitante prequirúrgica y quimioterapia con satraplatin más capecitabina en el tratamiento del adenocarcinoma rectal localmente avanzado	
ACIO: Asociación Catalana de Investigación Oncológica.		



**Figura 1 – Distribución de los estudios experimentales según sus objetivos y porcentaje de estudios catalogados como «quirúrgicos», en las diferentes fases.**

La mayoría de los estudios revisados (179 ensayos, 83%) eran experimentales y un 14% (30 ensayos) eran observacionales. En 7 registros no figuraba el tipo del ensayo. Hubo 28 estudios en fase I, 79 en fase II, 40 en fase III y 6 ensayos en fase IV, si bien 17 estudios estaban registrados metodológicamente en 2 fases (13 eran considerados como fase I/II y 4 como fase II/III). Analizamos también el porcentaje de trabajos que podían ser catalogados como «quirúrgicos» según las diferentes fases (fig. 1).

#### Ensayos en fase I (fig. 2A)

Estos ensayos abarcan los primeros test en humanos y aportan datos sobre dosificación y efectos adversos<sup>8</sup>. Una gran parte de los ensayos clínicos fase I, o bien estudian nuevos esquemas terapéuticos o bien nuevos fármacos, generalmente relacionados con la neoadyuvancia. También hay trabajos relacionados con la mejora en el tratamiento de radioterapia (RT). El contenido y códigos de algunos de los estudios en fase I se detalla en la tabla 3.

#### Ensayos en fase II (fig. 2B)

Estos ensayos, que deben tener grupo control y asignación aleatorizada, pretenden establecer la relación dosis/respuesta, medir la eficacia y ampliar datos sobre la seguridad del fármaco<sup>8</sup>. Una gran mayoría de los estudios en fase II (47 de 79 ensayos) tienen como objetivos principales o secundarios la valoración de la respuesta a diferentes esquemas de neoadyuvancia, bien sea desde el punto de vista patológico, bien clínico, bien radiológico. Esta respuesta se valora tras el ensayo con nuevos fármacos o esquemas terapéuticos en un total de 37 estudios. El contenido y códigos de algunos de los estudios en fase II se detalla también en la tabla 3.

#### Ensayos en fase III (fig. 2C)

Estos estudios son la evaluación terapéutica completa. Se deben reproducir las condiciones de uso habituales, y requieren una muestra más amplia y representativa. Deben ser controlados y con asignación aleatorizada<sup>8</sup>. De los 40 ensayos clínicos en fase III, 32 tienen como objetivo principal

la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad o las tasas de recurrencia local. Partiendo de esta base, podríamos catalogar los diferentes ensayos fase III en 3 grupos: neoadyuvancia (18 estudios), adyuvancia (5 estudios) y quirúrgicos (19 estudios) si bien algunos ensayos estarán incluidos en varias categorías. Algunos trabajos combinan la neoadyuvancia con técnicas quirúrgicas como la microcirugía endoscópica transanal (TEM) (estudio español TAU-TEM del grupo de Parc Taulí, Sabadell) o la comparan con técnicas quirúrgicas más radicales, como la linfadenectomía. También se estudian modalidades optimizadas de aplicación de la RT (RT de intensidad modulada [IMRT], boost...), la efectividad del ciclo corto de RT preoperatoria, el tiempo entre neoadyuvancia y cirugía, la omisión de la RT en el tratamiento preoperatorio y la utilidad de nuevos esquemas, como la quimioterapia (QT) de inducción o la QT de consolidación. Con respecto a la adyuvancia, se están estudiando, entre otros, la utilidad de la QT postoperatoria en pacientes previamente tratados con QRT y cirugía.

Los 19 estudios «quirúrgicos» actualmente en marcha se focalizan en laparoscopia, robótica, tratamiento local del CR, reconstrucción del suelo pélvico tras AAP optimizada, linfadenectomía y reservorios colónicos, entre otros, como el TME endoscópico posterior, la colocación de drenajes pélvicos, microdiálisis, uso de somatulina o vaccum endoanal (tabla 3).

#### Ensayos en fase IV (fig. 2D)

Estos ensayos están diseñados para valorar la seguridad y efectividad a largo plazo del producto ya comercializado<sup>8</sup>. Hay 6 estudios registrados en fase IV. De ellos, 4 están relacionados con la cirugía. Destacamos un estudio español, también de Parc Taulí en el que se investiga el uso de mallas pericostomía, de forma profiláctica tras AAP.

#### Ensayos experimentales sin fase atribuida (tabla 4)

Dentro de este tipo de ensayos experimentales, hay 22 que investigan sobre técnicas quirúrgicas y 19 relacionados con aspectos más variados. Entre los primeros, destacamos el TURNBULL-BCN, estudio español del Hospital de Bellvitge, que investiga la anastomosis colanal en 2 tiempos de Turnbull-Cutait (NCT01766661). Hay también 6 estudios relacionados con el postoperatorio inmediato o con los resultados funcionales tras RAB, entre los que destaca el trabajo del grupo de Valle de Hebrón sobre neuroestimulación en el síndrome de resección anterior baja (EUDRACT 2014-000518-76). Hay 6 trabajos oncológicos que analizan el tratamiento no operatorio o temas relacionados con la neoadyuvancia (resultados oncológicos u optimización de la aplicación de RT), entre otros (tabla 4).

#### Encuesta de la Asociación Española de Coloproctología

La respuesta a la encuesta realizada a través de la AECP fue muy escasa. Respondieron 16 grupos (tabla 5) que aportaron un total de 25 ensayos clínicos, 3 de ellos incluidos ya en NCT y otro en EUDRACT. Los contenidos de la encuesta, excluyendo los ensayos ya registrados en NCT o EUDRACT, se exponen en la tabla 6.

**Tabla 3 – Contenido de los estudios en fases I, II y III**

Fase I	28	
<b>Nuevos fármacos/esquemas neoadyuvancia<sup>a</sup></b>	20	<b>Código del estudio</b>
Modufolin/pametrexed,		NCT01397305
Sorafenib		NCT01376453
Ganetespib		NCT01554969
Rapamycin		NCT00409994
Satraplatin <sup>b</sup>		EUCTR2006-000081-36-ES
<b>Radioterapia</b>	5	<b>Código del estudio</b>
IMRT	2	NCT01395667; NCT00392470
RIO	1	NCT00910494
Ion Carbon RT Estudio PANDORA	1	NCT01528683
Mejora respuesta (ác. valproico) V-shoRT-R3	1	NCT01898104
<b>Otros<sup>a</sup></b>	5	<b>Código del estudio</b>
Biomarcadores	2	NCT01972373; NCT01781403
HIFU	1	NCT01097239
<b>Fase II</b>	79	
<b>Valoración de la respuesta a neoadyuvancia<sup>a</sup></b>	47	<b>Código del estudio</b>
Solo QT: Estudios BACCHUS y FOWARC		NCT01650428; NCT01211210
QT inducción o consolidación: COPERNICUS		NCT01263171
Valoración cCR: PET/RMN	3	NCT00254683; NCT01525056; NCT00574353
<b>Fase III</b>	40	
<b>Neoadyuvancia</b>	18	<b>Código del estudio</b>
TEM/linfadenectomía	3	NCT01308190 <sup>b</sup> ; NCT00738790; NCT00154752
RT (IMRT, boost; hiperfraccionamiento...)	4	NCT01064999; NCT01224392; NCT01653301; NCT01814969
Ciclo corto (vs. QRT)	4 (2)	NCT00738790; NCT00833131 (NCT00597311; NCT01459328)
Tiempo de neoadyuvancia-cirugía: Estudio GRECCAR6	1	NCT01648894
QT SOLA vs. QRT	2	NCT01515787; NCT01211210
Inducción/consolidación: RAPIDO Y POLISH TRIAL	4	NCT01558921; NCT02031939; NCT00833131; NCT01804790
<b>Adyuvancia</b>	5	<b>Código del estudio</b>
Adyuvancia vs. observación	1	NCT0194197
Nuevos esquemas	2	NCT00189657; NCT00749450
Nuevos fármacos	2	NCT01830621; NCT00497107
<b>Cirugía</b>	19	<b>Código del estudio</b>
Laparoscopia/robótica	6	NCT00726622; NCT00601549; NCT01130233; NCT00007930; NCT01423214; NCT01899547
TEM/Tt <sup>o</sup> local	2	NCT01308190 <sup>b</sup> ; NCT00738790
Reconstrucción del suelo pélvico (AAP): Ensayos BIOPEX y NEAPE	2	NCT01347697; NCT01927497
Linfadenectomía	2	NCT00190541; NCT00154752
TME endoscópico post	1	NCT00531297
Pouch	1	NCT00238381
Otros	5	NCT01269567; NCT01999634; NCT01786694; NCT01372007; NCT00773981

AAP: amputación abdominoperineal; cCR: respuesta clínica completa; HIFU: ultrasonido focalizado de alta intensidad; IMRT: radioterapia de intensidad modulada; PET: tomografía de emisión de positrones; QRT: quimiorradioterapia; QT: quimioterapia; RIO: radioterapia intraoperatoria; RMN: resonancia magnética nuclear; RT: radioterapia; TEM: microcirugía endoscópica transanal; Tt<sup>o</sup>: Tratamiento.

<sup>a</sup> Entre otros estudios.

<sup>b</sup> Estudio español.

## Discusión

La revisión de la investigación actual sobre cualquier entidad clínica puede aportar datos muy heterogéneos que limiten su utilidad. En el caso concreto del CR, la inclusión de ensayos que analizan el CCR en general añadía un plus inasumible de distorsión a una información ya de por sí heterogénea y variada, por lo que estos fueron excluidos de nuestro análisis.

No es sorprendente que la mayoría de los ensayos sean fundamentalmente oncológicos (61%), ya que en el momento actual, la QT y la RT desempeñan un papel fundamental en el

esquema terapéutico del CR. Sin embargo, es de resaltar que un número no desdeñable de trabajos (30%) son catalogados como quirúrgicos, cifra que desciende al 13%, si nos referimos a los ensayos clínicos referidos al CCR en general. Este dato constata una mayor implicación de los cirujanos en el tratamiento del CR frente al CCR en general. Por otra parte, no deja de ser paradójico que un elevado porcentaje de los estudios experimentales en fase III o IV, puedan ser considerados como «quirúrgicos» (49% de los estudios en fase III y 66% de los de fase IV). Una explicación posible es la discrepancia existente entre Medicina y Cirugía, en lo que se refiere a la calidad de la evidencia científica requerida<sup>1</sup>.

**Tabla 4 – Contenido de los ensayos clínicos experimentales sin fase atribuida**

Técnica quirúrgica	22
AAP; APPEAR; Hartmann vs. AAP interesfinteriana; preservación esfinteriana	5
Ileostomía (técnica, tiempo de cierre)	5
Anastomosis (Turnbull-Curtaít-Bellvitge <sup>a</sup> ; dispositivos; Pouch; evaluación)	7
TEM (sutura vs. no)	1
TME transanal	1
Robótica/laparoscopia	2
Metastasectomía	1
Otros	19
Postoperatorio/morbilidad (SRAB; biofeedback; disfunción sexual; acupuntura; rehabilitación...)	6
Diagnóstico/E.E./Valoración cCR	3
Watch and wait	1
Oncología (neoadyuvancia; boost)	5
Otros	6

APPEAR: Anterior Perineal PlanE for Ultra-low Anterior Resection; SRAB: síndrome de resección anterior baja; TME: resección total del mesorrecto.

<sup>a</sup> Ensayo español.

En cualquier caso, la investigación actual sobre CR es un tema complejo, multifactorial y muy heterogéneo. Los intentos de mejorar los resultados oncológicos han dado lugar a una gran diversidad de esquemas terapéuticos (tabla 7) que hacen difícil poder catalogar los estudios adecuadamente. El análisis de los ensayos clínicos actualmente en marcha nos permite afirmar, de forma general, que existen actualmente 3 grandes líneas de investigación: la mejora de la reseccabilidad del CR localmente avanzado, esencialmente ante respuestas insuficientes al tratamiento preoperatorio; el control de la

**Tabla 5 – Grupos de investigación y hospitales que respondieron a la encuesta AACP**

## Hospitales incluidos en la encuesta AACP

- Hospital Valle de Hebrón (Barcelona)
- Hospital de Bellvitge (Barcelona)
- Corporación Parc Taulí (Sabadell)
- Hospital La Fe (Valencia)
- Hospital Arnau de Vilanova (Valencia)
- Hospital de Torrevieja (Alicante)
- Hospital U. La Paz (Madrid)
- Clínica Santa Elena/Clínico San Carlos (Madrid)
- Complejo Hospitalario de Ourense
- Hospital U. Virgen del Rocío (Sevilla)
- Hospital U. Virgen de las Nieves (Granada)
- Hospital SAS de Jerez
- Hospital San Juan de Dios (Sevilla)
- Hospital U. de Álava (Vitoria)
- Hospital Obispo Polanco (Teruel)
- Complejo Hospitalario Torrecárdenas (Almería)

enfermedad a distancia y una gran variedad de técnicas y abordajes quirúrgicos.

El grueso de los estudios fase I en CR se fundamenta en la neoadyuvancia. Nuevos fármacos son estudiados tanto para aumentar la efectividad de la misma como por su efecto radiosensibilizante. Se trata de los típicos estudios en fase I, en los que se determina la máxima dosis tolerada y se establece el esquema adecuado para pasar a los estudios en fase II. Si el objetivo es la radiosensibilización, suele utilizarse una dosis fija de RT y se escala la dosis del nuevo fármaco. Entre los fármacos estudiados destacan los antiangiogénicos, como E7820 (oral, que se utiliza como segunda línea en el CR localmente avanzado) o sorafenib (aceptado para el tratamiento del cáncer renal) y fármacos inmunosupresores como rapamicina. También se estudia aumentar la efectividad de fármacos ya aceptados, como irinotecan, utilizando dosis más

**Tabla 6 – Encuesta AACP: Contenidos**

		Hospital
Neoadyuvancia	8	
Selectiva	1	La Paz, Fundación Jimenez Díaz (Madrid)
Grado de regresión; cCR; valor pronóstico; W&W	5	C. San Carlos; Sta. Elena (Madrid)
Respuesta: factores moleculares y metabólicos	2	V. de Las Nieves (Granada)
Estudio Extensión	2	Hospital
Evaluación de la fascia mesorrectal por ERUS vs. RMN	1	La Fe (Valencia)
Clasificación de Wong; ERUSy RMN	1	La Fe (Valencia)
Técnicas quirúrgicas	8	Hospital
Tratamiento local	1	Hospital de Ourense
AAP: prono vs. supino; extendida	3	La Fe (Valencia); Torrecárdenas (Almería)
Prostatectomía parcial en T4	1	La Fe (Valencia)
Reconstrucción del tránsito tras TME	1	Valle de Hebrón (Barcelona)
Exanteración pélvica	1	Hospital de Ourense
Postoperatorio/Función esfinteriana	4	Hospital
Eventración perineal	1	Hospital de Ourense
Función anorrectal	2	C. San Carlos; Sta. Elena (Madrid)

AAP: amputación abdominoperineal; cCR: respuesta clínica completa; ERUS: ecografía endorrectal; RMN: resonancia magnética nuclear; TME: resección total del mesorrecto; W&W: Watch and Wait.

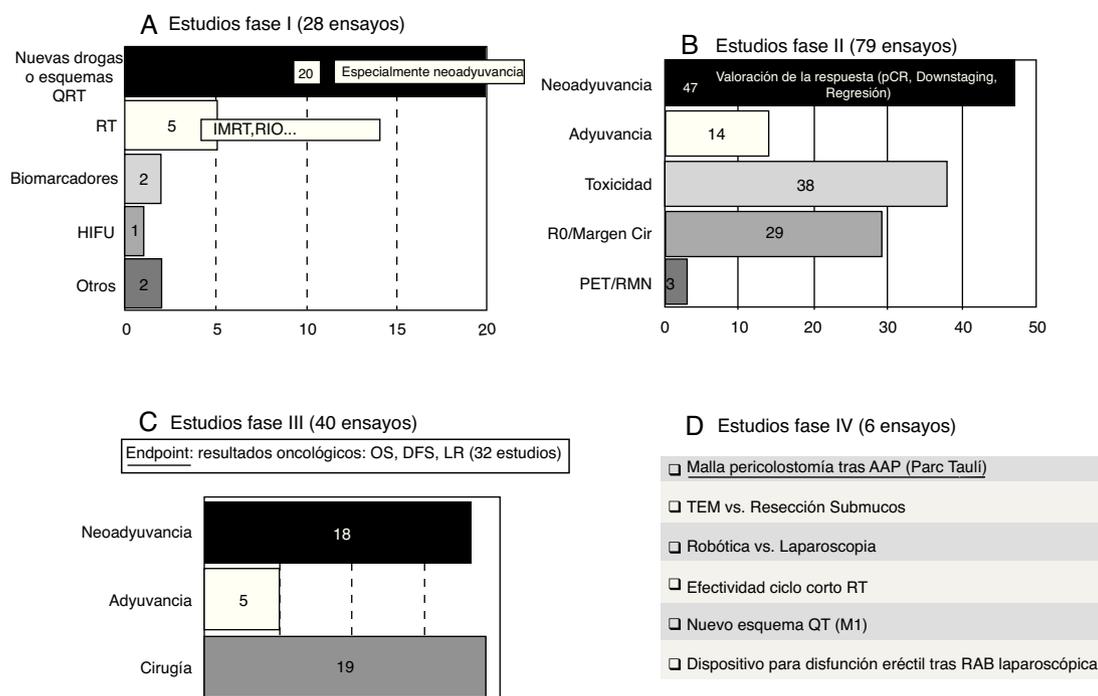


Figura 2 - Contenido de los ensayos experimentales fases I, II, III y IV.

elevadas de forma selectiva en pacientes con un genotipo determinado. Igualmente, varios estudios en fase I investigan la posibilidad de optimizar la RT, entre otros, con aplicación de IMRT (tabla 3).

En lo que se refiere a estudios en fase II, una gran mayoría tienen como objetivo la valoración de la respuesta a la neoadyuvancia. En algunos se investiga sobre la posibilidad de utilizar solo QT en el tratamiento preoperatorio de tumores clínicamente CRM-, omitiendo la RT y evitando así sus efectos adversos<sup>9,10</sup>. Esto ha sido apuntado ya por 2 estudios preliminares del Sloan-Kettering Center (MSKC) presentados en 2010 en los que se obtiene una respuesta patológica completa (pCR) del 26 y 35% tras neoadyuvancia con FOLFOX y FOLFOX más bevacizumab respectivamente, en ambos casos sin RT<sup>11-13</sup>. De hecho, ya hay estudios que ponen en duda el valor de la RT (e incluso la QRT) en tumores T3N0/N+ o T2N+ en los que la RMN predice un CRM- (> 2 mm), como el estudio MERCURY<sup>14</sup> o un estudio español, del grupo del

Hospital La Fe de Valencia, publicado en 2011<sup>15</sup>. Actualmente, esta cuestión está siendo investigada: ensayo BACCHUS, fase II, del London University College, que analiza FOLFOX o FOLFOXIRI + bevacizumab y FOWARC estudio chino, fase II/III, que utiliza FOLFOX6 con y sin RT.

También varios estudios fase II y III están ensayando diferentes esquemas de tratamiento preoperatorio para el CR, como las terapias de inducción y consolidación. Con la QT de inducción (QT previa a la administración de QRT), se pretende atacar de forma más eficiente la diseminación a distancia del CR. La QT de inducción presenta como ventajas un inicio muy precoz, mejores tasas de finalización del tratamiento, la posibilidad de «downstaging» y una disminución de las tasas de micrometástasis. Entre las desventajas figuran el retraso en la resección quirúrgica y la posible disminución del efecto de la RT al seleccionar clones de células tumorales<sup>9,10</sup>. La QT de inducción ha sido estudiada en un ensayo fase II español, publicado en 2010, que obtuvo similares resultados oncológicos que el grupo control, pero menos toxicidad y más tasa de finalización del ciclo completo<sup>16</sup>. Hay varios trabajos en marcha que analizan la QT de inducción, como el COPERNICUS, el GRECCAR-4 y el europeo EUDRACT 2011-003340-45, todos ellos fase II (tabla 3).

Con la QT de consolidación se trata de «llenar» el intervalo entre QRT y cirugía añadiendo otro régimen de QT<sup>10</sup>. Trabajos del grupo de Habr-Gama obtienen más respuesta si se alarga la QT tras la QRT preoperatoria, informando de una respuesta completa total (cCR + pCR) del 65%<sup>17</sup>. Hay algunos estudios en marcha que analizan la QT de consolidación. Uno de ellos es el POLISH, fase III, que ensaya el ciclo corto de RT + QT de consolidación frente al grupo control (QRT ciclo largo). Otro es el RAPIDO trial, también fase III, coordinado por la Universidad de Groningen y de diseño similar. Hay 3 ensayos clínicos

Tabla 7 - Esquemas de tratamiento actuales para el cáncer de recto

1. Cirugía sola-adyuvancia
2. Ciclo corto-cirugía inmediata-adyuvancia
3. QRT-cirugía diferida-adyuvancia
4. Ciclo corto-cirugía diferida-adyuvancia
5. QT inducción-QRT-cirugía diferida-adyuvancia
6. QT inducción-ciclo corto-cirugía inmediata-adyuvancia
7. QRT-QT consolidación-cirugía-adyuvancia
8. QT solo (inducción)-cirugía-adyuvancia
9. QRT-cirugía diferida-observación

actualmente en marcha que analizan de forma combinada las terapias de inducción y consolidación, uno de ellos del grupo del MSKC de Nueva York (NCT02008656).

En lo que se refiere a la adyuvancia postoperatoria, no hay evidencia que demuestre que la QT adyuvante es igual de eficaz en el colon que en el recto, y menos aún si se trata de tumores radiados previamente, sin embargo, suele asumirse que es así<sup>9,10</sup>. En este sentido, hay en marcha un ensayo brasileño, fase III, que estudia la posibilidad de omitir QT postoperatoria en algunos pacientes tratados con QRT preoperatoria y cirugía.

Se está trabajando también en la optimización e intensificación del tratamiento del CR con RT, concretamente añadiendo un boost concomitante (7,5-15 Gy adicionales en la última semana de tratamiento) o mediante la IMRT, entre otros. El boost se analiza en 2 ensayos belgas: RECTAL-BOOST y RECTUM-SIB. La terapia IMRT permite una mayor precisión en la aplicación de RT, facilitando el incremento progresivo de la dosis, sin aumentar la tasa de efectos adversos<sup>10</sup> y está siendo evaluada en varios estudios, todos ellos radicados en Asia<sup>10,18</sup>.

En lo que se refiere a estudios quirúrgicos, hay 3 RCT en marcha que comparan cirugía robótica frente a cirugía laparoscópica en el CR: el ROLARR, coordinado por la Universidad de California, el COLRAR, coreano y el RLOAPR, de Shangai. También hay ensayos que analizan temas relacionados con los estomas. El cierre precoz de ileostomías de protección es objeto de 2 ensayos clínicos europeos, uno danés, el EASY, y otro radicado en Odense. Destacamos el trabajo español fase IV, del grupo de Parc Taulí, en el que se analiza de forma prospectiva el uso de mallas como prevención de la hernia paraestomal tras AAP laparoscópica. Otros ensayos están analizando la AAP cilíndrica, como el RCT multicéntrico coordinado por el grupo del Hospital La Fe de Valencia (litotomía vs. prono-navaja), pendiente de su registro en NCT. La reconstrucción del suelo pélvico tras AAP es objeto de 3 trabajos: NEAPE y BIOPEX, ambos fase III y el PRESSUR. Se analizan también técnicas relacionadas con las anastomosis bajas. La anastomosis coloanal en 2 etapas de Turnbull-Cutait es estudiada por el ensayo español TURNBULL-BCN multicéntrico coordinado por el grupo de Bellvitge (Barcelona) y por el francés CASCADOR. Otros trabajos comparan los resultados de diferentes tipos de anastomosis (reservorios colónicos o la anastomosis lateroterminal), como el estudio alemán SAVE. Con respecto al tratamiento local, destaca el TAU-TEM, también del grupo de Parc Taulí, RCT que compara neoadyuvancia + TEM frente a TME en tumores T2-3s, N0 M0; el holandés CARTS, no aleatorizado, que analiza TEM tras neoadyuvancia y un trabajo canadiense en el que se aleatorizan pacientes, tratados mediante TEM, con o sin sutura del defecto parietal.

En conclusión, según los registros institucionales de ensayos clínicos consultados, hay actualmente en marcha 216 estudios referidos, de forma específica, al CR. De ellos, la gran mayoría son experimentales y 2/3 fundamentalmente oncológicos. Casi 1/3 de los ensayos clínicos en marcha pueden ser catalogados como quirúrgicos. Las líneas de investigación se centran en la mejora del tratamiento preoperatorio, bien sea con el ensayo de nuevos fármacos, omitiendo la RT y sus efectos adversos en casos determinados, o aplicando nuevos esquemas de QT, generalmente de

inducción o consolidación. También se está investigando el modo de optimizar la aplicación de RT en el tratamiento del CR. Una gran parte de los ensayos clínicos relacionados con la cirugía estudian aspectos relacionados con robótica, laparoscopia, cierre y confección de estomas, anastomosis bajas, AAP cilíndrica y tratamiento local.

## Conflicto de intereses

No hay conflictos de intereses por parte de ninguno de los autores.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mathis KL, Nelson H. Randomized controlled trials in surgical oncology: Where do we stand? *Surg Clin N Am*. 2012;21:449-66.
2. Howes N, Chagla L, Thorpe M, McCulloch P. Surgical practice is evidence based. *Br J Surg*. 1997;84:1220-3.
3. McCulloch P, Taylor I, Sasako M, Lovett B, Griffin D. Randomized trials in surgery: Problems and possible solutions. *BMJ*. 2002;324:1448-51.
4. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery - the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*. 1982;69:613-6.
5. Zerey M, Hawver LM, Awad Z, Stefanidis D, Richardson W, Fanelli RD. SAGES evidence-based guidelines for the laparoscopic resection of curable colon and rectal cancer. *Surg Endosc*. 2013;27:1-10.
6. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda, USA: U.S. National Institutes of Health; c2001-2014 [consultado 15 Abr 2014]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
7. EU Clinical Trials Register [Internet]. London: European Medicines Agency; c1995-2014 [consultado 15 Abr 2014]. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>
8. Martínez Ros MT. Estudios experimentales. El ensayo clínico aleatorio. En: Soria Aledo V, editor. Metodología de la investigación y práctica clínica basada en la evidencia. Murcia: Quaderna Editorial; 2013. p. 59-66.
9. Glynne-Jones R, Harrison M, Hugues R. Challenges in the neoadjuvant treatment of rectal cancer: Balancing the risk of recurrence and quality of life. *Cancer Radiother*. 2013;17:675-85.
10. Glynne-Jones R, Kronfli M. Locally advanced rectal cancer. A comparison of management strategies. *Drugs*. 2011;71:1153-77.
11. Schrag MR, Weiser KA, Goodman KA. Neoadjuvant FOLFOX-bevacizumab, without radiation, for locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(15 Suppl):3511.
12. Schrag D, Weiser MR, Goodman KA. Neoadjuvant FOLFOX-bevacizumab, without radiation for locally advanced rectal cancer [abstract no. 434]. *Gastrointestinal Cancers Symposium. Cancers of the Colon and Rectum Proceedings*; 2010; San Francisco (CA); 2010. pp. 166.
13. Cercek A, Weiser MR, Goodman KA. Complete pathological response in the primary of rectal or colon cancer treated with FOLFOX without radiation [abstract no 3649]. *J Clin Oncol*. 2010;(28 Suppl). 15.
14. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: A prospective, multicenter, European study that recruited consecutive patients with rectal cancer. *Ann Surg*. 2011;253:711-9.

15. Frasson M, Garcia-Granero E, Roda D. Preoperative chemoradiation may not always be needed for patients with T3 and T2N+ rectal cancer. *Cancer*. 2011;117:3118-25.
16. Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J. Phase II, 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.
17. Habr-Gama A, Perez RO, Sabbaga J, Nadalin W, São Julião GP, Gama-Rodrigues J. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: Results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:1927-34.
18. Krishnan S, Janjan NA, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Wolff RA, Das P, et al. Phase II study of capecitabine (Xeloda) and concomitant boost radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66:762-71.