



RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL

RESUMEN

Introducción: la radioterapia es uno de los pilares del tratamiento del cáncer, con un interés creciente por las técnicas que irradian sólo el área de mayor riesgo de recidiva local. En las últimas décadas se han producido importantes avances en las técnicas de radiación intraoperatoria como parte del tratamiento combinado de diversos tipos de tumores, especialmente de los estadios localmente avanzados y recurrentes de los tumores colorrectales, y en asociación con la radioterapia convencional. Entre estas técnicas se encuentra la RIO, que trata de mejorar el control local de la enfermedad mediante la administración de una única dosis de radiación ionizante, directamente sobre el tumor en la cavidad quirúrgica, permitiendo aumentar la dosis sin incrementar la toxicidad asociada, por lo que se presenta como complemento del actual tratamiento.

Objetivos: evaluar la efectividad de la RIO como tratamiento adyuvante del actual tratamiento estándar del cáncer colorrectal, en términos de recurrencia, supervivencia, resultados cosméticos e impacto en la calidad de vida. Determinar la seguridad de dicho procedimiento en términos de toxicidad aguda y tardía.

Métodos: se realizó una búsqueda de la literatura científica, desde enero de 2000 hasta agosto de 2013, en las principales bases de datos biomédicas: CRD (HTA, DARE, NHS EED), Biblioteca Cochrane Plus, Medline, Embase, ISI Web of Knowledge, CSIC-IME, Clinical Trials Registry, ICTRP y CCT. Este proceso se completó con una búsqueda general en páginas de calidad de internet para localizar literatura gris. Dos revisores independientes realizaron la selección de los artículos siguiendo unos criterios de inclusión establecidos a priori, excluyéndose entre otros, estudios que evalúan fuentes de radiación internas o braquiterapia (HDR-IORT) y estudios de menos de 100 pacientes, resolviendo las posibles discrepancias por consenso. Se realizó también una revisión manual de la bibliografía referida en los artículos seleccionados. Posteriormente, se realizó la extracción y síntesis de datos en tablas de evidencia. La calidad se evaluó a través de la escala SIGN.

Resultados: se seleccionaron 43 estudios para su evaluación a texto completo, de los que 22 cumplieron los criterios de inclusión: 2 revisiones sistemáticas, 3 ensayos clínicos aleatorios, 1 análisis combinado de series de casos internacional y 16 series de casos. La indicación para la RIO fue el cáncer colorrectal localmente avanzado (66,5%) y el cáncer recurrente (33,5%), con un total de 3058 pacientes incluidos. Los tumores en el colon representaron el 1,9% de los tumores localmente avanzados y el 18% de los recurrentes. En ambos casos el reclutamiento de los pacientes se inició a principios de la década de los 90 y hasta 2010-2011. En el tratamiento de los tumores localmente avanzados, los ensayos clínicos no obtienen, en términos de eficacia y de supervivencia, una mejora significativa con respecto a los controles, mostrando a 5 años un control local y una supervivencia global del 90%-92% y del 64% al 70%, respectivamente. Las revisiones sistemáticas indican que la asociación de la RIO al tratamiento multidisciplinar reduce la incidencia de recurrencias locales y ayuda a mejorar el control local y la supervivencia, sin incrementar las complicaciones. El resto de los estudios observacionales muestran una incidencia de recurrencias locales (dentro del



área tratada con RIO) baja, variando entre el 2% y el 19%, con un control local superior al 90% y una supervivencia global que oscila entre el 52% y el 82%. Los estudios que analizaron la eficacia del tratamiento combinado (RQT+cirugía+RIO) en la enfermedad recurrente, fueron de carácter observacional y descriptivo, e indican una incidencia de recurrencias a 5 años del 30% al 46%, proporcionando un CL a 5 años que varía entre el 44% y el 68%. La supervivencia global a 5 años no superó el 43%, desglosándose los resultados en función del estado de los márgenes de resección (R0:46%-60%, R1:26% y R2:0%-24%). En términos de seguridad no se observa un incremento de la misma, tanto en el caso de los tumores localmente avanzados como recurrentes. Ninguno de los ensayos clínicos encontró diferencias significativas entre ambas modalidades de tratamiento, aunque de forma global los pacientes tratados con RIO desarrollaron mayor toxicidad, preocupando la aparición de ciertas complicaciones que no se observaron en los controles. Las complicaciones más frecuentes fueron las relacionadas con la herida quirúrgica (infección, absceso, rotura de la anastomosis), las complicaciones gastrointestinales, la obstrucción o estenosis de los uréteres y la neuropatía periférica.

Discusión: el principal obstáculo a la hora de evaluar el impacto de la RIO en los resultados clínicos es la dificultad de la realización de ensayos clínicos. Además, la mayoría de los datos disponibles proceden de experiencias en un solo centro y la comparación del tratamiento se ve limitada por la selección de los pacientes y el análisis retrospectivo. Por otra parte, como la RIO se administra como refuerzo del tratamiento neoadyuvante de quimiorradiación y la radioterapia estándar generalmente se administra tras la RIO, es complejo determinar el valor incremental de la RIO y su impacto en los resultados clínicos. A pesar de que los ensayos clínicos que evalúan la utilización de la RIO en el tratamiento de los tumores localmente avanzados no muestran ninguna mejora significativa con respecto a los controles, algunas organizaciones y guías de práctica clínica consideran su utilización en determinados pacientes cuando está disponible en el centro, aunque por el contrario, otras la consideran experimental. En el caso de los tumores recurrentes, dado que todos los estudios recuperados son de carácter observacional y carecen de grupo de comparación, y por tanto están sujetos a mayor número de sesgos, se desconoce en qué medida los resultados incluidos proporcionan una información válida y aplicable. En general, la heterogeneidad encontrada en las características de los pacientes, en aspectos asociados a la realización de la técnica y considerados relevantes, en el protocolo de tratamiento o en el tiempo de seguimiento, así como la adición de tratamientos, son aspectos que limitan seriamente la posibilidad de formular conclusiones definitivas.

Conclusiones: los resultados que evalúan la asociación de la RIO al tratamiento combinado del cáncer colorrectal localmente avanzados indican que dicha asociación alcanza buenos resultados pero no suponen ningún incremento en términos de efectividad y de supervivencia global, ni una reducción significativa en términos de seguridad respecto al tratamiento convencional (cirugía y radioquimioterapia). En términos de seguridad, la RIO no incrementa la tasa de complicaciones, presentando efectos adversos a corto y largo plazo equiparables. Preocupa la mayor incidencia de efectos adversos relacionados con la incisión quirúrgica y la aparición de complicaciones que no se desarrollan en los controles. En el caso de los tumores recurrentes la evidencia disponible además de tener baja calidad es mucho más escasa.





INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY IN THE TREATMENT OF COLORECTAL CANCER

SUMMARY

Introduction: Radiotherapy is one of the pillars of cancer treatment, with growing interest in techniques that irradiate only the area at greatest risk of local recidivation. In recent decades, there have been important advances in intraoperative radiation techniques, both as part of combined treatment of different types of tumours, locally advanced and recurrent stages of colorectal tumours in particular, and in association with conventional radiotherapy. Such techniques include intraoperative radiotherapy (IORT), which seeks to enhance local control of the disease by administering a single dose of ionising radiation directly to the tumour in the surgical cavity, thereby enabling dosages to be raised without increasing related toxicity, and thus constituting a complement to current treatment.

Objectives: To assess the effectiveness of IORT as adjuvant treatment for the current standard treatment of colorectal cancer, in terms of recurrence, survival, cosmetic results and impact on quality of life; and to ascertain the safety of this procedure, in terms of acute and late toxicity.

Methods: A search of the scientific literature was made from January 2000 to August 2013 in the main biomedical databases, i.e., Centre for Reviews and Dissemination (Health Technology Assessment, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, NHS Economic Evaluation Database), Cochrane Plus Library, Medline, Embase, ISI Web of Knowledge, CSIC-Índice Médico Español, Clinical Trials Registry, WHO International Clinical Trials Registry Platform and Current Controlled Trials. This process was completed by a general search of quality Internet web pages to locate grey literature. Two independent reviewers selected the papers in accordance with pre-established inclusion and exclusion criteria, excluding, among others, studies that assessed internal sources of radiation or brachytherapy (HDR-IORT) and studies with fewer than 100 patients, with any disagreements being resolved by consensus. A manual review was also performed of the bibliographic references cited in the papers selected. The data were then extracted and summarised in evidence tables. Study quality was assessed using the SIGN scale.

Results: Of the 43 studies selected for full-text appraisal, a total of 22 met the inclusion criteria, made up as follows: 2 systematic reviews; 3 randomised clinical trials; 1 combined analysis of international case series; and 16 case series. Indication for IORT was locally advanced colorectal cancer (66.5%) and recurrent cancer (33.5%), with a total of 3058 patients included. Tumours in the colon accounted for 1.9% of locally advanced tumours and 18% of recurrent tumours. In both cases, patients were recruited from the early 1990s until 2010-2011. In the treatment of locally advanced tumours, the clinical trials resulted in no significant improvement over controls in terms of efficacy of survival, with local control and overall survival at 5 years of 90%-92% and 64%-70% respectively. The systematic reviews indicated that associating IORT with multidisciplinary treatment reduced incidence of local recurrences and helped improve local control and survival, without increasing complications. The remaining observational studies reported a low incidence of local recurrences (within the area treated with IORT) of 2%-19%, local control in excess of 90%



and overall survival ranging from 52% to 82%. The studies that analysed the efficacy of combined treatment (radiochemotherapy+surgery+IORT) in recurrent disease were of an observational and descriptive nature, and indicated an incidence of recurrences at 5 years of 30%-46% and local control at 5 years of 44%-68%. Overall survival at 5 years did not exceed 43%, with results being broken down by resection margin status (R0:46%-60%, R1:26% and R2:0%-24%). No increase in safety was observed in either locally advanced or recurrent tumours. None of the clinical trials detected significant differences between the two types of treatment, though patients treated with IORT developed greater toxicity overall, with certain complications not observed in the controls raising concern. The most frequent complications were those linked to surgical wound (infection, abscess, anastomotic ruptures), gastrointestinal complications, urethral obstruction or strictures, and peripheral neuropathy.

Discussion: The main obstacle when it comes to assessing the impact of IORT on clinical results is the difficulty of undertaking clinical trials. In addition, most of the available data come from experiences at a single centre, and the comparison of treatments is limited by the selection of patients and retrospective analysis. Furthermore, as IORT is administered as a booster to neoadjuvant treatment of chemoradiation and standard radiotherapy is generally administered after IORT, the incremental value of IORT and its impact on clinical results is difficult to ascertain. Despite the fact that the clinical trials which evaluate the use of IORT in the treatment of locally advanced tumours show no significant improvement with respect to controls, some organisations and clinical practice guidelines consider the use of IORT in certain patients in those instances where the technique is available at the health centre, while others, in contrast, regard it as experimental. In the case of recurrent tumours, as all the studies retrieved were of an observational nature, lacked a comparison group and were thus liable to a greater number of biases, it is not known to what extent their results provide valid and applicable information. In general, the heterogeneity observed in patient characteristics, in aspects associated with the technique's performance that are considered relevant, and in the treatment protocol or follow-up time, coupled with the addition of treatments, are aspects that seriously limit the possibility of drawing definitive conclusions.

Conclusions: The results which evaluate IORT's association with combined treatment of locally advanced colorectal cancer indicate that, while this association achieves good results, it does not amount to an increase in effectiveness and overall survival, or to a significant reduction in safety vis-à-vis conventional treatment (surgery and radiochemotherapy). In terms of safety, IORT does not increase the complication rate, displaying comparable short- and long-term adverse effects. A matter for concern is the higher incidence of adverse effects related with the surgical incision and the appearance of complications that do not arise in controls. In the case of recurrent tumours, the available evidence is, not only of low quality, but is far less abundant.