

CAPÍTULO 9

Indicaciones de neoadyuvancia

Debido a la gran heterogeneidad que se presenta frente al paciente con cáncer de recto, a la hora de definir la indicación y la estrategia de tratamiento neoadyuvante se deben plantear algunos lineamientos generales:

- Por un lado, la obvia necesidad de estratificar el riesgo sobre la base de factores clínico-patológicos (por ejemplo la estadificación T y N y quizás el grado histológico) y la estadificación preoperatoria por RMAR (por ejemplo el compromiso del MRC), con el fin de adaptar e individualizar la indicación.
- En segundo lugar, se debe plantear un objetivo determinado para el tratamiento. A modo de ejemplo, si lo que se busca es la preservación del órgano, es preferible el esquema largo de QRT, aunque la evidencia más reciente también muestra buenos resultados en este sentido con la RT de curso corto y una espera larga, o con los esquemas de TNT de consolidación.

La principal indicación para el tratamiento neoadyuvante, respaldada por los resultados de ensayos aleatorios, es la presencia de un tumor estadificado como T3 o T4, en forma previa a cualquier tratamiento. Para estos pacientes se recomienda clásicamente la QRT de curso largo o la RT de curso corto preoperatorias, seguida de la resección quirúrgica y ulterior QT adyuvante.

Una indicación relativa la constituye la presencia de ganglios sospechosos de ser positivos en la RMAR o la EER. Sin embargo, la determinación de la positividad de los ganglios puede ser particularmente difícil. La mayoría de los ganglios linfáticos comprometidos son menores a 1 cm, pero además, no todos los ganglios linfáticos observados con EER o RMAR representan enfermedad metastásica.

Cuestionamientos a estas indicaciones

La realidad es que el repaso de algunos estudios permite inferir que la presencia de invasión de la grasa perirrectal, como así también la existencia de ganglios linfáticos metastásicos por sí solos, no implican una necesidad mandatoria de indicar neoadyuvancia:

- En 1999 Willett et al., en el Massachussets General Hospital de Boston, obtuvieron en pacientes con tumores T3 N0 de bajo grado con una invasión de la grasa mesorrectal menor a 2 mm y sin invasión vascular ni linfática un 5 % de recaídas locales sin RT, en contraste con un 29 % en tumores de idéntico estadio pero con los factores de riesgo mencionados que sí fueron irradiados.²⁵⁰

- En 2005 se publica una experiencia de la Cleveland Clinic de Ohio, que muestra que el agregado de RT postoperatoria no tiene ningún efecto en la reducción de las recidivas locales ni a distancia en pacientes con tumores T1 o T2, N1.¹¹¹

En base a estas dos experiencias, se podría asumir que en tumores T3N0 o T1-T2N1, una correcta cirugía con una adecuada ETM debería ser suficiente.

Por otro lado, un estudio publicado por Simunovic et al., en 2003, evidenció que la indicación de RT preoperatoria en tumores de alto riesgo por su tamaño, fijeza, cercanía al margen anal y la fascia propia, no evitó que las recidivas locales fueran mayores que en los pacientes con tumores sin aquellos factores de riesgo, aun sin haber recibido neoadyuvancia.²⁰⁵ Esta evolución fue una de las razones que fortaleció la idea de que existe un subgrupo de pacientes en los que es necesario dar un paso terapéutico más, con el objetivo de mejorar los resultados oncológicos.

Ya en 2001, Myerson et al., en una serie de 384 pacientes tratados con RT neoadyuvante, analizaron el número de recidivas de acuerdo a la presencia de 4 factores de riesgo (distancia al margen anal < a 5 cm., tumor circunferencial, fijo u oclusivo).¹⁵⁸ Comprobaron que en los casos sin factores de riesgo las recidivas fueron del 2 %, del 10 % cuando había hasta 2 factores y del 26 % cuando se hallaban 3 o 4 de ellos. Plantearon que en este grupo de enfermos debería agregarse alguna forma de QT asociada a la RT neoadyuvante, y no solo como radiosensibilizante. De alguna manera, este fue un pensamiento que fortaleció la difusión de la QRT de curso largo en desmedro de la RT de curso corto y fue también precursor de los esquemas de QT de inducción y de la TNT.

A partir de las tasas favorables de recurrencia local después de la ETM sola en el ensayo holandés de TME, y en otros estudios, como varios análisis retrospectivos y un estudio observacional prospectivo, también se ha cuestionado la utilidad de la neoadyuvancia en pacientes con tumores T3N0 que no amenazan la fascia mesorrectal, particularmente aquellos que involucran el recto superior.^{30,108,161,172,194}

Pero, por otro lado, en una revisión de 188 pacientes con tumores cT3N0 por EER y RMAR que recibieron QRT neoadyuvante, el estudio patológico de la pieza mostró que 41 (22 %) tenían ganglios linfáticos mesorrectales positivos en el momento de la cirugía.⁷⁸ Dado el efecto *downstaging* de la CRT, es probable que un número aún

más grande de pacientes pudo haber tenido enfermedad ganglionar y quizás necesitado tratamiento preoperatorio, si se hubiera indicado la cirugía de inicio.

Es evidente que la conducta en los tumores T3 o N+ ha sido y continúa siendo un punto de gran controversia, por lo que diversos grupos consideran necesario tomar sus decisiones sobre la base de alguna subestadificación adicional. Las diferentes guías publicadas internacionalmente, presentan algunas variantes para el factor T en función de la profundidad de la invasión del mesorrecto (niveles T3a, T3b, T3c y T3d), ya que algunos estudios han mostrado un bajo riesgo de recaída en tumores T3 superficiales. Asimismo, se le ha dado importancia al número de ganglios descriptos (niveles N1a, N1b, N2a, N2b y N3), por el hecho de que en realidad el compromiso ganglionar implica fundamentalmente un riesgo sistémico más que local-regional.

En particular, las guías ESMO basan la indicación en el tamaño de los ganglios (> 5 mm). Varios estudios han demostrado que los tumores T3 con invasión mayor a 5 mm tienen una tasa más alta de afectación ganglionar y una menor supervivencia específica del cáncer en comparación con los tumores con una profundidad de penetración de 5 mm o menos.^{182,148} Estos hallazgos han llevado a algunos a sugerir que no es tan necesaria la distinción entre los tumores T2 y T3, como la identificación de tumores T3 de alto riesgo con una profundidad de más de 5 mm de invasión.⁵² De hecho, las guías de ESMO sugieren que los pacientes con una profundidad de invasión de 5 mm o menos son candidatos apropiados para la cirugía inicial en lugar de terapia neoadyuvante, incluso si tienen ganglios positivos, siempre y cuando ni los músculos elevadores ni la fascia mesorrectal estén amenazados y el cirujano tenga la capacidad de realizar una correcta ETM aplicando los principios estipulados por Heald.

Pese a que la RMAR puede subclasificar a aquellos pacientes con tumores T3 con precisión, esta subclasificación no fue incorporada a la estadificación TNM y aún no fue validada como factor pronóstico, con lo que la posibilidad de definir la indicación de neoadyuvancia sobre la base de la profundidad de la invasión no es todavía estándar, por lo menos en los Estados Unidos.²¹⁸

Hasta la fecha, dadas las limitaciones de las imágenes, diversos grupos en Estados Unidos consideran que todos los pacientes con adenocarcinoma rectal cT3N0 por EER o RMAR son candidatos apropiados para el tratamiento neoadyuvante, ya que se calcula que alrededor de un 20 % de los pacientes pueden ser subestadificados.

Otras indicaciones

Un hallazgo generalmente aceptado como indicación de neoadyuvancia es la presencia de un margen de resección circunferencial invadido o amenazado, debido a la reducida probabilidad de lograr un MRC negativo, lo cual se asocia a un alto riesgo de recaída local.

Si bien es un factor que asocia más a la presencia de enfermedad sistémica, también se considera a la presencia de EMVI como un hallazgo importante a la hora de evaluar la indicación de neoadyuvancia.

Más allá de sus implicancias pronósticas, la presencia de enfermedad ganglionar extramesorrectal, en particular la presencia de ganglios laterales (GL) constituye otra indicación de neoadyuvancia.

La altura tumoral también es un factor importante a la hora de evaluar la necesidad de neoadyuvancia, ya que es conocido que los tumores bajos tienen mayores tasas de recaída local. Pero para ser más específicos, recientemente se ha agregado como indicación de neoadyuvancia la necesidad de evitar una AAP, en pacientes con una correcta función esfinteriana, incluso en estadios T1 o T2, pero con un elevado riesgo quirúrgico; o que se niegan a una ostomía definitiva. No obstante, la utilización del tratamiento neoadyuvante en tumores en estadio I (T1-T2 N0) es controvertida y aún no ha sido aprobada como estándar. Tanto las guías americanas (NCCN) como las europeas (ESMO), consideran a la cirugía transabdominal como el abordaje de elección en estos casos. La neoadyuvancia en estadios tempranos fue evaluada con la finalidad de lograr preservación esfinteriana, pero esto no ha sido demostrado. Más aún, es dudoso que estos pacientes se vean beneficiados en términos de control local. Es importante destacar que, pese a esto, para muchos pacientes en los que se contraindica o rechazan la cirugía la RT o QRT pueden resultar ser el único régimen de tratamiento disponible.

En el caso particular de los tumores cT2N0, en los que las resecciones transanales tienen una inaceptable tasa de recurrencia local, se han propuesto nuevas alternativas a partir de la aparición de algunos trabajos. En el estudio fase II trial ACOSOG Z6041 se seleccionaron pacientes con tumores de recto T2N0 que recibieron radioterapia con capecitabina más oxaliplatino seguido de resección local. Luego de un seguimiento de 56 meses obtuvieron tasas de recurrencia local de 4 % y la SLE a 3 y 5 años fue de 86,9 y 80,3 %, respectivamente. Estos resultados sugieren que el tratamiento neoadyuvante seguido de resección local, puede ser una alternativa de tratamiento a la cirugía radical en pacientes seleccionados con tumores T2N0 como forma de lograr la preservación esfinteriana y de evitar una ostomía definitiva.

El mismo criterio podría adoptarse con el fin de evitar

una anastomosis coloanal en pacientes con una mala función esfinteriana, en pacientes con alto riesgo para una intervención quirúrgica mayor o en quienes la rechazan. Este sería un caso en el que el objetivo es claramente la preservación del órgano. Si bien algunos estudios recientes han mostrado buenas tasas de RCC con un esquema de RT corto y demora en la cirugía, el esquema elegido en estos casos debería ser QRT de curso largo o, más aún, como se discutirá más adelante, TNT, y preferentemente de consolidación.

La neoadyuvancia seguida de escisión transanal local podría ser factible como alternativa a la ETM en aquellos casos con tumores distales T2N0 y buena respuesta, aunque no necesariamente una RCC.^{186,191,246} Sin embargo, esto no es todavía una estrategia estándar, especialmente cuando existe invasión directa del esfínter. Las guías del NCCN y la ESMO, consideran que la cirugía transabdominal es el enfoque de elección en esta situación a menos que el paciente presente un elevado riesgo quirúrgico debido a la edad o comorbilidades, o en el caso de que rechace la cirugía transabdominal. En este caso se le debe advertir al paciente acerca de las complicaciones que pueden ocurrir luego de una RLT en el contexto de la neoadyuvancia y las dificultades de realizar una ETM si finalmente la patología revelara que aquella no fue suficiente.

Más allá de las diferentes opiniones, la falta de una evidencia absolutamente concluyente y la existencia de innumerables factores adicionales, los hallazgos relacionados al tumor que deben hacer que el EMD evalúe la indicación de neoadyuvancia son:

- La invasión del tumor más allá de la capa muscular propia.
- La presencia de ganglios sospechosos en el mesorrecto.
- El compromiso del MCR.
- El hallazgo de EMVI.
- La existencia de GL sospechosos.
- La indicación de una AAP.
- Evitar una anastomosis coloanal (alto riesgo o rechazo del paciente).

El rol de la RMAR en la indicación de neoadyuvancia

Nadie duda en la actualidad que la RMAR constituye el método de estadificación por excelencia del cáncer de recto. Bernier et al. describen el manejo terapéutico de los pacientes con cáncer de recto en el Royal Marsden Hospital, donde las decisiones se toman sobre la base de los hallazgos de este estudio.⁸ En este centro incluyen dentro del grupo de buen pronóstico a los siguientes pacientes:

- Tumores del tercio superior y medio en estadios T3a-b.
- Cualquier N (pero N1c negativo).
- MRC y EMVI negativos.

Estos casos tienen indicación de ETM sin terapia neo-

adyuvante. Por el contrario, los pacientes con tumores T3c-d, EMVI+, N1c o con MRC comprometido son seleccionados para QRT neoadyuvante.

Resumiremos algunos estudios que demuestran su rol fundamental en la indicación de neoadyuvancia:

- El grupo Mercury publicó un estudio prospectivo y multicéntrico, que demostró la eficacia de la RMAR para una adecuada estadificación de los pacientes, que permite diferenciar a los que tendrán una buena evolución con la cirugía primaria como único tratamiento de los que deberían recibir tratamiento preoperatorio.²¹⁸ El 33 % de los pacientes (122/374) fueron considerados de buen pronóstico, con estadios I, II o III mediante RMAR. La SG y la SLE en este grupo de pacientes fue de 68 % y 85 % respectivamente, mientras que la tasa de recurrencia local fue de 3 %.

Los criterios de buen pronóstico fueron los siguientes:

- Tumores T1-T2 o T3a-b (extensión extramural < 5 mm) con MRC potencialmente libre (tumor a > 1 mm de la fascia mesorrectal) y cualquier estadio N.
- Ausencia de EMVI.
- Ausencia de compromiso del espacio interesfinteriano o los músculos elevadores.

Los hallazgos considerados de mal pronóstico fueron:

- Tumores T3c-d (extensión extramural > 5 mm) o T4.
- Compromiso del MRC (< 1 mm) o del espacio interesfinteriano
- Presencia de EMVI.

De los 122 pacientes con buen pronóstico por RMAR, solo 8 (6,5 %) presentaron 4 o más ganglios comprometidos (N2) en el análisis histopatológico. Lo importante es que ningún paciente debió recibir RT postoperatoria. Los centros participantes del estudio no indican de manera rutinaria tratamiento neoadyuvante a aquellos pacientes con tumores T3 de buen pronóstico, independientemente del factor N. Por lo tanto, los resultados validan esta estrategia que, junto a la adecuada selección de los tumores de buen pronóstico mediante RMAR y la realización de ETM de calidad, evitó el tratamiento neoadyuvante a 30 % de los pacientes.

- El QuickSilver Clinical Trial, es un estudio fase 2 que evaluó la seguridad y factibilidad de utilizar la RMAR con el fin de seleccionar pacientes con cáncer de recto de buen pronóstico para la cirugía primaria.¹¹³

Se consideró de buen pronóstico a los siguientes criterios:

- Tumores T2,T3 con una extensión extramural < 5 mm.
- Distancia a la fascia mesorrectal > 1 mm.
- Ausencia de EMVI.

La tasa de MCR comprometido fue del 4,9 % (4/82), sugiriendo también que la QRT puede no ser necesaria para

todos los pacientes con cáncer de recto estadios II y III.

Estos estudios y experiencias demuestran que la RMAR es un estudio imprescindible en la estadificación clínica previa a cualquier tratamiento del cáncer de recto, especialmente en los tumores localmente avanzados. En nuestra opinión y experiencia, la presencia del radiólogo especializado en el EID incrementa exponencialmente el valor de este estudio.

¿Qué dicen las guías?

Existen considerables variaciones en el manejo entre diferentes países o regiones del mundo. Como suele suceder ante una patología de semejante complejidad, estas diferencias han motivado la agrupación de expertos en paneles o grupos de consenso, y la creación de guías. No obstante, nunca dejaremos de repetir que más allá de las recomendaciones que surgen en las guías, estas son solo lineamientos generales a tener en cuenta durante la discusión en el EID, ya que cada paciente debe ser considerado y discutido de manera individualizada.

La variabilidad en las guías no solo se observa entre los diferentes continentes como sucede entre las guías americanas del National Comprehensive Cancer Network (NCCN), las europeas, de la European Society for Medical Oncology (ESMO) o las Japonesas, de la Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR). También se encuentran diferencias, incluso, entre países de una misma región. Un claro ejemplo de dicha situación se presenta entre las guías del Reino Unido y las de otros países europeos.

Es ampliamente conocida la preferencia de los grupos americanos por el esquema de curso largo de QRT, mientras que en algunos países europeos como Holanda y Suecia utilizan principalmente RT de curso corto, excepto para tumores localmente avanzados con MCR+, T4b, con alto riesgo de recurrencia, o con criterios de irresecabilidad al momento de la estadificación. En estas situaciones también recomiendan QRT de curso largo. De hecho, en estos dos países solo el 15 al 23 % de los pacientes recibe esquema largo de QRT. Por su parte, y en concordancia con las guías del NCCN, las guías canadienses recomiendan la administración de QRT de curso largo, excluyendo a los pacientes no aptos de recibir QT, a quienes se les administra solo radioterapia preoperatoria.

El consenso EURECCA surge con la finalidad de unificar criterios entre diferentes sociedades europeas y proporcionar apoyo actualizado a los EID de toda Europa.²³⁷ Su nombre es el acrónimo en inglés de: Estructura

de Auditoría Europea para mejorar la Calidad del Cuidado. Este panel de expertos estuvo integrado por delegados de diferentes sociedades afines al manejo del cáncer de recto, como la Sociedad Europea de Cirugía Oncológica (ESSO), la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (ESTRO), la Sociedad Europea de Patología (ESO), la Sociedad Europea de Oncología Clínica (ESMO), la Sociedad Europea de Radiología (ESR), la Sociedad Europea de Coloproctología (ESCP), la Organización Europea del Cáncer (ECCO), la Sociedad Europea de Enfermeras Oncólogas (EONS) y la Organización Europea de Pacientes con Cáncer Colorrectal (Europa Colon). El consenso se logró utilizando el método Delphi, y el documento final es el resultado de la primera conferencia multidisciplinaria de consenso sobre la atención del cáncer de colon y recto, celebrada en diciembre de 2012, en Perugia, Italia.

A continuación intentaremos resumir las guías disponibles más importantes.

ESMO

En Europa y los países escandinavos el cáncer de recto se estadia en diferentes categorías acorde a factores de riesgo evaluados en la RMAR. La Sociedad Europea de Oncología Clínica (ESMO) sugiere esta modalidad por primera vez en 2013, incorporando el riesgo de recurrencia local como pilar en la elección de los diferentes esquemas de tratamiento en las guías de práctica clínica. Los análisis multivariados demuestran que ciertos factores de riesgo evaluados por RMAR, como la distancia del tumor al margen anal, la profundidad de la invasión tumoral en la pared del recto (estadio T) y el grado de respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante son considerados factores de riesgo independientes que afectan la tasa de preservación esfinteriana. Pero el número de metástasis ganglionares (estadio N), la profundidad de la extensión a través de la grasa mesorrectal, el compromiso de la fascia propia del recto y la presencia de EMVI son factores predictivos de recurrencia local, como así también de la aparición de metástasis a distancia y de la sobrevida global. Es por ello que las guías europeas fundamentan la indicación del tratamiento neoadyuvante sobre la base de los hallazgos de la RMAR, en la cual es clave la identificación de la extensión extramural y la subclasificación de los T3 (de T3a a T3d). Estos hallazgos determinaron que para muchos no sea tan necesaria la diferenciación entre los tumores T2 y T3, y comenzara a considerarse la diferenciación de los tumores T3 entre aquellos de bajo riesgo (T3a y T3b) y los de alto riesgo (T3c y T3d). Esto se debe a que la RMAR tiene baja sensibilidad para diferenciar los T2 de los T3a borderline, y la principal causa de error es la sobreestadificación causada por la reacción des-

moplásica del tejido peritumoral. ESMO Y RSNA (Radiological Society of North America), tienen en cuenta en sus guías la subclasificación de los Tumores T3 acorde a la profundidad de la invasión en la pared rectal a través de la RMAR. ESMO divide a los tumores en T3a, < 1 mm; T3b, 5 mm; T3c, 5-15 mm; T3d > 15 mm, mientras que RSNA T3a, < 5 mm; T3b, 5-10 mm; T3c, > 15 mm. ESMO es más preciso pero genera dificultades en la medición y es poco reproducible, mientras que RSNA tiene un mayor valor de aplicación. Sin embargo, la subclasificación de los tumores T3 basada en la profundidad de la extensión extramural del tumor no fue incorporada aún en la clasificación del estadio TNM y, por lo tanto, no fue convenientemente validada como factor pronóstico. Es así que, como veremos, la indicación de neoadyuvancia basada en la profundidad de la extensión extramural no es un estándar en las guías americanas.

ESMO divide a los tumores del recto en 5 grupos de riesgo sobre la base de la estadificación clínica, y establece diferentes líneas de tratamiento en cada uno de estos grupos.

- El grupo de riesgo ultra bajo incluye:
 - Tumores T1 sm1 N0.

La cirugía se puede realizar directamente sin neoadyuvancia independientemente de la ubicación del tumor. Sin embargo, considera que la RT o QRT podrían ser una alternativa a la cirugía y que la RLT, TEM o TAMIS podría complementarse con QRT perioperatoria, si se presentan características patológicas adversas.

- Los cánceres de riesgo bajo incluyen:
 - Tumores T1-T2 o T3a-T3b altos, N0 o N1 altos, con fascia mesorrectal no afectada y sin EMVI.

En estos casos la cirugía se puede realizar directamente. Si en la anatomía patológica se informa MRC positivo, debe añadirse QRT (esta situación debe evitarse al máximo); y si se hallan ganglios linfáticos metastásicos, debe indicarse QT adyuvante. La neoadyuvancia podría tener lugar en este grupo de riesgo en pacientes malos candidatos a la cirugía, ya sea por su elevado riesgo o rechazo a la misma, con el fin de preservar el órgano.

- El grupo de riesgo intermedio incluye:
 - Tumores T3a o T3b bajos, pero sin compromiso de los músculos elevadores, con MRC negativo.
 - Tumores T3a o T3b en recto medio o alto, N1-2, sin EMVI.

En este grupo la ETM podría ser también suficiente tratamiento, pero se recomienda RT de curso corto o QRT de curso largo si no puede asegurarse una ETM de buena calidad. Existe controversia en la selección del tratamiento de ciclo largo o corto, pero la QRT de ciclo largo puede traer una tasa de RPC más alta, y actualmente es la primera opción de la mayoría de los centros de radioterapia.

La administración rutinaria de RT preoperatoria, ya sea QRT o radioterapia preoperatoria de ciclo corto, a todos los pacientes con riesgo de ganglios mesorrectales metastásicos por imágenes, sigue siendo controvertida debido a la escasa precisión diagnóstica de positividad ganglionar que presenta la RMAR, más aun si se tiene en cuenta el tamaño como único criterio, y a la consecuente falta de relevancia pronóstica con relación a la recurrencia local del hallazgo de ganglios supuestamente positivos en dicho estudio. Los datos sugieren un bajo riesgo de recurrencia local si el cirujano realiza rutinariamente ETM de buena calidad y elimina los ganglios mesorrectales en bloque. Sin embargo, es responsabilidad del cirujano demostrar y auditar la calidad del espécimen resecado. Si la patología indica factores pronósticos adversos, incluyendo ganglios linfáticos metastásicos o el MRC+, debe añadirse QT o QRT postoperatorias. Dados los resultados del estudio alemán, no hay dudas que esto último debe evitarse y es siempre preferible administrar la RT o QRT en el preoperatorio.

- El grupo de riesgo alto (localmente avanzados) incluye:
 - Pacientes con T3c-d bajos pero con MRC libre sin compromiso de los elevadores.
 - T3c-d, N1-2, EMVI+.
- La modalidad de tratamiento recomendada es RT de curso corto o QRT de curso largo. El primer esquema está particularmente indicado en pacientes añosos o con contraindicación para tolerar QRT, seguido de cirugía con ETM. En los pacientes de alto riesgo que recibieron QRT, ante la presencia de una RCC puede considerarse el TNO.
- El grupo de riesgo muy alto (enfermedad avanzada) incluye:
 - T3 con MRC invadido.
 - T4b, compromiso de los músculos elevadores del ano.
 - GL+.

Este grupo tiene indicación precisa de esquema largo de QRT, aunque la RT de curso corto con demora en la cirugía aparece también como opción.

De los factores preoperatorios relacionados al tumor, el MRC ha surgido como uno de los predictores de resultados más importantes. El esfínter anal constituye un reparo importante, porque la fascia mesorrectal no se extiende más allá del músculo puborrectal. Debido a que varios estudios han demostrado que la RT o QRT preoperatorias son más eficientes y menos tóxicas que la terapia postoperatoria, es cada vez más importante evaluar el riesgo de compromiso del MCR para determinar la indicación de tratamiento y la RMAR es la modalidad de imagen que puede evaluarlo con mayor precisión. En caso de MRC+

post cirugía con ETM, se debe sugerir adyuvancia con QRT si no se administró RT preoperatoria. Sin embargo, esta situación no debería presentarse.

En resumen, para ESMO la evaluación de la relación entre el tumor y la fascia mesorrectal es crucial para determinar la decisión e indicación de la terapia neoadyuvante, siendo aún más importante que el estatus ganglionar. ESMO considera a la RT de curso corto sería el esquema estándar, con la opción de QRT de curso largo si el MRC o una resección R0 están en riesgo.

NCCN

Las guías del NCCN se fundamentan principalmente en la clasificación TNM. Es así que las guías NCCN recomiendan la terapia neoadyuvante en aquellos pacientes con alto riesgo de recurrencia local. Esto incluye los estadios II (T3-T4 N0, es decir los tumores que infiltran más allá de la capa muscular del recto) y los estadios III (cualquier T, pero N+, y sin metástasis a distancia).

Tanto en los estadios II como en los estadios III, con MRC negativo, NCCN recomienda el tratamiento neoadyuvante, considerando tanto la RT de curso corto como la de curso largo, e incluso también la TNT, tanto de inducción o consolidación, combinada con ambas formas de administración de la RT. La evaluación de la indicación de un esquema de RT de curso corto debe ser discutida en el EID, sobre la base de la necesidad de conseguir *downstaging* y la posibilidad de toxicidad de largo plazo.

En los casos en que existe compromiso del CRM, tumores T4 o considerados irresecables, la recomendación es la TNT en cualquiera de sus formas (inducción o consolidación).

En ambas situaciones, ante la presencia de una RCC, la decisión de adoptar un TNO puede ser considerada luego de la discusión en el EID y con el paciente, en la que debe señalarse la aún no totalmente aclarada mayor probabilidad de aparición de metástasis a distancia.

Ante la presencia de enfermedad metastásica sincrónica resecable o potencialmente resecable, cuando el MRC está libre, el tratamiento primario es la QT, la cual puede seguirse de RT de curso corto o de QRT de curso largo. En los casos con compromiso del MRC, por el contrario, se recomienda que la QT inicial sea seguida de un esquema de QRT de curso largo. Sin embargo, también se considera la posibilidad de comenzar el tratamiento con RT en cualquiera de sus esquemas (corto o largo) y continuar luego con QT.

Finalmente, ante la presencia de enfermedad metastási-

ca irresecable el tratamiento siempre es la QT sistémica. En el caso de que luego de esta terapia la enfermedad se volviera resecable, se pasaría a las opciones descriptas en el párrafo anterior.

El régimen de neoadyuvancia más comúnmente utilizado en EEUU es la QRT de curso largo, con dosis convencionales de 1,8 a 2 Gy por fracción diaria durante 5 a 6 semanas para una dosis total de 45 a 50,4 Gy con QT concurrente basada en 5-fluorouracilo (5FU). Por el contrario, la RT de curso corto con 5 Gy diarios durante 5 días sin quimioterapia es un régimen alternativo menos utilizado. En dicho país se considera que el beneficio de la RT de curso corto es mayor entre los tumores con ganglios comprometidos situados a 5 a 10 cm del margen anal con MRC libre, ya que se considera que este tratamiento no es efectivo para reducir el riesgo de recaída local en tumores bajos con MRC positivos. Un metaanálisis de la base de datos de Cochrane demostró que los pacientes sometidos a RT de curso corto seguido de cirugía, se asoció a tasas de recidiva local reducidas en comparación con los pacientes que se sometieron a cirugía sola pero no aumentaron significativamente las tasas de preservación del esfínter. Dado que aparentemente la RT de curso corto proporciona un control local efectivo y la misma SG que los programas de QRT, actualmente se la considera como una opción válida para los pacientes con tumores T3N0 o T1-3, N1-2 con MRC libre. Pero no se recomienda para la enfermedad T4 o con MRC comprometido.

Las guías del NCCN se basan en el TNM y recomiendan la neoadyuvancia en los estadios II y III.

Guías japonesas

Curiosamente, la quimioterapia neoadyuvante no fue descripta por las guías japonesas (JSCCR), aunque sus resultados favorables han sido ampliamente demostrados.⁸⁸ Estas guías (JSCCR) se centran ampliamente en la extensión de la disección de los ganglios linfáticos, ya que consideran como factor pronóstico de mayor importancia la diseminación metastásica en ganglios linfáticos y la profundidad de invasión tumoral. Es así como recomiendan desde disecciones denominadas D1 para pTis hasta D3 (linfadenectomía lateral pelviana) para cT3-4 o cN+.

EURECCA

En este consenso se definieron las siguientes indicaciones:

- T3N0, MRC negativo y recto alto:
 - ETM directa.
 - RT de curso corto y cirugía inmediata.
 - QRT y cirugía luego de 6-8 semanas.

- T3N0, MRC negativo y recto bajo:
 - RT de curso corto y ETM inmediata.
 - QRT de curso largo y ETM a las 6-8 semanas.(La RT de curso corto tiene como ventajas el menor costo y menor riesgo de toxicidad aguda).
- T3, N1-2 y MRC negativo
 - RT de curso corto y ETM inmediata.
 - QRT de curso largo y ETM a las 6-8 semanas.
- T3, N1-2, MRC positivo y T4
 - QRT de curso largo y ETM a las 6-8 semanas.(La RT de curso corto con demora en la cirugía puede ser una opción en pacientes con malas condiciones para recibir QRT).
- Estadio IV
 - Se prefiere la RT de curso corto dado el poco efecto a nivel sistémico de la QRT.

ASCRS

La Sociedad Americana de Cirujanos de Colon y Recto a través de su Comité de Guías de Práctica Clínica evaluó la evidencia relacionada al cáncer de recto y estableció recomendaciones referentes a todas las instancias de su manejo, basadas en la mejor evidencia disponible.²⁵⁵ Las siguientes son las recomendaciones relacionadas a la indicación de neoadyuvancia:

El tratamiento neoadyuvante debe ser recomendado para pacientes con cáncer de recto con estadio clínico II/III. Esto tiene un alto grado de recomendación basado en un nivel de evidencia 1A.

- La decisión del tratamiento debe ser discutida en el EID, de forma individualizada. Alto grado de recomendación, con nivel de evidencia 1A.
- La respuesta al tratamiento neoadyuvante debe ser evaluada en forma previa al tratamiento quirúrgico. Alto grado de recomendación con nivel de evidencia 1B.

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

La SEOM elaboró en 2010 sus guías en las que recomendó QRT neoadyuvante en los tumores T3-T4 o N+.²⁷

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

<https://www.nhs.uk/media/251046/nice-guideline-on-colorectal-cancer-diagnosis-and-management.pdf>

Las guías NICE definen tres grupos de riesgo de recaída local sobre la base de los hallazgos de la RMAR:

- Riesgo alto
MRC amenazado (< 1 mm) o invadido, o tumores bajos que invaden el plano interesfintérico o los músculos elevadores.
- Riesgo moderado
Cualquier cT3b o mayor, en el que el MRC no esté ame-

nazado, o cualquier ganglio linfático sospechoso que no amenace el MRC o la presencia de EMVI.

- Riesgo bajo
Tumores T1 o T2 o T3a y sin ganglios linfáticos sospechosos.

La EMVI también se asocia con un alto riesgo de recurrencia sistémica.

En los pacientes cuyo tumor rectal primario aparece resecable en la presentación se recomiendan los siguientes puntos:

- Debe discutirse el riesgo de recurrencia local, morbilidad a corto y largo plazo y efectos tardíos de los tratamientos en el EID y con el paciente.
- No se debe ofrecer RT de curso corto ni QRT de curso largo a pacientes con cáncer de recto operable de bajo riesgo a menos que forme parte de un ensayo clínico.
- Considerar la RT de curso corto y cirugía inmediata en pacientes con cáncer de recto operable de riesgo moderado.
- Considerar la QRT de curso largo seguida de la cirugía luego de un periodo que permita el *downstaging* en los tumores que están en el límite entre el riesgo moderado y alto.
- Se debe ofrecer QRT preoperatoria de curso largo a pacientes con cáncer de recto operable de alto riesgo.
- No se debe ofrecer QRT preoperatoria únicamente para facilitar la cirugía conservadora de esfínter.
- No se debe indicar solo QT neoadyuvante a menos que forme parte de un ensayo clínico.

En síntesis, las guías del NICE recomiendan ofrecer RT de curso corto o QRT de curso largo a los pacientes con tumores de recto en estadios T1-T2, N+ o T3-T4, con cualquier subestadificación N.

Asociación de Coloproctología de Gran Bretaña e Irlanda (ACPGBI)

La ACPGBI estableció, por su parte, las siguientes recomendaciones en el año 2017:⁷⁴

- La resección local después de RT de curso corto o QRT de curso largo puede ser considerada en los pacientes con el cáncer de recto temprano que no son aptos o rechazan cirugía radical en los que no se logra una RCC. Recomendación de grado C.
- Con una estadificación óptima por RMAR, los pacientes con tumores que no involucran la fascia mesorrectal (cT2-4a, N0-2, MRC negativo) pueden tratarse solo con cirugía. Recomendación de grado B.
- Los pacientes con tumores que no involucran la fascia mesorrectal (cT2-4a, N0-2 y MRC negativo) con características de RMN que sugieren un mayor riesgo de recaída local (T3c, N+ o EMVI+) pueden ser consi-

derados para RT preoperatoria. En esta situación, son aceptables tanto la RT de curso corto como la QRT de curso largo. Recomendación de grado A.

- En los pacientes que reciben RT de curso corto la cirugía debe realizarse dentro de los 11 días posteriores a la primera fracción de radioterapia para minimizar el riesgo de complicaciones. Si la cirugía no se puede realizar dentro de este intervalo, la cirugía debe retrasarse más allá de 4 semanas. Recomendación de grado B.
- En pacientes que reciben QRT de curso largo, la cirugía debe programarse de 6 a 10 semanas después de su finalización. Se recomienda una dosis de al menos 45 Gy en 25 fracciones con infusión de 5FU o capecitabina oral. Recomendación de grado B.
- Si un paciente requiere radioterapia además de la cirugía, esta debe administrarse preoperatoriamente. Los pacientes que se han sometido a una cirugía inicial y resultan con un MRC comprometido deben ser tratados con QRT adyuvante en el postoperatorio. Se recomienda una dosis de al menos 45 Gy en 25 fracciones junto con 5FU. Esta situación debe tratar de evitarse. Recomendación de grado A.
- Los pacientes con tumores que amenazan o involucran la fascia mesorrectal deben tratarse con RT preoperatoria. En esta situación, la estrategia más efectiva es la QRT de curso largo, seguida de la cirugía de 8 a 12 semanas más tarde. Se recomienda una dosis de al menos 45 Gy en 25 fracciones con infusión de 5FU o capecitabina oral. Recomendación de grado B.
- A los pacientes con tumores que amenazan o involucran la fascia mesorrectal y no están en condiciones de tolerar la QRT de largo curso, se les debe ofrecer RT de curso corto seguida de cirugía de 8 a 12 semanas más tarde, para dar tiempo a la reducción máxima del tumor. Recomendación de grado C.
- Los pacientes deben ser reestadificados con RMAR pelviana y TC de tórax, abdomen y pelvis hacia el final del intervalo de 8 a 12 semanas entre la finalización de la RT y la cirugía. Recomendación de grado C.
- La estrategia global del tratamiento de cánceres rectales bajos se debe definir sobre la base del informe de la RMAR. Recomendación de grado B.
- En pacientes seleccionados con RCC después de QRT de curso largo, puede considerarse el TNO. Es necesario un protocolo de vigilancia claramente definido para identificar el eventual re-crecimiento local de la enfermedad lo más tempranamente posible. Recomendación de grado C.

¿Qué hacemos en nuestro EID?

El objetivo central de nuestro EID es la correcta selección de los pacientes que se beneficiarán del tratamiento

neoadyuvante al identificar con la estadificación preoperatoria a aquellos pacientes con riesgo aumentado de desarrollar recurrencia local o a distancia. Existe un porcentaje variable de pacientes que podrán ser tratados con éxito mediante la cirugía primaria, sin riesgo significativo de recurrencia local o enfermedad sistémica. Para esto estratificamos a los pacientes en grupos de riesgo y, con este fin, damos preponderancia a la RMAR. Este método brinda los datos necesarios para establecer si nuestro paciente puede ser considerado de buen o mal pronóstico. Esta división se realiza sobre la base de la siguiente información:

- Compromiso del MRC.
- Extensión extramural del tumor.
- Compromiso ganglionar.
- Presencia de EMVI.
- Compromiso del músculo puborrectal.

Se consideran de buen pronóstico los tumores altos o sin compromiso de los elevadores que presentan:

- MRC potencialmente libre (> 1 mm).
- Estadio T1-T2 o T3 con extensión extramural < 5 mm.
- Ausencia de EMVI.
- N0/N1.

Estos pacientes serán en principio seleccionados para ETM sin tratamiento previo.

Entre los casos considerados de mal pronóstico se incluyen otros dos grupos de pacientes:

En primer lugar los pacientes con riesgo incrementado de falla sistémica:

- Tumores T3 con extensión extramural > 5 mm.
- Compromiso ganglionar N2.
- GL sospechosos.
- Presencia de EMVI.

En segundo lugar, los pacientes con riesgo aumentado de recurrencia local:

- Probable compromiso del MRC.

Estos pacientes, al igual que todos aquellos con tumores estadificados como cT2 o más, ubicados al nivel del músculo puborrectal, serán seleccionados para alguna forma de tratamiento preoperatorio neoadyuvante, el cual se definirá en el contexto de la interdisciplina.

En resumen:

- La indicación de neoadyuvancia es indudable en los tumores ubicados a menos de 12 cm del margen anal que:
 - Comprometen el MRC o dejan dudas sobre su resecabilidad
 - Invaden órganos vecinos (T4).
- Los estadios T3 o N1, y los tumores en los que se demuestre invasión vascular extramural (EMVI) en la RMAR, constituyen criterios de riesgo para una recaída local en los que la evidencia no es tan clara como

en los anteriores, por lo que se discutirá la indicación en el comité interdisciplinario. Es preciso insistir en que esta interacción es una circunstancia obligatoria antes de definir la táctica terapéutica ante un cáncer de recto.

- Más aún, es fundamental explicar al paciente la posibilidad de una RCC y la de hallar una RPC si es operado. Pero también que los potenciales beneficios del TNO deben balancearse con el potencial mayor riesgo de recaídas a distancia, algo que requiere mayores estudios.
- Finalmente, siempre deben considerarse en la dis-

cusión del EID los factores que pueden influir en un riesgo de no lograr una ETM de calidad debido a factores inherentes al paciente o al tumor. Entre los primeros, una pelvis difícil, en pacientes masculinos, obesos, con hipertrofia prostática y tumores voluminosos, implican siempre un desafío más allá de la experiencia del cirujano y del abordaje elegido, ya sea este convencional, laparoscópico, robótico o transanal (taTME). Entre los segundos, son importantes el estadio TNM y el tamaño, la altura, y la localización (anterior, lateral o posterior).