

# Cáncer de colon y recto: Terapia adyuvante

Mauricio Lema Medina

*11.02.2013*

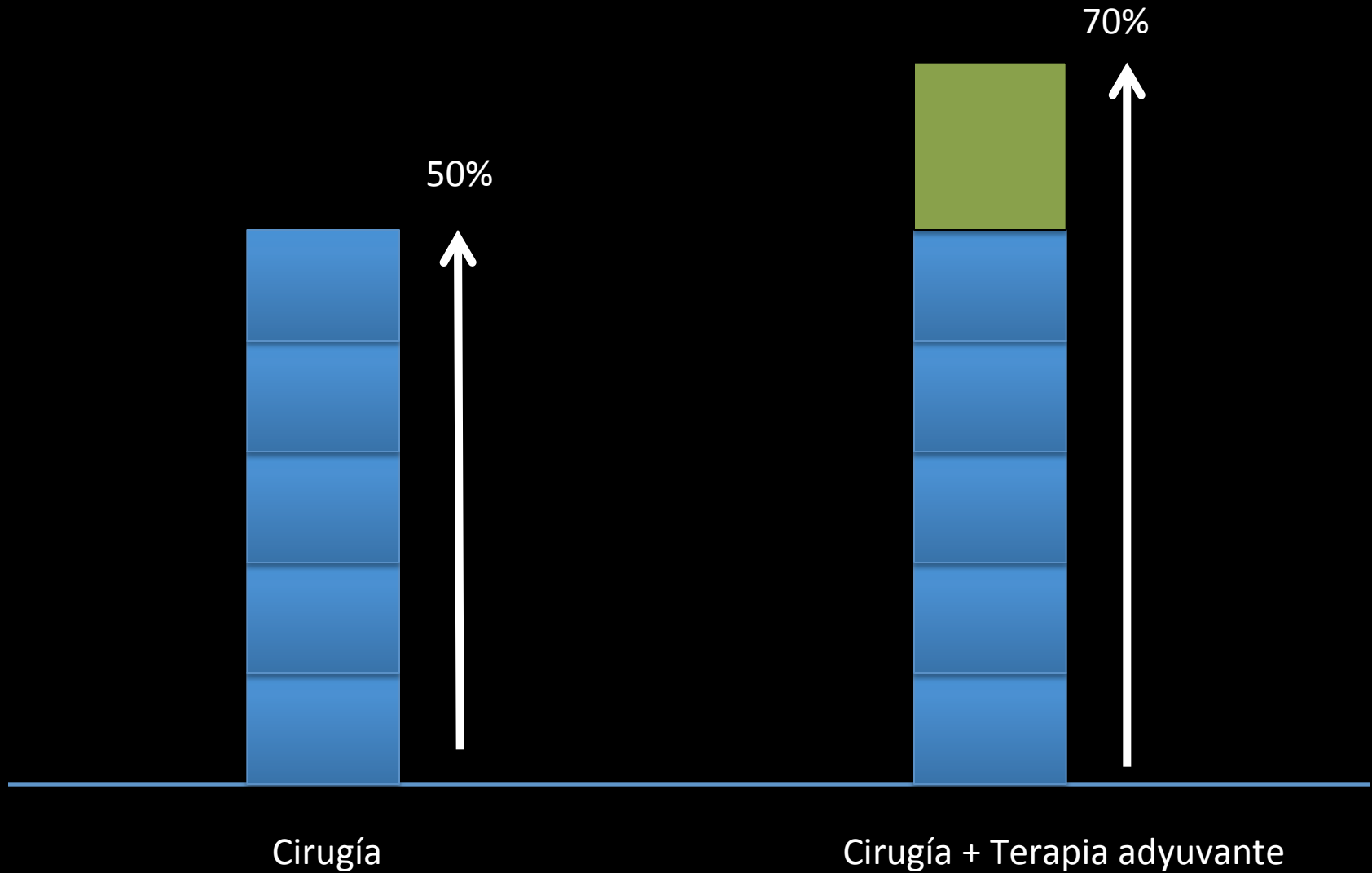
# Adyuvancia

Tratamiento complementario con quimioterapia o radioterapia (o ambas) que se realiza **después** de una cirugía con intención **CURATIVA**

# Neoadyuvancia

Tratamiento complementario con quimioterapia o radioterapia (o ambas) que se realiza **antes** de una cirugía con intención **CURATIVA**

# Ejemplo: Cáncer de colon/recto estadio III (Curación)

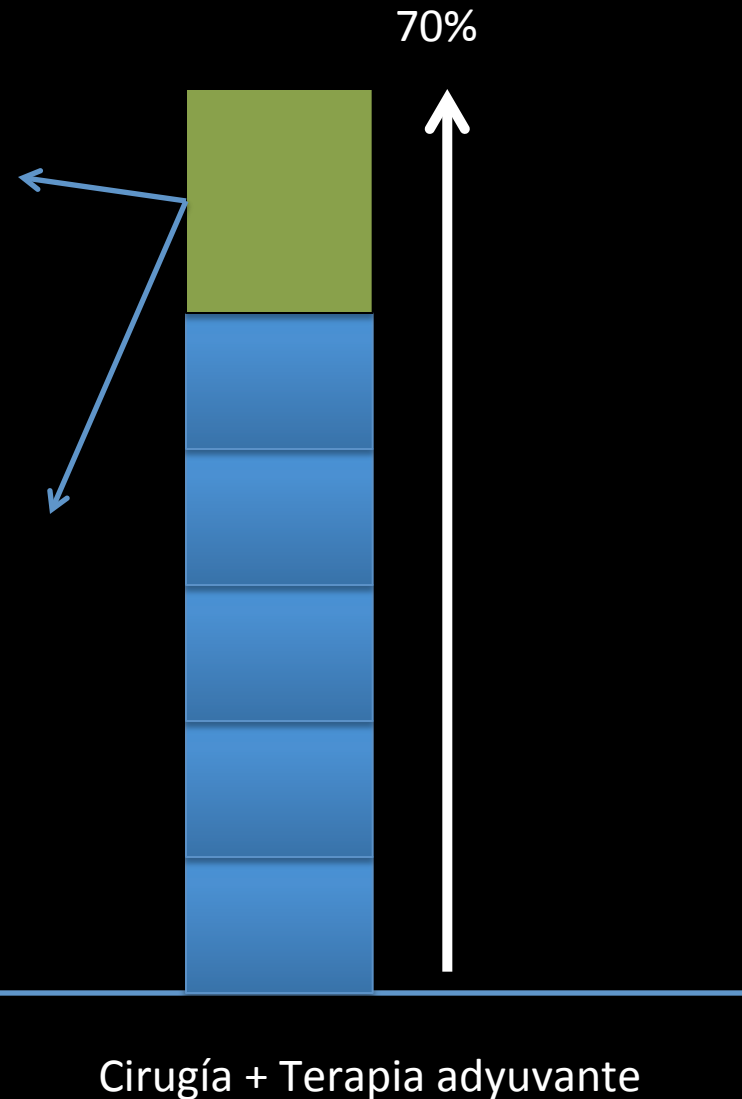


## Ejemplo: Cáncer de colon/recto estadio III (Curación)

Células tumorales viables que quedaron **a pesar de la cirugía:**

En el lecho quirúrgico  
Fuera del lecho quirúrgico (micrometástasis)

Y que **responden** a la terapia adyuvante...



# Adjuvant Online - Colon

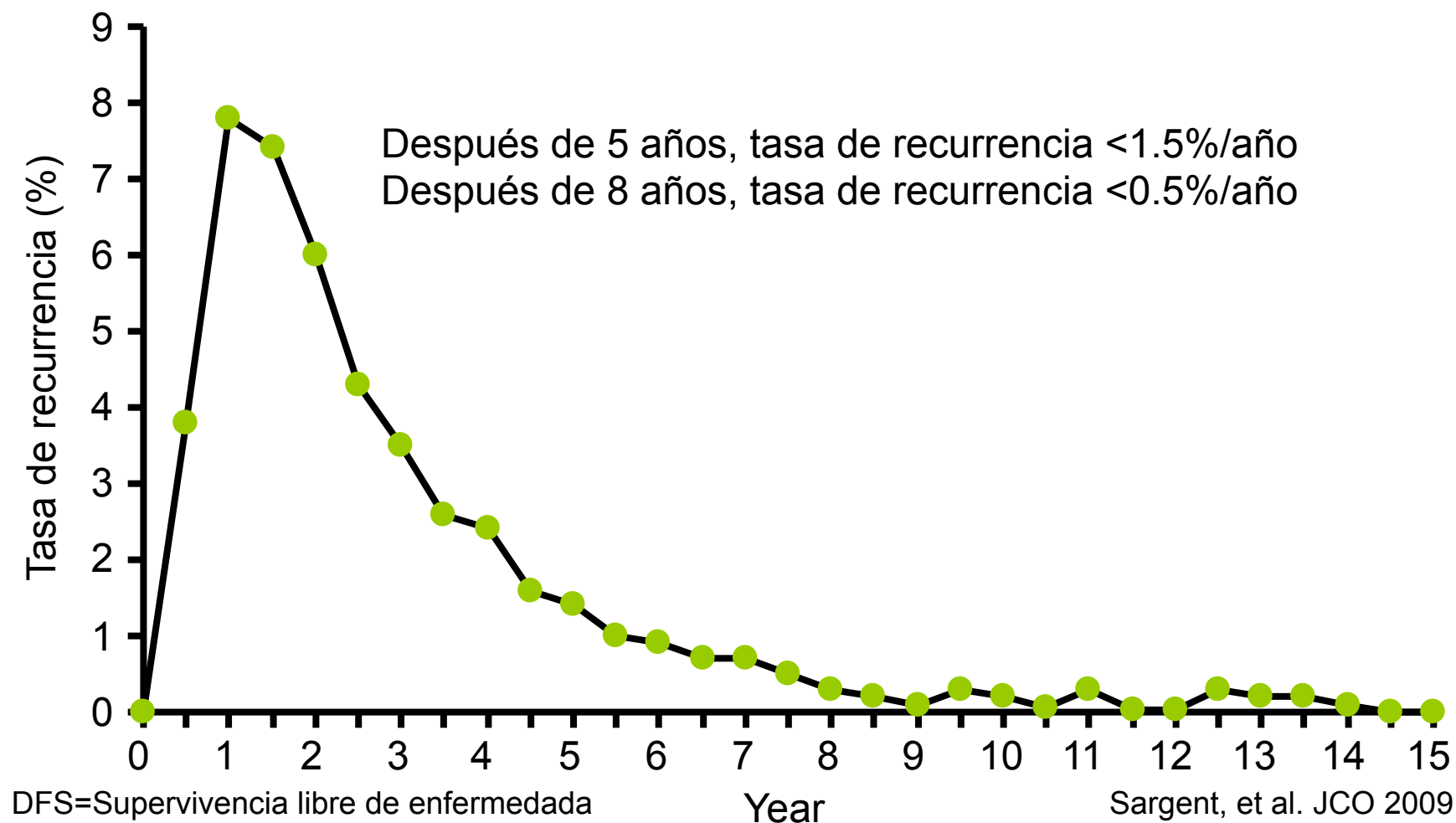
TNM			Mortalidad por cáncer a 5 años (%)		
T	N	M	Sin QT	FU	Oxaliplatino
1	0	0	3		
2	0	0	6		
3	0	0	10	8,2	7,6
4	0	0	19	15,7	14,7
1	1	0	12,9	8,2	5,9
2	1	0	18,9	12,1	8,6
3	1	0	31,9	20,9	17,8
4	1	0	42,8	28,8	24,6
1	2	0	25	16,1	13,7
2	2	0	26	22,7	20,2
3	2	0	52	35,6	30,7
4	2	0	70	50,7	44,4
1	3	0	44	29,5	25,3
2	3	0	60	42,8	37,2
3	3	0	80	60,5	53,6
4	3	0	93,6	78,5	71,5

### Supervivencia a 5 años de cáncer colo-rectal de acuerdo con el TNM7

Estadío	% de pacientes	Supervivencia a 5 años
I	23.9	96%
IIA	23.8	90%
IIB	2.4	84%
IIC	2.1	87%
IIIA	3.8	89%
IIIB	16.1	72%
IIIC	5.9	36%
IVA	14.5	15%
IVB	2.9	10%

N=2229; 1990-2006

# Tasa de recurrencia por tiempo en cáncer de colon estadios II y III



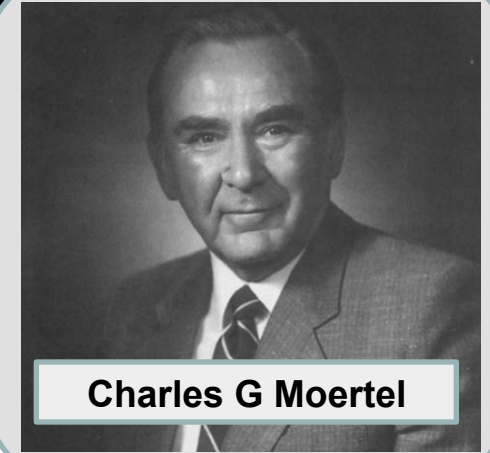


# Charles G. Moertel

## Fluoruracilo en Colon

### Bio-Summary

- 17.10.1927, Milwaukee, WI
- 27.06.1994, Rochester, MN (Enf. Hodgkin)
- Inicia Medicina Interna – Mayo Clinic – 1954
- Director del Mayo CCC – 1975-1986
- Fundador del NCCTG
- Presidente del ASCO

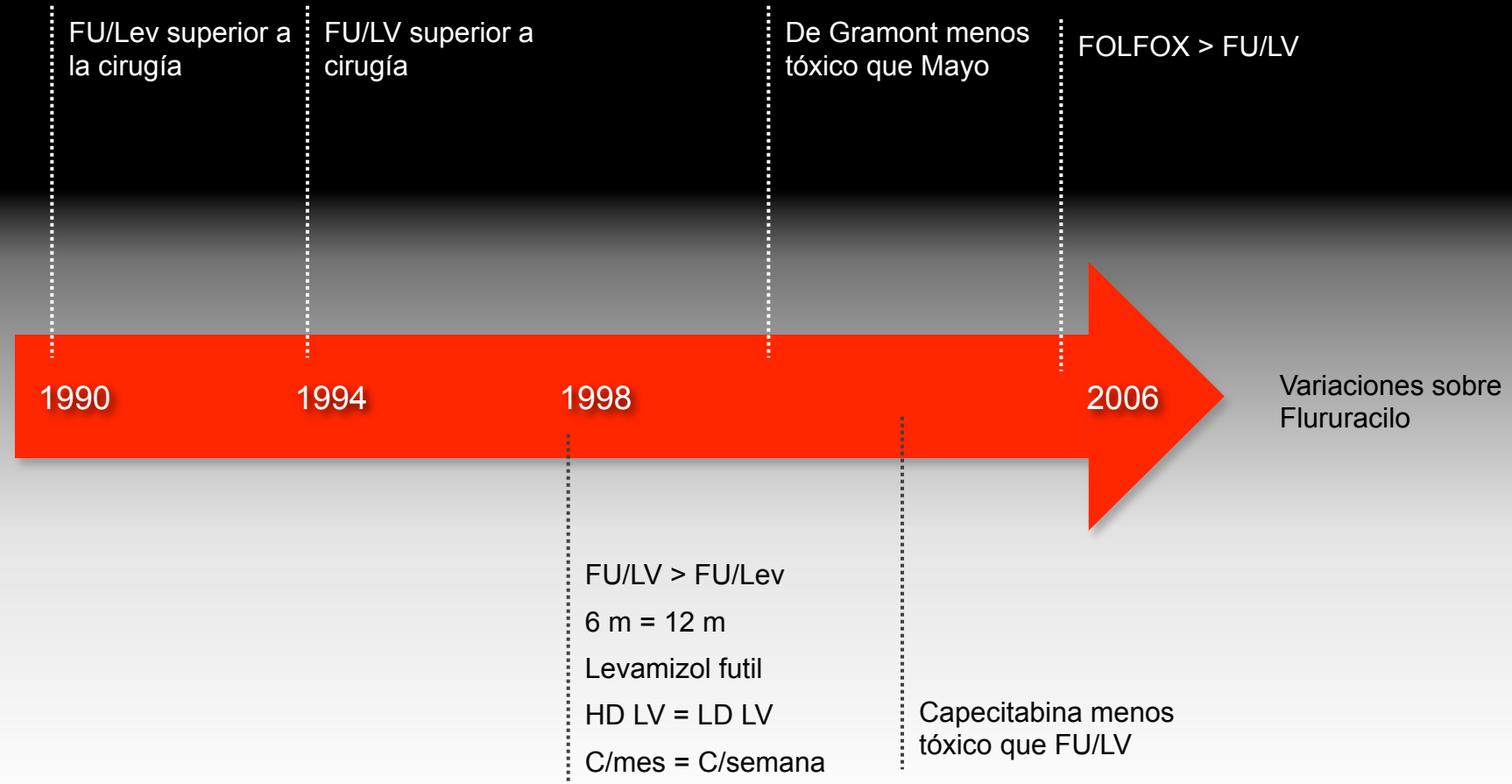


### Contributions

- Fluoruracilo + Levamisole adyuvante en cáncer de colon
- Radioterapia en cáncer de recto
- Historia natural de los tumores carcinoides
- Historia natural de los carcinomas de los islotes de Langerhans
- Altos estándares en investigación clínica

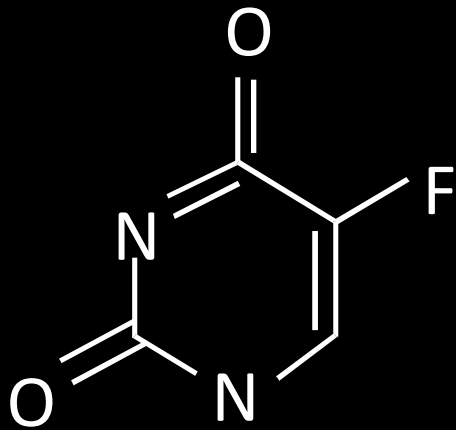
# Timeline – Terapia adyuvante en cáncer de colon

## Fluoropirimidinas & Oxaliplatino



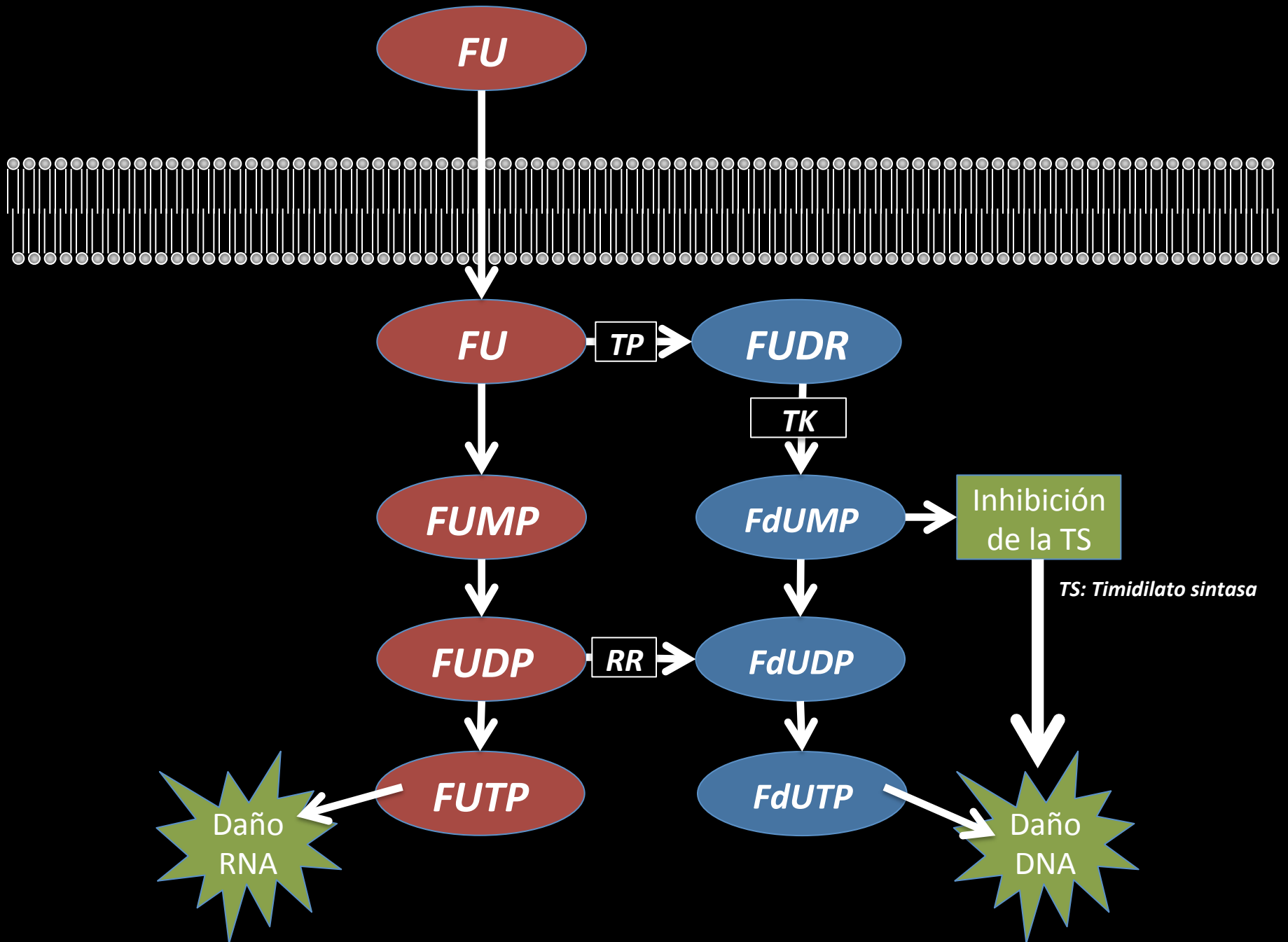
# 5-FU

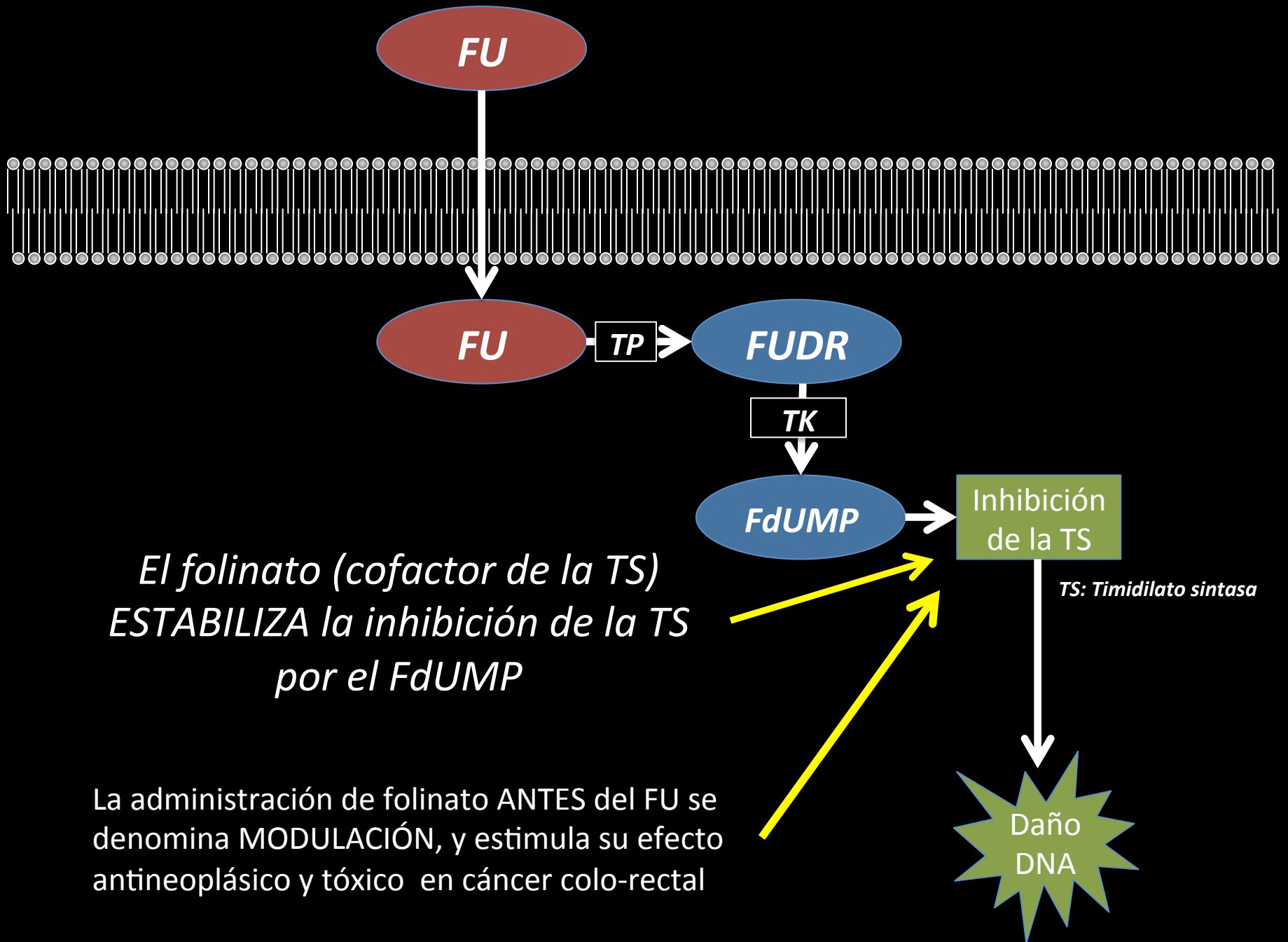
El Fluorouracilo (5-FU) es un análogo de pirimidina.



Es un antimetabolito utilizado en el tratamiento del cáncer por unos 50 años.

Actúa principalmente como un inhibidor de la Timidilato Sintasa que es una enzima importante en la síntesis de pirimidinas para la replicación del DNA

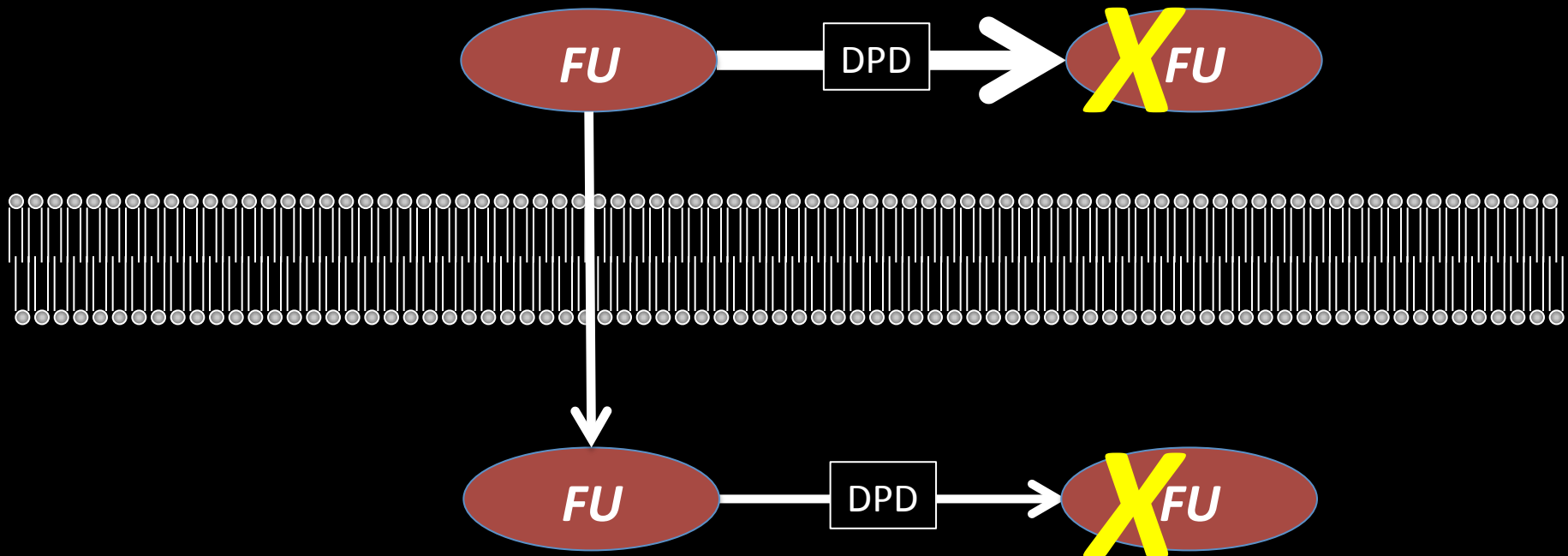




*El folinato (cofactor de la TS)  
ESTABILIZA la inhibición de la TS  
por el FdUMP*

La administración de folinato ANTES del FU se denomina MODULACIÓN, y estimula su efecto antineoplásico y tóxico en cáncer colo-rectal

## Hígado (85%)



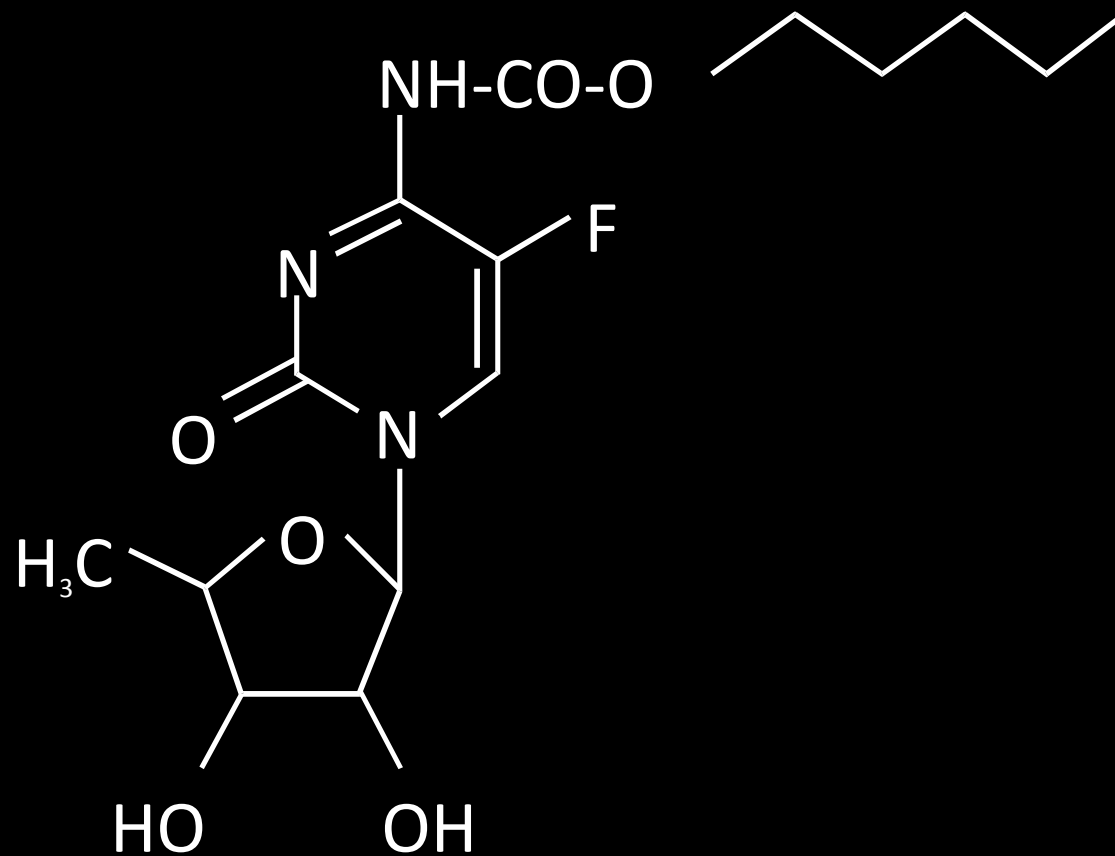
La DPD hepática se encarga del metabolismo del 85% del FU circulante.

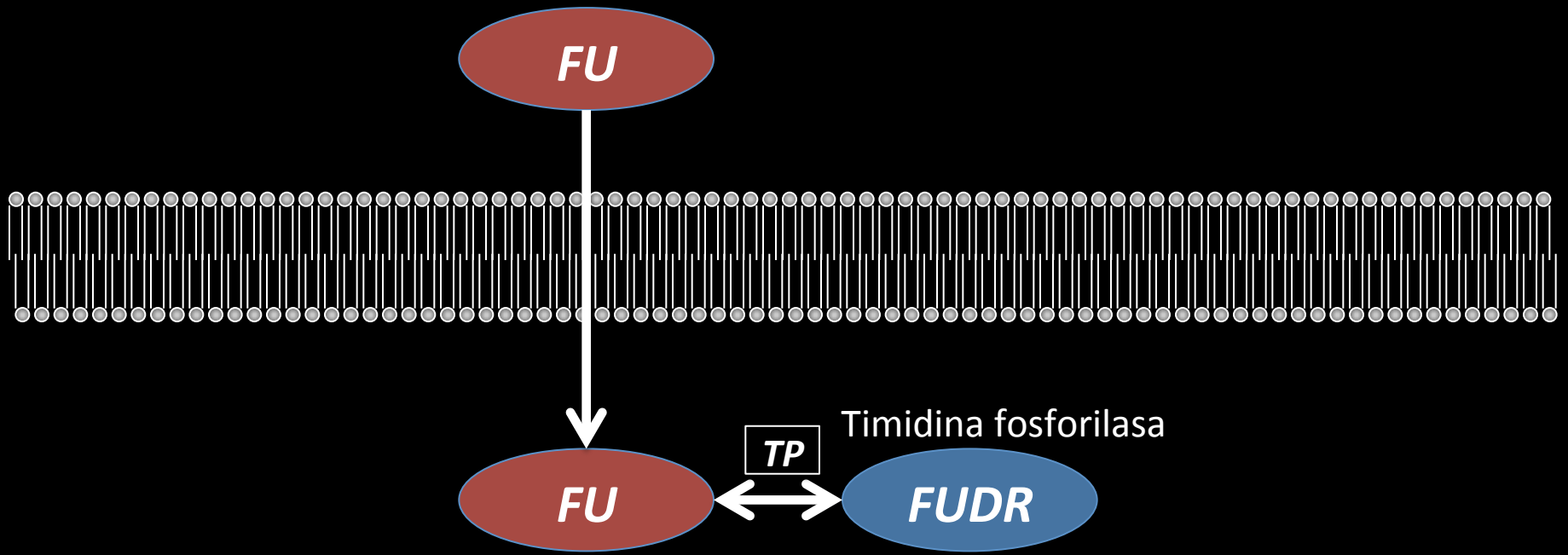
Su deficiencia causa toxicidad severa por FU

Hay Deficiencia de DPD en aprox. 5% de la población

DPD: Dihydropyrimidine dehydrogenase

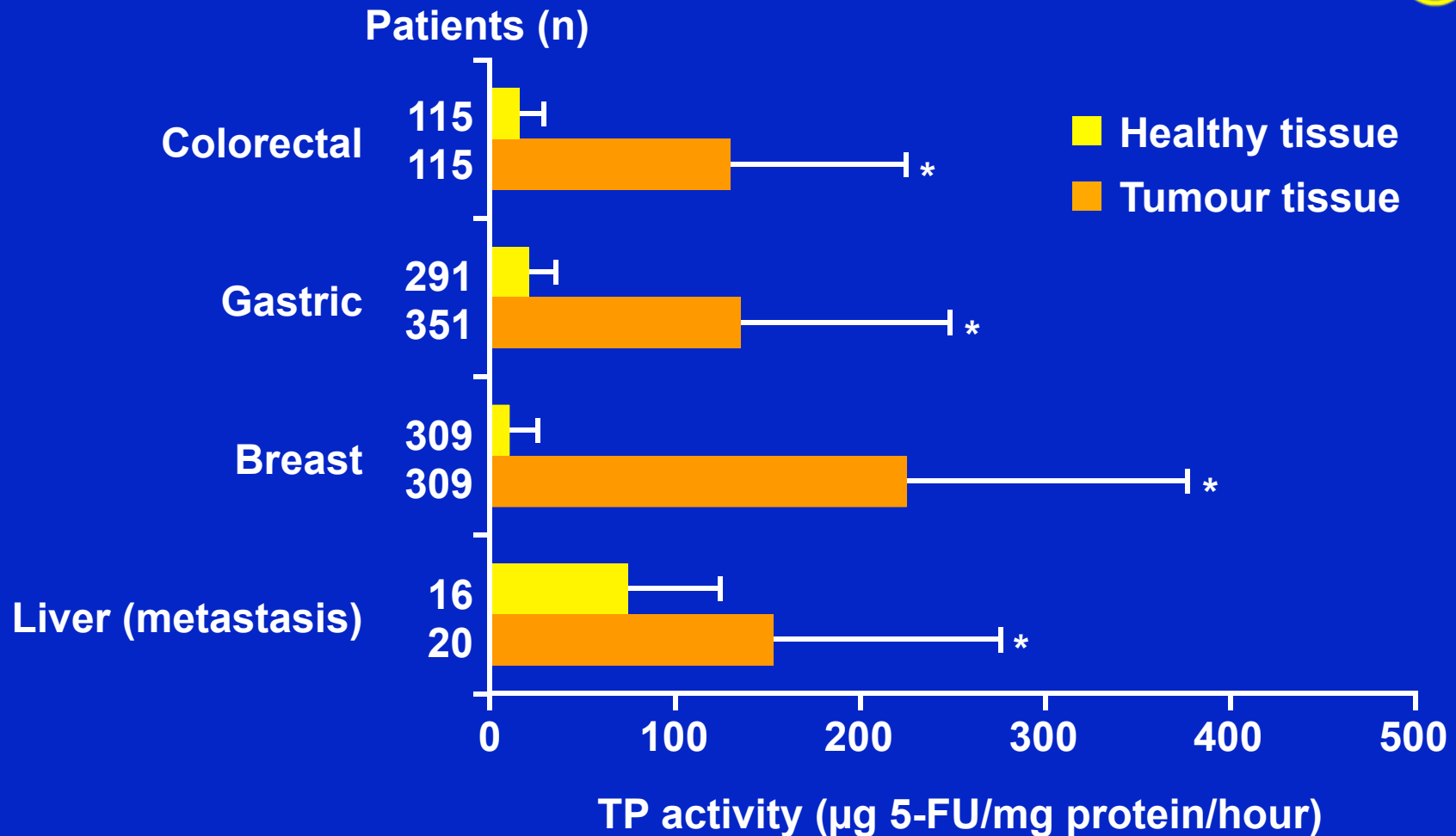
# Capecitabina







# TP is significantly more active in human tumour than healthy tissue

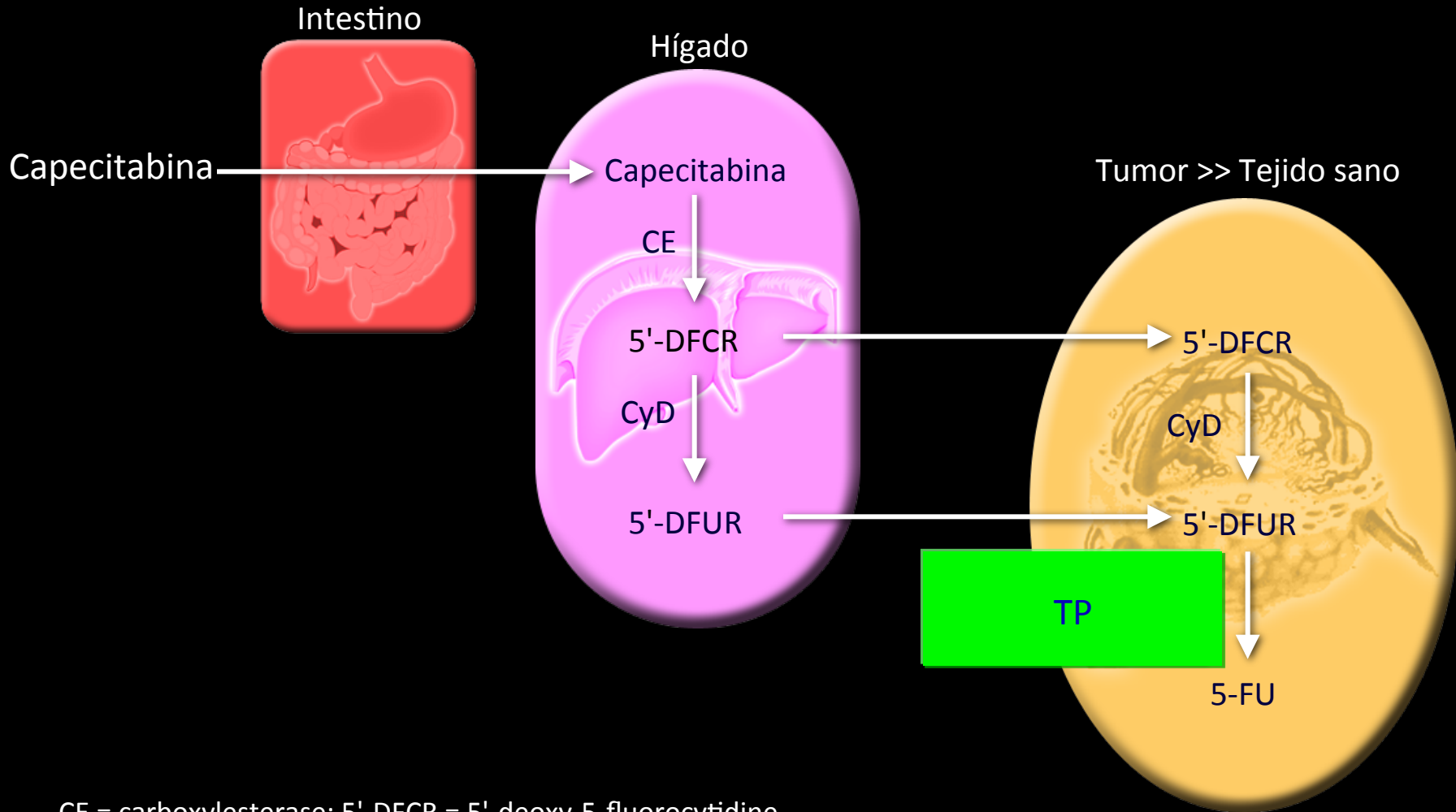


\* $p < 0.05$

5-FU = 5-fluorouracil

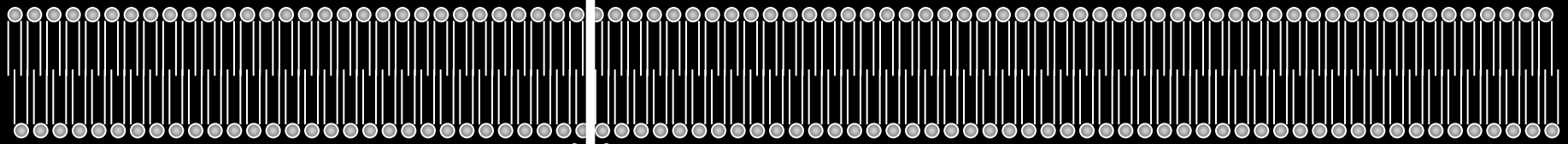
Adapted from Miwa M, et al. Eur J Cancer 1998;34:1274-81

# Activación de la Capecitabina a FU por la TP (Timidina fosforilasa)



CE = carboxylesterase; 5'-DFCR = 5'-deoxy-5-fluorocytidine  
CyD = cytidine deaminase; 5'-DFUR = 5'-deoxy-5-fluorouridine

# Capecitabina



**DFUR**

Timidina fosforilasa

**TP**

**FU**

**FUDR**

**FUMP**

**FdUMP**

Inhibición de la TS

TS: Timidilato sintasa

**FUDP**

**FdUDP**

**FUTP**

**FdUTP**

Daño RNA

Daño DNA



# Toxicidad de las fluoropirimidinas



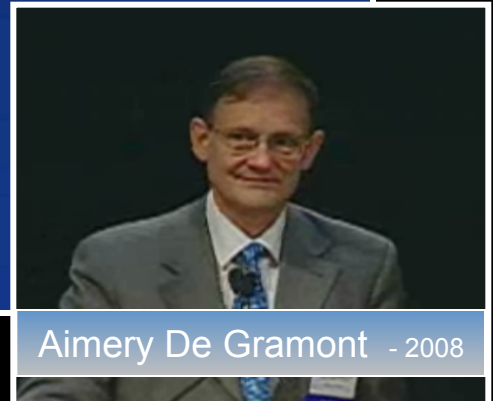
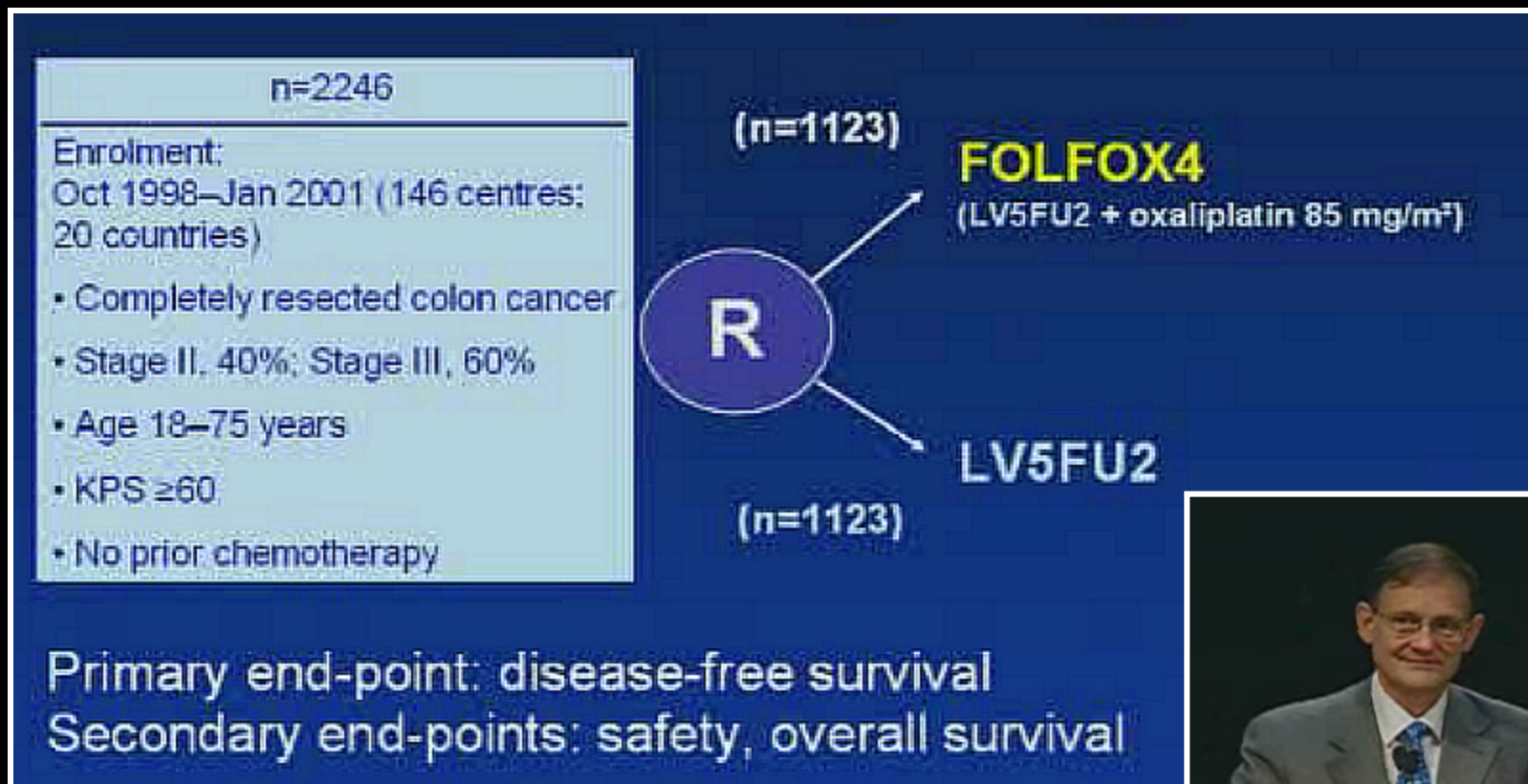
- Fluorouracilo
  - Diarrea
  - Mucositis
  - Mielosupresión
  - S. mano-pie (infusional)

# Toxicidad de las fluoropirimidinas



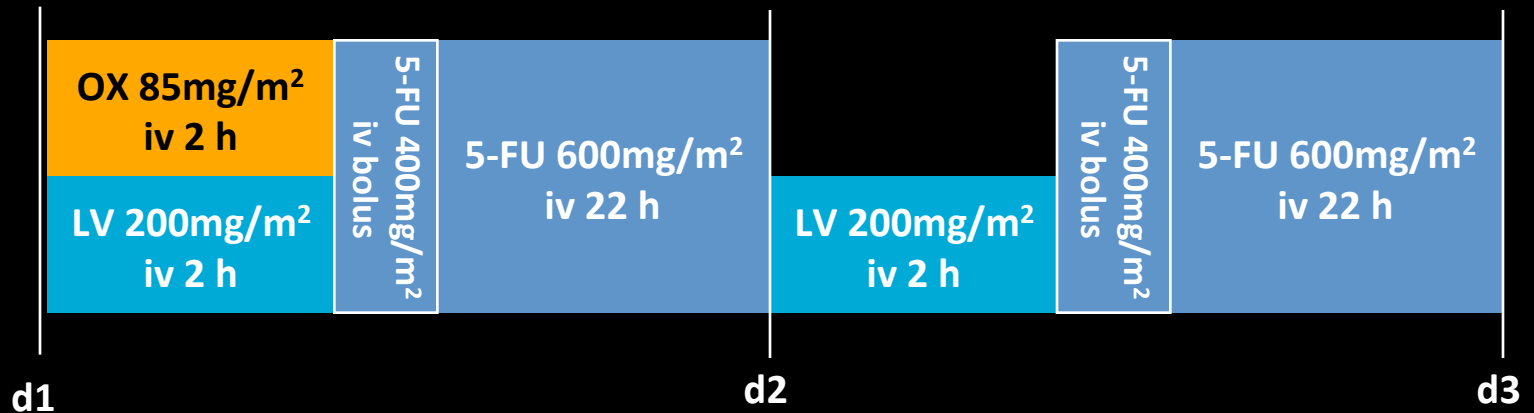
- Capecitabina
  - Diarrea
  - S. Mano-pie
  - Mielosupresión

# Diseño del estudio MOSAIC



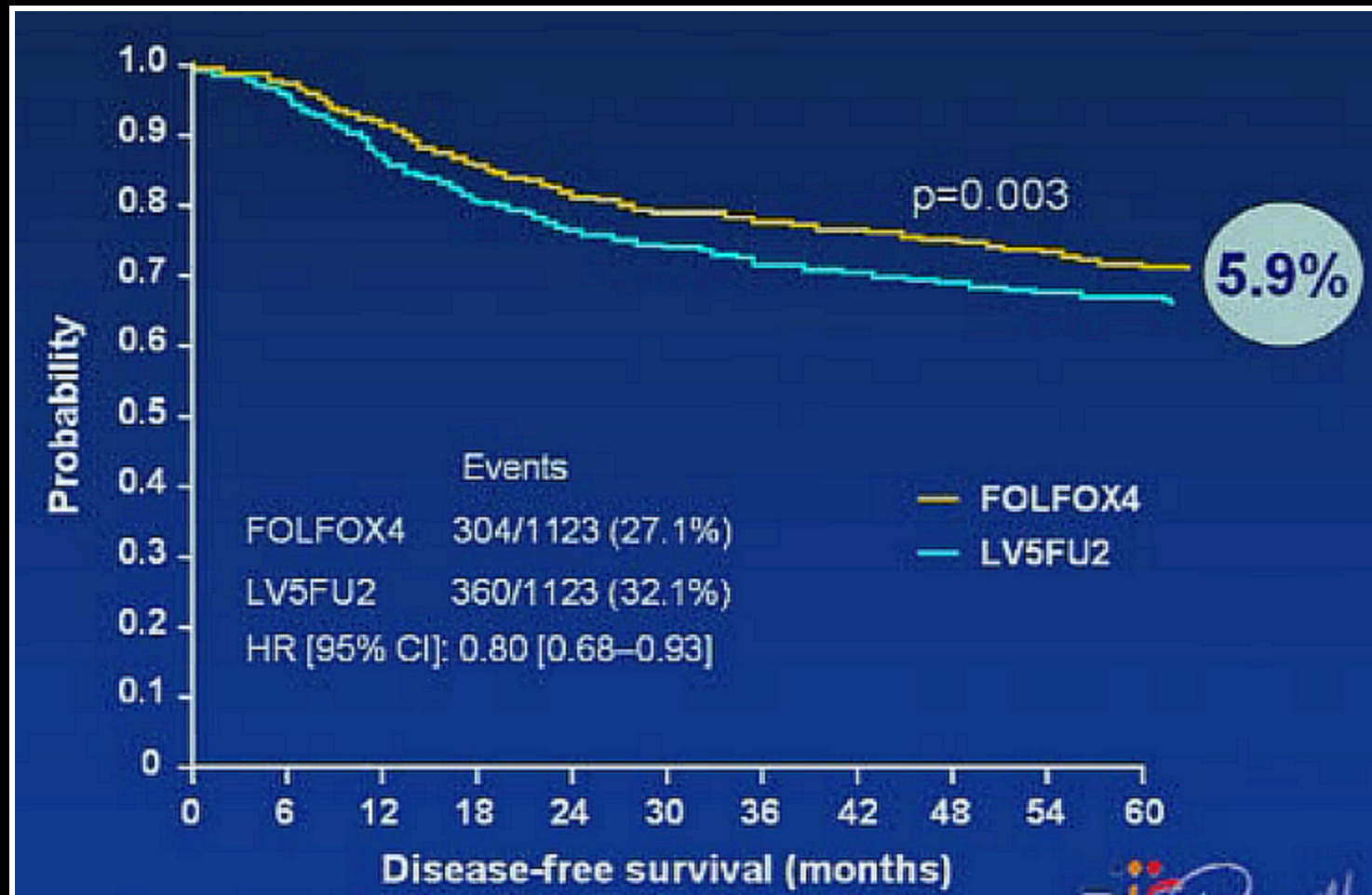
# FOLFOX-4

FOLFOX4: ciclo de 14-días



5-FU = 5-fluorouracilo; LV = leucovorin (Folinato de calcio); OX = oxaliplatino

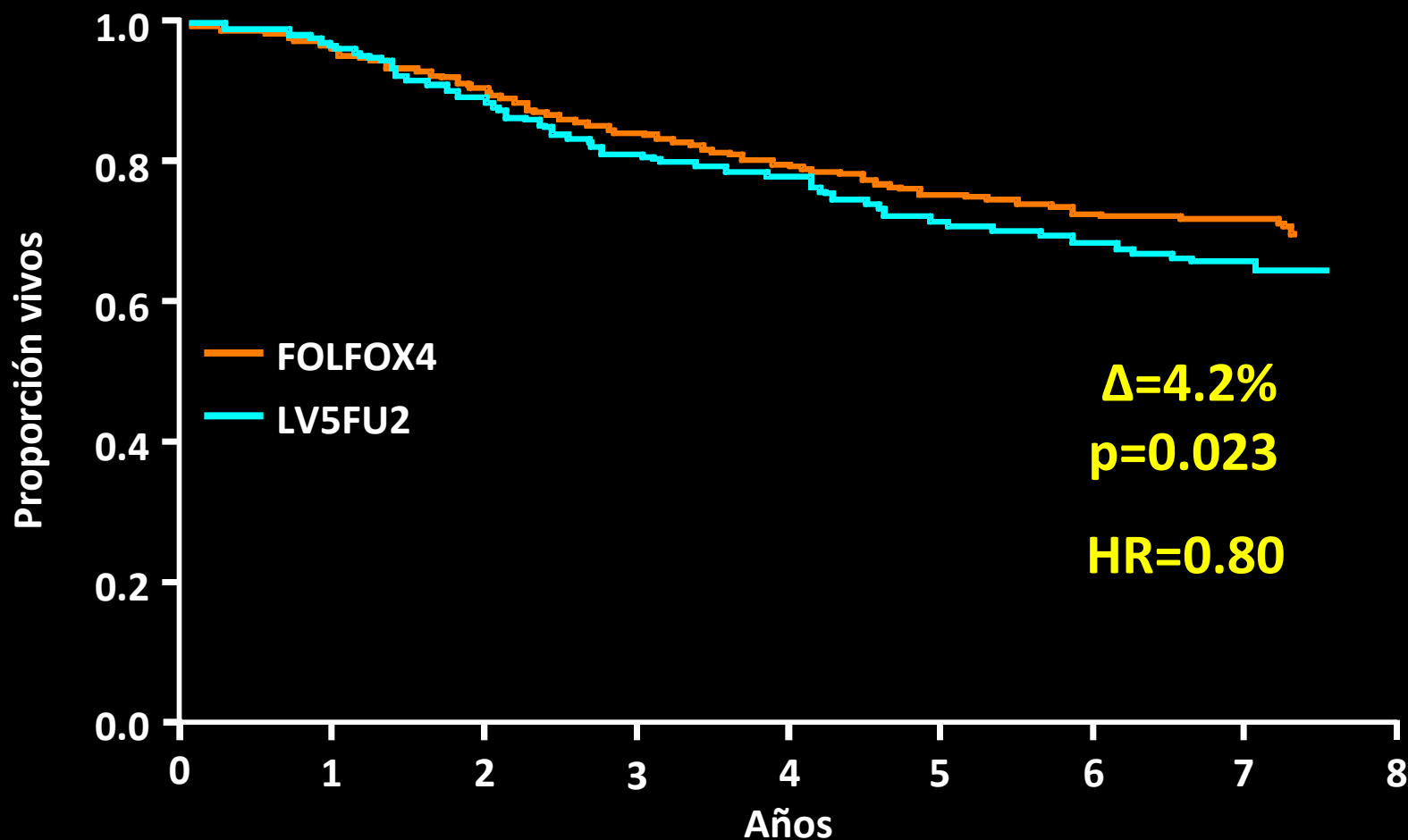
# MOSAIC – DFS



DFS: Supervivencia libre de enfermedad

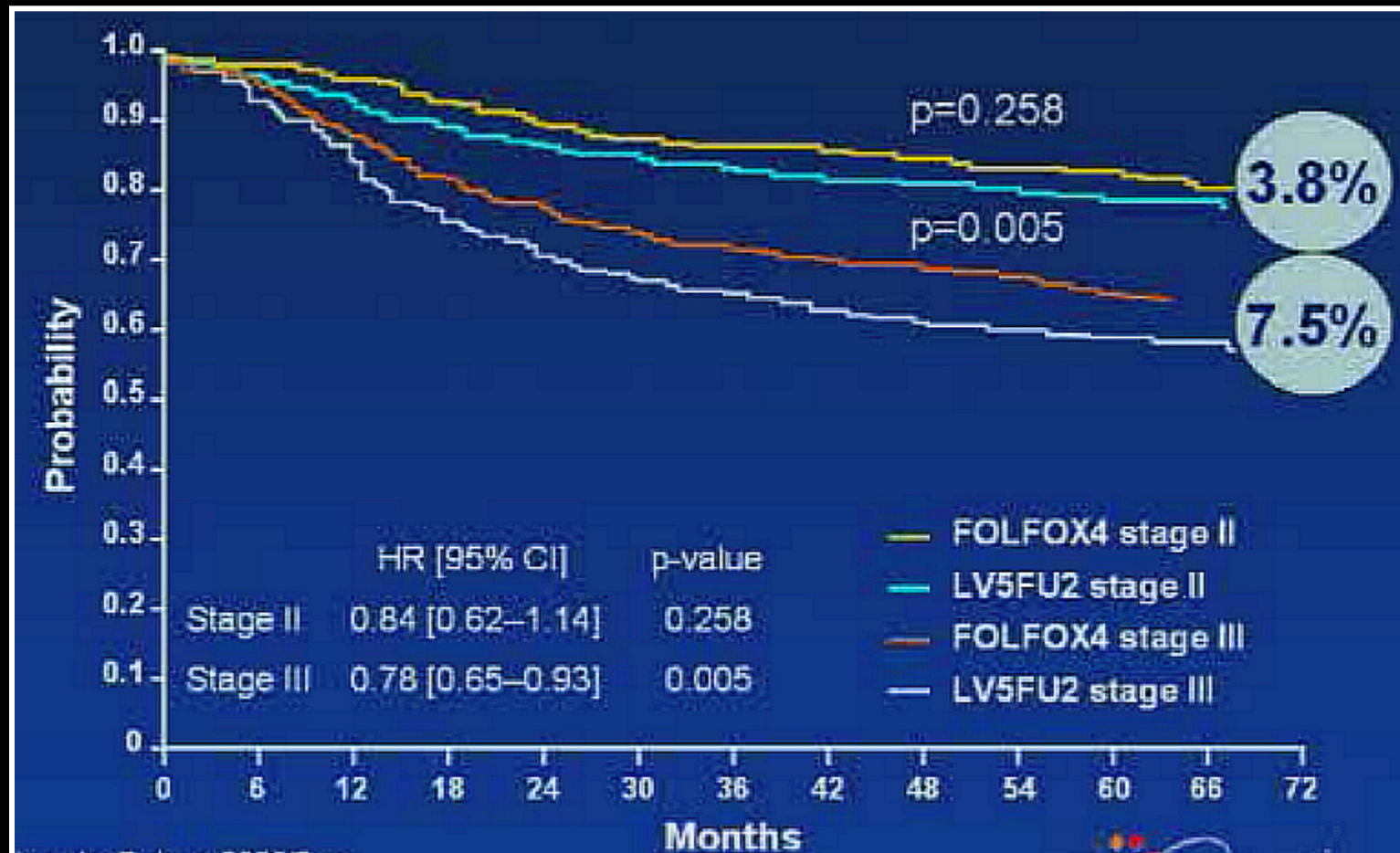


# Supervivencia Global a los 6 años: FOLFOX vs. 5-FU (MOSAIC)



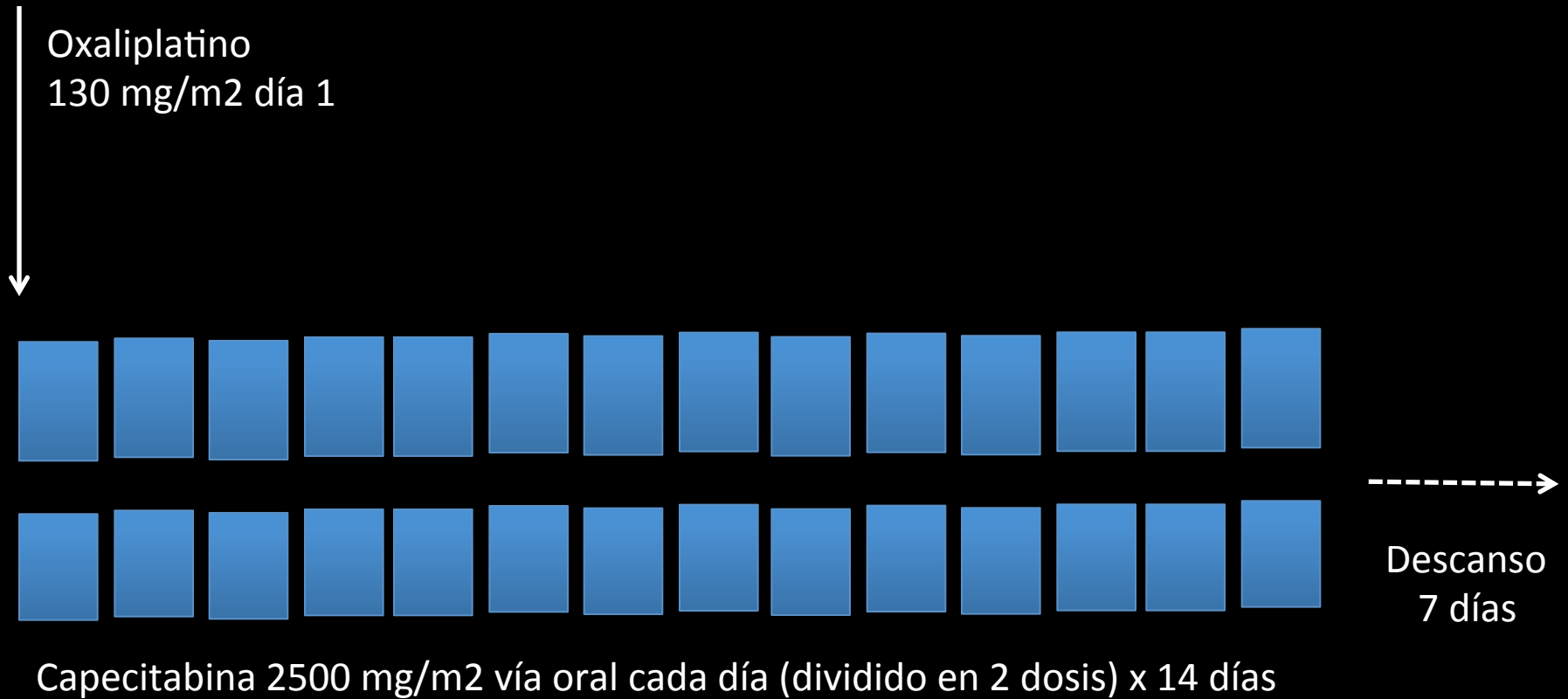
Andre et al., J Clin Oncol 2009

# MOSAIC – DFS – Estadíos 2 y 3



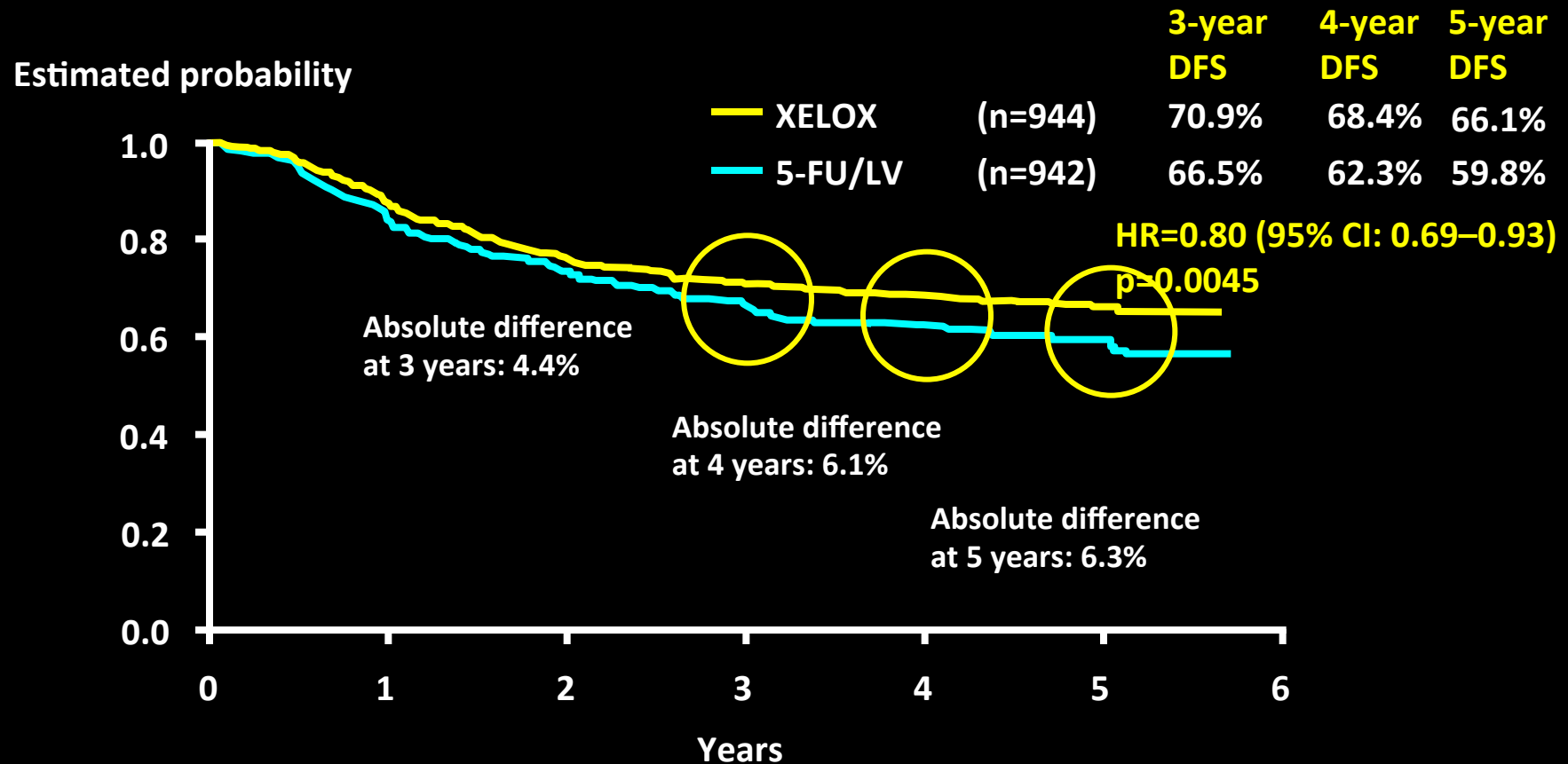
DFS: Supervivencia libre de enfermedad

# XELOX o CAPOX



Duración del ciclo: 21 Días - por 8 ciclos (6 meses)

# Superior DFS with XELOX



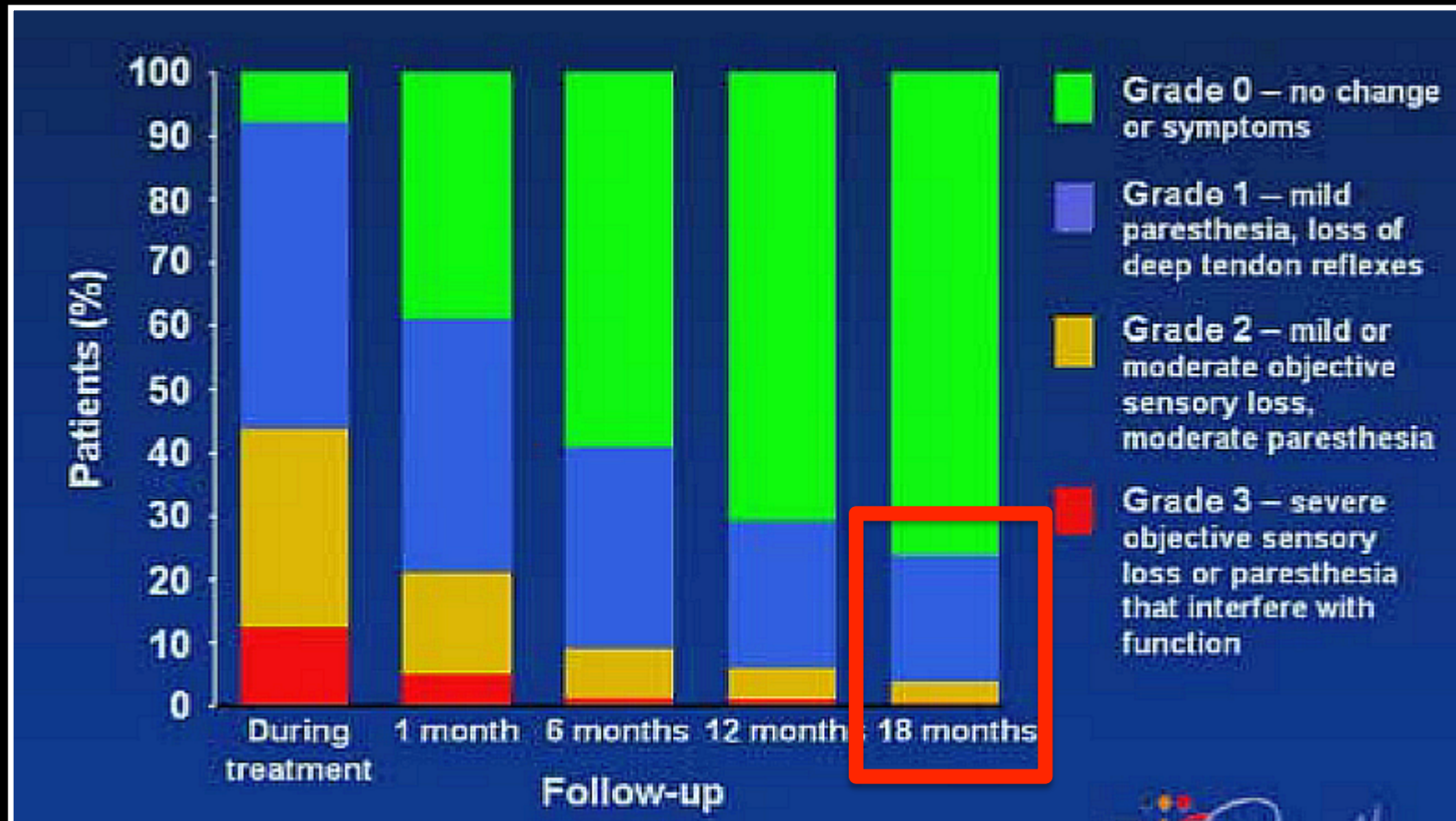
ITT population

Haller et al. ECCO/ESMO 2009

# Terapia adyuvante en cáncer de colon

- Se recomienda quimioterapia adyuvante en pacientes con estadíos III
  - FOLFOX x12 (6 meses) /XELOX x8 (6 meses)

# MOSAIC – Neuropatía sensorial por oxaliplatino



# Terapia adyuvante en cáncer de colon

- Se recomienda quimioterapia adyuvante en pacientes con estadíos III
  - FOLFOX x12 (6 meses) /XELOX x8 (6 meses)
  - Individualizar según riesgos...
    - Mayores de 70 años
    - Diabéticos
    - Paciente con neuropatía periférica pre-existente

# Terapia adyuvante en cáncer de colon

- No se recomienda terapia adyuvante en NINGÚN paciente con cáncer de colon o recto estadio I (T1 o T2 N0 M0)
  - No se incrementa la supervivencia
  - Sólo adiciona toxicidad



# Terapia adyuvante en cáncer de colon

- En pacientes con cáncer de colon estadio II (T3 o T4 N0 M0) hay opiniones encontradas:
  - La evidencia no muestra mucho beneficio con la terapia adyuvante
  - El beneficio parece reducirse a estados II de alto riesgo:
    - Obstrucción y perforación tumoral
    - Invasión vascular o linfática en la patología
    - Invasión perineural en la patología
    - Adherencia tumoral
    - Menos de 12 ganglios regionales resecados en la cirugía

# Microsatélites de DNA

- Secuencias pequeñas de DNA que se repiten en el genoma
  - A-A-A-A-A
  - CGCG
- Algunas ubicados en sitios críticos
  - BAX
  - TGFR2 Beta
- Cuando hay errores de replicación que no son corregidos, se causan alteraciones también en el DNA microsatelital, denominado MSI
  - El daño del gen es causado por frame-shift mutation

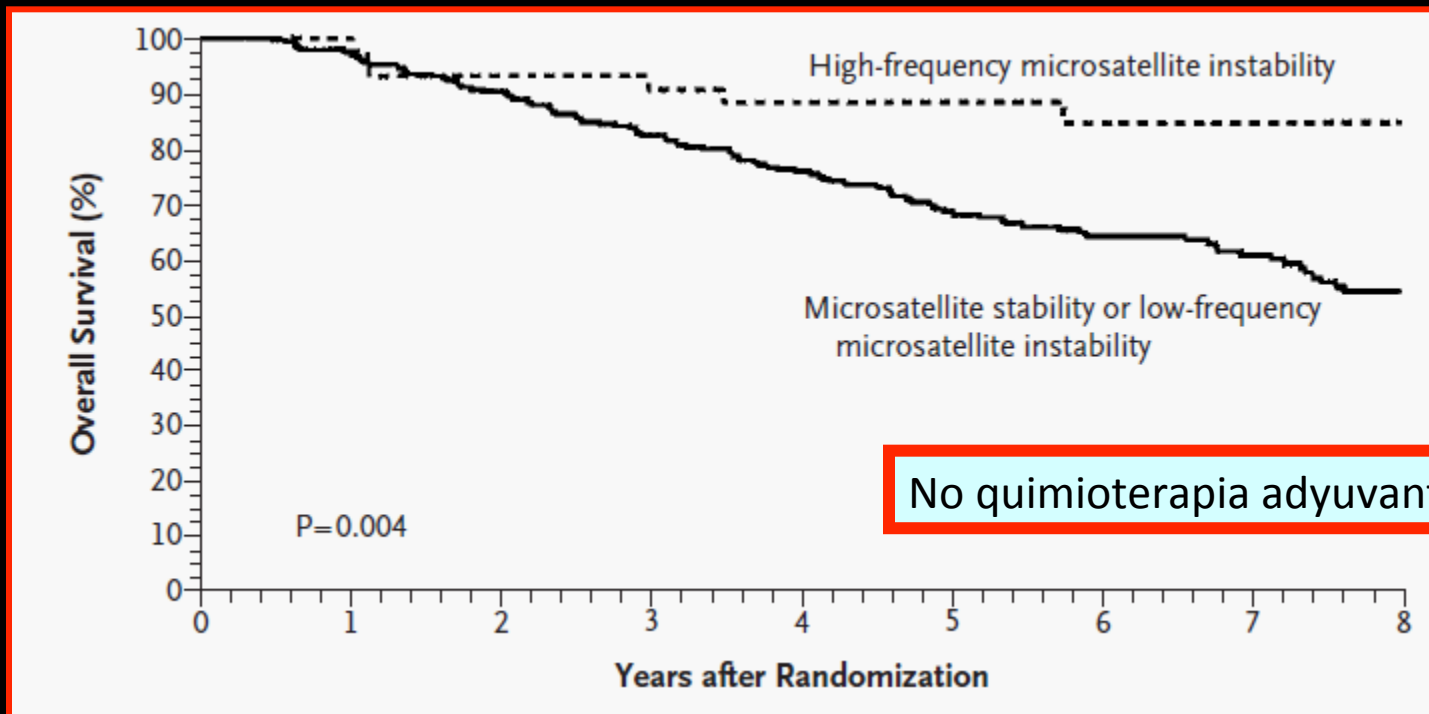
# MSI

- En el S. de Lynch se observa MSI
  - Incremento en el riesgo de cáncer de colon, endometrio, gástrico y ovario
  - Mutaciones de la línea germinal de las enzimas que reparan los errores de replicación: MLH1, MSH2, MSH6, etc.
- MSI se observa en 15% del cáncer colorrectal
  - La mayoría no están causados por S. de Lynch
  - Usualmente causados por silenciamiento epigenético de la MLH1 (por metilación bialélica)

# Inestabilidad microsatelital y beneficio con FU

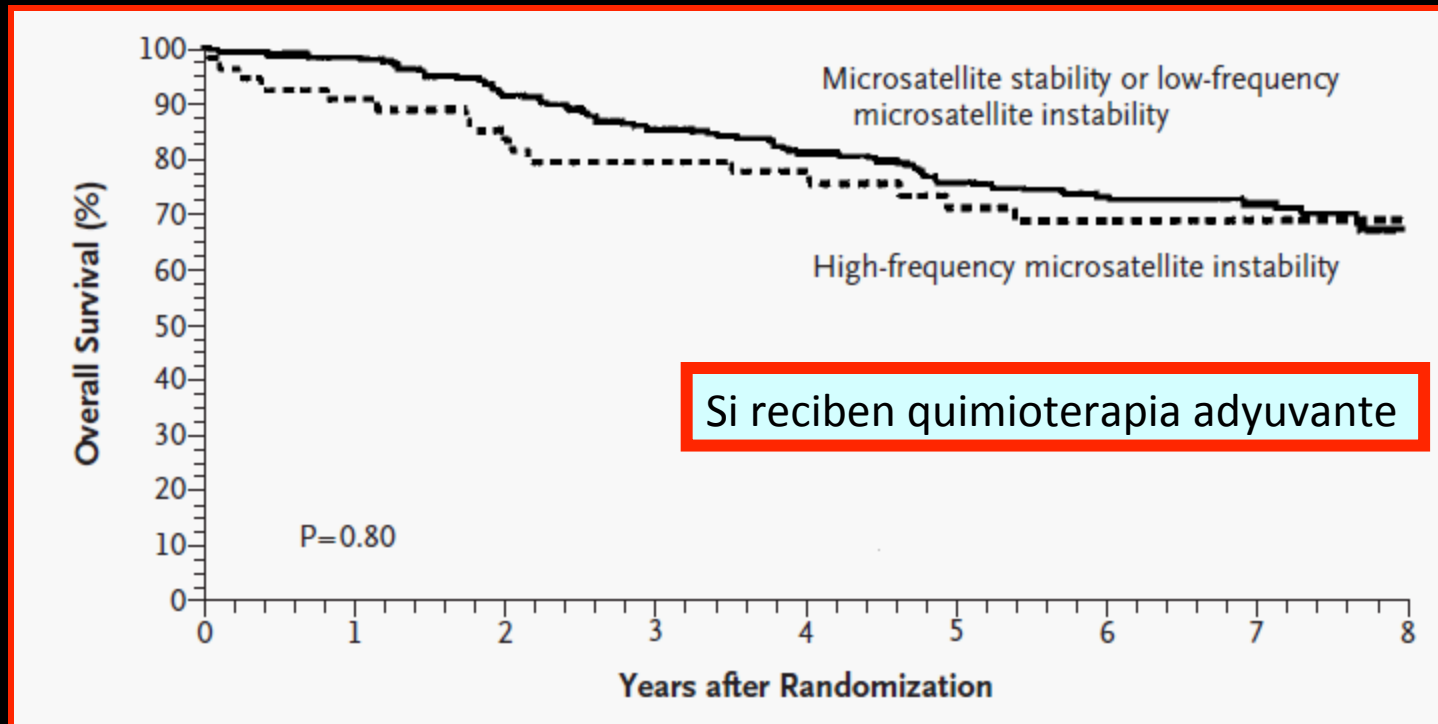
- MSI ocurre en 10-15%
- Es factor pronóstico favorable
  - Frecuente en estadio 2, raro en estadio 4.
- Sargent hizo un análisis retrospectivo de los tumores de 570 pacientes incluidos en estudios clínicos

# Inestabilidad microsatelital y beneficio con FU



Ribic CM., Sargent DJ., Moore MJ. et al. Tumor Microsatellite-Instability Status as a Predictor of Benefit from Fluorouracil-Based Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer N Engl J Med 2003 349: 247-257

# Inestabilidad microsatelital y beneficio con FU



Ribic CM., Sargent DJ., Moore MJ. et al. Tumor Microsatellite-Instability Status as a Predictor of Benefit from Fluorouracil-Based Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer N Engl J Med 2003 349: 247-257

# Terapia adyuvante en cáncer de colon

- En pacientes con cáncer de colon estadio II (T3 o T4 N0 M0) hay opiniones encontradas:
  - Se benefician de quimioterapia basada en FU los pacientes con MSI High (con frecuencia relativa alta en estadios II)?

# Terapia adyuvante en cáncer de colon

- En pocas palabras
  - Estadío I: No se requiere
  - Estadío II: Sólo en alto riesgo
    - Perforación
    - Obstrucción
    - Características patológicas adversas
    - Cirugía insuficiente
  - Estadío III: Indicada
    - Mejora casi un 20% la supervivencia (50-70%)
    - FOLFOX superior a FU o Capecitabina
    - En ancianos y situaciones especiales FU o Capecitabina



# Terapia neoadyuvante en cáncer de recto

*El recto es como el colon,*

*El recto es como el colon, sólo  
distinto*

Recto

*Inmóvil*

*Rodeado de estructuras importantes*

*Termina en “el” esfínter...*

*Una resección AMPLIA del recto es  
casi por definición IMPOSIBLE...*

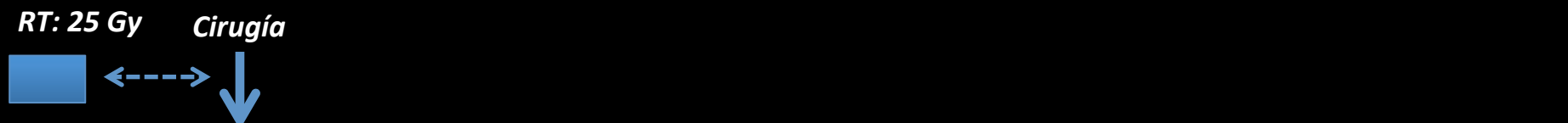
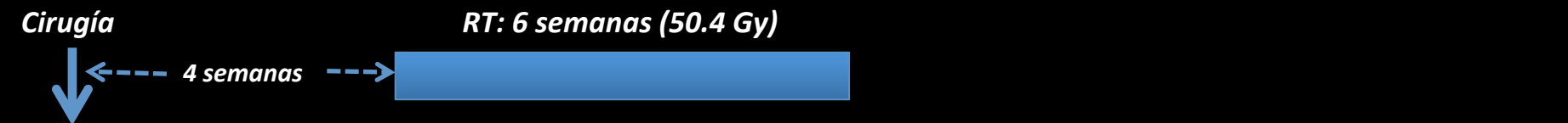
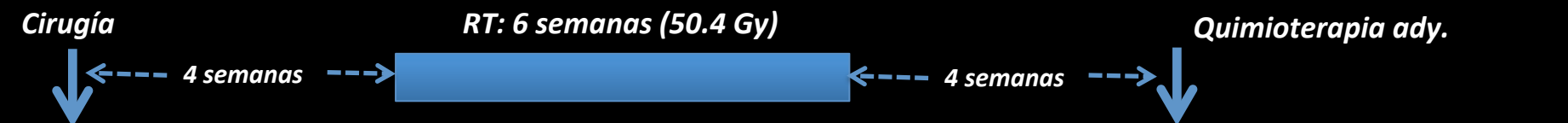
*De allí que la recurrencia local sea  
un problema importante*

## *Incidence of local failure in Rectal Cancer*

- T1-2, No, Mo <10%
- T3, No, Mo 15-35%
- T1, N1, Mo 15-35%
- T3-4, N1-2, Mo 45-65%

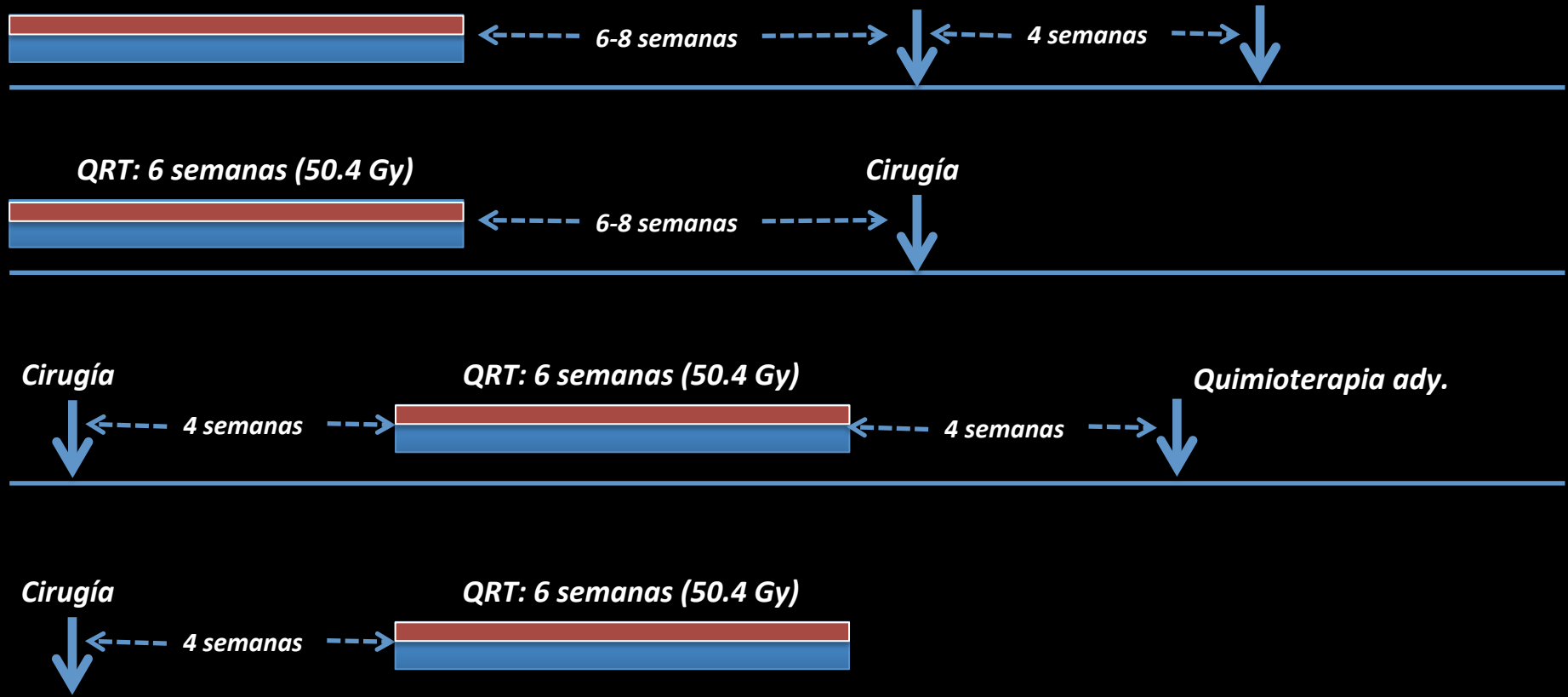
Múltiples estándares de manejo de  
cáncer de recto...

# Cáncer de recto estadio II o III





# Cáncer de recto estadio II o III



**Capecitabina** 825 mg/m<sup>2</sup> vía oral cada 12 horas durante la RT

**FU** 1000 mg/m<sup>2</sup> por día, días 1-5, primera y última semana de RT

**FU** 350 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 24 horas cada día durante la RT

**Folinato** 20 mg/m<sup>2</sup> + **FU** 325 mg/m<sup>2</sup> por día, días 1-5, primera y última semana de RT

# Historia en una diapo...

RT: Radioterapia  
Quimio: Quimioterapia  
PreOp / PostOp: Preoperatoria / Postoperatoria  
PVI: Infusión venosa continua larga  
LR: Recurrencia local  
OS: Supervivencia global  
pCR: Respuesta patológica completa

RT PostOp  
>  
Cirugía **(LR)**

Quimio y QuimioRT PostOp  
>  
RT PostOp **(LR, OS)**

NIH, NEJM - 1990

QuimioRT(FU infusional (PVI)) PostOp + Quimio  
>  
QuimioRT(FU bolo) PostOp + Quimi **(OS)**

O'Connell, NEJM - 1994

QuimioRT (FU PVI) PreOp + Quimio PostOp  
>  
QuimioRT(FU PVI) PostOp + Quimio PostOP **(LR)**

Sauer, NEJM - 2004

QuimioRT (Cape) Pre/PostOp + Quimio PostOp  
:: No inferior ::  
QuimioRT (FU PVI) Pre/PostOp + Quimio PostOP **(OS)**

Hofheinz, Lancet Oncol - 2012

QuimioRT (OxFU PVI) PreOp + Quimio PostOp  
>  
QuimioRT (FU PVI) PreOp + Quimio PostOP **(pCR)**

Rodel, Lancet Oncol - 2012

*¿Si todos son estándares, cuál  
es el sentido de esta  
conferencia?*

*Vamos a buscar cuál (o cuáles) es  
el estándar idóneo de manejo de  
quimiorradioterapia en cáncer de  
recto*

# Effective Surgical Adjuvant Therapy for High-Risk Rectal Carcinoma

n=209

Cirugía



*QRT: 5 semanas (45 Gy)*

FU 500 mg/m2 bolo día 1-3, semana 1 y 5 de RT

Cirugía



*RT: 5 semanas (45 Gy)*

Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:709-715

*Mejor supervivencia global y control local con la quimiorradioterapia*

# Improving Adjuvant Therapy for Rectal Cancer by Combining Protracted-Infusion Fluorouracil with Radiation Therapy after Curative Surgery

n=680

Cirugía



QRT: 5 semanas (45 Gy)

O'Connell MJ, et al. Improving Adjuvant Therapy for Rectal Cancer by Combining Protracted-Infusion Fluorouracil with Radiation Therapy after Curative Surgery. *N Engl J Med* 1994; 331:502-507

Cirugía



QRT: 5 semanas (45 Gy)

*FU 225 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 24 horas cada día durante la RT*

*FU 500 mg/m<sup>2</sup> bolo por día, días 1-3, primera y última semana de RT*

**Mejor supervivencia global y control local con la quimioterapia infusional**

# Preoperative RT in resectable RC

RT: 25 Gy      Cirugía



Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980-987

Los suecos compararon un esquema corto de radioterapia seguido por cirugía a los pocos días con cirugía sin radioterapia

*El esquema de RT corta de los Suecos (5x5) es una opción válida cuando NO hay probabilidades de salvar el esfínter, y el tumor puede ser resecado completamente sin esperar que disminuya su tamaño (bajo volumen)*

*La quimiorradioterapia con fluoropirimidinas DESPUÉS de la cirugía mejora desenlaces relevantes, QUÉ PASA si la damos ANTES de la cirugía?*



Vienen los  
Alemanes...

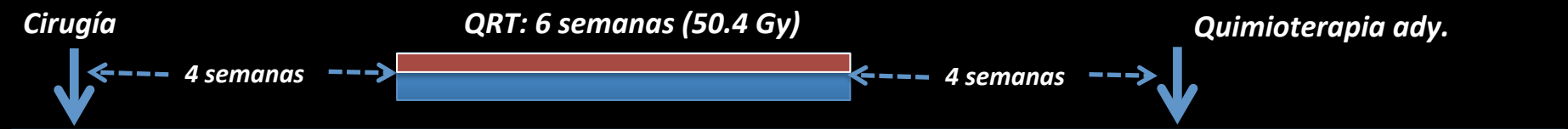
8 E48 E52  
München 30 km



# Cáncer de recto estadio II o III

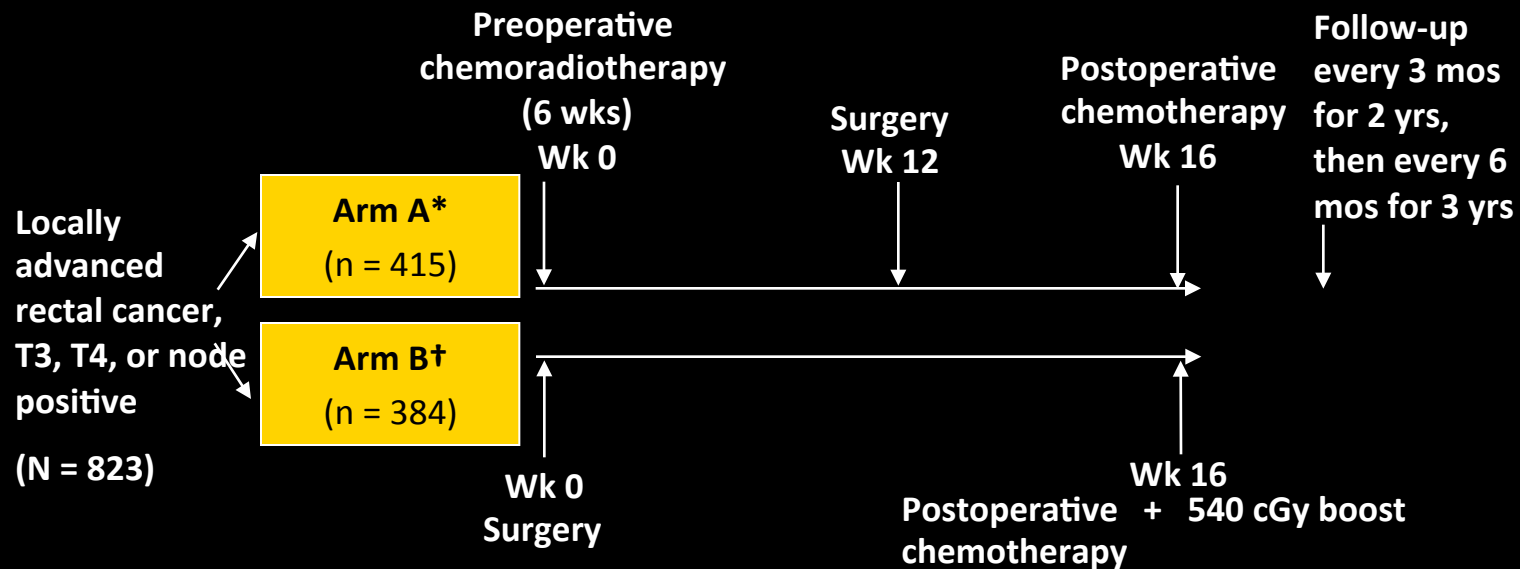


Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740



*FU 1000 mg/m<sup>2</sup> por día, días 1-5, primera y última semana de RT*

# Summary of Study Design



*\*Arm A: Preoperative chemoradiotherapy: 28 fractions (180 cGy/day, 5 x/wk) radiotherapy plus 5-fluorouracil (5-FU) as 120-hr continuous infusion (1000 mg/m<sup>2</sup>/day) in Wks 1 and 5 of RT*

*Postoperative chemotherapy: bolus 5-FU (500 mg/m<sup>2</sup> 5 x/wk) every 4 wks for 4 cycles*

*†Arm B: Chemotherapy: bolus 5-FU (500 mg/m<sup>2</sup>/day) for 5 days, every 4 wks for 4 cycles*

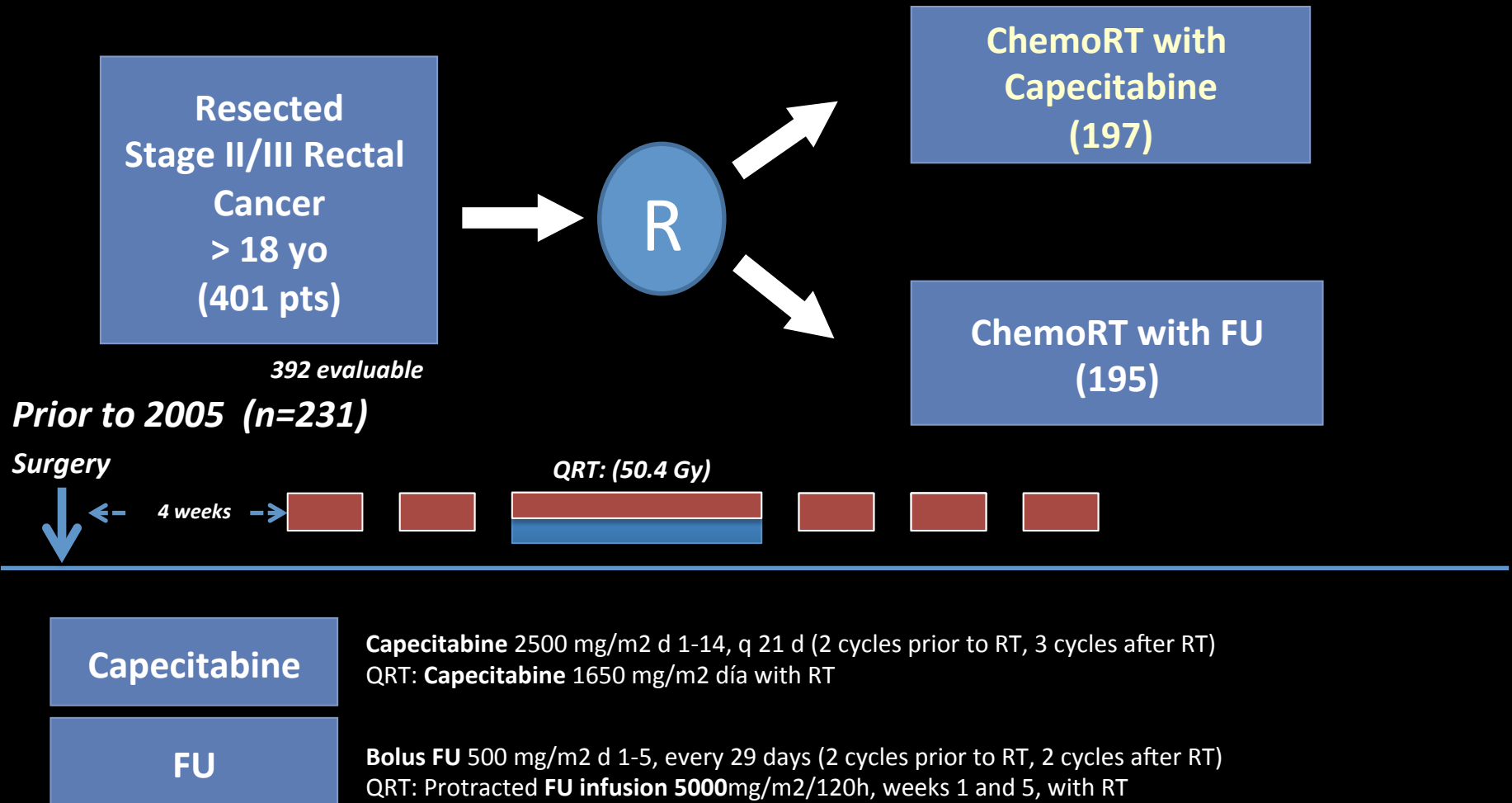
# Preoperative vs Postoperative Chemoradiotherapy for Locally-Advanced Rectal Cancer

	Preoperative (n=197)	Postoperative (n=195)	p
OS @ 5yr	76%	74%	NS
DFS @ 5yr	68%	65%	NS
Completion CRT	99%	72%	<0.01
Acute toxicity (G3/4)	27	40	<0.01
Long-Term toxicity (G3/4)	24	12	0.01
Local relapse @ 5yr	6%	13%	0.006

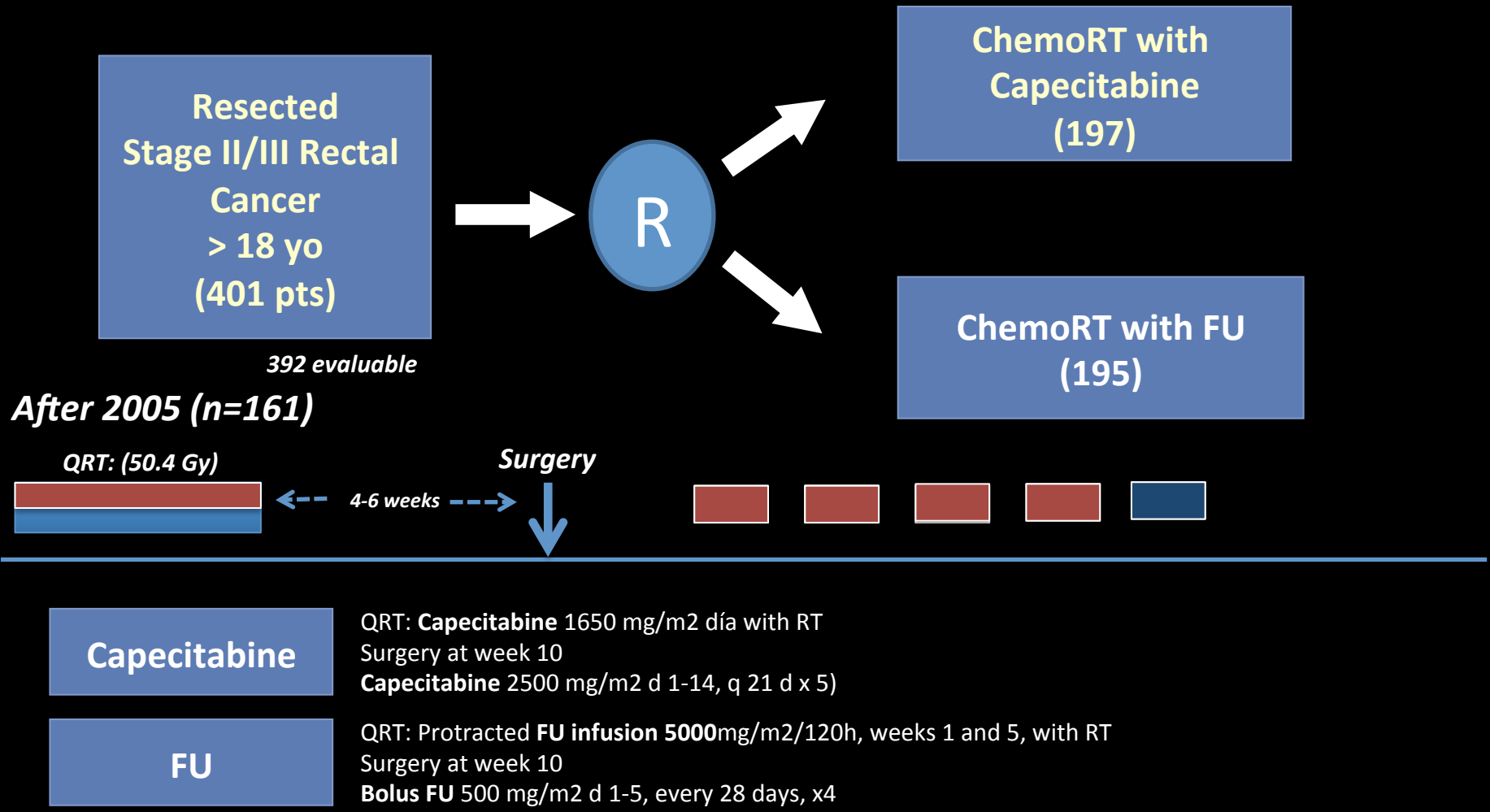
OS: Overall survival, DFS: Disease-free survival

# Refinando la terapia con Fluoropirimidinas

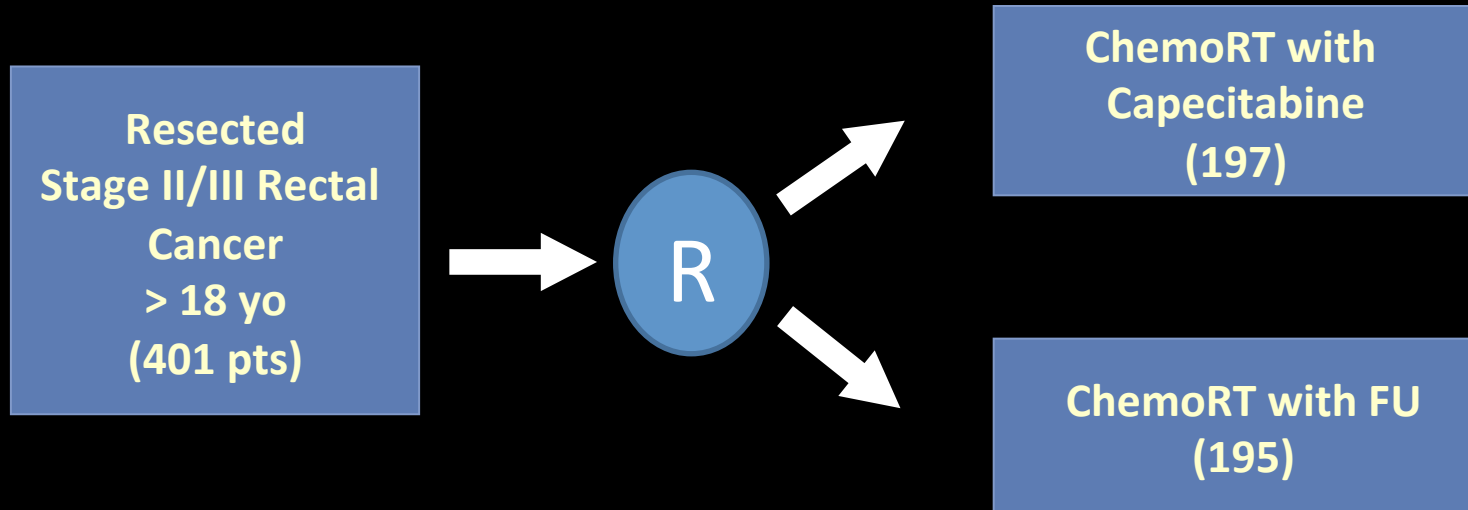
# Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial



# Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial



# Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial



**Primary endpoint:** Non-inferiority of capecitabine in terms of 5-year overall survival on all patients with post-randomisation data



# Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial

	Capecitabine (n=197)	Fluoruracilo (n=195)	p
OS @ 5 yr	76%	67%	0.004 / 0.05
pCR	10/73 (14%)	4/74 (5%)	0.09
Site of recurrence			
Local	12 (6%)	14 (7%)	NS
Distant	37 (19%)	54 (28%)	0.04
Deaths			
Total	38 (19%)	55 (28%)	0.04
Disease-related	26 (13%)	37 (19%)	NS

OS: Overall survival, pCR: Pathologic complete response

# Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial

Toxicity profile

## Greater with FU

Leucopenia (35% vs 25%)

Leucopenia grade 3 or 4 (8% vs 2%)

## Greater with Capecitabine

Diarrhea all grades (53% vs 44%)

Diarrhea grade 3 or 4 (9% vs 2%)

Hand-Foot SR (31% vs 2%)

Fatigue (28% vs 15%)

Proctitis (16% vs 1%)

# Estado del arte de neoadyuvancia de cáncer de recto

## Conclusiones

<input checked="" type="checkbox"/>	RT-Fluoropirimidina	Estadíos II-III	OS 5a: 75% / Recurrencia local: 6%
Sin cambios sustanciales desde 2004			
<input checked="" type="checkbox"/>	RT-Capecitabina	Estadíos II-III	No inferior
Conveniente			
<input checked="" type="checkbox"/>	RT-FU-Oxaliplatino	No indicado	
Incrementa la toxicidad y la respuesta patológica completa			
<input checked="" type="checkbox"/>	RT-FU-Biológicos	No indicado	
En investigación – resultados poco alentadores			

*Con terapia multimodal óptima (quimiorradioterapia), seguida por cirugía, seguida por quimioterapia adyuvante con fluoropirimidinas se obtiene un control local y curación en más del 90% y 60% de los pacientes con estadíos II y III de recto*

*mauriciolema@yahoo.com*

