



“WATCH & WAIT” ESPERAR Y VER EN EL CÁNCER DE RECTO

M^a del Carmen Álvarez Sánchez.

Facultativo especialista de área del Hospital Virgen del Puerto de Plasencia.

RESUMEN

El objetivo de este trabajo ha sido realizar una revisión en la literatura sobre el enfoque de “watch & wait” o “esperar y ver” para los pacientes con cáncer de recto bajo y respuesta clínica completa (cCR) después del tratamiento con quimiorradioterapia (QRT) neoyuvante y así poder evitar la morbimortalidad asociada a la cirugía.

Los primeros en desarrollar esta idea fueron el grupo brasileño de Habr-Gama, quienes en el año 2004 publicaron un artículo con los resultados de un grupo seleccionado de pacientes tratados mediante dicho método. Concluyen que estos pacientes presentaban unos resultados a largo plazo similares a los de los pacientes tratados con cirugía. A partir de esta publicación numerosos grupos han realizado sus investigaciones al respecto.

Aunque los resultados obtenidos hasta la fecha son muy prometedores con tasas de supervivencia global y libres de enfermedad comparables a las obtenidas en pacientes operados que presentaron una respuesta patológica completa (pCR), no disponemos por el momento de ensayos clínicos aleatorizados que confirmen este nuevo esquema de tratamiento.

ABSTRACT

The aim of this work has been to carry out a literature review on the “watch and wait” or “wait and see” approach for patients with lower rectal cancer and complete clinical response (cCR) after treatment with neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) and thus being able to avoid surgery-related morbidity and mortality.



The first to develop this idea was the Brazilian group of Habr-Gama, who in 2004 published an article with the results of a selected group of patients treated by this method. They conclude that these patients had long-term results similar to those of patients treated with surgery. Since this publication, numerous groups have carried out their research in this regard.

Although the results obtained to date are very promising, with disease-free and global survival rates comparable to those obtained in operated patients who presented a complete pathological response (pCR), we do not currently have randomized clinical trials that confirm this new treatment scheme.

Palabras clave: Watch & Wait, respuesta clínica completa (cCR), preservación de órgano.

1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE RECTO

El cáncer colorrectal es un importante problema de salud pública en todo el mundo por su alta incidencia y mortalidad.

Según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (base de datos GOBOCAN) en el año 2012 fueron diagnosticados 1,4 millones de nuevos casos y 69.4000 muertes, en todo el planeta.

De forma global el cáncer colorrectal es la tercera neoplasia más frecuente en hombres y la segunda en mujeres.

Concretamente el cáncer de recto supone un tercio del total del cáncer colorrectal y es el segundo tumor más frecuente del intestino grueso.

Aparece con más frecuencia entre la quinta y la séptima década de la vida. Aunque en un pequeño porcentaje aparece en personas menores de 40 años, en el contexto de las formas hereditarias.

Las tasas más elevadas se dan en países industrializados (América del Norte, Europa, Australia y Nueva Zelanda) mientras que países como América del Sur, África y Asia presentan unas tasas mucho más bajas. Estas diferencias geográficas son atribuibles a factores dietéticos y ambientales, impuestos sobre una base de susceptibilidad



genética. En los países occidentales el riesgo de desarrollar un cáncer colorrectal a lo largo de la vida es del 5-6%. (1,2,3)

2. EVOLUCIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO

En las últimas décadas, el tratamiento del cáncer de recto ha experimentado una gran evolución gracias a una mejor estadificación con los nuevos métodos de diagnóstico, a una detección más precoz con los programas de cribado poblacional y a los avances en el tratamiento tanto con en la quimiorradioterapia (QRT) como en la estandarización de la técnica quirúrgica. Todo esto ha contribuido a mejorar su pronóstico. Actualmente el tratamiento estándar para el cáncer de recto localmente avanzado, estadios II y III, es la QRT neoadyuvante seguida de la cirugía con intención curativa, la cual sigue siendo la piedra angular del tratamiento.

2.1. QUIMIORRADIOTERAPIA NEOADYUVANTE

2.1.1. QUIMIORRADIOTERAPIA DE CICLO LARGO

2.1.1.1. TRATAMIENTO POSTOPERATORIO

En la segunda mitad de los años ochenta, en varios estudios prospectivos, realizados en Estados Unidos, se observó que con la administración de radioterapia externa postoperatoria se mejoraban las tasas de recidiva local y si se asociaba a quimioterapia sistémica se conseguía mejorar la supervivencia.⁴ Estos hallazgos llevaron a la creación de una Conferencia Consenso⁵ a partir de la cual se comenzó a administrar QRT postoperatoria a los pacientes con cáncer de recto estadios II y III.



2.1.1.2. TRATAMIENTO PREOPERATORIO

Teniendo en cuenta los resultados favorables del tratamiento adyuvante, se llevaron a cabo nuevos estudios que compararon dicho tratamiento con su administración de manera preoperatoria.

De estos estudios destacamos el estudio del grupo alemán (CAO/ARO/AIO-94) publicado en el año 2004⁶. En él se aleatorizaron 823 pacientes con tumores T3-4 o con ganglios positivos para recibir el mismo régimen de tratamiento antes o después de la cirugía. Dicho esquema de tratamiento estaba basado en la administración de 50,4 Gy asociado a furacilo (FU) durante la 1ª y la 5ª semana de la radioterapia. En todos los pacientes se realizó cirugía con escisión total del mesorrecto (TEM) y se les administraron cuatro ciclos adicionales de FU adyuvante en monoterapia. Todos los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento postoperatorio recibieron un refuerzo de radioterapia de 5,4 Gy. La mediana de seguimiento fue de 46 meses. Se detectó una menor tasa de recidivas locales en el grupo de tratamiento neoadyuvante (6% frente a 13%; $p=0,006$). No se encontraron diferencias de supervivencia libre de enfermedad a 5 años (68% con el tratamiento neoadyuvante frente a 65% con el tratamiento adyuvante; $p=0,32$), ni de supervivencia global (76% con el tratamiento neoadyuvante frente a 74% con el tratamiento adyuvante; $p=0,8$). También se observó que el tratamiento neoadyuvante se asociaba a una menor toxicidad, inducía un descenso en el estadio y conseguía una mayor tasa de preservación de esfínteres. De manera que en los tumores de tercio inferior se logró evitar la amputación abdominoperineal (AAP) en el 39% con el tratamiento neoadyuvante frente al 19% de los pacientes con el tratamiento adyuvante.

Estos resultados fueron similares a los obtenidos en otros estudios que comparaban ambos esquemas de tratamiento.

Tras la realización de estos se llegó a la conclusión de que el tratamiento preoperatorio ofrece ciertas ventajas como son una menor toxicidad aguda, una mayor respuesta y sensibilidad del tumor y una mayor tasa de preservación de esfínteres. Y así el tratamiento con QRT preoperatoria pasó a convertirse en el tratamiento estándar para el cáncer de recto localmente avanzado (estadios II y III).



2.1.1.3. QUIMIOTERAPIA COMO SENSIBILIZANTE

También se realizaron varios estudios (FFCD 9203 y EORTC 2291)^{7,8} en los que se evaluó si era necesario añadir quimioterapia como radiosensibilizante a la radioterapia o si con la radioterapia sola era suficiente. Los resultados de estos estudios demostraron que el añadir quimioterapia al tratamiento aportaba ciertos beneficios.⁹

Una revisión sistemática publicada en el año 2013 sobre 5 ensayos clínicos aleatorizados confirmó la superioridad de esta estrategia de tratamiento combinado. Así la tasa de recidivas locales se situaba en torno a un 9% con el tratamiento combinado, mientras que con la radioterapia sola era del 16%. También se vio un aumento en la tasa de respuestas patológicas completas (pCR), un 12% con la terapia combinada frente a un 3% con la radioterapia sola. No se observaron diferencias en cuanto a la tasa de preservación de esfínteres ni en cuanto a la tasa de supervivencia. Con respecto a la toxicidad el tratamiento combinado presentó un mayor índice de toxicidad.¹⁰

En cuanto a la elección del tratamiento quimioterápico acompañante. La quimioterapia más utilizada ha sido el 5-furacilo en infusión continua. Siendo la capecitabina diaria una alternativa adecuada. La adición de oxaliplatino e irinotecan aún no deben considerarse un enfoque estándar.^{11,12}

Este tratamiento combinado, con quimioterapia radiosensibilizante neoadyuvante, es lo que se conoce como QRT de ciclo largo. Consiste habitualmente en la administración de 50,4 Gy repartidos en unas 5 semanas. Con este esquema deben esperarse de seis a veinte semanas antes de realizar la cirugía. Este periodo permite la regresión tumoral y en ocasiones la remisión clínica completa de la lesión, aumentando así las posibilidades de llevar a cabo una cirugía óptima con mayores tasas de conservación de esfínteres.

2.1.2. RADIOTERAPIA DE CICLO CORTO

Otra forma de administrar el tratamiento neoadyuvante es administrando únicamente radioterapia, este tipo de tratamiento es lo que se conoce como radioterapia de ciclo corto. Consiste en la administración de 25 Gy en cinco días y la cirugía se realizaría a partir de la semana de la finalización del tratamiento. También puede



conseguir tasas no despreciables de regresión tumoral y remisión completa, aunque el tratamiento de ciclo largo ha demostrado mayores tasas de involución tumoral en las piezas quirúrgicas.

Se han realizado varios estudios para evaluar la eficacia de la radioterapia de ciclo corto comparándola con la cirugía sola y con la QRT convencional de ciclo largo.

2.1.2.1. RADIOTERAPIA DE CICLO CORTO FRENTE A CIRUGÍA SOLA

- Un estudio sueco en el que se aleatorizaron 1.168 pacientes para recibir radioterapia a dosis altas en un tiempo reducido (25 Gy en 5 días) seguidos de cirugía, frente a cirugía solo. Los resultados demuestran que la radioterapia aumenta el control local (89 frente a 73%) y la supervivencia global (58 frente a 48%).^{13,14}

- Un ensayo clínico del Medical Research Council (MRC) / National Cancer Institute of Canada (NCIC) en el que 1.350 pacientes con cáncer de recto operable no metastásico en estadio I a III fueron distribuidos al azar en dos grupos: radioterapia preoperatoria de ciclo corto (25 Gy en cinco fracciones durante una semana) seguido de cirugía o cirugía sola. La tasa de recurrencia local fue significativamente menor con la radioterapia preoperatoria (4,4 frente a 11%). La supervivencia libre de enfermedad a los tres años también fue significativamente mejor el grupo que recibió radioterapia preoperatoria (78 frente a 72%) pero la supervivencia global fue similar en ambos grupos (80 frente a 79%).^{15,16}

- Un ensayo holandés en el que 1.861 pacientes con cáncer de recto resecable fueron asignados aleatoriamente en dos grupos: cirugía sola o radioterapia de alta tasa de dosis (5 ciclos de 5 Gy) seguida de cirugía. La radioterapia preoperatoria se asoció con una mejor tasa de recurrencia local a los cinco años en comparación con la cirugía sola (5,6 frente a 10,9%), pero la tasa de supervivencia global fue similar en ambos grupos (64% en ambos grupos).^{17,18}

De estos estudios podemos concluir que la radioterapia de ciclo corto reduce las tasas de recidiva local cuando la comparamos con la cirugía sola, pero sin diferencias estadísticamente significativas en la tasa de supervivencia global.

2.1.2.2. RADIOTERAPIA DE CICLO CORTO FRENTE A QUIMIORADIOTERAPIA DE CICLO LARGO

- Un estudio polaco en el que 316 paciente con cáncer de recto T3-4 se repartieron en dos grupos. En un brazo QRT de ciclo largo (50,4 Gy con fraccionamiento convencional junto con un bolo de 5-furacilo y leucovorín durante las semanas 1 y 5) y en el otro brazo radioterapia de ciclo corto (5 ciclos de 5 Gy y cirugía a los 7 días de la última dosis de radiación). La tasa de respuesta pCR) fue significativamente mayor en el grupo de la QRT convencional (16 frente a 1%), también hubo menos casos de margen radial positivo en el grupo de la QRT convencional (4 frente a 13%), pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de preservación de esfínteres (58 frente a 61%). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las tasas de recidiva local (9 frente a 14%), supervivencia libre de enfermedad (58 frente a 56%) y toxicidad tardía grave (10 frente a 7%).¹⁹

- El estudio 01.04 del Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) que asignó aleatoriamente a 326 pacientes a radioterapia de ciclo corto (5 ciclos de 5 Gy) o a QRT de ciclo largo (50,4 Gy con infusión concomitante de 5-furacilo). En este caso también se obtuvieron tasas de pCR significativamente mayores en el grupo de QRT de ciclo largo (15 frente a 1%). No hubo diferencias en cuanto a la positividad del margen radial ni en cuanto a la tasa de preservación de esfínteres. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de recidiva local, metástasis a distancia, supervivencia global o toxicidad tardía.²⁰

Por lo tanto, de estos estudios podemos concluir que las tasas de pCR son mayores con la QRT convencional de ciclo largo, como ya adelantábamos anteriormente. Sin embargo, las tasas de preservación de esfínteres, recidiva local, metástasis a distancia, supervivencia global y toxicidad tardía son comparables.

Todavía no está claro cuál es el mejor esquema de tratamiento neoadyuvante. En líneas generales podemos decir que el tratamiento de ciclo largo es más utilizado en EE. UU. y países del Sur de Europa, mientras que el tratamiento de ciclo corto es el más utilizado en los países del Norte de Europa y en el Reino Unido.

Teniendo en cuenta la evidencia disponible el esquema de ciclo largo debería indicarse cuando el objetivo es disminuir el volumen tumoral, el margen circunferencial está amenazado o es positivo o se intenta la preservación de esfínteres. Mientras que el esquema de ciclo corto se puede ofrecer en los casos en los que no se busque la preservación de esfínteres, el margen circunferencial esté libre, existan contraindicaciones para el tratamiento quimioterápico, en pacientes frágiles o cuando se deseen evitar retrasos en el tratamiento sistémico en el caso de pacientes con enfermedad metastásica.

Quimiorradioterapia de ciclo largo	Radioterapia de ciclo corto
<ul style="list-style-type: none">• 50,4 Gy en 5 semanas• Preservación de esfínteres• Margen circunferencial amenazado o positivo• Disminuir volumen tumoral	<ul style="list-style-type: none">• 25 Gy en 5 días• No busca la preservación de esfínteres• Margen circunferencial libre• Pacientes frágiles o contraindicada quimioterapia• Evita retrasos en tratamiento sistémico

Tabla 1

2.2. INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

Tras la finalización del tratamiento neoadyuvante se realiza la intervención quirúrgica, que a fecha de hoy y como ya hemos dicho continúa siendo la piedra angular en el tratamiento del cáncer de recto. La técnica quirúrgica también ha sufrido un importante cambio en los últimos años.



La primera resección de un cáncer de recto, exitosa desde un punto de vista técnico, fue realizada por Lisfran²¹ en el año 1825. El procedimiento se realizó por vía perineal sin abrir el peritoneo y sin anestesia ni hemostasia y el paciente no sobrevivió.

En 1908, Miles²² recomendó una linfadenectomía mesentérica más extensa combinada con la resección del ano y del recto, creando así la amputación abdomino perineal (AAP) y asentando las bases de la cirugía moderna del cáncer de recto. Esta fue la técnica de elección para los tumores de recto hasta los años 70. Puesto que esta técnica suponía la creación de una colostomía permanente, a mediados del siglo XX empezaron a buscarse nuevos procedimientos que permitieran la preservación de esfínteres, lo que se consigue con la resección anterior (RA) que se convirtió el tratamiento estándar del cáncer de recto medio y alto.²³

Tanto la AAP como la RA se realizaban en un principio mediante disección roma del recto a través de la fascia presacra, lo que provocó altas tasas de márgenes de resección circunferencial (MRC) afectos, publicándose tasas de recidiva local de hasta un 40%.²⁴

En 1982 Heald²⁵ introdujo el concepto de escisión total del mesorrecto (TME) que consistía en resecar todo el mesorrecto en bloque con el tumor siguiendo los planos anatómicos. Con esta técnica se produjo una disminución significativa de los MRC afectos y un descenso en las tasas de recurrencia local hasta el 4,7%.

En la década de los 80 con el desarrollo de la laparoscopia se empieza a buscar una agresión quirúrgica menor. Tras la realización de la colecistectomía y la apendicectomía por laparoscopia, Jacobs²⁶ en 1991 realiza la primera cirugía colorrectal por laparoscopia. Mientras que en el cáncer de colon rápidamente se puso de manifiesto la seguridad de este nuevo abordaje, en el cáncer de recto, técnicamente más difícil, tardó más en implantarse la laparoscopia^{27,28}. Se han realizado numerosos estudios que comparan la cirugía abierta con la cirugía laparoscópica del cáncer colorrectal, como son el CLASSICS²⁹, COREAN³⁰ y COLOR II^{31,32}. Estos estudios concluyen que la cirugía laparoscópica del cáncer colorrectal es segura y factible con resultados a largo plazo en los que no se encuentran diferencias significativas en cuanto a la recidiva local, aparición de metástasis a distancia, mortalidad global, mortalidad por cáncer y supervivencia libre



de enfermedad a 3 y 5 años, con los beneficios propios de un abordaje mínimamente invasivo.

Debido a la problemática de la visualización, sobre todo en pacientes varones con pelvis estrechas, obesos y tumores muy voluminosos, nace otra de las nuevas técnicas quirúrgicas, realizada por primera vez por Sylla³³ en el año 2009, la escisión total del mesorrecto por vía transanal (TaTME). Esta técnica permite una mejor visualización y facilita la movilización del recto distal y de su mesorrecto.

La aparición de nuevas tecnologías, como la cirugía robótica, también son aplicadas al campo de la cirugía colorrectal, así, en el año 2006, Pigazzi³⁴ realiza la primera resección de recto con TME robótica. Se pretende solventar con este sistema algunas de las limitaciones de la laparoscopia como son la visión en dos dimensiones o la pobre ergonomía. En concreto, para el abordaje de la pelvis, la gran amplitud de movimientos del robot permite un acceso circunferencial y completo. A pesar de sus ventajas la cirugía robótica también presenta ciertas limitaciones, como son un mayor tiempo quirúrgico y la falta de sensibilidad táctil, todo ello unido a un elevado coste lo que ha dificultado su implantación y desarrollo de una forma más generalizada.

Con el fin de reducir la morbilidad asociada a la cirugía del cáncer de recto, en los últimos años también se ha desarrollado otro tipo de abordaje menos invasivo, la resección local. Este tipo de abordaje está indicado en lesiones pequeñas o pacientes con enfermedad avanzada que por sus comorbilidades no son aptos para cirugías radicales, aunque también puede emplearse en pacientes que rechazan una cirugía radical. Se realiza resección del tumor y del tejido adyacente y se puede realizar por abordaje transanal convencional abierto o mediante cirugía endoscópica transanal (TEM (Transanal Endoscopic Microsurgery), TEO (Transanal Endoscopic Operation) o TAMIS (Transanal Minimally Invasive Surgery), según la tecnología empleada).

3. MORBIMORTALIDAD ASOCIADA A LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE RECTO

A pesar de todos estos avances en el ámbito quirúrgico, la cirugía del cáncer de recto se sigue asociando a una elevada morbilidad. Presenta una morbilidad de



entre un 6 y un 35%, en función de las distintas series y una mortalidad a los noventa días de aproximadamente un 4%³⁵. La morbilidad asociada a la cirugía del cáncer de recto afecta considerablemente a la calidad de vida de los pacientes. Una de las mayores preocupaciones en esta cirugía es la dehiscencia de la anastomosis, la cual presenta una gran variabilidad entre las distintas series, siendo aceptable una tasa de dehiscencia de entre un 2 y un 20%. La cirugía del cáncer de recto también se asocia con la disfunción sexual y urinaria, que se presenta en hasta un 20% de los pacientes intervenidos. Esto es debido a la lesión del plexo autonómico simpático y parasimpático durante la disección pélvica debida a una mala visualización que no se ha conseguido solventar con las nuevas técnicas quirúrgicas. En aquellos en los que se realiza cirugía con preservación de esfínteres, hay que añadirle, las alteraciones que se producen en la función intestinal como, por ejemplo, el síndrome de resección anterior baja y las alteraciones de la continencia. Otro aspecto que no debemos olvidar es que hasta un 75% de los pacientes intervenidos de cáncer de recto van a ser portadores de un estoma temporal o definitivo. A todo esto, habría que añadirle también que todas estas complicaciones se dan en pacientes cada vez más ancianos y con la reserva fisiológica disminuida.^{36,37,38}

4. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS CON PRESERVACIÓN DE ÓRGANOS

Debido a la gran morbimortalidad que representa la cirugía se empezó a pensar en tratamientos alternativos que permitieran la preservación de órganos. Para lo cual tendríamos dos opciones:

4.1. CIRUGÍA ENDOSCÓPICA TRANSANAL

La cirugía endoscópica transanal, comentada anteriormente, tiene unos buenos resultados, comparables con la cirugía radical con TME, en tumores pequeños y con características anatomopatológicas favorables (uT0/uT1, uN0), pero en aquellas lesiones que exceden estos parámetros las tasas de recidiva local son altas. Combinando QRT con escisión local, no se ha podido reducir el nivel de recurrencia local a niveles aceptables y el éxito de la cirugía de rescate puede verse comprometida.³⁹



4.2. “WATCH & WAIT” (W&W) O “ESPERAR Y VER”

La otra opción sería el no operar y realizar vigilancia, lo que se conoce como “Watch & Wait” (W&W) o “esperar y ver”.

5. “WATCH & WAIT” (W&W) O “ESPERAR Y VER”

5.1. RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA (pCR)

La estrategia del “Watch & Wait” surge a raíz del elevado número de pCR encontrado en las piezas de resección rectal después del tratamiento con QRT neoadyuvante. Que alcanza tasas de entre un 15 y un 40%, dependiendo de las series.^{40,41} La pCR se define como la ausencia de tumor o de células tumorales en la pieza de resección quirúrgica y existen varias clasificaciones. Aunque la clasificación del American Joint Committee on Cancer⁴² es la que se suele utilizar como estándar y se expone en la tabla 2.

Tabla 2. Grados de regresión tumoral del American Joint Committee on Cancer	
Grado 0 (respuesta completa)	No hay células neoplásicas viables
Grado 1 (respuesta moderada)	Hay células neoplásicas aisladas o en pequeños grupos
Grado 2 (respuesta mínima)	Hay cáncer residual incluido dentro de la fibrosis
Grado 3 (respuesta bobra o ausencia de respuesta)	Cáncer residual extenso

Tabla 2. Grados de regresión tumoral del American Joint Committee on Cancer

Todo esto hizo plantearse si hay un grupo seleccionado de pacientes en los que se podría evitar la cirugía y por tanto la morbimortalidad asociada a la misma con unos resultados oncológicos similares.

Los primeros en desarrollar esta propuesta fueron el grupo brasileño de Habr-Gama^{43,44,45,46}, quienes en el año 2004 publicaron un artículo con los resultados de un grupo seleccionado de pacientes tratados mediante el método de “Watch & Wait” (W&W).



Concluyen que estos pacientes presentan unos resultados a largo plazo similares a los de los pacientes tratados con cirugía. A partir de esta publicación numerosos grupos han realizado sus investigaciones al respecto.

5.2. RESPUESTA CLÍNICA COMPLETA (cCR)

Para poder realizar este enfoque de tratamiento surge un problema y es que para poder establecer un diagnóstico de pCR es necesario el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica, que es precisamente lo que se quiere evitar. Por lo que los creadores de este nuevo método terapéutico tratan de predecirla en base a la respuesta al tratamiento neoadyuvante.

Surge así el término de respuesta clínica completa (cCR), presente en hasta el 50% de los pacientes con cáncer de recto que reciben QRT neoadyuvante.⁴⁷ Se han desarrollado múltiples sistemas de clasificación, aunque ninguno es del todo preciso. La mayoría de estos sistemas optan por una combinación de exploración clínica mediante tacto rectal, visualización de la lesión residual mediante colonoscopia o rectoscopia rígida con o sin toma de biopsias y métodos de imagen que valoren la extensión locorregional, como se indica en la tabla 3.⁴⁸



Tabla 3. Criterios endoscópicos, clínicos y radiológicos para el diagnóstico de respuesta clínica completa, casi completa e incompleta tras el tratamiento con quimiorradioterapia neoadyuvante

	Respuesta completa	Respuesta casi completa	Respuesta incompleta
Endoscopia	Cicatriz plana, blanca Telangiectasias Ausencia de ulceración No nódulos	Mucosa irregular Pequeños nódulos en la mucosa o mínimas rugosidades Úlcera superficial Leve y persistente eritema de la cicatriz	Tumor visible
Tacto rectal	Normal	Suave induración o mucosa con leves alteraciones	Nódulos tumorales palpables
RMN T2W	Señal oscura en T2 no señal intermedia y No ganglios visibles	Señal oscura en T2 y en parte señal intermedia y/o Regresión parcial de los ganglios	Más intermedio que una señal oscura en T2, no cicatriz en T2 y/o No regresión de las adenopatías
RMN DW	Tumor no visible con señal B800-B1000 y/o Señal baja o ausente en el mapeo Señal lineal y uniforme en la pared sobre el tumor es OK	Regresión significativa de la señal en B800-B1000 y/o Señal mínima o residual en ADC map	Regresión insignificante de la señal en B800- B1000 y/o Obvia señal baja en ADC map

Tabla 3. Criterios endoscópicos, clínicos y radiológicos para el diagnóstico de respuesta clínica completa, casi completa e incompleta tras el tratamiento con quimiorradioterapia neoadyuvante.

Los datos que apoyan la remisión completa son la ausencia de nódulo o masa residual, ulceración o estenosis, junto con la presencia de una mucosa suave y sin irregularidades. Sí estaría aceptada la presencia de telangiectasias o zonas blanquecinas.

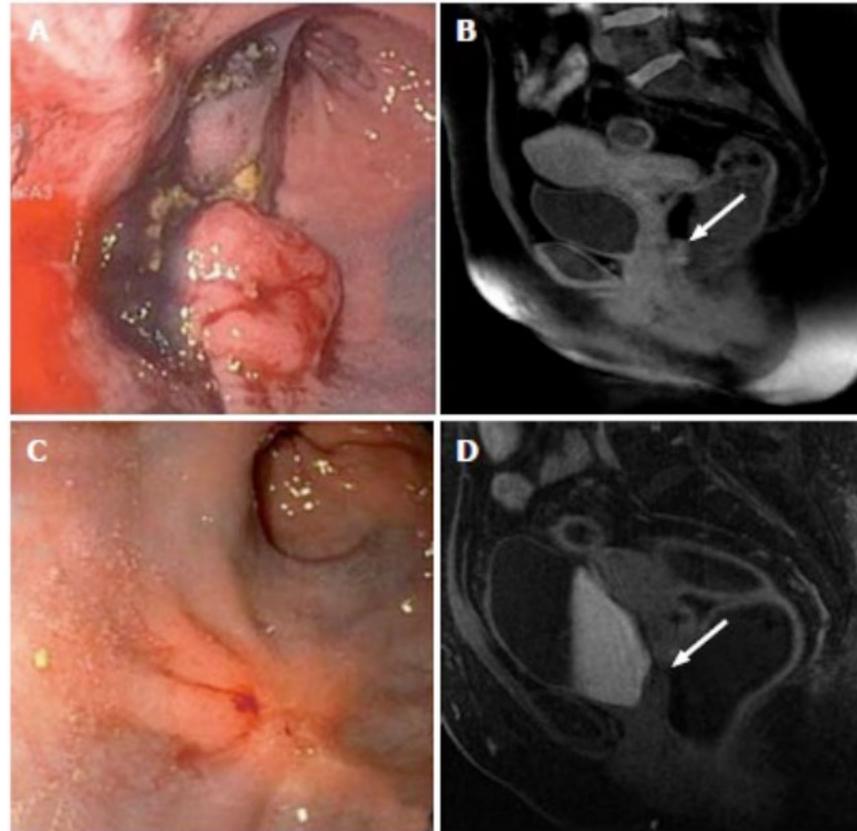


Figura 1: Respuesta clínica incompleta. Evaluación previa al inicio de la QRT neoadyuvante mediante sigmoidoscopia flexible (A) y RMN (B). Evaluación a las 7 semanas de completar el tratamiento. Se observa reducción del tamaño tumoral, pero continua estando presente como se ve en la sigmoidoscopia (C) y RMN (D). Pozo ME et al. Watch and wait in rectal cancer⁴⁹

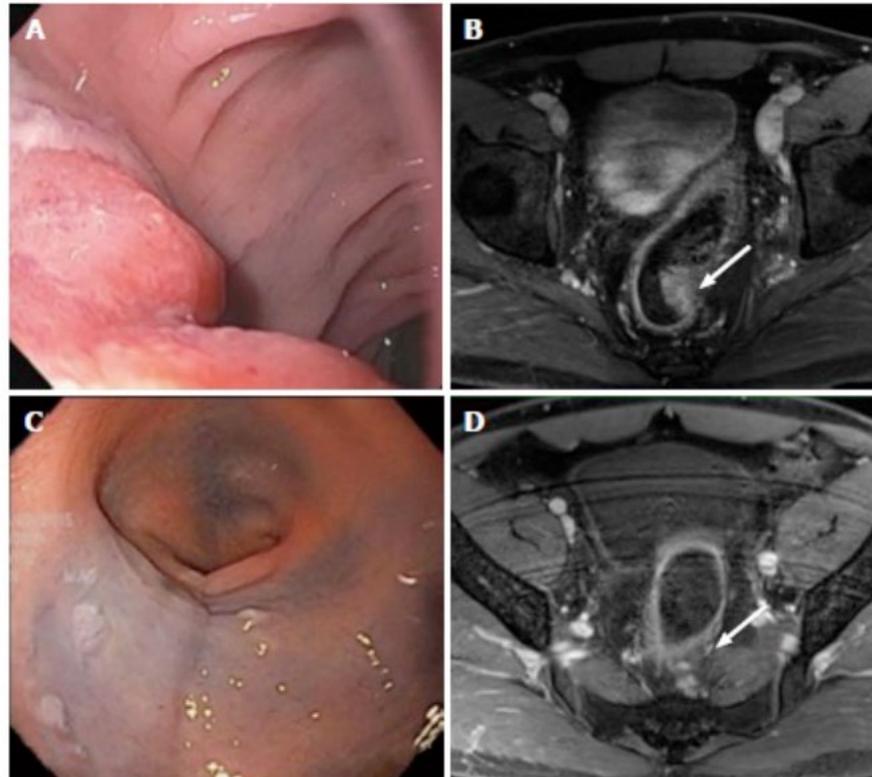


Figura 2: Respuesta clínica completa. Evaluación previa al inicio de la QRT neoadyuvante mediante sigmoidoscopia flexible (A) y RMN (B). Evaluación a las 7 semanas de completar el tratamiento. No se evidencia tumor en la sigmoidoscopia (C) y ni en RMN (D). Pozo ME et al. Watch and wait in rectal cancer⁴⁹

5.2.1. PRINCIPALES CRÍTICAS O LIMITACIONES DE LA RESPUESTA CLÍNICA COMPLETA

5.2.1.1. ESCASA PRECISIÓN DE LOS MÉTODOS DE IMAGEN ACTUALES A LA HORA DE EVALUAR EL ESTADO DE LOS GÁNGLIOS LINFÁTICOS

Una de las principales críticas hacia este sistema de clasificación es que aunque con los métodos de diagnóstico por imagen actuales, resonancia magnética (RMN) y ultrasonidos, se puede determinar con una precisión superior al 90% la profundidad de la invasión de la pared (T), la precisión para evaluar el estado de los ganglios linfáticos (N) que se consigue con estos métodos solo alcanza tasas de entre un 60 y un 80%. O, dicho

de otro modo, que las técnicas de imagen actuales pueden subestimar el estado de los ganglios linfáticos. Además de esto la respuesta tumoral puede no relacionarse con el estado de los ganglios linfáticos. Se vio que entre un 16,3 y un 28% de los pacientes con cCR albergaban enfermedad en los ganglios linfáticos.⁴⁹

5.2.1.2. DIFICULTAD PARA EVALUAR LA PRESENCIA DE TUMOR RESIDUAL CON RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR TRAS EL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Otra dificultad está en que la RMN presenta ciertas dificultades a la hora de diferenciar la fibrosis, el edema y la mucosa normal del tumor residual en los pacientes con cáncer de recto que han recibido tratamiento con QRT neoadyuvante, Aunque estos resultados parecen mejorar con la RMN de alta resolución⁵⁰. Un metaanálisis reciente ha demostrado una sensibilidad del 50,4% y una especificidad del 91,2% para detectar tumores después del tratamiento con QRT neoadyuvante utilizando secuencias de RMN estándar potenciadas en T2.⁵¹ También se ha demostrado que las secuencias de difusión (DWI) mejoran la sensibilidad para la detección de tumores.

En pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante con QRT el grado de regresión tumoral por resonancia magnética (mrTRG) es el mejor indicador para la estadificación. Se trata de un método desarrollado para evaluar la respuesta tumoral que intenta diferenciar la fibrosis de la enfermedad residual después de del tratamiento neoadyuvante. Se califica de 1 a 5, el grado 1 se correlaciona con respuesta radiológica completa y el grado 5 indica que no hay respuesta (tabla 4).⁵²

Tabla 4. Grados de regresión tumoral por resonancia magnética (mrTRG)	
mrTRG1	Respuesta radiológica completa (solo cicatriz lineal)
mrTRG2	Buena respuesta (fibrosis densa, sin señal de tumor evidente)
mrTRG3	Respuesta moderada (>50% de fibrosis y señal intermedia visible)
mrTRG4	Respuesta leve (principalmente tumor)
mrTRG5	Sin respuesta/recidiva del tumor

Tabla 4. Grados de regresión tumoral por resonancia magnética (mrTRG)



5.3. INTERVALO DE TIEMPO ENTRE LA FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE Y LA REEVALUACIÓN

Tras completar el tratamiento neoadyuvante se realiza una reevaluación en un intervalo de tiempo, para el que todavía no existe consenso, aunque generalmente se aceptan intervalos de entre 6 y 12 semanas.

Se sabe que un intervalo más largo se asocia con una mejor respuesta y una disminución del estadio patológico⁵³. Sin embargo, si un paciente requiere cirugía, un intervalo largo, podría estar asociado a dificultades técnicas por el aumento de la fibrosis y la cicatrización y existiría riesgo de una escisión subóptima.⁵⁴

Si tras ese intervalo no se ha producido una respuesta completa se procede a la cirugía, mientras que si la respuesta ha sido completa se puede optar por el método de no operar y realizar vigilancia.

5.4. PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO CON EL MÉTODO DE WATCH & WAIT (W&W)

Si se opta por la estrategia de “esperar y ver” se debe de realizar un seguimiento estrecho del paciente, aunque no existe un protocolo de seguimiento estandarizado. Se sabe que la mayoría de las recidivas ocurren en los 3 primeros años y más aún en los primeros 12 meses, por lo que el protocolo de seguimiento debe de tener como objetivo identificar la enfermedad local y distante especialmente en este periodo de tiempo. Generalmente se realiza seguimiento con marcadores tumorales, tacto rectal y endoscopia cada 1-3 meses durante el primer año, cada 3-4 meses el segundo año y cada 6 meses los tres siguientes años. Y evaluaciones radiológicas con RMN, tomografía computarizada (TC) y tomografía por emisión de positrones (PET) anuales o bianuales. Los esquemas de seguimiento de algunos de los grupos más importantes se exponen en la tabla 5.⁵⁰



Tabla 5. Esquemas de seguimiento de algunos de los grupos más importantes

Tabla 5. Esquemas de seguimiento de algunos de los grupos más importantes					
	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Habr-Gama 2004	Mensual: TR, proctoscopia con/sin biopsia y CEA Cada 6 meses: TC y Rx de tórax	Cada 2 meses como en el año 1	Cada 6 meses como en año 1		
Maas 2011	Cada 3 meses: TR, CEA, endoscopia y RMN Cada 6 meses: TC	Cada 3 meses: CEA Cada 6 meses: TR, endoscopia y RMN Anualmente: TC	Como en el año 2	Cada 6 meses: CEA, TR, endoscopia y RMN Anualmente: TC	Como en el año 4
Dalton 2012	EBA a los 3 meses y al año Cada 6 meses: RMN y PET-TC CEA monitorización no definida				
Smith 2012	Cada 3 meses: Examinación clínica y endoscopia Cada 6 meses: Prueba de imagen	Cada 4-6 meses: Examinación clínica y endoscopia Mensualmente: Prueba de imagen			
Smith 2015	Cada 3 meses: Proctoscopia con biopsias y CEA Cada 6 meses: TC o TEP-TC y colonoscopia	Cada 6 meses: Proctoscopia con biopsias y CEA Anualmente: TC o TEP-TC y colonoscopia	Como en el año 2	Anualmente: Proctoscopia con biopsias, CEA, TC o TEP-TC y colonoscopia	Como en el año 4
Araujo 2015	Cada 3 meses: Examinación clínica, endoscopia y CEA	Como en el año 1	Cada 6 meses: Examinación clínica, endoscopia y CEA	Como en el año 3	Como en el año 3
Li 2015	Mensualmete: TR y CEA Cada 3 meses: Endoscopia con biopsias y EBA Cada 6 meses: TC, RMN y Rx de tórax	Cada 6 meses aunque no está claramente definido	Anualmente aunque no está claramente definido		
Lai 2015	Cada 3 meses: Examinación clínica, CEA y endoscopia con biopsias A los 6 meses y luego anualmente: TC, RMN o Rx de tórax	Como en el año 1	Cada 6 meses: Examinación clínica, CEA y endoscopia con biopsias		

6. PRINCIPALES ESTUDIOS QUE EVALUAN LOS RESULTADOS DEL MÉTODO DE WATCH & WAIT (W&W)



6.1. ESTUDIO DE HABR-GAMA, AÑO 2014

En el estudio de Habr-Gama⁴⁴, publicado en el año 2014, fueron incluidos los pacientes pertenecientes a una sola institución, el Angelita & Joaquim Gama Institute, diagnosticados con cáncer de recto distal (cT2-4N0-2M0) y tratados con QRT neoadyuvante. El periodo de inclusión fue de 1991 a 2011. El esquema de tratamiento estaba basado en 50,4-54 Gy asociado a 5-fluorouracilo. Los pacientes fueron reevaluados a las 8 semanas de la finalización del tratamiento. Los que presentaron cCR se incluyeron en un programa de observación estrecha y no operaron por el momento. En cambio, en los que la respuesta no fue completa fueron sometidos a cirugía radical y excluidos del estudio. Todos los pacientes incluidos aceptaron libremente la participación tras ser debidamente informados. El objetivo principal del estudio fue evaluar el riesgo de recidiva local y el impacto de las terapias de rescate en los pacientes que presentaron cCR después del tratamiento con QRT neoadyuvante y que fueron tratados con método de “esperar y ver”.

183 pacientes con cáncer de recto distal recibieron tratamiento con QRT neoadyuvante. 90 (49%) de los cuales presentaron cCR y fueron incluidos para el programa de no operar inmediatamente. La mediana de seguimiento fue de 60 meses.

28 pacientes (31%) presentaron recidiva local, en 17 se produjo una recidiva temprana, que es aquella que tiene lugar durante los 12 primeros meses de seguimiento, y en los 11 restantes una recidiva tardía, la que se produce después de estos primeros 12 meses. La tasa de supervivencia sin recidiva local a los 5 años fue de un 69%.

Las terapias de rescate fueron posibles en 26 (93%) de los 28 pacientes con recidiva local. En 25 pacientes (89%) se realizó cirugía sin dejar enfermedad microscópica residual (R0). El otro paciente sometido a terapia de rescate fue tratado mediante braquiterapia, sin necesidad de cirugía.

4 pacientes presentaron recidiva local después de la cirugía de rescate y se les consideró como enfermedad irreseccable.



En total 6 pacientes (6%) presentaron recidivas locales que no fueron subsidiarias de tratamientos de rescate. Por lo tanto, la supervivencia global sin recurrencia local no resecable fue de un 94%.

La cirugía con preservación de esfínteres fue posible en 77 pacientes (86%). De los 62 pacientes sin recidiva local, 8 (13%) desarrollaron metástasis a distancia. Solo uno, con una metástasis hepática solitaria, pudo ser tratado con cirugía de rescate. Y en los 28 pacientes con recidiva local, 5 (18%) presentaron metástasis a distancia. Ninguno de ellos pudo ser tratado mediante cirugía de rescate. Por lo tanto, un total de 12 pacientes desarrollaron metástasis a distancia que no pudieron ser resecadas. Estos números son comparables con la tasa de metástasis a 5 años en pacientes con pCR publicados en la literatura (12%).

Las tasas de supervivencia global y libre de enfermedad a 5 años para los pacientes tratados mediante el método de “esperar y ver” fueron del 91% y del 68% respectivamente.

Uno de los problemas más importantes de este estudio es el elevado número de recidivas locales. Esto puede atribuirse a que en este estudio hay un elevado número de recurrencias tempranas, que en estudios previos habían sido consideradas como respuestas incompletas y no como recidivas. Con lo que la tasa de cCR pasó de un 27-30%, en estudios anteriores, a un 49% en el presente estudio. Posiblemente no todos los pacientes tratados mediante el método de “esperar y ver” habían tenido cCR, si no que los pacientes con recidiva local temprana son aquellos en los que la evaluación clínica y radiológica no logró identificar el cáncer residual.

A pesar del elevado número de recidivas locales encontrado en este estudio, los autores concluyen que estos resultados sugieren que el protocolo de “esperar y ver” con un seguimiento riguroso y una terapia de rescate adecuada, cuando sea necesaria, permite un excelente control de la enfermedad. De hecho, la tasa de supervivencia sin recidiva local no resecable es del 94% muy similar al 97% observado tras cirugía radical y respuesta patológica completa.



6.2. ESTUDIO ONCORE

El estudio OnCoRe⁵⁵, publicado en febrero de 2016, fue realizado en 4 regiones vecinas del Reino Unido (Greater Manchester, Lancashire and South Cumbria, Merseyside and Cheshire y North Wales).

Se incluyeron pacientes de todas las edades recientemente diagnosticados de cáncer de recto sin metástasis a distancia y que recibieron tratamiento con QRT neoadyuvante. El esquema de tratamiento estaba basado en 45 Gy en 25 fracciones diarias asociado a fluoropirimidina.

Los pacientes fueron reevaluados a las 8 semanas de finalizar el tratamiento neoadyuvante. Aquellos con respuesta clínica incompleta fueron tratados mediante resección quirúrgica, lo que conoce como la vía estándar, mientras que a aquellos con una cCR se les ofreció la posibilidad de utilizar el método de “esperar y ver”.

El protocolo de seguimiento para el grupo de cirugía se realizó siguiendo las directrices nacionales, mientras que para el grupo de “esperar y ver” el protocolo de seguimiento fue más intenso.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la supervivencia libre de enfermedad sin recidiva local. Los autores del estudio explican que para que ambos grupos fueran comparables se excluyen las recidivas locales del análisis de supervivencia libre de enfermedad, ya que por definición en el grupo de resección quirúrgica no puede haber recidivas locales.

Los objetivos secundarios del estudio fueron la supervivencia global y la supervivencia sin colostomía.

Se incluyeron en el estudio 259 pacientes del Greater Manchester. 228 pacientes sin cCR que fueron sometidos a cirugía y 31 pacientes con respuesta cCR a los que se les ofreció la posibilidad de utilizar el método de “esperar y ver”. Se incluyeron en el estudio otros 98 pacientes con cCR a través del registro OnCoRe. Lo que hace un total de 129 pacientes tratados mediante el método de “esperar y ver”.



Los pacientes manejados con método de “esperar y ver” tenían tumores más pequeños y con menos probabilidad de tener afectación ganglionar.

La mediana de seguimiento fue de 33 meses.

44 (34%) de los 129 pacientes del grupo de “esperar y ver” presentaron recidiva local. La tasa de recidiva local acumulada a 3 años fue del 38% (IC 95% 30-48).

41 de los 44 pacientes con recidiva local no presentaron metástasis a distancia. En 36 (88%) de ellos se pudo realizar terapia de rescate, 31 (76%) mediante resección quirúrgica y 5 (12%) recibieron radioterapia de contacto con Papillon. Se realizó un análisis emparejado creando dos grupos con 109 pacientes. Uno de ellos tratados mediante el método de “esperar y ver” y el otro mediante cirugía. Los grupos eran comparables en edad, estado funcional y estadio tumoral.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad sin recidiva local a 3 años entre ambos grupos, 88% (IC 95% 75-94) en el grupo de observación y espera y 78% (IC 95% 63-87) en el grupo de cirugía ($p=0,043$). Tampoco se observaron diferencias en la supervivencia global a 3 años, 96% (IC 95% 88-98) en el grupo de “esperar y ver” y 87% (IC 95% 77-93) en el grupo de cirugía ($p=0,024$). Sin embargo los pacientes del grupo de “esperar y ver” tuvieron una supervivencia sin colostomía a 3 años significativamente mejor que los del grupo de resección quirúrgica 74% (IC 95% 64-82) y 47% (IC 95% 37-57) respectivamente, HR 0,445 (IC 95% 0,31-0,63; $p<0 \cdot 0001$), con una diferencia absoluta del 26% (IC 95% 13-39) en pacientes que evitaron la colostomía permanente a los 3 años entre ambos grupos de tratamiento.

En resumen, un 34% de los pacientes con respuesta clínica completa desarrollaron recidiva local y de estos el 88% recibieron terapias de rescate, bien resección quirúrgica, bien radioterapia de contacto con Papillon. Lo que quiere decir que en más del 60% se pudo evitar la cirugía y en una cuarta parte se pudo evitar la colostomía permanente sin pérdida de la seguridad oncológica en estos

3 primeros años de seguimiento. La supervivencia libre de enfermedad sin recidiva local a los 3 años fue de un 83%, similar a lo publicado en la literatura. Utilizando la supervivencia libre de enfermedad sin recidiva local y la supervivencia global el



tratamiento con el método de “esperar y ver” es oncológicamente seguro. De hecho, los resultados de este estudio sugirieron que los pacientes tratados con el método de “esperar y ver” presentaron unas mejores tasas de supervivencia, aunque las diferencias no fueron clínicamente significativas.

Los autores concluyen que, aunque los resultados del estudio son favorables y que el estudio presenta un diseño sólido con un elevado número de pacientes homogéneos y con una cohorte de pacientes que es representativa del mundo real el método de “esperar y ver” debe de compararse con el tratamiento estándar de escisión completa del mesorrecto en un ensayo clínico aleatorizado.

6.3. METAANÁLISIS DE DOSSA

El primer metaanálisis en él se evalúan los resultados de los pacientes tratados con el método de “esperar y ver” fue realizado por Dossa⁵⁶ y colaboradores en el año 2017. En este estudio se revisó toda la literatura existente, sin restricción de lengua, desde el inicio de este enfoque hasta el 28 de junio de 2016.

El objetivo principal del estudio es la proporción de pacientes manejados con el método de “esperar y ver” en los que se produce recidiva local.

Los objetivos secundarios son la recidiva de enfermedad sin recidiva local (recidiva pélvica o metástasis a distancia), la proporción de pacientes con recidiva local en los que se pudo realizar terapia de rescate, la tasa de cirugía con preservación de esfínteres, la mortalidad específica del cáncer, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.

Se incluyeron 23 estudios y 867 pacientes. 15 estudios incluyeron comparación de grupos, 5 compararon pacientes con cCR tratados mediante el método de “esperar y ver” con pacientes con pCR, diagnosticada tras la resección quirúrgica y 3 compararon pacientes con cCR tratados mediante el método de “esperar y ver” con cCR tratados con cirugía. La mediana de seguimiento tuvo un rango de 12 a 68 meses.

La proporción agrupada de pacientes con recidiva local a los 2 años fue del 15,7% (IC 95% 11,8-20,1).



Intervalos más largos entre la QRT neoadyuvante y la evaluación de la respuesta clínica se asociaron con tasas más bajas de recidiva local.

El rescate quirúrgico fue posible en un 95,4% (IC 95% 89,6-99,3) de los pacientes con recidiva local. Y la tasa de cirugía con preservación de esfínteres fue de un 49,8% (IC 95% 33,0-66,6).

En los 5 estudios (327 pacientes) que compararon los pacientes tratados con el método de “esperar y ver” después de cCR y los pacientes con pCR diagnosticada tras resección quirúrgica, no hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la tasa de recidiva de la enfermedad sin recidiva local, Riesgo Relativo (RR) 1,46 (IC 95% 0,70-3,05), mortalidad específica por cáncer, RR 0,87 (IC 95% 0,38-1,99) y supervivencia global, HR 0,73 (IC 95% 0,35-1,51). Sin embargo, la supervivencia libre de enfermedad fue mayor en el grupo de cirugía, HR 0,47 (95% IC 0,28-0,78). En los 3 estudios (199 pacientes) que compararon los pacientes tratados con el método de “esperar y ver” después de cCR y los pacientes tratados con cirugía después de cCR tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a recidiva de la enfermedad sin recidiva local, RR 0,58 (IC 95% 0,18-1,90), mortalidad específica por cáncer, RR 0,58 (IC 95% 0,06-5,84), supervivencia libre de enfermedad, HR 0,56 (IC 95% 0,20-1,60), o supervivencia global, HR 3,91 (IC 95% 0,57-26,72).

Si se analizan de forma conjunta estos ocho estudios que compararon pacientes manejados con una estrategia de “esperar y ver” con pacientes que se sometieron a cirugía radical con cCR o con pCR, no hubo diferencias significativas en las metástasis a distancia, la mortalidad específica por cáncer o la supervivencia global. Sin embargo, los pacientes tratados con un enfoque de observación y espera tuvieron una supervivencia libre de enfermedad más pobre que los que se sometieron a una cirugía radical.

A pesar de que esta revisión tiene un diseño sólido presenta ciertas limitaciones en cuanto a la calidad y heterogeneidad de los estudios incluidos y al pequeño número de estudios con comparación de grupos. Las definiciones de cCR, programas de seguimiento e informes de resultados variaron considerablemente entre los estudios. Los datos que faltaban en algunos de los estudios limitaron considerablemente la capacidad para definir con precisión los resultados.



La escasez de estudios comparativos generó amplios intervalos de confianza para las estimaciones agrupadas, lo que limita las conclusiones clínicas significativas. Por lo tanto, los autores de este metaanálisis concluyen que se necesitan estudios prospectivos bien diseñados y la adopción de criterios universales para la evaluación de la respuesta y para el seguimiento para poder evaluar definitivamente la seguridad del método de “esperar y ver” en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado.

6.4. METAANÁLISIS DE MIT DATTANI

En otro metaanálisis más reciente realizado por Mit Dattani⁵⁷ y colaboradores publicado en diciembre de 2018, se pretende evaluar la viabilidad y la seguridad del abordaje no operatorio para aquellos pacientes con cCR tras el tratamiento neoadyuvante. El objetivo de esta revisión ha sido evaluar la tasa de recidivas locales, el éxito de las terapias de rescate, la incidencia de metástasis y la tasa de supervivencia.

Para ello se revisó toda la literatura en lengua inglesa acerca de este nuevo enfoque desde sus inicios hasta enero de 2017.

Fueron incluidos 17 estudios y 692 pacientes. La mediana de seguimiento presentó un rango de 24 a 72 meses. El esquema de tratamiento neoadyuvante estándar fue la quimiorradioterapia de ciclo largo basada en 50-54 Gy en fracciones de 1,8 Gy asociada a fluoropirimidinas.

El intervalo entre la finalización de la radioterapia y la reevaluación de la respuesta fue registrado en 15 de los 17 estudios y osciló entre 3 y 24 semanas. En 10 estudios (66,7%) este intervalo fue mayor de 8 semanas.

La definición de cCR no está estandarizada pero la mayoría de los autores se basaron en los criterios clínicos y endoscópicos propuestos por Habr-Gama.

En 13 estudios se proporcionó el número de pacientes sometidos a QRT neoadyuvante y esto se utilizó para calcular la incidencia combinada de cCR, que se estimó en un 22,4% (IC 95% 14,3-31,8)



Se detectaron 153 (22,1%) recidivas locales, de las cuales 147 (96,1%) se produjeron durante los tres primeros años de seguimiento. El riesgo acumulado de recidiva local a tres años fue del 21,6% (CI 95% 16,0-27,8).

El rescate quirúrgico fue factible en el 88% de los casos.

La cirugía con preservación de esfínteres ha sido posible en el 45% de los casos de recidiva local, lo cual es comparable con datos obtenidos del estudio MERCURY II (58) del cáncer de recto bajo (49%).

57 pacientes (8,2%) desarrollaron metástasis a distancia, de los cuales 35 (60%) no presentaron evidencia de recidiva local, esto sugiere que podrían tratarse de micrometástasis preexistentes que se habrían producido igual a pesar de la resección rectal. El riesgo acumulado a los 3 años de enfermedad metastásica fue del 6,8%, lo cual fue ligeramente superior a los datos obtenidos en una revisión sistemática de más de 10000 pacientes operados con pCR y una media de seguimiento de 5 años en donde la incidencia de metástasis fue de un 8,7%. La supervivencia a 3 años fue del 93,5% (CI 95% 90,2-96,2) y la supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue del 89,2% (CI 95% 85,0-92,8). Esto es comparable con los datos encontrados en la literatura, de tal forma que en un estudio de 465 pacientes con pCR la tasa de supervivencia global fue superior al 90,1%

Según los autores la principal limitación de este metaanálisis ha sido la gran heterogeneidad entre los diferentes estudios y la falta de ensayos clínicos aleatorizados. La ausencia de una definición estandarizada de cCR también representan una limitación importante y una de las principales críticas. De tal forma que los estudios que presentan unos criterios de cCR más estrictos presentan tasas de recidiva local más baja. Los protocolos de seguimiento variables también pueden influir en los resultados oncológicos y aquellos con unos protocolos más intensivos posiblemente detecten las recidivas locales en estadios más precoces y por tanto con mayores tasas de rescate quirúrgico.

A pesar de estas limitaciones los autores de este estudio consideran que en los pacientes con cCR es seguro optar por un enfoque de “esperar y ver” y diferir la cirugía hasta la detección de una recidiva local.



6.5. BASE DE DATOS INTERNACIONAL WATCH & WAIT

Se ha creado un registro multicéntrico internacional con los datos de los pacientes manejados con el método de “esperar y ver”, la base de datos internacional Watch & Wait (W&W).⁵⁹

Entre 2015 y 2017 1.009 pacientes con cáncer de recto bajo recibieron tratamiento neoadyuvante y 880 obtuvieron cCR y fueron manejados mediante el método de “esperar y ver”.

La mediana de seguimiento fue de 3,3 año. La incidencia acumulada de recidiva local a 2 años fue del 25,2% y el 88% fueron diagnosticadas en los primeros 2 años de seguimiento. 115 pacientes (78%) de los 148 pacientes con recidiva local fueron tratados mediante cirugía con TME. El resto fueron tratados con escisión local. 71 pacientes (8%) desarrollaron metástasis a distancia durante el seguimiento. Entre los pacientes con recidiva local la proporción de metástasis a distancia fue mayor (38 de 231, 18%). La supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a los 5 años fue del 94% y 85% respectivamente.

7. CONCLUSIONES

El cáncer colorrectal es un importante problema de salud pública en todo el mundo por su alta incidencia y mortalidad. Concretamente el cáncer de recto supone un tercio del total. En las últimas décadas, el tratamiento del cáncer de recto ha experimentado una gran evolución que ha contribuido a mejorar su pronóstico. En la actualidad el tratamiento estándar del cáncer del recto localmente avanzado, estadios II y III, consiste en QRT neoadyuvante seguido de cirugía con TME. Este tratamiento ha demostrado ser eficaz con respecto a las tasas de supervivencia a largo plazo y de recidiva local, pero se asocia a una elevada morbimortalidad.

Las tasas de morbilidad y mortalidad a los 90 días asociadas a la cirugía del cáncer de recto son de un 35 y de un 4% respectivamente. Cifras nada despreciables, que suponen una gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes. Debido a esto, se empezaron a buscar tratamientos alternativos.



De esta forma, en el año 2004, Habr-Gama crea el método de no operar y realizar vigilancia, lo que se conoce como “Watch & Wait” o “esperar y ver”.

Esta nueva estrategia de tratamiento nace a raíz del elevado número de pCR encontrado en las piezas de resección quirúrgica en pacientes con cáncer de recto que han recibido tratamiento con QRT neoadyuvante. La pCR alcanza tasas de entre un 15 y un 40%.

Como ya hemos dicho, para poder seleccionar adecuadamente a los pacientes que son candidatos a no operar y realizar vigilancia necesitamos conocer en quienes se ha producido una pCR, para lo cual es necesario el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica, que es precisamente lo que se quiere evitar. Para evitarlo se ha creado el concepto de cCR, aunque esta no es totalmente comparable con la pCR, la mayoría de los datos sugieren que la evaluación clínica, endoscópica y radiológica cuidadosas podría identificar a los pacientes que han tenido una buena respuesta al tratamiento adyuvante y que pueden no necesitar cirugía y beneficiarse del método de “esperar y ver”.

Este nuevo enfoque de tratamiento presenta ciertas críticas o limitaciones:

1. La escasa precisión de los métodos de imagen actuales a la hora de evaluar el estado de los ganglios linfáticos, por lo que se puede subestimar su afectación. Se ha visto que en tumores que presentan una aparente cCR (ypT0) el riesgo de enfermedad metastásica en los ganglios linfáticos alcanza tasas de hasta un 12%. Sin embargo, en estudios más recientes, con intervalos más largos entre la finalización del tratamiento neoadyuvante y la cirugía, el riesgo de enfermedad metastásica en los ganglios linfáticos es menor del 5%.

2. La dificultad que presenta RMN a la hora de diferenciar la fibrosis, el edema y la mucosa normal del tumor residual en los pacientes con cáncer de recto que han recibido tratamiento con quimiorradioterapia neoadyuvante, aunque esto parece solventarse en parte gracias a la RMN de alta resolución.



3. La gran variabilidad en las tasas de cCR, que va desde un 20 hasta un 50%, en los estudios distintos publicados hasta la fecha.

Esto puede deberse la falta de una definición estandarizada. De esta forma los estudios que presentan unos criterios más estrictos tendrán unas tasas de recidiva local más baja.

4. Falta de consenso acerca de cuál es el intervalo optimo entre la finalización del tratamiento neoadyuvante y la reevaluación de los pacientes y acerca del protocolo de seguimiento.

A pesar de estas críticas o limitaciones presenta unos resultados muy prometedores:

1. La tasa de recidiva local suele situarse en torno a un 20% en la mayoría de los estudios y la cirugía de rescate es posible en casi un 90% de los pacientes. Lo cual resulta comparable con los resultados obtenidos en los pacientes sometidos a cirugía con TME y pCR.

2. La preservación de esfínteres publicada en la mayoría de los estudios fue posible en casi el 50% de los pacientes sometidos a un rescate quirúrgico, lo cual también es comparable con los datos obtenidos en el estudio MERCURY II del cáncer de recto bajo.

3. La tasa de metástasis a distancia suele situarse en torno a un 10% y una buena parte de los pacientes con metástasis a distancia no presentan recidiva local. Esto sugiere que podrían tratarse de micrometástasis preexistentes que se habrían producido igual a pesar de la resección rectal.

4. No se han observado diferencias significativas con respecto a la supervivencia global con respecto a los pacientes operados.



5. Las preferencias de los pacientes. De tal forma que un estudio sobre las preferencias de los mismos encontró que un 63% estaban dispuestos a renunciar a un tercio de sus años de vida restantes para evitar un estoma permanente.

No existen todavía ensayos clínicos aleatorizados que comparen pacientes con cáncer de recto tratados con método de “esperar y ver” y tratados con cirugía. Además, los estudios que tenemos hasta la fecha son muy heterogéneos. No existe una definición estandarizada de cCR, tampoco existe estandarización en el protocolo de seguimiento y la mayoría de los estudios cuentan con un escaso número de pacientes.

A nivel mundial, se están realizando varios ensayos aleatorizados prospectivos sobre la terapia no quirúrgica en pacientes con cCR tras la terapia neoadyuvante (NCT02514278 , NCT02794520 , NCT01047969, NCT03426397) que utilizan

una estadificación precisa mediante RMN y unos criterios homogéneos de cCR. Por lo tanto, aunque se trata de un enfoque muy prometedor, por el momento y hasta que finalicen los ensayos clínicos en curso no podemos recomendar este tratamiento como el tratamiento estándar en el cáncer de recto y solo se debe ofrecer en ensayos clínicos y siempre después de hablar con el paciente y de explicarle detenidamente cual es la evidencia actual de este método y las diferentes alternativas al mismo.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. CA a cáncer J Clin. 2015; 65(2):87-108.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. Las Cifras Del Cáncer En España 2014.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2015; 65(1):5-29.
4. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy fro high-risk rectal cancer. N Engl J Med 1991; 324:709-715.



5. National Institutes of Health Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264:1444-1450.
6. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. For the German Rectal Cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1731-40.
7. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectalcancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 2006;24:4620-5.
8. Bosset JF¹, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:1114-23.
9. Gaertner WB, Kwaan MR, Madoff RD, et al. Rectal cancer: an evidence-based update for primary care providers. *World Journal Gastroenterology* 2015;21: 7659-71.
10. De Caluwé L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No: CD006041, DOI: 10.1002/14651858.CD006041.pub3.
11. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:579-88.
12. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107.
13. Swedish Rectal Cancer Trial, Cedermark B, Dahlberg M, et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336:980.



14. Birgisson H, Páhlman L, Gunnarsson U, et al. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:8697.
15. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009; 373:811.
16. Quirke P, Steele R, Monson J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG C016 randomised clinical trial. *Lancet* 2009; 373:821.
17. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal D, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:638.
18. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal D, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007; 246:693.
19. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93:1215.
20. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012; 30:3827.
21. M.J. Graney, C.M. Graney. Colorectal surgery from antiquity to the modern era. *Dis Colon Rectum*, 23 (1980), pp. 432-441.



22. W.E. Miles. A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. *Lancet*, 2 (1908), pp. 1812-1813.
23. L. Ruo, J.G. Guillem. Major 20th-century advancements in the management of rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 42 (1999), pp. 563-578.
24. G. Slaney. Results of treatment of carcinoma of the colon and rectum. *Mod Trends Surg*, 3 (1971), pp. 69-89.
25. R.J. Heald, R.D. Ryall. Recurrence survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*, 1 (1986), pp. 1479-1482.
26. M. Jacobs, J.C. Verdeja, H.S. Goldstein. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc*, 1 (1991), pp. 144-150.
27. R. Veldkamp, E. Kuhry, W.C. Hop, J. Jeekel, G. Kazemier, H.J. Bonjer, Colon cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group (COLOR)., et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: Short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol*, 6 (2005), pp. 477-484.
28. M. Buunen, R. Veldkamp, W.C. Hop, E. Kuhry, J. Jeekel, E. Haglund, Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: Long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol*, 10 (2009), pp. 44-52.
29. P.J. Guillou, P. Quirke, H. Thorpe, J. Walker, D.G. Jayne, A.M. Smith, MRC CLASICC trial group, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): Multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 365 (2005), pp. 1718-1726.
30. S.Y. Jeong, J.W. Park, B.H. Nam, S. Kim, S.B. Kang, S.B. Lim, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): Survival outcomes of an open-label, non inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 15 (2014), pp. 767-774.



31. M.H. Van der Pas, E. Haglund, M.A. Cuesta, A. Fürst, A.M. Lacy, W.C. Hop, Colorectal cancer Laparoscopic or Open Resection II (COLOR II) Study Group, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): Short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 14 (2013), pp. 210-218.
32. H.J. Bonjer, C.L. Deijen, G.A. Abis, M.A. Cuesta, M.H. van der Pas, E.S. de Lange-de Klerk, COLOR II Study Group, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med*, 372 (2015), pp. 1324-1332.
33. Sylla P, Bordeianou LG, Berger D, et al. A pilot study of natural orifice transanal endoscopic total mesorectal excision with laparoscopic assistance for rectal cancer. *Surgical endoscopy*. 2013; 27:3396-405.
34. A. Pigazzi, J.D. Ellenhorn, G.H. Ballantyne, I.B. Paz Robotic-assisted laparoscopic low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer. *Surg Endosc.*, 20 (2006), pp. 1521-1525.
35. Schneider EB, Hyder O, Brooke BS, Efron J, Cameron JL, Edil BH, Schulick RD, Choti MA, Wolfgang CL, Pawlik TM. Patient readmission and mortality after colorectal surgery for colon cancer: impact of length of stay relative to other clinical factors. *J Am Coll Surg* 2012; 214: 390-398; discussion 398-399 [PMID: 22289517 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.025].
36. Paun BC, Cassie S, MacLean AR, Dixon E, Buie WD. Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Ann Surg* 2010; 251: 807-18.
37. Lange MM, van de Velde CJ. Urinary and sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Nat Rev Urol* 2011; 8: 51-57.
38. Vonk Klaasen SM, de Vocht HM, den Ouden ME. Ostomy-related problems and their impact on quality of life of colorectal cancer ostomates: a systematic review. *Qual Life Res* 2016; 25: 125-133.
39. Borstlap WA, Coeymans TJ, Tanis PJ et al. Meta-analysis of oncological outcomes after local excision of pT1-2 rectal cancer requiring adjuvant chemoradiotherapy or completion surgery. *Br J Surg* 2016; 103: 105-1116.



40. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, Calvo FA, García-Aguilar J, Glynne-Jones R, Haustermans K, Mohiuddin M, Pucciarelli S, Small W, Suárez J, Theodoropoulos G, Biondo S, Beets-Tan RG, Beets GL. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; 11: 835-844 [PMID: 20692872 DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70172-8].
41. Park IJ, You YN, Agarwal A, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Eng C, Feig BW, Das P, Krishnan S, Crane CH, Hu CY, Chang GJ. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1770-1776 [PMID: 22493423 DOI: 10.1200/JCO.2011.39.7901]
42. Schrag D, Weiser MR, Goodman KA et al. Neoadjuvant FOLFOX-bev, without radiation, for locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(Suppl):15S.
43. Habr-Gama A. Assessment and management of the complete clinical response of rectal cancer to chemoradiotherapy. *Colorectal Dis*. 2006;8 Suppl 3:21-24. [PubMed] [Google Scholar]
44. Habr-Gama A, Gama Rodrigues J, Sao Juliao GP et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88: 822-8.
45. Habr-Gama A, Oliva R, Nadalin W et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy. *Ann Surg* 2004; 240: 711-718.
46. Habr-gama, A., Perez, R. O., & Julião, G. P. S. Nonoperative Approaches to Rectal Cancer: A Critical Evaluation. *Semin Radiat Oncol*. 2011; 21(3): 21:234- 239.
47. Smith JJ, Chow OS, Gollub MJ et al. Rectal Cancer Consortium. *BMC Cancer* 2015. Doi: 10.1186/s12885-015-1632-z.



48. Dalton RS, Velineni R Osborne ME et al. A single center experience of chemoradiotherapy for rectal cancer: is there potential for non-operative Management? *Colorectal Dis* 2012; 14: 567-71.
49. Marcos E Pozo, Sandy H Fang. Watch and wait approach to rectal cancer: A review. *World J Gastrointest Surg* 2015 November 27; 7(11): 306-312.
50. On J, Aly EH. Watch and wait in rectal cancer: summary of the current evidence. *Int J Colorectal Dis* 2018; 33: 1159-1168.
51. van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RGH, Stoker J, Bipat S (2013) Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 269(1):101-112.
52. Patel UB, Blomqvist LK, Taylor F, George C, Guthrie A, Bees N, Brown G (2012) MRI after treatment of locally advanced rectal cancer: how to report tumor response—the MERCURY experience. *Am J Roentgenol* 199(4):W486-W495.
53. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean J-P, Partensky C, Souquet JC, Adeleine P, Gerard JP (1999) 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* 17(8):2396-2396.
54. Petrelli F, SgROI G, Sarti E, Barni S (2016) Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer: a meta-analysis of published studies. *Ann Surg* 263(3):458-464.
55. Andrew G Renehan, Lee Malcomson, Richard Emsley, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol* 2016; 17: 174-83.
56. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, Baxter NN (2017) A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following



neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2(7):501-513

57. Dattani M, Heald RJ, Goussous G et al. Oncological and survival outcomes in watch and wait patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. A systematic review and pooled analysis. *Ann Surg* 2018; doi 10.1097/SLA.

58. Battersby NJ, How P, Moran B, et al. Prospective validation of a low rectal cancer magnetic resonance imaging staging system and development of a local recurrence risk stratification model: the MERCURY II study. *Ann Surg.* 2016;263:751 - 760.

Smith JJ, Strombom P, Chow OS, et al. Assessment of a Watch-and-Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients With a Complete Response After Neoadjuvant Therapy. *JAMA Oncol* 2019; 5:e18589