

# CAPÍTULO 13

## Conducta postneoadyuvancia

### Oportunidad de la indicación quirúrgica

La tasa de RPC comunicada en la literatura alcanza una tasa de hasta un 30 %, lo que ha motivado la propuesta surgida en el grupo de San Pablo, liderado por Habr-Gama, de mantener en casos seleccionados la estrategia de “observar y esperar”.<sup>64,82,94,104,130,149,260</sup> Esta propuesta fue inicialmente rechazada, pero a la luz de los evidentes buenos resultados comunicados, la estrategia de TNO adquirió una gran difusión y aceptación. Sin embargo, hasta hoy, la conducta más aceptada en todas las guías internacionales es que la neoadyuvancia debe ser seguida por el tratamiento quirúrgico radical. Esto es así, pese a que los estudios publicados, especialmente con el esquema de curso largo, han demostrado la reducción del tumor y la RPC luego de este tratamiento en un porcentaje significativo de pacientes.

La variación observada en el número de RPC podría justificarse en la aplicación de esquemas y dosificaciones diferentes, tanto en la QT como en la RT, como así también en el hecho de que no se apliquen intervalos uniformes entre la finalización del tratamiento y la cirugía. Es por todo esto que se hace fundamental establecer con la mayor certeza posible que efectivamente se ha obtenido una RPC y no solo una RCC, dado que una estrategia de no operar podría ocasionar en este último caso un retardo en el tratamiento quirúrgico hasta la evidencia clínica de la persistencia o recrescimiento tumoral.

El tiempo ideal de espera para la cirugía luego de la neoadyuvancia con los esquemas de curso largo es un tema de controversia, pero en general es aceptado un periodo no menor a las 7 semanas. Los estudios randomizados que analizaron el tiempo de intervalo entre la neoadyuvancia y la cirugía fallaron en demostrar ventajas con relación a la sobrevida, y en solo 2 de ellos la demora se tradujo en una mayor tasa de RPC.<sup>1,42,60,129,196</sup>

Un metaanálisis incluyó 4 de esos ensayos clínicos randomizados y otros 22 estudios no randomizados, y concluyó que una espera mayor a 8 semanas se asocia a mayor *downstaging* y más probabilidad de lograr una RPC.<sup>195</sup> Sin embargo, esto no se tradujo en mayor número de resecciones R0 o preservación esfinteriana. Más aún, esa mayor probabilidad de PCR se asoció a un menor número de recaídas metastásicas, pero no de recaídas locales ni a mejoras en las tasas de sobrevida.

Un ensayo realizado en Francia, Lyon 90-01, ya había

mostrado que un intervalo más largo entre la radioterapia y la cirugía aumenta la tasa de RPC. Este estudio comparó un intervalo de 6 semanas vs. 2 semanas luego de radioterapia sin quimioterapia, y obtuvo un 14 % vs. un 7 % de RPC respectivamente, aunque con una  $p=0,17$ . No obstante, se bajó el estadio en forma estadísticamente significativa con un 26 % vs. 10 % ( $p=0,007$ ).<sup>61</sup>

Estudios más recientes también han mostrado que un mayor tiempo de espera entre la radioterapia y la cirugía parece estar relacionado con una mayor incidencia de RPC.<sup>81,83,227</sup> Es así como, el grupo de Habr-Gama ha propuesto prolongar la espera de 8 a no menos de 12 semanas, ha incrementado la dosis de radioterapia a 5400 cGy, e incluso adicionado QT durante el periodo de espera.<sup>31</sup> García Aguilar comparó 66 pacientes tratados con QRT operados a las 6 semanas de finalizado este tratamiento, con otros 70 que presentaron buena respuesta a las 4 semanas a los que se les difirió la cirugía por unas 5 semanas más mientras continuaron con QT con una variante del esquema FOLFOX (5FU + oxaliplatino). Hubo un aumento en el número de RPC (18 vs. 25 %) sin que se incrementaran las complicaciones.<sup>67</sup>

*En concreto, las guías actuales, tanto europeas (ESMO) como americanas (NCCN), recomiendan un muy amplio margen de espera entre 4 y 12 semanas para las primeras, y entre 5 y 12 para las segundas, luego de la finalización de la QRT. Es así que es universalmente aceptado que luego de la neoadyuvancia, cuando se planifica la intervención quirúrgica, esta se realiza en un plazo de no menos de 4 a 6 semanas.*

### Oportunidad de la cirugía con los esquemas de curso corto

Aunque en EEUU y particularmente en la Argentina la estrategia de RT de curso corto no ha sido muy aceptada, el pequeño número de fracciones hace que este esquema sea menos costoso y quizás más conveniente que la QRT en términos de toxicidad. Aunque, si bien la dosis total es menor, su aplicación en un lapso tan breve de tiempo hace que la dosis diaria sea mayor al doble que con el esquema largo (500 vs. 180 cGy), y esta mayor inten-

sidad permite un efecto comparable. La QRT, sin embargo, ha mostrado algunas ventajas oncológicas en los estudios que la comparan con la RT como único tratamiento y, como ya fue mencionado, agrega a la disminución en el riesgo de recaída local, los beneficios de la reducción del tamaño tumoral, lo cual puede llegar incluso a una RPC.

Recientemente, se ha planteado que la radiación preoperatoria de curso corto con un intervalo de tiempo más largo antes de la cirugía podría ser una opción valiosa para pacientes no aptos para el tratamiento de quimioterapia con cáncer no resecable.<sup>89,184</sup>

Así es como se publicó una serie sueca de 112 pacientes tratados con esta modalidad debido a comorbilidades que contra indicarían la QT, en la que se halló un 8 % de RPC, además de una importante regresión tumoral en el 74 % de los casos de acuerdo a la evaluación efectuada por medio de la RMAR.<sup>177</sup>

También se ha descrito la indicación de quimioterapia inicial y RT de curso corto (5 × 5 Gy) con retraso de la cirugía en pacientes con metástasis a distancia y tumores localmente avanzados, a los que se les efectuó la resección del tumor primario y las lesiones metastásicas en forma simultánea.<sup>206</sup>

Un reciente estudio randomizado comparó 46 pacientes tratados con QRT neoadyuvante con 37 enfermos tratados con RT corta (5x5 Gy), todos operados a las 6 semanas. Si bien hubo significativamente un mayor *downsizing* y *downstaging* en el grupo de QRT, no hubo diferencias en la preservación esfinteriana, el número de complicaciones ni la tasa de resecciones R0.<sup>128</sup>

Aunque lo tradicionalmente aceptado es aguardar una semana luego de finalizada la terapia radiante, a partir de estas experiencias, al igual que con la QRT de curso largo, el momento óptimo para la intervención quirúrgica ha sido tema de debate. El ensayo holandés, conocido como Dutch TME Trial, extendió este plazo a 21 días. También se ha planteado esperar durante un lapso mayor de tiempo, de entre 4 y 8 semanas, con el fin de lograr un número similar de RPC al observado con el curso largo, o el efecto de *downstaging* observado con dicho esquema cuando se tratan tumores voluminosos. Pero, por otro lado, se ha considerado que una espera menor a 7 días podría evitar la respuesta leucopénica al tratamiento y, de esa forma, evitar complicaciones.

El estudio Stockholm III intentó responder esta pregunta comparando 3 grupos de pacientes: RT corta con cirugía a los 7 días, RT corta con cirugía luego de 4 a 8 semanas, y RT larga con cirugía a las 4 a 8 semanas. Si bien mostró mejor respuesta y menores complicaciones con la espera prolongada, este estudio tiene algunas deficiencias.<sup>177</sup> El reclutamiento fue muy lento, no se utili-

zó QT concurrente en el brazo de RT larga y muy pocos pacientes en los 3 grupos recibieron QT adyuvante.

*Si bien la pregunta acerca del plazo ideal de espera a la cirugía luego de la RT de curso corto no fue satisfactoriamente respondida con evidencia científica, en la actualidad las guías de ESMO aceptan tanto la cirugía inmediata, antes de los 10 días, como la cirugía diferida, entre 4 a 12 semanas luego de finalizada la RT de esquema corto.*

### RPC vs. RCC

Diversos estudios, incluyendo uno publicado por nuestro grupo, han mostrado que la presencia de una RCC no es sinónimo de RPC.<sup>130</sup> Similares hallazgos ya habían sido obtenidos en estudios previos como el de Hiotis et al. del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, quienes observaron que solo el 25 % de las RCC se corroboraron en la anatomía patológica.<sup>40</sup>

En la reunión FICARE (Foro Internacional de Cáncer de Recto), realizada en San Pablo en 2009, Bujko mostró datos no publicados del Polish Rectal Trial, en los que se revela que en una serie de 137 tumores T3 tratados con QRT neoadyuvante, de 21 pacientes (15 %) con RCC, hubo 10 con hallazgo de tumor remanente en la pieza quirúrgica (48 %), incluyendo dos casos de ypT3 y otros dos con ganglios positivos en el mesorrecto. Pero, además, varios estudios, incluyendo el publicado por nuestro grupo Co-Recto, muestran que puede existir una RPC aún en casos en los que persiste una lesión macroscópica.

Es decir que, por un lado, RCC puede no implicar RPC; y, por el otro, puede haber una RPC aun sin RCC, ya sea por la presencia de una estenosis o una cicatriz tumoral visible en la RMAR pero sin células neoplásicas.

Estos dos hechos adquieren una importancia fundamental a la luz de la estrategia propuesta por Habr-Gama, basada en la alta proporción de pacientes que presentan RPC; ya que, si bien podría ser tomado como una buena noticia, es indeseable extirpar un recto y recibir un informe patológico sin células tumorales.<sup>82</sup> Pero es obvio, también, que nadie querría ser expuesto al riesgo de que se le conserve un tumor equivocadamente considerado como completamente desaparecido.

En este sentido, se pone también de relevancia la necesidad de profundizar en la evaluación de métodos de diagnóstico por imágenes que permitan ratificar o refutar la sospecha clínica de que se ha producido o no una RPC, y también validar la seguridad de la estrategia de TNO, algo de lo que nos ocuparemos más adelante.

## Utilidad de la biopsia

La realización de una biopsia en el sitio en el que se hallaba el tumor no ha demostrado tampoco ser confiable y, en este aspecto, es interesante la experiencia de Mareto que en 22 tumores biopsiados luego de 5 semanas de QRT, obtuvo 17 biopsias negativas pero halló tumor en el 65 % de las piezas quirúrgicas de estos pacientes luego de la resección del recto.<sup>139</sup> El grupo de San Pablo también estudió este aspecto y corroboró que el valor predictivo negativo de una biopsia post QRT, es del 21 % en los casos con una respuesta clínica < al 30 % evaluada clínica y endoscópicamente. En un estudio de 178 pacientes, 79 de los cuales recibieron una biopsia de la lesión primaria después de la neoadyuvancia, la sensibilidad y especificidad fue del 12,9 % y del 94,1 %, respectivamente, cuando se las cotejó con los hallazgos de la cirugía resectiva.<sup>253</sup>

También, el grupo de Polonia analizó la presencia de diseminación intramural a distancia en pacientes sometidos a neoadyuvancia. Si bien comprobaron que la misma puede existir tanto luego del esquema de RT de curso corto como luego de QRT, con esta última estrategia se halló que esta diseminación puede ser discontinua en 57 % de los casos contra un 16 % con RT como único tratamiento.<sup>36</sup>

## El riesgo de la persistencia de enfermedad en el mesorrecto

Otro hecho de interés es la existencia de un número no despreciable de casos en los que el tratamiento logró la erradicación de la neoplasia de la pared del recto, pero en los que persistieron células tumorales viables detectadas con técnicas convencionales en los ganglios linfáticos del mesorrecto (ypT0N1). Este hallazgo fue reportado por varios autores, con una incidencia variable, solo del 2,2 %, por ejemplo, en la serie de Kim.<sup>114,167</sup> En la serie de Zmora y Wexner, se hallaron focos tumorales en ganglios del mesorrecto en el 12 % de los tumores T0, aunque en este trabajo se incluyó un caso en el que se hallaron depósitos tumorales sin que pudiera identificarse que se tratara de un ganglio linfático.<sup>83</sup> Otros autores, como Hughes y Onaitis hallaron incidencias del 17 y 21 % respectivamente.<sup>101,166</sup> En nuestra serie, fue del 18,7 %.<sup>130</sup> Esto implica que ni una biopsia negativa, ni una resección local de la pared rectal en la zona en la que se hallaba el tumor, podrían descartar la persistencia de la enfermedad, si estuviera localizada en el mesorrecto. Habr-Gama no halló recaídas pelvianas en sus pacientes incluidos en el protocolo de W&W, por lo que algunos seguidores de esta estrategia postulan que estos hallazgos de células neoplasias en los ganglios podrían no ser viables o que en un periodo de espera más prolongado podrían desaparecer por el efecto continuado de la radioterapia. No obstante, se han descrito casos de recidiva

ganglionar mesorrectal dos años después de la decisión de diferir la cirugía, por lo que se debe ser muy cuidadoso al afirmar la nula importancia clínica de este hallazgo.

## El lugar de las imágenes

Este tema ya fue desarrollado en otro capítulo, pero vale aquí reiterar que al igual que en la etapa de estadificación previa a cualquier tratamiento, la RMAR constituye el mejor método de imágenes para evaluar la respuesta postneoadyuvancia. Con este fin fue descrito el ya mencionado grado de regresión tumoral por resonancia magnética, conocido como mrTRG.<sup>170</sup> Este score ha sido validado como predictor de sobrevida y actualmente está en curso un ensayo clínico multicéntrico conocido como TRIGGER Trial, que evalúa su valor con el fin de definir la estrategia terapéutica postneoadyuvancia.<sup>7,171</sup>

*Como conclusión, no solo debe tenerse en cuenta que RCC no implica RPC, sino que esta última puede ocurrir en casos en los que impresionaba haber tumor residual, tanto clínicamente como en las imágenes. Las biopsias no son de utilidad y no debe soslayarse la posibilidad de enfermedad en el mesorrecto. La confirmación de la existencia de una RPC sigue siendo uno de los mayores desafíos el EID.*

## Preservación esfinteriana postneoadyuvancia

Un punto de discusión es si la neoadyuvancia juega un rol en la posibilidad de preservar el esfínter anal. Dicho de otro modo, se discute si la decisión acerca de la táctica quirúrgica (resección anterior o amputación abdominoperineal) debe tomarse antes o después de la neoadyuvancia. Si bien no existe evidencia firme, algunos estudios de fase II y experiencias individuales muestran que en muchos casos en que se había considerado una amputación abdominoperineal se pudo conservar el esfínter luego del tratamiento neoadyuvante.<sup>115,150,232,245</sup>

Un estudio realizado en China mostró, en 277 pacientes con tumores del recto bajo, que la QRT aumentó significativamente la probabilidad de preservar el esfínter en los tumores ubicados a 3-4 cm del margen anal.<sup>5</sup> Mientras que en los tumores más cercanos o más lejanos al ano no se constató esta diferencia. Y otros autores han reportado cifras bajas de recaídas locales y excelente sobrevida luego de este cambio de conducta adoptado luego de la QRT neoadyuvante.<sup>136</sup> Más aún, considerando que el pronóstico a largo plazo está determinado por la respuesta a los tratamientos neoadyuvantes, parece más que razonable que algunas decisiones se tomen a partir de conocer la magnitud de la respuesta.<sup>84</sup> La RMAR ha

demostrado ser de gran utilidad a la hora de definir este cambio de conducta.<sup>121</sup> Con esta premisa, Bujko y el grupo de Polonia condujeron un estudio en el que randomizaron a los pacientes a RT de curso corto vs. QRT, con el fin de determinar si el esquema largo incrementaba la posibilidad de preservar el esfínter. La decisión debía tomarse sobre la base de la reestadificación posterior a la neoadyuvancia, pero no hubo diferencias significativas a favor del esquema que difería la cirugía por 4 a 6 semanas. De hecho, se preservó el esfínter en 61 % de los pacientes con el esquema corto vs. 58 % con QRT ( $p=0,57$ ).<sup>22</sup>

No obstante, una revisión sistemática publicada por Bujko, que incluyó 10 ensayos clínicos randomizados y 4596 pacientes, no logró demostrar que los tratamientos preoperatorios incrementen las posibilidades de conservar el esfínter.<sup>19</sup> El German Trial fue el único estudio incluido en este análisis que comprobó una mayor incidencia de resecciones anteriores en el grupo tratado con neoadyuvancia, sin embargo, este era un objetivo secundario, y la cantidad de pacientes con tumores bajos, candidatos a una AAP, fue significativamente menor que en el grupo control (RT postoperatoria).<sup>198</sup>

*Si bien no existe evidencia definitiva, en casos puntuales convenientemente estudiados con imágenes de calidad, puede considerarse el cambio de la estrategia quirúrgica acorde a la respuesta a la terapia neoadyuvante.*

### Resección Local Transanal (RLT) luego de neoadyuvancia

La RLT, en cualquiera de sus formas, es una estrategia únicamente aceptada por su seguridad oncológica en estadios cT1. Su indicación en estadios cT2 conlleva el riesgo de enfermedad metastásica o micrometastásica en los ganglios mesorrectales, como así también el riesgo de tumor residual en el lecho quirúrgico.

La teoría de que el tumor tiende a encogerse y luego ser reemplazado por fibrosis, podría justificar no solo la estrategia de conservar el esfínter, sino también la de preservar el recto a través de una resección local, o la de evitar la resección de alguna víscera previamente invadida (la vagina, por ejemplo), e incluso la de no operar, tal como impulsara el grupo de Habr-Gama y consideran actualmente muchos grupos quirúrgicos.

Es así que la preservación del recto, a través de las resecciones locales, ya sea en forma transanal convencional o miniinvasiva (TEM o TAMIS) se presentan como una alternativa para tumores cT1/2 y cT3 tempranos del ter-

cio inferior luego de QRT, con el objetivo de evitar la resección abdominoperineal o la resección con anastomosis coloanal y sus morbilidades.

La opción propuesta consiste en efectuar una RLT con el fin de evaluar la respuesta luego de neoadyuvancia en tumores cT1-3 N0, a la manera de una biopsia excisional, y definir la conducta ulterior sobre la base del informe patológico. La probabilidad de recaída, si se trata de un estadio ypT0, es de alrededor del 4 %, pero asciende a más del 20 % si hay residuo tumoral.<sup>86</sup> Incluso se calcula que un porcentaje idéntico de pacientes con tumores ypT1-2 podría tener metástasis en los ganglios mesorrectales.<sup>211</sup>

### Seguridad oncológica

La seguridad oncológica fue testada en varios estudios, incluyendo dos ensayos prospectivos randomizados:

- En el estudio CARTS, 55 pacientes con cáncer rectal T1-3N0 se sometieron a quimioterapia neoadyuvante de curso largo. Después de la reevaluación clínica a las seis u ocho semanas, aquellos con respuesta clínica significativa (reducción del tamaño del tumor) se sometieron a RLT miniinvasiva.<sup>243</sup> Treinta de los 55 pacientes (55 %) fueron ypT0-1 y no requirieron más cirugía. Después de un seguimiento medio de 17 meses, solo un paciente, de estos 30, desarrolló una recurrencia local y se sometió a una resección radical de rescate. A los cinco años, 64 % de estos 55 pacientes conservó el recto. Las tasas de SG y SLE a cinco años fueron del 81,6 y 82,8 %, respectivamente.<sup>213</sup> A pesar de los resultados oncológicos favorables, el 50 % de los pacientes que conservaron el recto experimentaron síntomas importantes, similares al síndrome de resección anterior bajo, y un tercio de los pacientes podrían haberse ahorrado la RT neoadyuvante dado que, finalmente, se sometieron a ETM. Dos pacientes murieron por efectos secundarios de la neoadyuvancia.
- En otro estudio, 89 pacientes con cáncer rectal T1-3N0 fueron tratados con QRT o RT de curso corto solo seguidos de RLT. Quizás, a causa de la poca adherencia a la RT, el estudio reportó una tasa de recurrencia local del 10 % a los dos años en aquellos que tenían tumores ypT0-1.<sup>21</sup>
- En otro estudio, 53 pacientes con cáncer rectal temprano se sometieron a terapia neoadyuvante seguida de RLT.<sup>175</sup> Aunque 36 pacientes tenían características patológicas de alto riesgo, ninguno se sometió a una nueva cirugía. A los dos años, 12 pacientes (33 %) desarrollaron recurrencias locales. De estos 12 pacientes, solo 8 fueron candidatos para cirugía de rescate, y solo se logró un MRC negativo en uno de los ocho pacientes. A los tres años, 4 pacientes desarrollaron recurrencias

locales. La sobrevida a dos años libre de recurrencia local fue del 77 % y la sobrevida libre de re-recurrencia fue del 60 %.

- Un estudio italiano aleatorizó a 100 pacientes con tumores distales T2N0 postQRT entre TEM y ETM.<sup>131</sup> En ambos brazos la tasa de resección R0 fue del 100 %. Ningún paciente del grupo TEM requirió una resección radical, y este grupo tuvo un tiempo de operación significativamente más breve y menor pérdida de sangre. Sin embargo, las complicaciones postoperatorias no difirieron significativamente en ambos grupos. Luego de casi 10 años tampoco hubo diferencias en el número de recaídas locales ni metastásicas.
- El ensayo francés de fase 3 conocido como GRECCAR 2, realizado en 15 centros de Francia, aleatorizó a pacientes con tumores cT2/3 N0-1 de menos de 4 cm de diámetro y a menos de 8 cm del margen anal con buena respuesta a la neoadyuvancia (tumor residual < 2 cm en la RMAR), a RLT vs. ETM. De 186 pacientes incluidos, 148 (80 %) mostraron buena respuesta y 145 fueron aleatorizados.<sup>191,192</sup> En el grupo de RLT se indicó ETM si la biopsia excisional fue informada como ypT2-3 o R1, lo cual sucedió en 35 % de los casos (26/74). Las variables estudiadas fueron: muerte, recurrencia, tasa de complicaciones quirúrgicas grado 3-4 y eventos adversos graves a los 2 años como: incontinencia, impotencia sexual o la necesidad de una colostomía definitiva. Uno o más de estos eventos se observaron después de 2 años en 41/73 pacientes (56 %) en el grupo de resección local y en 33/69 pacientes (48 %) en el grupo ETM (p=0,43). Tampoco hubo diferencias significativas a 5 años en recaídas locales ni metastásicas, SG ni SLE. Aquellos que rechazaron más cirugía sufrieron altas tasas de recurrencia local y mala supervivencia. La conclusión del estudio es que el papel de la resección local no está suficientemente claro luego de la neoadyuvancia.
- En una revisión sistemática y metaanálisis de 20 estudios (14 cohortes, 5 cohortes comparativas y 1 ensayo aleatorizado), más de 1000 pacientes con cáncer rectal temprano (23, 46 y 31 % con tumores T1-3, respectivamente) fueron tratados con terapia neoadyuvante seguida de RLT.<sup>86</sup> La tasa de RCC fue del 46 %, y la tasa de RPC fue del 44 %. Después de un seguimiento medio de 54 meses, los tumores ypT0, ypT1, ypT2 e ypT3 habían acumulado tasas de recurrencia local de 4, 12, 24 y 60 % respectivamente. Basándose en los datos, los autores de este metaanálisis concluyeron que la resección local después de la terapia neoadyuvante solo debe considerarse curativa si se logra la RPC (es decir, ypT0), y se debe ofrecer cirugía radical a cualquier paciente con una respuesta incompleta

o de lo contrario se lo expondrá a un alto riesgo de recurrencia local.

En definitiva, la RLT como único tratamiento quirúrgico para el cáncer rectal  $\geq$  T2N0 sigue siendo investigacional, por el riesgo de micrometástasis en el mesorrecto y la enfermedad residual en el lecho de resección. Además, el tratamiento con neoadyuvancia para pacientes con estadios cT1-T2N0 no es una práctica estándar y puede no ser necesario si estos pacientes son tratados con ETM de inicio. Siempre debe recordarse que la radioterapia pélvica y/o la quimioterapia pueden causar morbilidad o deterioro funcional que es comparable al asociado con la cirugía radical. Por lo tanto, sigue siendo muy dudoso si la RLT luego de la neoadyuvancia es equivalente a la cirugía radical en el tratamiento del cáncer rectal cT1-3N0.

En la actualidad se están llevando a cabo más ensayos para comparar los tres enfoques potenciales para tratar a este grupo de pacientes: ETM sin terapia neoadyuvante, terapia neoadyuvante seguida de RLT y terapia neoadyuvante seguida de TNO (para aquellos que logran una RCC).

### Complicaciones de la RLT luego de neoadyuvancia

Más allá de la seguridad oncológica, deben también considerarse otras cuestiones:

- En primer lugar, las complicaciones de las RLT son mucho mayores cuando es efectuada sobre una pared rectal irradiada. Son sumamente frecuentes las dehiscencias y la cicatrización se retrasa significativamente.
- Por otro lado, si los hallazgos patológicos son desfavorables y revelan que este tratamiento no fue suficiente, las condiciones locales para realizar una ETM empeoran notablemente haciendo mucho más dificultosa esta operación, reduciendo las chances de conservar el esfínter o provocando, cuando eso fue posible, trastornos mucho mayores en la función evacuatoria. En este contexto, la cirugía radical se asocia a tasas de morbilidad más altas y a un índice más alto de colostomías definitivas, que cuando se indica la ETM de inicio, cuyos resultados oncológicos son obviamente óptimos ante tumores en estadios tempranos.

*Todos estos datos no favorecen a la RLT en el contexto de neoadyuvancia, dado que es sumamente difícil establecer con certeza, con los estudios disponibles, el nivel de compromiso de la pared del recto y el mesorrecto. Por el momento solo puede recomendarse en pacientes que no se encuentran en condiciones de ser sometidos a una cirugía mayor*

*abdominal, o en el contexto de un ensayo clínico. Los pacientes con cáncer rectal  $\geq$  T2N0 deben seguir siendo aconsejados a someterse a una cirugía radical para obtener resultados oncológicos óptimos.*

### Tratamiento no operatorio (TNO)

La neoadyuvancia surge como una consecuencia derivada de la RT adyuvante, que tenía como objetivo el de reducir las recaídas locales, pero cuyo costo fue el de agregar complicaciones por el impacto de la radiación sobre una zona recientemente anastomosada. La búsqueda de una alternativa que mantuviera el beneficio de reducir las recaídas locales sin aquel riesgo culminó con el German Trial, el cual cambió definitivamente el paradigma del tratamiento del cáncer de recto y abrió una nueva perspectiva. Una de las derivaciones más impactantes fue la completa desaparición de algunos tumores lo cual fue evidente tanto en la clínica como en la anatomía patológica, e incluso sin que hubiera coincidencia entre ambas. Pero incluso antes de esta publicación, impulsada en el mundo por Habr Gama, a fines de los 90 surge la estrategia de TNO. Aunque ya muy aceptada, casi 30 años después, esta política sigue originando controversias. La posibilidad de someter a una amputación abdominoperineal a un paciente a quien, en definitiva, no se le encuentren residuos tumorales fue lo que impulsó esta estrategia, inicialmente usada en pacientes que son considerados no operables, ya sea por sus antecedentes comórbidos o por su rechazo a la cirugía, al sentirse absolutamente libres de síntomas y ser informados de la imposibilidad de demostrar restos del tumor. Sin embargo, aun los pacientes que son inicialmente operados con intento de conservación del esfínter tienen un riesgo de quedar con una ostomía definitiva, por complicaciones anastomóticas. Más aún, incluso luego de una anastomosis no complicada, los resultados funcionales muchas veces no son óptimos, además de las complicaciones en las esferas urinaria y sexual cuyos riesgos, también, son incrementados por la cirugía.

Repasaremos a continuación la evidencia que apoya la estrategia de TNO:

- Habr Gama publicó, en 2004, una comparación entre 71 pacientes observados luego de obtener una RCC y 194 pacientes operados por enfermedad persistente luego de tratamiento neoadyuvante. El régimen consistía en 5040 cGy en una dosis de 180 cGy/día durante 5 días por semana, durante 6 semanas consecutivas, en acelerador lineal. Al mismo tiempo, los pacientes recibieron 5-fluorouracilo (425 mg/m<sup>2</sup>/d) y ácido folínico (20 mg/m<sup>2</sup>/d) administrados por vía

intravenosa durante 3 días consecutivos en los primeros y los últimos 3 días de radiación.<sup>13</sup> En el grupo operado hubo un 8,3 % de pacientes con respuesta patológica completa (ypT0N0) y, de estos, un 41 % quedó con una ostomía definitiva. En el grupo observado, hubo solo 2 recurrencias intraluminales, ambas rescatadas sin necesidad de una AAP con excelente resultado oncológico. No hubo recaídas pelvianas y si hubo 3 recidivas a distancia. Las tasas de supervivencia global y libre de enfermedad a cinco años fueron 88 % y 83 %, respectivamente, en el grupo de resección y 100 % y 92 % en el grupo de observación.<sup>82</sup> Este estudio muestra que los pacientes en los que se obtiene una RPC tiene muy bajas probabilidades de recaer localmente, pero, sin embargo, sí pueden tener una recaída a distancia. No obstante, otros estudios muestran que los pacientes con importante respuesta al tratamiento neoadyuvante representan una población con excelente comportamiento oncológico y mejores resultados alejados que aquellos que no tienen la misma respuesta.

- Un trabajo publicado por el grupo del MSKCC, en 2006, comparó 60 pacientes con RPC con 140 enfermos sin ninguna respuesta, sin incluir en el análisis a aquellos casos con respuesta parcial. La sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global fueron, respectivamente, del 96 % y 90 % en el grupo con RPC y del 54 % y 60 % en el grupo sin respuesta. Ambas diferencias fueron altamente significativas.<sup>216</sup>
- Un metaanálisis comparó 1263 pacientes tratados con QRT neoadyuvante y RPC con 2100 enfermos con respuesta incompleta o sin respuesta. En el grupo con RPC hubo 0,7 % de recidivas locales y 8,7 % de recidivas a distancia. El riesgo de recurrencia fue significativamente menor y las sobrevidas, tanto global como a distancia, fueron más prolongadas de manera también significativa en este grupo.<sup>145</sup>

A pesar de la falta de ensayos aleatorizados, el TNO se está convirtiendo en una alternativa aceptable para aquellos pacientes que experimentan un RCC a la neoadyuvancia y últimamente a la TNT. Esta política está apoyada en los inevitables riesgos que aún hoy implica una cirugía, con una mortalidad perioperatoria no menor al 2 %, un 11 % de dehiscencias anastomóticas, 5 % de reoperaciones, un riesgo variable de disfunción sexual y urinaria, y la afectación de la calidad de vida derivada de una ostomía, ya sea transitoria o, más aún, definitiva. La realidad es que todavía no se dispone de datos definitivos para garantizar que los resultados de supervivencia sean equivalentes a los de la cirugía postneoadyuvancia, y esto es particularmente importante dada la historia natural del cáncer rectal y sus tasas de recurren-

cias tardías entre 5 y 10 años después de la resección. No obstante, las guías del NCCN, del año 2020, establecen que para los pacientes que logran un RCC sin evidencia de tumor residual en el examen rectal digital, ni en las imágenes de RMAR ni en la evaluación endoscópica directa, la estrategia de TNO puede ser considerada por el EID. Por el contrario, las guías de la ASCRS aún establecen que a los pacientes con una aparente respuesta clínica completa a la terapia neoadyuvante se les debe ofrecer una resección radical, y que el TNO puede considerarse únicamente para pacientes altamente seleccionados en el contexto de un entorno protocolizado y luego de una discusión cuidadosa con el paciente en cuanto a su tolerancia al riesgo.

No existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen la estrategia de TNO vs. la ETM en pacientes con RCC. No obstante, se analizarán algunos estudios retrospectivos que han evaluado poblaciones importantes de pacientes sometidos a esta estrategia.

- El primer estudio es una revisión sistemática de 23 estudios (todas cohortes retrospectivas o prospectivas, sin ensayos aleatorizados) que totalizaron 867 pacientes.<sup>47</sup> La tasa de recurrencia local fue evaluada en 10 estudios y fue del 15,7 %. De estos pacientes 95,4 % pudieron ser rescatados quirúrgicamente y el 49,4 % de ellos pudo conservar el esfínter anal. En los ocho estudios que compararon a los pacientes que fueron a TNO con aquellos con RCC que se sometieron a una cirugía radical o cuya biopsia fue informada como una RPC, no hubo diferencias significativas en las recaídas a distancia ni en la supervivencia global, pero sí hubo una menor supervivencia libre de enfermedad a expensas del recurrencia endoluminal. La tasa de recurrencia en los pacientes sometidos a TNO fue mayor a la de los pacientes que pese a una RCC fueron operados, ya sea que se hubiera constatado una RPC o no. Lo primero, es decir la comparación del recurrencia entre TNO y cirugía luego de RCC con RPC se analizó en 5 estudios, y los valores oscilaron entre 4,8 y el 21 % con TNO y entre 0 y el 7,7 % luego de cirugía y RPC. Lo segundo, es decir la comparación de recurrencia entre TNO y cirugía luego de RCC sin RPC, fue analizado en 3 estudios, y en este caso las cifras oscilaron entre 3,3 y 30,4 % con W&W y entre 0 y 2,2 % luego de la cirugía.
- El segundo estudio corresponde a la Base de Datos Internacional de W&W (IWWWD), el más importante registro multicéntrico internacional.<sup>235</sup> De los 1009 pacientes incorporados al registro tratados con neoadyuvancia, entre 2015 y 2017, hubo 880 con RCC. Con un seguimiento medio de 3,3 años, la incidencia acumulada de recurrencia local a 2 años fue del

24 %, y el 88 % fue diagnosticado en los dos primeros años. La tasa de recurrencia varió del 15 % al 40 % en los diferentes centros, lo cual puede deberse a la mayor o menor propensión a indicar el TNO. El 97 % se localizó en la pared del recto y solo el 3 % recayó exclusivamente en los ganglios. El 78 % de los pacientes que fueron rescatados requirieron una ETM. Hubo 71 pacientes (8 %) que desarrollaron metástasis a distancia durante el seguimiento, con una variación del 4 al 14 %. Este riesgo fue mayor entre los pacientes con recurrencia local (38 de 213, 18 %). La SLE a cinco años para todo el grupo fue del 94 % y la SG del 85 %.

- Otro estudio interesante comparó 113 pacientes que ingresaron a un protocolo de W&W con 136 enfermos operados con RPC, lo cual se acerca de alguna manera a lo que se esperaría de un ensayo clínico que compare en una población con RCC a TNO y cirugía.<sup>208</sup>
- Hubo 22 casos (20 %) de recurrencia luego de TNO y no hubo ningún caso luego de cirugía. Estos 22 recurrencias fueron detectados en la vigilancia rutinaria y todos pudieron rescatarse con cirugía. Se logró preservar el complejo esfinteriano en 93 de los 113 pacientes. Sin embargo, estos pacientes tuvieron una tasa más alta de metástasis a distancia que aquellos cuyos tumores no recayeron (36 % vs. 1 %). Más aún, la SLE fue inferior en el grupo de W&W en comparación con los pacientes tratados quirúrgicamente (90 % vs. 98 %).
- Finalmente, un estudio poblacional realizado en EEUU, publicado en 2020, analizó 22.561 pacientes con cáncer de recto en estadios II y III y un seguimiento medio de 37,5 meses para evaluar la tasa de utilización del TNO, desde 2010 a 2015, y su influencia en la supervivencia comparando la población de pacientes mayores y menores de 55 años. La tasa de utilización del TNO aumentó del 10,7 % en 2010 al 15,2 % en 2015. Los pacientes mayores eran más propensos a recibir este tratamiento, aunque las tasas también aumentaron entre los jóvenes (7,1 % a 10,6 %). El TNO influyó negativamente en la supervivencia global y este efecto fue más evidente en el grupo de pacientes jóvenes. Entre estos, la SG a 3 años con y sin cirugía fue del 92,1 % vs. el 73,4 %. Por su parte, en los pacientes mayores, la SG a 3 años con y sin cirugía fue del 85,5 % vs. el 63,0 %.

Tomados en conjunto, todos estos datos sugieren que una evaluación endoscópica, clínica e imagenológica cuidadosa podría ser capaz de identificar a los pacientes que tienen una respuesta clínica completa al tratamiento inicial y que tienen una buena probabilidad de control tumoral local y por lo tanto no requerir cirugía. Sin em-

bargo, ninguno de estos datos proviene de ensayos que asignaron aleatoriamente pacientes con RCC a la cirugía o TNO, y por lo tanto sufren de limitaciones significativas.

En el caso de adoptarse la conducta impulsada por Haber-Gama, no debe olvidarse que RCC no implica RPC. De igual modo, se debe asumir también que la RPC puede existir aun en casos en que el examen clínico e incluso las imágenes sugieren que existe persistencia del tumor. Por esta razón, con los métodos de diagnóstico disponibles hasta hoy, es inevitable que un número de enfermos sea operado y luego no se hallen células tumorales en el espécimen. Asimismo, si bien la RPC es mucho más frecuente en los estadios tumorales más precoces antes de la neoadyuvancia, no es patrimonio de ellos, ya que sucede también en tumores localmente avanzados.

*A la luz de la evidencia actual, la estrategia de observar y esperar no es considerada un estándar, pero sí debe considerarse esta posibilidad ante una RCC, y aceptarse que un paciente, luego de ser debidamente informado, decida ser incluido en estos protocolos. De hecho, su indicación ya es considerada en las guías internacionales. No obstante, se debe tener la absoluta certeza de que podrá cumplirse un estricto protocolo de seguimiento y también se debe tener en claro que la decisión que se ha tomado es la de diferir la cirugía por un plazo indefinido, el que se prolongará solo mientras los estudios pautados para mantener al paciente en un estricto seguimiento continúen demostrando que no hay evidencias de la reaparición del tumor.*