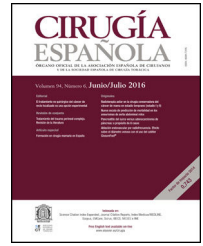




CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia



Editorial

Neoadyuvancia selectiva en el cáncer de recto localmente avanzado: ¿para quién y con qué objetivo?



Selective neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: For whom and with what aim?

El criterio de neoadyuvancia «generalizada» para todos los pacientes con cáncer del recto en estadios II y III, inicialmente adoptado por el *National Institutes of Health Consensus Conference* de 1990¹, ha quedado totalmente obsoleto tras un largo proceso de avances y cambios.

A partir de los años 90, algunas series institucionales y proyectos nacionales demostraron que la implantación de la escisión total del mesorrecto (ETM) reducía *per se* drásticamente las tasas de recidiva local (RL) a cifras inferiores al 6-8%, poniendo en duda la necesidad universal de radioterapia (RT) complementaria^{2,3}. Por contra, distintos ensayos aleatorizados demostraron que la radioterapia preoperatoria de ciclo corto⁴, o la quimio-radioterapia de ciclo largo (QRT)⁵, añadida a la ETM en todos los tumores considerados entonces localmente avanzados, tenía un efecto positivo en la reducción de las recidivas locales; y por tanto abogaban por una neoadyuvancia «generalizada».

Un avance clave sobre la posible indicación de neoadyuvancia «selectiva» derivó de la demostración inequívoca del buen pronóstico que tiene la ausencia de invasión tumoral del margen de resección circunferencial sobre las RL, sistémicas y la supervivencia^{3,6}. Así, la predicción mediante resonancia magnética (RM) de alta resolución de la ausencia de invasión del margen de resección circunferencial con una exactitud superior al 92%⁷ permite seleccionar y omitir la neoadyuvancia hasta en un 40% de los tumores en estadios clínicos II y III sin incrementar la tasa de RL⁸⁻¹¹; aunque hay otros factores de mal pronóstico a tener en cuenta como son: la penetración en la grasa mayor de 5 mm, presencia de infiltración venosa extramural, cN2 evidente, adenopatías extramesorrectales, o la localización del tumor inferior al plano de los músculos elevadores. Otro cambio importante de criterio sobre la necesidad de neoadyuvancia se presenta ante la observación de ganglios potencialmente afectados. La exactitud de la RM para

determinar la invasión ganglionar es limitada, alrededor del 60%, y por tanto supone un riesgo de sobret ratamiento del 40%. La neoadyuvancia estaría indicada en los tumores N2 sopesando los beneficios y riesgos del tratamiento radioterápico¹². Actualmente, estos criterios de neoadyuvancia «selectiva» quedan recogidos en distintas guías vigentes^{13,14}.

Una variable importante a considerar en la toma de decisiones clínicas son los potenciales efectos adversos de la neoadyuvancia, sobre todo, la toxicidad tardía y el impacto en las expectativas funcionales del paciente y su calidad de vida. Aunque en los últimos años los efectos adversos de la radioterapia han disminuido por la mejor tecnología y planificación, hay que tener muy en cuenta el efecto desfavorable sobre la función defecatoria, sexual y urológica, que se suman a los efectos de la ETM¹⁵. La alteración de la calidad de vida a consecuencia del síndrome de resección anterior (o LARS, del inglés *low anterior resection syndrome*) se presenta con la mayor severidad en los tumores del recto inferior en el 45% y en el 60% de los pacientes, sin RT neoadyuvante o con ella respectivamente¹⁶. Aunque también hay que tener en cuenta que el LARS severo se presenta en el 33% de los pacientes no intervenidos, tratados solo con QRT dentro de la estrategia *watch and wait* (W&W)¹⁷.

En la misma línea de neoadyuvancia «selectiva», en los Países Bajos, la adopción del trabajo multidisciplinar, la estadificación por RM y la cirugía de ETM auditada en su calidad, han llevado en la última década a una reducción manifiesta y progresiva de la tasa de RT neoadyuvante, sin un impacto negativo en la tasa del margen de resección circunferencial afecto¹⁸. Por el contrario, según los resultados del Proyecto Docente Auditado de la Asociación Española de Cirujanos sobre la implantación de la ETM, estos criterios de neoadyuvancia «selectiva» aparentemente no se han aplicado, al observar un ligero incremento en la tasa global de

neoadyuvancia, del 52,8 al 64,9%, durante los años del estudio (2006-2016), que paradójicamente también ha aumentado en los tumores del tercio superior, del 31,5 al 38,6%¹⁹. En estos últimos, la neoadyuvancia estaría indicada solo en aquellos escasos tumores con factores de mal pronóstico según la RM¹³.

En la línea de QRT «generalizada», la estrategia W&W irrumpe en el espectro terapéutico del cáncer de recto distal de la mano del grupo de Habr-Gama²⁰. El objetivo es obtener una respuesta clínica completa (RCC) duradera, con intención curativa y preservar el recto. El registro multicéntrico internacional (*International Watch & Wait Database*) detecta, en 880 casos con RCC, una tasa de recurrencia local a 2 años del 25%, metástasis hepáticas en el 8%, y una supervivencia específica y global a 5 años del 85% y del 94% respectivamente²¹. Sin embargo, las limitaciones destacables del registro son la variabilidad en el diagnóstico por imagen (RM en el 70%), en los tipos de estadios cT incluidos (T1 y T2: 28%, T3: 51% y T4: 3%), en los tipos de QT y las distintas dosis de RT (45, 50, 54, 60 Gy); así como, en los métodos de seguimiento empleados. Todo ello explicaría la variabilidad del 16 al 40% en las tasas de recurrencia entre los centros con mayor volumen de casos.

La estrategia W&W tiene un beneficio limitado que puede establecerse a la luz de la evidencia actual. Así, si hipotéticamente tratamos 100 casos de cáncer de recto localmente avanzado, del tercio distal, con un protocolo actual de QRT de la máxima eficacia obtendremos una tasa esperada de RCC del 28% (28 casos)²². De estos observaremos el recurrencia tumoral esperado durante los 3 primeros años en el 24% (6-7 casos)²¹, y tras estos años en menos del 5% (un caso)²³. Por tanto, finalmente la preservación del recto actuarial a 5 años sería del 20% (20 casos), es decir uno de cada 5 casos. Además se estima que 6 de los 20 podrán presentar un LARS severo¹⁷. Así, la cuestión importante es ¿cuántos pacientes hemos sobretratado y con qué consecuencias? De todos los tratados, solo el 14% estarán «curados y satisfechos». El 80% habrán necesitado una intervención radical, con el efecto añadido de la radioterapia, que podría haberse omitido en un 40% estimado. Como señala Glynne-Jones²⁴ «*If the patient fails to respond to CRT, have we actually made them worse? ... the losers may lose as much as the winners gain*». Por tanto, se necesitan más estudios observacionales prospectivos, de larga evolución, con criterios más uniformes de inclusión, para evaluar con objetividad el riesgo/beneficio.

Recientemente, surge la «neoadyuvancia total» como una estrategia que abre nuevos horizontes al concentrar la QT de forma preoperatoria. Los resultados de 2 ensayos prospectivos recientes^{22,25}, con radioterapia preoperatoria de ciclo corto y QRT respectivamente, aunque no son concluyentes respecto a la incidencia de RL, demuestran el beneficio significativo en la tasa global de recidivas, el periodo libre de enfermedad y el aumento de RCC. Evidentemente, el incremento de las dosis QT y de la dosis de RT puede tener impacto en la tolerancia y morbilidad especialmente en pacientes frágiles y ancianos. Todo ello demuestra la importancia de proseguir con nuevos ensayos clínicos o registros multicéntricos prospectivos para delimitar mejor las indicaciones de estas nuevas estrategias terapéuticas.

Según lo expuesto, parece existir una controversia entre la estrategia de QRT «selectiva» para evitar el sobretratamiento que contrasta con las estrategias de QRT «generalizada», que

solo podrá resolverse en un futuro próximo cuando los marcadores moleculares de sensibilidad y resistencia a la neoadyuvancia sean una realidad predictiva²⁴. Mientras tanto, la indicación de neoadyuvancia deberá decidirse de forma individualizada en el seno del GMD, ajustada al riesgo, definiendo desde el inicio el objetivo del tratamiento según las características del tumor y las del paciente. El objetivo principal puede ser reducir el riesgo de RL, o prevenir las metástasis a distancia, o intentar la preservación del órgano tras una RCC para evitar una potencial morbilidad de un LARS severo o un estoma definitivo, especialmente en pacientes frágiles con tumores en el tercio inferior. Por tanto, es necesario individualizar las indicaciones y el tipo de neoadyuvancia, pensando siempre a quién va dirigida y con qué objetivo. Si pretendemos obtener un auténtico consentimiento informado, es preciso, conocer nuestros propios resultados, las expectativas del paciente, definir los objetivos del tratamiento, explicar los beneficios esperados y los potenciales efectos adversos de las distintas estrategias terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adjuvant therapy for patients with colon and rectum cancer. Consensus Statement. 1990;8:1-5.
2. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1993;341:457-60.
3. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. 2002;89:327-34.
4. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:638-46.
5. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al., German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1731-40.
6. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol*. 2008;10:303-12.
7. Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg*. 2003;90:355-64.
8. Frasson M, Garcia-Granero E, Roda D, Flor-Lorente B, Roselló S, Esclapez P, et al. Preoperative chemoradiation may not always be needed for patients with T3 and T2N+ rectal cancer. *Cancer*. 2011;117:3118-25.
9. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, et al., MERCURY study group. 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. *Ann Surg*. 2011;253:711-9.
10. Kennedy ED, Simunovic M, Jhaveri K, Kirsch R, Brierley J, Drolet S, et al. Safety and feasibility of using magnetic resonance imaging criteria to identify patients with «Good Prognosis» rectal cancer eligible for primary surgery: The phase 2 Nonrandomized QuickSilver Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5:961-6.
11. Ruppert R, Kube R, Strassburg J, Lewin A, Baral J, Maurer CA, et al., other members of the OCUM Group. Avoidance of

- overtreatment of rectal cancer by selective chemoradiotherapy: Results of the Optimized Surgery and MRI-Based Multimodal Therapy Trial. *J Am Coll Surg.* 2020;231: 413-425.e2.
12. Hermanek P, Merkel S, Fietkau R, Rödel C, Hohenberger W. Regional lymph node metastasis and locoregional recurrence of rectal carcinoma in the era of TME [corrected] surgery. Implications for treatment decisions. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25:359-68.
 13. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al., ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28 Suppl 4: iv22-iv40.
 14. Gollins S, Moran B, Adams R, Cunningham C, Bach S, Myint AS, et al. Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the management of cancer of the colon, rectum and anus (2017) – Multidisciplinary management. *Colorectal Dis.* 2017;19 Suppl 1:37-66.
 15. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, Martijn H, Junggeburth 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.
 16. Battersby NJ, Juul T, Christensen P, Janjua AZ, Branagan G, Emmertsen KJ, et al., United Kingdom Low Anterior Resection Syndrome Study Group. Predicting the risk of bowel-related quality-of-life impairment after restorative resection for rectal cancer: A multicenter cross-sectional study. *Dis Colon Rectum.* 2016;59:270-80.
 17. Van der Sande ME, Hupkens BJP, Berbée M, van Kuijk SMJ, Maas M, Melenhorst J, et al. Impact of radiotherapy on anorectal function in patients with rectal cancer following a watch and wait programme. *Radiother Oncol.* 2019;132:79-84.
 18. Detering R, de Neree tot Babberich MPM, Bos ACRK, Dekker JWT, Wouters MWJM, Bemelman WA, et al., on behalf of the Dutch ColoRectal Audit Group. Nationwide analysis of hospital variation in preoperative radiotherapy use for rectal cancer following guideline revision. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46:486-94.
 19. Pellino G, Alós R, Biondo S, Codina-Cazador A, Enríquez-Navascues JM, Espín-Basany E, et al., Spanish Rectal Cancer Project collaborators. Trends and outcome of neoadjuvant treatment for rectal cancer: A retrospective analysis and critical assessment of a 10-year prospective national registry on behalf of the Spanish Rectal Cancer Project. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47:276-84.
 20. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: Long-term results. *Ann Surg.* 2004;240:717-8.
 21. Van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Beets GL, Figueiredo NL, et al., IWWD Consortium. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): An international multicentre registry study. *Lancet.* 2018;391:2537-45.
 22. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EM, et al., RAPIDO collaborative investigators. 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.
 23. Fernandez LM, São Julião GP, Figueiredo NL, Beets GL, van der Valk MJM, Bahadoer RR, et al., International Watch & Wait Database Consortium. Conditional recurrence-free survival of clinical complete responders managed by watch and wait after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer in the International Watch & Wait Database: A retrospective, international, multicentre registry study. *Lancet Oncol.* 2021;22:43-50.
 24. Glynne-Jones R. Looking for the good, bad and the ugly rectal cancers of the twenty-first century. . . or «How to avoid tears when peeling onions». *Tech Coloproctol.* 2017;21:577-9.
 25. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, et al., Unicancer Gastrointestinal Group and Partenariat de Recherche en Oncologie Digestive (PRODIGE) Group. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:702-15.

Eduardo García-Granero Ximénez^{a,*} y Andrés Cervantes Ruipeírez^b

^aDepartamento de Cirugía, Universidad de Valencia, Valencia, España

^bDepartamento de Oncología, Universidad de Valencia, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eggranero@telefonica.net
(E. García-Granero Ximénez).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2022.10.006>
0009-739X/

© 2022 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.