



CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia



Editorial

Tratamiento sin cirugía en pacientes con cáncer de recto avanzado



Non surgical treatment in patients with advanced rectal cancer

Los avances en el tratamiento del cáncer de recto en las últimas décadas han tenido como objetivo reducir la alta tasa de recidiva local históricamente asociada a esta enfermedad. Las nuevas pruebas de imagen, la radioquimioterapia preoperatoria, la técnica de escisión total del mesorrecto y la quimioterapia adyuvante han contribuido a reducir sustancialmente la tasa de recidiva local en pacientes con cáncer de recto avanzado^{1,2}. Este tratamiento multimodal —quimioterapia, radioterapia y cirugía— que ha logrado reducir la tasa de recidiva local está asociado a complicaciones y alteraciones funcionales que reducen permanentemente la calidad de vida de los supervivientes³⁻⁷. Cada una de las modalidades terapéuticas conlleva un riesgo de efectos secundarios propios que, en el contexto del tratamiento multimodal, pueden acumularse y potenciarse. Desafortunadamente, hoy en día, casi un tercio de los pacientes fallece a consecuencia de la enfermedad metastásica. La administración de la quimioterapia sistémica antes de la cirugía, tratamiento que se ha dado en llamar neoadyuvancia total, tiene como objetivos adelantar el tratamiento de las micrometástasis e incrementar el porcentaje de pacientes que pueden completar el tratamiento con el fin de reducir el riesgo de metástasis a distancia y mejorar la supervivencia⁸.

La experiencia de los últimos años sugiere que no todos los pacientes obtienen el mismo beneficio de cada uno de los componentes del tratamiento multimodal. El reto actual es desarrollar un tratamiento personalizado que proporcione el máximo beneficio oncológico al tiempo que reduzca el riesgo de complicaciones y alteraciones funcionales y preserve la calidad de vida del paciente. Varios estudios prospectivos están intentando determinar el riesgo/beneficio de cada modalidad terapéutica en grupos seleccionados de pacientes^{9,10}.

Los pacientes con cáncer de recto muestran una respuesta variable a la radioquimioterapia. Aquellos con un grado más alto de respuesta —en los que no se encuentran células cancerígenas en la pieza quirúrgica después de una escisión total del mesorrecto— tienen una tasa de recidiva local muy

baja y una tasa muy elevada de supervivencia libre de enfermedad¹¹. Estos hallazgos han contribuido a que muchos cirujanos cuestionen la necesidad de extirpar el recto en pacientes con una respuesta clínica completa tras radioquimioterapia neoadyuvante¹². Desafortunadamente, la respuesta clínica no se correlaciona perfectamente con la respuesta patológica y algunos tumores que parecen haber desaparecido endoscópica y radiológicamente albergan nidos de células cancerígenas viables que pueden dar lugar al recrecimiento del tumor o incluso al desarrollo de metástasis a distancia. La principal barrera a la preservación del órgano en pacientes con cáncer de recto es la dificultad de identificar clínica o radiológicamente aquellos casos en los que el tumor ha sido totalmente erradicado por el tratamiento neoadyuvante. Esta barrera no ha sido obstáculo para que algunos pacientes, bien porque no eran candidatos quirúrgicos o porque rechazaban una colostomía permanente, se hayan seguido durante años en protocolos de vigilancia activa —«esperar y ver»— y hayan evitado la cirugía.

En los últimos años, varios centros han publicado su experiencia con los protocolos de «esperar y ver» en pacientes con cáncer de recto¹³. La mayoría son revisiones retrospectivas de pacientes seleccionados tratados con protocolos de neoadyuvancia muy distintos, sin definición previa de los criterios de respuesta y con seguimientos dispares. A pesar de su heterogeneidad, los resultados de estas series concuerdan en que los pacientes con respuesta clínica completa a la radioquimioterapia a los que se sigue mediante un protocolo de «esperar y ver» tienen una tasa de recrecimiento del tumor cercana al 20%. La mayoría de estos pacientes pueden ser tratados con éxito mediante cirugía de rescate con intención curativa y la supervivencia a largo plazo ha sido comparable con la de los pacientes con respuesta patológica completa tratados con escisión total del mesorrecto. De igual forma, la tasa de metástasis a distancia en estos pacientes ha sido similar a la observada en pacientes con respuesta patológica completa tras cirugía. Como cabría esperar, la calidad de vida

de los pacientes que han preservado el recto es mejor que la de los pacientes tratados mediante una escisión mesorrectal total. Es fácil entender que, a la vista de estos resultados, la mayoría de los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado a los que se entrevista antes de comenzar la neoadyuvancia estarían interesados en seguir un protocolo de «esperar y ver» en caso de una respuesta clínica completa, siempre y cuando no se comprometa la tasa de curación. Aunque la evidencia actual no es concluyente, la actitud de «esperar y ver» se ha convertido en una alternativa viable a la cirugía inmediata para el grupo, cada vez más numeroso, de pacientes con respuesta clínica completa al tratamiento neoadyuvante. En los últimos años la estrategia, «esperar y ver» ha pasado de ser una opción forzada en pacientes que o bien no eran candidatos o bien rechazaban la cirugía, a una actitud «intencional» en pacientes que aspiran simultáneamente a curarse de la enfermedad y preservar la calidad de vida. Consecuentemente, uno de los objetivos prioritarios de la investigación en cáncer de recto en el momento actual es incrementar la tasa de respuesta al tratamiento neoadyuvante y aumentar el porcentaje de pacientes que pueden evitar la cirugía. En estos últimos años hemos aprendido que los tumores más pequeños y de estadios precoces tienden a responder mejor a la radioquimioterapia. La dosis total y el fraccionamiento de la radioterapia también influyen en la tasa de respuesta; la radioterapia hiperfraccionada de ciclo largo (56 Gy en fracciones de 200 cGy) se asocia a tasas de respuesta más altas que la radioterapia de ciclo corto (25 Gy en fracciones de 500 cGy). La tasa de respuesta es más alta cuando se usa neoadyuvancia total que cuando se usa radioquimioterapia sola. El orden de la radioquimioterapia y la quimioterapia sistémica también influye en la tasa de respuesta; es más alta cuando se administra la radioquimioterapia seguida de quimioterapia que cuando se administra la quimioterapia seguida de radioquimioterapia. Finalmente, esta tasa de respuesta parece aumentar si el momento de la evaluación o la cirugía se retrasa hasta las 8-10 semanas desde el final de la neoadyuvancia. Todos estos avances han demostrado que al menos en un tercio de los pacientes, el cáncer de recto avanzado puede ser erradicado por el tratamiento neoadyuvante.

Ante esta situación, cada vez son más los pacientes diagnosticados con cáncer de recto que acuden a la consulta bien informados sobre las opciones de tratamiento y están interesados en preservar el recto. El cirujano y el paciente, de forma consensuada, deben considerar la opción de «esperar y ver» antes de empezar el tratamiento neoadyuvante. Hay que enfatizar el término «considerar», ya que la cirugía solo podrá evitarse si el tumor responde completamente al tratamiento. Pero esta respuesta no está garantizada y no disponemos de métodos fiables para predecirla. El primer paso ante un paciente con cáncer de recto interesado en preservar el recto es realizar una estadificación precisa con endoscopia y resonancia magnética nuclear. Estas imágenes van a servir para determinar si el paciente es buen candidato para el protocolo de esperar y ver, y como referente para valorar la respuesta tumoral tras la neoadyuvancia. Es importante valorar la relación riesgo/beneficio de las estrategias de «esperar y ver» teniendo en consideración tanto el tamaño y la localización del tumor, como las características del paciente. La relación no va a ser la misma en un paciente joven con un

tumor proximal que previsiblemente tolerará con secuelas mínimas una cirugía con preservación de esfínteres que un paciente añoso con un tumor distal en el que la única opción quirúrgica es una resección abdominoperineal y una colostomía permanente. El protocolo de neoadyuvancia debe seleccionarse intentando obtener la tasa más elevada de respuesta posible. En el momento actual, el protocolo asociado con las tasas más altas de respuesta completa parece ser la radioquimioterapia (56 Gy en fracciones de 200 cGy con 5-fluorouracilo o capecitabina durante la duración de la radioterapia) seguida de 4 meses de quimioterapia sistémica consistente en CapeOx o FOLFOX¹⁴. Es aconsejable evaluar el tumor al final de la radioquimioterapia y antes de empezar la quimioterapia sistémica para asegurarse de que el tumor está respondiendo al tratamiento. La evaluación final de la respuesta, a realizar unas 8 semanas después de completar la quimioterapia sistémica, debe incluir el tacto rectal, la sigmoidoscopia flexible y la resonancia magnética nuclear¹⁵. Solo aquellos tumores con una respuesta clínica completa —desaparición de tumoración al tacto rectal, cicatriz blanquecina sin ulceración ni nódulos en la endoscopia y cicatriz oscura homogénea en secuencias T2 sin restricción de la difusión en secuencias DWI— deben ser considerados candidatos para el protocolo de «esperar y ver»; los demás, deben someterse a cirugía¹⁰.

Es evidente que algunos de los pacientes que cumplen los requisitos de respuesta completa desarrollarán recurrencia del tumor^{12,13}. El porcentaje de recurrencia va a depender de los criterios que utilice el cirujano para asignar el grado de respuesta tumoral^{10,15}: si los criterios son muy estrictos, la tasa de recurrencia será baja, pero el porcentaje de pacientes tratados mediante una cirugía potencialmente innecesaria (pacientes con respuesta patológica completa) será más alta. Por el contrario, unos criterios menos estrictos pueden dar lugar a la situación opuesta, tasa de recurrencia más alta y menos respuestas patológicas completas en pacientes tratados mediante escisión del mesorrecto. El efecto de la tasa de recurrencia en la supervivencia a largo plazo se desconoce, pero es razonable suponer que los pacientes que desarrollan un recurrencia tumoral son los que asumen más riesgos y obtienen menos beneficios del protocolo de «esperar y ver».

La detección precoz que permita realizar una cirugía de rescate con intención curativa requiere que los pacientes se comprometan con un protocolo de seguimiento riguroso y exhaustivo. Como la mayoría de los recurrencias se diagnostican en los primeros años, las revisiones deben realizarse cada 3-4 meses durante los 2 primeros años tras completar el tratamiento y cada 6 meses durante los siguientes 3 años^{8,9}. Lo que no sabemos aún es por cuánto tiempo debemos seguir a estos pacientes. El seguimiento medio en la mayoría de las series publicadas no es superior a 2 años, por lo que los resultados a largo plazo se desconocen. Por ello, los pacientes deben ser alertados acerca de los posibles síntomas indicativos de recurrencia y recomendarles revisiones anuales posiblemente de por vida.

Conclusión

Los pacientes de cáncer de recto que desarrollan una respuesta clínica completa después del tratamiento neoadyuvante

pueden beneficiarse de una estrategia de «esperar y ver» con el objetivo de evitar las secuelas de la cirugía. Aunque algunos pacientes desarrollan recrecimiento del tumor y requieren cirugía de rescate, los resultados a largo plazo son probablemente similares a los de los pacientes con el mismo grado de respuesta tratados inicialmente con cirugía. El riesgo de recrecimiento requiere que los pacientes se comprometan con un protocolo de seguimiento exhaustivo. Finalmente, es imprescindible informar a los pacientes de que el nivel de evidencia que sustenta hoy los protocolos de esperar y ver es bastante bajo, y que los resultados a largo plazo se desconocen. Es aconsejable que los pacientes interesados en preservar el recto se traten dentro de estudios prospectivos.

Conflicto de intereses

El Dr. García-Aguilar ha recibido honorarios de Intuitive Inc., Medtronic y Johnson & Johnson.

BIBLIOGRAFÍA

- Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28:iv22-40.
- Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Rectal cancer, version 2.2018 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16:874-901.
- Diers J, Wagner J, Baum P, Lichthardt S, Kastner C, Matthes N, et al. Nationwide in-hospital mortality rate following rectal resection for rectal cancer according to annual hospital volume in Germany. *BJS Open.* 2020;4:310-9.
- Celentano V, Cohen R, Warusavitarne J, Faiz O, Chand M. Sexual dysfunction following rectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32:1523-30.
- Lange MM, Maas CP, Marijnen CA, et al. Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery. *Br J Surg.* 2008;95:1020-8.
- Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, Martijn H, Junggeburst JM, Kranenbarg EK, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: Increased bowel dysfunction in irradiated patients—a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol.* 2005;23:6199-206.
- Wrenn SM, Cepeda-Benito A, Ramos-Valadez DI, Cataldo PA. Patient perceptions and quality of life after colon and rectal surgery: What do patients really want? *Dis Colon Rectum.* 2018;61:971-8.
- Cercek A, Roxburgh CSD, Strobom P, Smith JJ, Temple LKF, Nash GM, et al. Adoption of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. *JAMA Oncol.* 2018;4:e180071. PMID: 29566109.
- Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: A pilot trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:513-8.
- Smith JJ, Chow OS, Gollub MJ, et al. Rectal cancer consortium organ preservation in rectal adenocarcinoma: A phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy and total mesorectal excision or nonoperative management. *BMC Cancer.* 2015;15. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1632-z>.
- Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: A pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2010;11:835-44.
- Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: Long-term results. *Ann Surg.* 2004;240:711-7.
- Dattani M, Heald RJ, Goussous G, et al. Oncological and survival outcomes in watch and wait patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: A systematic review and pooled analysis. *Ann Surg.* 2018;268:955-67.
- García-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: A multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:957-66.
- Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ, et al. Assessment of clinical complete response after chemoradiation for rectal cancer with digital rectal examination endoscopy, and MRI: Selection for organ-saving treatment. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:3873-80.

Rosa M Jiménez-Rodríguez y Julio García-Aguilar*
Colorectal Service, Department of Surgery, Memorial Sloan Kettering
Cancer Center, New York, Estados Unidos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: garciaaj@mskcc.org (J. García-Aguilar).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2020.06.003>
0009-739X/

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de
AEC.