



¿Debemos incrementar el intervalo entre neoadyuvancia y cirugía en el cáncer de recto para lograr una respuesta patológica completa?: Revisión sistemática de la literatura.

Andrea Castiñeira Piñeiro.

*Facultativo especialista de área en Cirugía General y del Aparato Digestivo.
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.*

RESUMEN

Objetivo: Demostrar que el intervalo entre la finalización del tratamiento neoadyuvante y la cirugía en el cáncer de recto, está asociado con la tasa de respuesta patológica completa (RPC).

Introducción: La quimiorradioterapia (QRT) previa a una cirugía con escisión mesorrectal completa, se considera actualmente un tratamiento estándar para los tumores de recto medio e inferior localmente avanzados, esto induce una regresión tumoral y ocasionalmente una RPC; sin embargo, el intervalo óptimo desde la neoadyuvancia hasta la cirugía es todavía controvertido.

Método: Se ha realizado una búsqueda sistemática en PubMed y Embase, de ensayos clínicos aleatorizados que aportasen resultados oncológicos tras analizar intervalos cortos y largos de tiempo entre la neoadyuvancia y la cirugía en el cáncer de recto. El objetivo principal del estudio es la RPC, otros objetivos secundarios fueron las complicaciones postoperatorias.

Resultados: Se identificaron tres ensayos, y, en general, intervalos superiores a 8 semanas parecen mejorar significativamente la obtención de RPC, excepto en un estudio, en el que la tasa de RPC fue alta en ambos grupos de intervalos. Las complicaciones quirúrgicas, la resección R0 y la mortalidad postoperatoria fue similar.



Conclusiones: En espera de futuros ensayos aleatorizados, un intervalo mayor de 8 semanas después de la QRT preoperatoria, aumenta significativamente la RPC con complicaciones postoperatorias similares.

Palabras Clave: intervalo, respuesta patológica completa y cáncer de recto.

ABSTRACT

Objective: The purpose of this systematic review was to demonstrate whether a longer interval between the end of neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery is associated with a better rate of pathological complete response (RPC) in rectal cancer.

Background: Chemoradiotherapy is now considered a standard treatment to advanced mid or low rectal tumor before surgical total mesorectal excision (TME), it induces tumour regression with a possible complete response; however, the optimal timing of surgery in relation to chemoradiation is still controversial

Methods: PubMed and Embase were searched systematically for randomized controlled trial reporting oncological results for intervals longer or shorter between the end of chemoradiotherapy and surgery, in rectal cancer. The primary endpoint was the rate of pathological complete response. Secondary endpoints were postoperative morbidity.

Results: Three trials, were identified, and overall, an interval longer than 8 weeks from the end of neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery significantly improved the RPC, except in one study, in which the RPC rate was high in both interval groups. The surgical morbidity rate, R0 resection rate and postoperative mortality was similar in different intervals.

Conclusions: Awaiting further randomized trials, waiting for surgery longer than 8 weeks after preoperative chemoradiotherapy significantly increase RPC, without a significantly detrimental outcome, and with similar postoperative morbidity.

Keywords: interval, pathologic complete response and rectal cancer.



INTRODUCCIÓN

La incidencia de cáncer de recto en la Unión Europea es de 125.000 casos por año, lo que supone el 35% de la incidencia total de cáncer colorrectal, con una mortalidad de 4-10 / 100.000 habitantes por año¹.

En los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, el tratamiento neoadyuvante con radioterapia de ciclo corto o quimio-radioterapia con fluoropirimidinas se consideran tratamientos estándar. Ambas estrategias han demostrado una eficacia similar², con tasas de recidiva local menores del 5% cuando se asocian con una escisión completa del mesorrecto, mejorando las cifras de recidiva local en comparación con el tratamiento únicamente quirúrgico³. A pesar de ello, el 30% de los pacientes operados presentan enfermedad a distancia durante el seguimiento⁴.

La quimiorradioterapia (QRT) neoadyuvante, logra una importante tasa de reducción patológica tumoral, lo cual facilita la reseccabilidad quirúrgica, produciendo incluso entre un 10-20% de respuestas patológicas completas (RPC), reduce las recidivas locales y permite realizar una cirugía conservadora de esfínter en una mayor proporción de casos⁵.

La obtención de una RPC es especialmente significativa, ya que son muchos los estudios, de cohorte prospectivos e incluso metaanálisis^{6,7} que indican que las tasas de recurrencia local son inferiores en estos pacientes, e incluso presentan mejores resultados en cuanto a supervivencia general y libre de enfermedad a largo plazo.

El periodo de tiempo óptimo entre la QRT y la cirugía sigue siendo controvertido. Estudios retrospectivos han demostrado que la regresión tumoral puede no ser completa hasta pasados varios meses⁸, estos resultados pueden explicarse porque el ADN se daña durante la radiación, pero la lisis celular se produce semanas más tarde. Estudios recientes han analizado la relación entre la RPC y el intervalo entre la neoadyuvancia y la intervención quirúrgica; demostrándose en algunos de ellos, que tiempos de espera superiores a 6-8 semanas se correlacionan con mayores regresiones del estadio patológico⁹; por el contrario, otros informes no han apoyado dichas conclusiones e incluso plantean que intervalos de espera superiores a 60 días podrían ser contraproducentes,



asociando una mayor tasa de márgenes quirúrgicos positivos, menor preservación de esfínter y una menor supervivencia global¹⁰.

El objetivo principal de esta revisión sistemática es comparar las tasas de respuesta patológica completa, en pacientes con cáncer de recto medio-inferior (estadios cT3-T4 o N+), tratados con QRT neoadyuvante y sometidos a cirugía electiva con escisión completa de mesorrecto en distintos intervalos de tiempo (8 semanas o menos, o bien, intervalos superiores a 8 semanas). Se plantean como objetivos secundarios, posibles efectos adversos, como márgenes de resección positivos, resecciones mesorrectales incompletas, fallos de la anastomosis o diagnóstico, durante el intervalo de espera, de metástasis sincrónicas.

MÉTODOS

Se ha realizado una búsqueda sistemática de la literatura en PubMed y EMBASE, usando las siguientes palabras clave de búsqueda: "rectal" and "neoadjuvant" and "response" and "time". Se ha acotado la búsqueda a las publicaciones de los últimos 10 años, de ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes mayores de edad y sin restricciones en cuanto al idioma.

Criterios de selección de artículos publicados

Los estudios publicados se incluyeron si:

1. Se trataba de ensayos clínicos aleatorizados (excluyendo editoriales, comunicaciones a congresos, opiniones de expertos o casos clínicos).
2. El grupo de población a estudio debía ser pacientes mayores de edad con diagnóstico de adenocarcinoma de recto medio-inferior localmente avanzado (cT3-T4 o N+) sometidos a tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia preoperatoria y posteriormente cirugía con escisión completa de mesorrecto con intención curativa.
3. Debía comparar los resultados obtenidos en dos intervalos de tiempo distintos entre la neoadyuvancia y la cirugía, siendo uno de ellos menor de 8 semanas y el otro superior.



4. El principal resultado a evaluar fue la respuesta patológica completa (ypTONOMO) obtenida en ambos intervalos; siendo también de interés otros resultados secundarios como las posibles complicaciones médicas y quirúrgicas asociadas, el fallo de la anastomosis o la calidad de la escisión mesorrectal.

Todos aquellos estudios que incluyesen pacientes tratados únicamente con radioterapia neoadyuvante, el tumor diagnosticado fuese diferente a adenocarcinoma, los pacientes no fuesen sometidos a cirugía con escisión mesorrectal o no se aportasen resultados acerca de la RPC, fueron excluidos de la revisión.

Se consideraron todas las publicaciones de los últimos diez años hasta el 20 de noviembre de 2020, las cuales cumpliesen los requisitos descritos previamente, realizando una primera selección basándose en sus títulos y resúmenes. Si un estudio cumplía con los criterios de inclusión, se obtenía el texto completo para un análisis más detallado.

Finalmente la búsqueda se redujo a cuatro ensayos clínicos que cumplían los requisitos exigidos para la selección (Figura 1), uno de ellos, el estudio TiMiSNAR, se encuentra todavía en curso, por lo que, al no contar con resultados concluyentes por el momento, para tasas de RPC, fue eliminado de la revisión; se trata de un ensayo clínico, multicéntrico, prospectivo y aleatorizado que compara los resultados de la cirugía para el cáncer de recto en trescientos cuarenta pacientes asignados en igualdad de condiciones a un intervalo de tiempo entre la neoadyuvancia y la cirugía de ocho o doce semanas respectivamente; el propósito del estudio es demostrar que el retraso en la cirugía después del tratamiento neoadyuvante afecta a la respuesta patológica completa, lo cual se refleja en el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia global.

Las características de cada uno de los estudios incluidos en la revisión, se describen de manera detallada en la Tabla 1.

Evaluación de la calidad del ensayo

La puntuación de Jadad, que indica la calidad de los estudios basados en su descripción de aleatorización, cegamiento y descripción de abandonos, fue lo que se utilizó para evaluar la calidad metodológica de los ensayos. La escala de calidad va de 0 a 5 puntos, con una puntuación de ≤ 2 que indica un informe de baja calidad, y una puntuación de ≥ 3 indicando un informe de alta calidad.

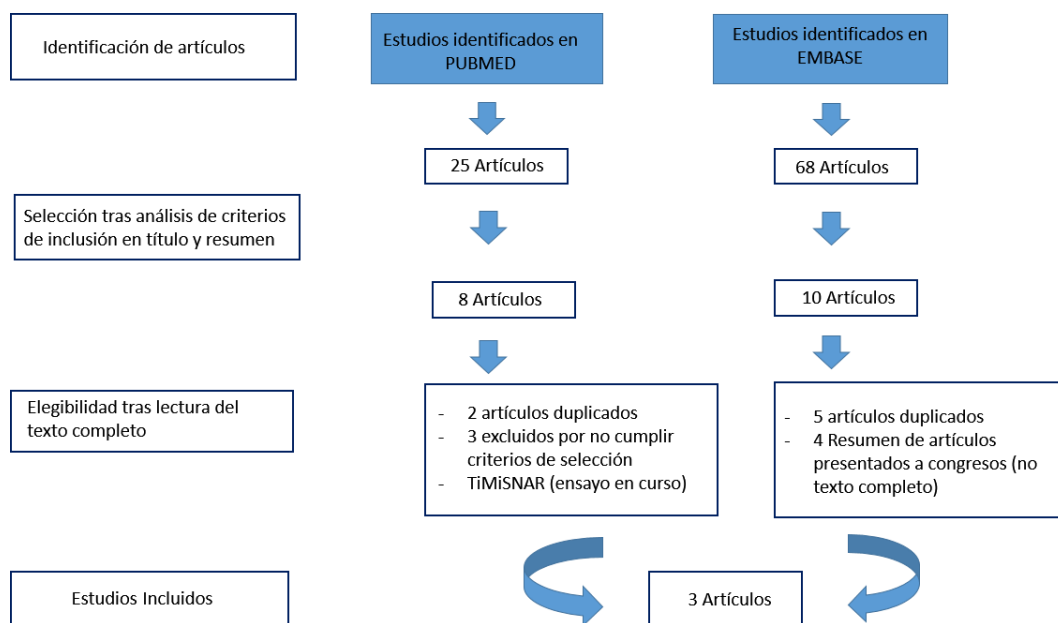


Figura 1. Diagrama de flujo de información a través de las distintas fases de la revisión sistemática.

RESULTADOS

Tras revisar la literatura se identificaron 93 artículos basados en las palabras de búsqueda, y entre estos (según criterios descritos anteriormente), 3 publicaciones¹¹⁻¹³ reunieron las condiciones para ser incluidas en esta revisión bibliográfica.

El objetivo principal de estos estudios era el análisis de la RPC tras distintos intervalos entre el final del tratamiento neoadyuvante y la cirugía. Todos ellos incluían como objetivos secundarios el análisis de las complicaciones postoperatorias (según la



clasificación de Clavien-Dindo), el fallo de la anastomosis y la calidad de la escisión del mesorrecto (según los criterios de Quirke et al.¹⁴), entre otros parámetros.

Todos estos artículos se corresponden con ensayos clínicos aleatorizados cuyo grupo de población a estudio son pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de adenocarcinoma de recto localmente avanzado (cT3-T4 o N+); cabe destacar que en el estudio realizado por C. Terzi et al. se incluyen pacientes con adenocarcinomas localizados en tercio superior del recto, lo cual podría suponer un sesgo, ya que los tumores en esta localización presentan un comportamiento distinto a los de recto medio e inferior, siendo más frecuente en estos dos últimos, el R1 de la pieza quirúrgica por afectación del margen circunferencial¹⁵. Este y otros posibles sesgos se detallan en la Tabla 2.

En los tres estudios, previa inclusión de los pacientes, se descartó posibles metástasis mediante TC toraco-abdomino-pélvico o bien radiografía y ultrasonidos. En todos los casos, el estudio local del tumor se llevó a cabo mediante resonancia magnética pélvica (RMN) o ultrasonografía endoscópica. Todos los pacientes incluidos tenían indicación de QRT neoadyuvante. Recibieron tratamiento quimioterápico con Fluorouracilo, capecitabina o leucovorina; y dosis de radioterapia de entre 45-50Gy.

Las comparaciones de intervalos entre las publicaciones fueron las siguientes: 7 semanas versus 11 semanas en el estudio GRECCAR-6; >8 semanas versus <8 semanas en el de E. Akgun et al.; y 8 semanas versus 12 semanas en el de C. Terzi et al.

Tras la aleatorización de los pacientes en dos grupos, no parecen existir diferencias significativas entre ambos en cuanto a características demográficas, clínicas o quirúrgicas (ver Tabla 3).

Las variables continuas se expresaron como media y rango, y las categóricas como frecuencia y porcentaje. En todos los artículos se emplea un nivel de significación del 95%.



Objetivo principal del estudio: la respuesta patológica completa

El principal ítem a valorar en todos los estudios ha sido la RPC, definida como ypTONOM0. En todos ellos, el estudio de las piezas de resección quirúrgica se ha llevado a cabo tras la valoración de dos patólogos independientes y cegados a la aleatorización de los pacientes, teniendo que, en caso de discrepancia, llegar a una conclusión final por consenso entre ambos.

En el estudio GRECCAR-6 de los 265 pacientes incluidos inicialmente, 10 de ellos no llegan a someterse a una intervención con escisión completa de mesorrecto por distintas razones, lo cual no parece suponer una diferencia significativa entre ambos grupos de tratamiento y son eliminados del estudio. La aparición de metástasis en el periodo de intervalo entre el final del tratamiento neoadyuvante y la cirugía supone la pérdida de tres pacientes en el grupo de 7 semanas (2.3%) y dos pacientes (1.5%) en el grupo de 11 semanas ($p=1.00$). El incumplimiento de la pauta completa de QRT neoadyuvante, según especifica el protocolo del estudio, supone un criterio de exclusión del mismo; por lo que todos los pacientes estudiados han cumplido dicho régimen.

La cirugía se realizó durante el período estrictamente especificado para el 80% de los pacientes; el grupo de intervalo 7 semanas, se sometió a cirugía en un periodo más largo del especificado por protocolo en el 20.8% de casos frente al 8.6% en el grupo de 11 semanas ($p = 0,0206$); esto implica una posibilidad de sesgo al incumplirse uno de los criterios fundamentales del estudio, el intervalo de tiempo hasta la cirugía. Por este motivo, los autores realizaron un análisis en el grupo por intención de tratar con los siguientes resultados: grupo de 7 semanas, 20 de 133 [15,0%] frente al grupo de 11 semanas, 23 de 132 [17,4%]; $p = 0,5983$); y un análisis con los pacientes que cumplían el protocolo: 16 de 93 (17.2%) versus 17 de 108 (15.7%); ($p= 0.780$).

Por tanto, la conclusión del estudio es que el incremento del intervalo de espera hasta cirugía, tras neoadyuvancia, no incrementa la tasa de RPC. Cabe destacar una mayor respuesta coloide en el estudio anatómo-patológico de los pacientes del grupo 11 semanas frente a 7 semanas (31.4% v 19.4%; $p= 0.044$); aunque esta respuesta coloide todavía no tiene una significación clara, algunos estudios paren relacionarlo con una tasa de



supervivencia intermedia¹⁶. El grado de regresión tumoral se describe mediante las escalas de Dworak et al. y Rodel et al. no encontrándose diferencias entre ambos grupos.

En el estudio publicado por E. Akgun et al. de los 350 pacientes inicialmente sometidos a asignación al azar, se excluyeron finalmente 15 pacientes del grupo intervalo corto y 8 del grupo intervalo largo, entre ellos, pacientes con resecciones R2, lo cual podría estar en relación con la ausencia de respuesta a tratamiento neoadyuvante y esto supondría un sesgo en la selección de pacientes.

Todos los pacientes recibieron un ciclo completo de radioterapia. Pero el protocolo inicial del estudio no se cumplió en todos los pacientes seleccionados ya que 49 pacientes del grupo intervalo corto (28%) no recibieron quimioterapia o fueron dosis incompletas; al igual que en 50 pacientes (28.5%) del grupo intervalo largo ($p=0,960$). En cuanto al momento de la cirugía, 315 de 350 pacientes (90,0%) se sometieron a la intervención quirúrgica dentro del período especificado en el protocolo.

Finalmente, la RPC se logró en 16 pacientes (10%) en el grupo intervalo corto y 31 (18.6%) en el grupo intervalo largo ($p=0.027$). Esta diferencia entre ambos grupos no se objetivó en el resto de grados de regresión tumoral de la clasificación de Mandard ($p=0.161$), pero sí se describe una reducción para los estadios T y N iniciales, con una tasa de reducción mayor en el grupo de intervalo largo, con una $p=0.001$ para pT y $p=0.048$ para pN. El mayor número de RPC se alcanzó con un intervalo de 10 a 11 semanas (29%) y de 9 a 10 semanas (22%).

El ensayo clínico llevado a cabo por C. Terzi et al. partía de una población a estudio de 330 pacientes que fueron aleatorizados; dentro de esta población se incluyeron pacientes con cáncer de recto superior, suponiendo estos hasta el 30.4% de la muestra en el grupo 8 semanas y el 38.6% en el grupo 12 semanas, sin que existan diferencias entre ambos grupos ($p=0.300$). Se incluyeron como criterios de exclusión los estadios clínicos I y IV, aquellos pacientes que no completaron el tratamiento neoadyuvante con QRT y cualquier desviación de más de dos semanas del intervalo planificado.



Una vez realizada la aleatorización de la muestra, fueron excluidos 78 pacientes por incumplimiento del protocolo, 30 de ellos por no completar el tratamiento quimioterápico (esto puede incurrir en un sesgo ya que el abandono puede ser consecuencia directa del propio tratamiento por mala tolerancia) y 10 pacientes (4 en el grupo de 8 semanas y 6 en el grupo de 12 semanas) al decidirse finalmente resección local por presentar una respuesta clínica completa (esto podría suponer un sesgo de notificación, ya que estos pacientes presentarían con mayor probabilidad una RPC en la pieza de resección quirúrgica).

Se informó de una RPC en 15 pacientes en el grupo de 8 semanas (12%) y 30 pacientes en el grupo de 12 semanas (23,6%), lo cual demuestra una diferencia entre ambos grupos, con un valor de $p = 0,021$. Las tasas de reducción del estadio patológico de T y N también fueron mayores en el grupo de 12 semanas (53,5% y 73,2% respectivamente); en comparación con el grupo de 8 semanas 39,2% en estadio T ($p = 0.015$) y reducción del 60% del estadio N ($p = 0.018$). Por lo tanto, el grupo de C. Terzi sí objetiva una mayor respuesta patológica tanto en regresión tumoral como en el número final de RPC al aumentar el intervalo de tiempo de 8 a 12 semanas.

Calidad de resección del mesorrecto

Existe gran discrepancia entre los tres artículos respecto a la calidad de la resección del mesorrecto (definida por la clasificación de Quirke et al.), el estudio

GRECCAR-6 señala que el porcentaje de resecciones mesorrectales completas para intervalos de 11 semanas son de 78,7% frente a 90% de los pacientes sometidos a cirugía a las 7 semanas ($p = .0156$). En el estudio de E. Akgun et al. no existen diferencias entre ambos grupos, aproximándose en los dos casos, las resecciones completas, al 90% (no diferencias entre grupos, $p=0.713$); y finalmente el ensayo publicado por C. Terzi demuestra una integridad completa del mesorrecto del 95.2% en los pacientes del grupo 12 semanas, siendo esta significativamente superior a la tasa del 80.6% del grupo 8 semanas ($p=0.001$). Esto se traduce en peores resultados respecto al margen de resección circunferencial (margen circunferencial menor de 1mm), únicamente en el grupo de 8 semanas de este último estudio (8 sem 4.8% vs 12 sem 0.8% [$p=0.042$]); en los otros dos



estudios publicados no se observaron diferencias respecto a la afectación de los márgenes de resección entre los grupos de intervalo largo o corto.

Complicaciones postoperatorias

Respecto a la morbilidad y mortalidad postoperatoria (considerada dentro de los 30 días postoperatorios), el estudio GRECCAR-6 concluye que los pacientes con intervalos superiores a 11 semanas presentan una tasa de complicaciones globales del 44.5%, frente al 32% de pacientes intervenidos a las 7 semanas ($p=0.04$); el fallo de sutura anastomótica fue similar para ambos grupos, siendo las complicaciones médicas las más frecuentes en el periodo de espera más largo. Si analizamos las complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo (ver Tabla 4), podemos observar, que el porcentaje de complicaciones médicas es superior en el grupo de 11 semanas únicamente para Clavien-Dindo II (según refieren los autores, por mayor número de infecciones urinarias), siendo la clasificación III y IV, más frecuente porcentualmente en el grupo intervenido a las 7 semanas ($p=0.419$).

En el ensayo clínico propuesto por E.Akgun et al. en cuanto a las complicaciones, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, la tasa de morbilidad general (complicaciones quirúrgicas y médicas) fue del 22.5% en el grupo intervalo corto y del 19.8% en el grupo intervalo largo ($p= 0.307$).

Para C. Terzi et al, las causas más comunes de morbilidad fueron: fugas anastomóticas (7.9%), infección del sitio quirúrgico (15,6%) e infección del tracto urinario (15,6%). No hubo diferencias entre grupos en términos de estancia hospitalaria, gravedad y variedad de las complicaciones ($p = 0.292$).

Otros ítems secundarios de interés se resumen en la Tabla 4.

DISCUSIÓN

La RPC en el cáncer de recto se asocia con un mejor control local e incluso sistémico, algunos estudios lo asocian con mayores tasas de supervivencia global y libre de enfermedad, un metaanálisis publicado en 2012¹⁷ donde se incluyeron 1.913 pacientes con cáncer de recto, tratados con QRT neoadyuvante, observó una RPC del 15.6%, tras una media de seguimiento de entre 23 y 46 meses; los pacientes con RCP tuvieron tasas más bajas de recidiva local (0,7% vs. 2,6%; intervalo de confianza del 95% $p = 0,03$),



diseminación a distancia (5,3% vs 24,1%, $p = 0,0001$) y una supervivencia global del 92,9% para la RCP frente al 73,4% para pacientes sin ypTONOMO ($p = 0,002$).

Frente a la radioterapia sola como tratamiento neoadyuvante, la QRT preoperatoria mejora la respuesta patológica y el control local en el cáncer de recto resecable en estadio II y III ¹⁸.

El ensayo clínico conocido como Lyon R90-01, publicado en 1999, demostró que un retraso en la cirugía de hasta 6 a 8 semanas aumentaba la respuesta clínica y patológica del tumor en comparación con la cirugía realizada a las 2 semanas después de la finalización de la radioterapia preoperatoria (39 Gy en 13 fracciones).¹⁹

Esta revisión de la literatura pretende poner de manifiesto la importancia del intervalo entre neoadyuvancia y cirugía, en pacientes tratados con QRT preoperatoria; dada su aparente relación con la RPC. De ser cierta esta relación, el intervalo entre neoadyuvancia y cirugía tendría una gran importancia desde el punto de vista médico-asistencial; permitiéndonos obtener mayores tasas de RPC y con ellas una mejor supervivencia global y libre de enfermedad. Un mayor intervalo plantea la posibilidad de aumentar el riesgo de metástasis al retrasar la intervención, así como de dificultar la resección quirúrgica debido a la fibrosis pélvica secundaria al tratamiento radioterápico, pudiendo condicionar resecciones mesorrectales incompletas o mayores complicaciones postoperatorias. La resolución de todos estos interrogantes podría suponer un cambio en nuestra práctica clínica habitual para el tratamiento del cáncer de recto.

Una estrategia terapéutica también a debate actualmente, es el “wait and see” en aquellos tumores con RPC de tercio inferior de recto, donde el seguimiento clínico es más fácil y podríamos evitar una amputación abdomino-perineal. Aunque los estudios de Habr-Gama fueron inicialmente muy alentadores; actualmente se plantea que los pacientes que son observados, pero que posteriormente no logran sostener una RPC, pueden presentar peores resultados que aquellos que se someten a una resección tumoral inmediata²⁰. Se requieren estudios observacionales prospectivos, con criterios de inclusión uniformes para evaluar el riesgo frente al beneficio de esta estrategia terapéutica, actualmente está en desarrollo un ensayo clínico en fase II, de Royal Marsden, que pretende responder a si es seguro evitar la cirugía en este tipo de pacientes.



El incremento del intervalo hasta la cirugía y su influencia sobre la RPC sigue siendo un tema a debate, esto se debe a la heterogeneidad de resultados aportados en la literatura. Muchos estudios retrospectivos previos, metaanálisis y revisiones bibliográficas parecen apoyar que un periodo de espera superior a 8 semanas incrementaría dicha respuesta patológica completa ^{21 y 22}. Con esta revisión sistemática se ha pretendido centrarse en estudios de mayor calidad, ensayos clínicos aleatorizados; a pesar de ello, los resultados obtenidos también han sido dispares entre estudios.

Los artículos publicados por E. Akgun et al. y C. Terzi et al. concluyen que extender el intervalo de espera hasta la cirugía, más allá de las 8 semanas, proporciona un aumento de la tasa de RPC en las piezas examinadas. Este hallazgo está respaldado por una disminución patológica favorable para las etapas T y N en ambos ensayos clínicos para los grupos de intervalo largo. Estos hallazgos se correlacionan con los descritos por Dhadda et al., quienes refieren que un tumor de 54cm³ requerirá 20 semanas después del inicio del tratamiento neoadyuvante hasta la cirugía para retroceder a <0,1 cm³ su volumen ²³.

A diferencia de estos, el estudio GRECCAR-6 no informa de diferencias en cuanto a la RPC en los dos grupos a estudio (intervalo de 7 semanas vs 11 semanas); es llamativo en este estudio, la tasa de RPC publicada para el grupo de intervalo corto (15%), la cual es considerablemente más alta que las publicadas hasta el momento por otros estudios (E. Akgun et al. DEL 10% y C. Terzi et al. 12%); esto podría estar relacionado con el hecho de que más del 80% de los tumores incluidos en el estudio fuesen T3 al diagnóstico (frente al 60% del grupo E. Akgun et al. y 53% en el ensayo de C. Terzi et al.). Sería interesante poder comparar el volumen inicial de las lesiones tumorales a estudio (no disponibles en ninguno de los ensayos), ya que este dato podría ser un factor que explicase los diferentes hallazgos entre estudios. El artículo mencionado previamente de Dhadda et al., concluye que el volumen tumoral inicial y la mediana del tiempo de reducción a la mitad del volumen, proporcionan las mejores estimaciones para determinar la duración óptima del intervalo entre la finalización de la quimio-radioterapia preoperatoria y la cirugía en el cáncer de recto localmente avanzado ²³.

El GRECCAR-6 cuestiona además la seguridad de intervalos de tiempo prolongados hasta la cirugía, al informar de una calidad del mesorrecto significativamente peor en el



grupo de 11 semanas (mesorrecto completo, 78.7% versus 90%; $p = 0,0156$), ponen estos resultados en relación con una disección pélvica más difícil y un mesorrecto más frágil debido al intervalo más largo; no se demostraron sin embargo, diferencias estadísticamente significativas en otros marcadores indirectos de la dificultad de la resección quirúrgica como pueden ser la tasa de conversión a cirugía abierta, el tiempo operatorio o la necesidad de transfusión sanguínea. La calidad del mesorrecto, entre otros factores, tiene una vinculación directa con la calidad técnica del cirujano, este factor es muy difícil de evaluar en un ensayo multicéntrico como el GRECCAR-6. E. Akgun et al., no encontraron diferencias significativas en la calidad del mesorrecto, la resección R1 o la perforación intraoperatoria. El grupo de C. Terzi, en cambio, consiguió un mesorrecto completo en el 95,2% de los pacientes en el grupo de 12 semanas frente al 80,6% en el grupo de 8 semanas ($P = 0,001$); para excluir el sesgo debido a diferentes cirujanos, se publica en este estudio una comparación entre las dos instituciones participantes; las características del tumor y el resultado de la intervención no fue diferente entre ambas.

En cuanto a las complicaciones postoperatorias, como ya se ha mencionado previamente, de los tres estudios analizados, únicamente GRECCAR-6 concluye la existencia de mayores complicaciones médicas en el postoperatorio de pacientes intervenidos tras intervalos de espera superiores a 11 semanas. Si se analizan estas complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo, esta diferencia es consecuencia de las tipo II, debido a infecciones urinarias, siendo las complicaciones de mayor gravedad como las tipo III-IV, porcentualmente más elevadas para el grupo de 7 semanas.

Un tiempo de espera más largo no se asoció con un aumento en la tasa de metástasis sincrónica en ninguno de los ensayos analizados.

Estos tres ensayos clínicos aportan información valiosa sobre el efecto del intervalo de tiempo, sobre la RPC y la seguridad, o posibles complicaciones, que este incremento de espera hasta la cirugía, pueda suponer en el paciente; en el futuro, nuevas publicaciones podrán dar respuesta a la implicación de la RPC en la supervivencia global, libre de enfermedad y recurrencia local.

Esta revisión sistemática pretendía poder obtener respuestas concluyentes con resultados significativos, al partir del análisis de estudios de alta calidad, como son los



ensayos clínicos aleatorizados; esta misma pretensión supone una limitación, ya que los ensayos disponibles hasta el momento que cumplen todos los requisitos propuestos, son escasos. Por otra parte, dicha revisión se ha realizado por una única persona, lo cual puede suponer una recuperación incompleta de la literatura publicada.

CONCLUSIONES

Aunque la evidencia publicada hasta el momento parece indicar que es posible obtener mayor RPC con intervalos de espera superiores a 8 semanas, con suficiente seguridad para el paciente, es necesario esperar el resultado de nuevos ensayos clínicos aleatorizados, que nos permitan adoptar protocolos estandarizados. Próximamente se publicarán dos estudios el TiMISNAR y el del Royal Marsden Hospital (Reino Unido), que podrían demostrar esta hipótesis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv22-iv40. doi: 10.1093/annonc/mdx224. Erratum in: *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv263. Erratum in: *Ann Oncol.* 2018 Oct;29 Suppl 4:iv263. PMID: 28881920.

2. J. Erlandsson, T. Holm, D. Pettersson, Å. Berglund, B. Cedermark, C. Radu, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): A multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 18 (2017), pp. 336-346.

3. *N Engl J Med* 2001 Aug 30;345(9):638-46. doi: 10.1056/NEJMoa010580.

Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. E Kapiteijn 1, C A Marijnen, I D Nagtegaal, H Putter, W H Steup, T Wiggers, H J Rutten, L Pahlman, B Glimelius, J H van Krieken, J W Leer, C J van de Velde, Dutch Colorectal Cancer Group.

4. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)* Vol. 107, N.º 6, pp. 340-346, 2015
Resultados oncológicos a largo plazo en el cáncer de recto tratados con quimio-



radioterapia preoperatoria y cirugía: análisis de 500 casos. Javier A.-Cienfuegos¹, Jorge Baixauli¹, Carlos Pastor², Jorge Arredondo³, Jesús Javier Sola⁴, Leire Arbea⁵, Ana Chopitea⁵, y José Luis Hernández-Lizoáin¹

5. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/

ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol.* 2012;30:1926-1933.

6. Kim NK, Baik SH, Seong JS, Kim H, Roh JK, Lee KY et al. Oncologic outcomes after neoadjuvant chemoradiation followed by curative resection with tumor-specific mesorectal excision for fixed locally advanced rectal cancer: impact of postirradiated pathologic downstaging on local recurrence and survival. *Ann Surg* 2006; 244: 1024-1030.

7. Zorcolo L, Rosman AS, Restivo A, et al. Complete pathologic response after combined modality treatment for rectal cancer and long-term survival: a metaanalysis. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:2822-2832.

8. Glimelius B. Optimal time intervals between pre-operative radiotherapy- chemotherapy and surgery in rectal cancer? *Front Oncol.* 2014;4:50.

9. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17:2396.

10. Huntington CR, Boselli D, Symanowski J, Hill JS, Crimaldi A, Salo JC. Optimal timing of surgical resection after radiation in locally advanced rectal adenocarcinoma: an analysis of the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 877-887.

11. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, Rullier E, Rouanet P, de Chaisemartin C, Meunier B, Mehrdad J, Cotte E, Desrame J, Karoui M, Benoist S, Kirzin S, Berger A, Panis



Y, Piessen G, Saudemont A, Prudhomme M, Peschard F, Dubois A, Loriau J, Tuech JJ, Meurette G, Lupinacci R, Goasgen N, Parc Y, Simon T, Tiret

E. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy

and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol*. 2016 Nov 1;34(31):3773-3780. doi: 10.1200/JCO.2016.67.6049. PMID: 27432930.

12. Akgun E, Caliskan C, Bozbiyik O, Yoldas T, Sezak M, Ozkok S, Kose T, Karabulut B, Harman M, Ozutemiz O. Randomized clinical trial of short or long interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg*. 2018 Oct;105(11):1417-1425. doi: 10.1002/bjs.10984. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30155949.

13. Terzi C, Bingul M, Arslan NC, Ozturk E, Canda AE, Isik O, Yilmazlar T, Obuz F, Birkay Gorken I, Kurt M, Unlu M, Ugras N, Kanat O, Oztop I. Randomized controlled trial of 8 weeks' vs 12 weeks' interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for locally advanced rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2020 Mar;22(3):279-288. doi: 10.1111/codi.14867. Epub 2019 Oct 20. PMID: 31566843.

14. Nagtegaal ID, van de velde CJ, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JH; Cooperative Clinical Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1729- 1734.

15. Khan MAS, Ang CW, Hakeem AR, Scott N, Saunders RN, Botterill I. The Impact of Tumour Distance From the Anal Verge on Clinical Management and Outcomes in Patients Having a Curative Resection for Rectal Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2017 Dec;21(12):2056-2065.

16. Rullier A, Laurent C, Vendrely V, Le Bail B, Bioulac-Sage P, Rullier E. Impact of colloid response on survival after preoperative radiotherapy in locally advanced rectal carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005 May;29(5):602-6. doi: 10.1097/01.pas.0000153120.80385.29. PMID: 15832083.



17. Zorcolo L, Rosman AS, Restivo A, Pisano M, Nigri GR, Fancellu A, Melis M. Complete pathologic response after combined modality treatment for rectal cancer and long-term survival: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012 Sep;19(9):2822-32. doi: 10.1245/s10434-011-2209-y. Epub 2012 Mar 21. PMID: 22434243.
18. De Caluwé L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;(2):CD006041. doi: 10.1002/14651858.CD006041.pub3. PMID: 23450565.
19. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, Souquet JC, Adeleine P, Gerard JP. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2396. doi: 10.1200/JCO.1999.17.8.2396. PMID: 10561302.
20. Glynne-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *Br J Surg*. 2012 Jul;99(7):897-909. doi: 10.1002/bjs.8732. Epub 2012 Apr 27. PMID: 22539154.
21. Petrelli F, Sgroi G, Sarti E, Barni S. Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer: A Meta-analysis of Published Studies. *Ann Surg*. 2016 Mar;263(3):458-64. doi: 10.1097/SLA.0000000000000368. PMID: 24263329.
22. Foster JD, Jones EL, Falk S, Cooper EJ, Francis NK. Timing of surgery after long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review of the literature. *Dis Colon Rectum*. 2013 Jul;56(7):921-30. doi: 10.1097/DCR.0b013e31828aedcb. PMID: 23739201.
23. Dhadda AS, Zaitoun AM, Bessell EM. Regression of rectal cancer with radiotherapy with or without concurrent capecitabine--optimising the timing of surgical resection. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2009 Feb;21(1):23-31. doi: 10.1016/j.clon.2008.10.011. Epub 2008 Nov 21. PMID: 19027272.

ANEXOS: TABLAS

Autor	Año	Tipo de Estudio	Centros implicados	Calidad del Estudio (Jdad)*	Intervalo (sem)	Nº de pacientes incluidos (periodo corto vs largo)	Estadificación tumoral	Localización tumoral	QMT Neoad	RDT Neoad
Jerémie H. Lefevre	2016	Ensayo Clínico (GRECC AR-6)	Multicéntrico	3/5 puntos	7 sem vs 11 sem	265 (133 vs 132)	cT3/T4 o Tx N+	Recto medio o inferior	Fluorouracil oo capecitabina	45 a 50 Gy
E. Akgun	2018	Ensayo Clínico	Un único centro (dos cirujanos)	3/5 puntos	<8 sem vs >8 sem	327 (160 vs 167)	cT3/T4 o Tx N+	Recto medio o inferior	Fluorouracilo o leucovorina	45 a 50 Gy
C. Terzi	2019	Ensayo Clínico	Dos centros	3/5 puntos	8 sem vs 12 sem	330 (167 vs 163)	cT3/T4 o Tx N+	Recto superior, medio o inferior	Fluorouracil oo capecitabina	45 Gy

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

- Sem: semanas
- QMT Neoad: quimioterapia neoadyuvante
- RDT Neoad: radioterapia neoadyuvante
- RPC: respuesta patológica completa

*En cuanto a la calidad de los estudios, todos ellos obtienen una calidad de 3 sobre 5 puntos, ya que respondiendo a las preguntas Jdad, son estudios aleatorizados con técnicas válidas para ello, donde se describen las pérdidas y retiradas durante el mismo, pero se incumple el hecho de que se trate de un estudio a doble ciego, lo cual es técnicamente imposible al no poder cegar el momento de la intervención quirúrgica ni al paciente ni al cirujano. Sí se emplea cegamiento con el patólogo que examina las piezas.



	Jerémie H. Lefevre et al. (GRECCAR-6)	E. Akgun et al.	C. Terzi et al.
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo. “...fueron asignados aleatoriamente a grupos (proporción, 1: 1) utilizando el software CleanWEB (Telemedicine Technologies S.A.S., Boulogne-Billancourt, Francia)”.	Bajo Riesgo. “...La aleatorización se realizó mediante una técnica de monedas...”	Bajo Riesgo. “...generador de números aleatorios por ordenador...”
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo. Generación de números aleatorios por ordenador que no permite prever la secuencia	Bajo Riesgo.	Bajo Riesgo
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Riesgo poco claro. El estudio no abordó la implicación de la ausencia de cegamiento en sus resultados. No siendo oculta la asignación para el cirujano ni los pacientes.	Riesgo poco claro. El estudio no abordó la implicación de la ausencia de cegamiento en todos sus resultados. No siendo oculta la asignación para el cirujano ni los pacientes.	Riesgo poco claro. El estudio no abordó la implicación de la ausencia de cegamiento en todos sus resultados. No siendo oculta la asignación para el cirujano ni los pacientes.
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Bajo riesgo (en cuanto al parámetro principal a estudio que es la RPC). “... lectura doble de las diapositivas por dos patólogos independientes del centro del cirujano, que estaban cegados al esquema de aleatorización ...” Alto riesgo (en parámetros secundarios a estudio). Por ejemplo, la dificultad de la disección de la pelvis en ambos grupos; ya que no existe cegamiento para el cirujano.	Bajo riesgo (en cuanto al parámetro principal a estudio, que es la RPC). “ Todos los exámenes patológicos fueron realizados por dos patólogos gastrointestinales experimentados, que desconocían la asignación de grupo”. Alto riesgo en cuanto al resultado de parámetros secundarios a estudio, al no existir cegamiento para el cirujano	Bajo riesgo (en cuanto al parámetro principal a estudio, que es la RPC). “El patólogo estaba cegado a la aleatorización” Alto riesgo en cuanto al resultado de parámetros secundarios a estudio, al no existir cegamiento para el cirujano

<p>Datos de resultados incompletos (Sesgo de desgaste)</p>	<p>Bajo riesgo. Se especifica en el texto las causas de la pérdida del paciente. “...10 pacientes (3,4%) no se sometieron a cirugía. ...La aparición de metástasis durante el período de espera no fue diferente entre los dos grupos (grupo de 7 semanas, n = 3; 2,3%; grupo de 11 semanas, n = 2; 1,5% (p = 1,00)...”</p>	<p>Alto riesgo. Se describe la pérdida de un total de 23 pacientes tras la aleatorización, algunos de ellos por tratarse de resecciones R2 (lo cual podría estar motivado por la falta de respuesta a tratamiento neoadyuvante).</p>	<p>Alto riesgo. Pérdida de 78 pacientes tras la aleatorización, algunos de ellos como causa directa del tratamiento, lo cual implica riesgo de sesgo. “... no pudo completar el protocolo debido a los efectos secundarios de quimioterapia. Estos pacientes no fueron incluidos en el análisis.”</p>
<p>Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)</p>	<p>Alto Riesgo. “ <i>La morbilidad global aumentó significativamente en el grupo de 11 semanas (44,5% frente a 32%; p = 0,04)</i>” En realidad solo las complicaciones tipo Dindo II fueron más frecuentes en este grupo, todas las demás, incluidas las más graves, Dindo IV y V, lo fueron en el grupo de 7 semanas.</p>	<p>Alto riesgo. Existen infracciones del protocolo ya que algunos de los pacientes analizados no cumplieron la pauta de tratamiento. “...20 pacientes (11.4%) del grupo de intervalo corto recibieron dosis de quimioterapia incompletas y 29 (16.6%) no recibieron quimioterapia en absoluto. En el grupo de intervalo largo, 23 pacientes (13.1%) recibieron dosis incompletas de quimioterapia y 27 (15.4%) no recibieron quimioterapia (P = 0,960).”</p>	<p>Alto Riesgo. Se considera que existe riesgo de sesgo al incluir pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de recto superior, los cuales suponen el 34.5% de la muestra, dado que se ha demostrado que esta localización tiene menor riesgo de afectación de resección de márgenes circunferenciales y un comportamiento oncológico distinto 15</p>

Tabla 2. Descripción detallada del riesgo de distintos tipos de sesgos en cada uno de los artículos incluidos en la revisión.

	Jerémie H. Lefevre		E. Akgun		C. Terzi		
Intervalo	7 semanas (n = 133)	11 semanas (n = 132)	<8sem (n=160)	>8sem (n=167)	8sem (n=125)	12sem (n=127)	p
Edad (media en años)	63.8	62.7	60.4	61.7	59.9	58.4	0.262
Sexo	H:84 (63.2%) M:49 (36.8%)	H:85 (64.4%) M:47 (35.6%)	H:95 (59.3%) M:65 (40.6%)	H:96 (57.5%) M:71 (42.5%)	H: 80 (64%) M: 45 (36%)	H: 80 (63%) M: 47 (37%)	0.486
Distancia al margen anal (media)	3.3cm	3.2cm	-	-	-	-	
cT2	12 (10.6%)	8 (6.7%)	5 (3.1%)	7 (4.2%)	42 (33.6%)	54 (42.5%)	0.263
cT3	93 (82.3%)	97 (80.8%)	104(65%)	101 (60.5%)	67 (53.6%)	55 (43.3%)	
cT4	7 (6.2%)	11 (9.2%)	51(31.9%)	59 (35.3%)	14 (11.2%)	13 (10.2%)	
cN+	77 (68.1%)	83 (69.2%)	94 (58.8%)	94 (56.3%)	106 (84.4%)	117 (92.1%)	
Localización tumoral	-	-	0-5cm: 101 (63.1%)	0-5cm: 96 (57.5%)	0-5cm: 43 (34.4%)	0-5cm: 43 (33.9%)	0.300

	-	-	5-10cm: 59 (36.9%)	5-10cm: 71 (42.5%)	5-10cm: 44 (35.2%)	5-10cm: 35 (27.6%)
	-	-	-	-	10-15cm: 38 (30.4%)	10-15cm: 49 (38.6%)

Tabla 3. Características de los pacientes incluidos en el estudio.

**No se dispone de los valores de p al no encontrarse especificados en el texto, aunque todos ellos especifican no existen diferencias significativas entre ambos grupos.*



Autor	Año	RPC (%)	Calidad del mesorrecto (Completo I)*	Complicaciones postoperatorias	Clavien-Dindo III-IV (periodo corto vs largo)	Resección R1**	Fallo de la anastomosis	Mortalidad (30 días postoperatorios)
Jerémie H. Lefevre	2016	7 sem: 15% vs 11 sem: 17,4%; (p=0,5983)	7 sem 90% vs 11 sem 78,7% (p = 0,0156)	7 sem 32% vs 11 sem 44.5% (p = 0.04)	III: 32.5% vs 26.3% IV: 7.5% vs 7% (p=0.419)	7 sem 10.5% vs 11 sem 11% (p = 0.890)	7 sem 15.9% vs 11 sem 14% (p= 0.6113)	7 sem 5% vs 11 sem 0% (p = 0.419)
E. Akgun	2018	<8 sem 10% vs >8sem 18.6 % (p=0.027)	<8sem 90% vs >8sem 89.2% (p=0.713)	<8 sem 22.5% vs >8 sem 19.8% (p=0.307)	III: 7.5% vs 3% IV: 2.5% vs 1.8% (p=0.307)	<8 sem 7.5% vs >8 sem 9% (p=0.626)	<8 sem 2.5% vs >8 sem 2.4% (p=?)	<8 sem 0.6% vs >8 sem 2.4% (p=0.372)
C. Terzi	2019	8 sem 12% vs 12 sem 23.6% (p=0.021)	8 sem 80.6% vs 12 sem 95.2% (p=0.001)	8 sem 30.4% vs 12 sem 20.1% (p=0.083)	III: 11.2% vs 7% IV: 3.2% vs 0.78% (p=0.449)	8 sem 4.8% vs 12 sem 0.8% (p=0.042)	8 sem 10.8% vs 12 sem 4.5% (p=0.088)	8 sem 1.6% vs 12 sem 0.8% (p=0.494)

Tabla 4. Resumen de resultados en los tres estudios incluidos

*Calidad según la clasificación de Quirke et al.

**Se define como margen circunferencial o distal menor de 1mm