



CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia



Editorial

Preservación de órgano en cáncer de recto, el deseo de un nuevo paradigma



Organ preservation in rectal cancer, the desire of a new paradigm

El cáncer de recto localmente avanzado (LARC) localizado por debajo de la reflexión peritoneal, aquel en el que Bill Heald (Basingstoke, UK) señaló en 1982 la necesidad de realizar una escisión mesorrectal total por los planos embriológicos; aquel en el que los tratamientos neoadyuvantes (quimio- radioterapia) tienen su especial indicación; aquel que obliga a un estoma derivativo tras la cirugía y que en un porcentaje significativo llega a ser definitivo; aquel que, aun pudiendo conservar su imagen corporal (preservación de esfínteres), el paciente ve gravemente afectada su calidad de vida en aspectos de función defecatoria y sexual, sigue representando un problema.

La terapia trimodal (neoadyuvancia-cirugía-adyuvancia) representa, a día de hoy, el estado de arte del tratamiento del LARC. La estandarización de este esquema terapéutico ha conseguido disminuir drásticamente la recidiva local, pero la enfermedad metastásica continúa provocando una mortalidad significativa (30% de enfermedad metastásica con una supervivencia acumulativa a los 10 años del 68%)^{1,2}. Está claro que se necesita un mejor control sistémico.

Este dilema se ha focalizado en las «micrometástasis» tempranas, lo que ha llevado a cambios en la estrategia terapéutica en ese periodo «previo» al planteamiento quirúrgico, donde ya se contempla la entrega de toda la quimioterapia sistémica. A diferencia de lo que ocurre en cáncer de colon, resulta sorprendente que la quimioterapia adyuvante no haya mostrado un claro beneficio en la supervivencia, por lo que su papel en el cáncer de recto continúa siendo objeto de controversia^{3–5}.

Pero hay una crítica importante: muchos de los pacientes incluidos en estos estudios «no recibieron la adyuvancia de forma correcta». Se estima que un 30% de pacientes electivos de adyuvancia no la van a iniciar y de los que la inician, hasta un 40% sufren algún retraso en las entregas⁶. Mucha culpa de ello la tiene la morbilidad que conlleva la cirugía (complicaciones en el postoperatorio, retrasos en la recuperación, estomas)⁷. Esta falta de *compliance* de la QMT aumenta la probabilidad de micrometástasis, pudiendo explicar este

hecho la ausencia de mejora en el control sistémico de la enfermedad^{8,9}, con variaciones muy significativas en la supervivencia que oscilan del 36% sin adyuvancia al 76% si esta se inicia antes de las 6 semanas tras la cirugía. Esta es la razón para adoptar la actitud de la entrega de toda la quimioterapia antes de la cirugía en lo que se da en llamar «neoadyuvancia total», estrategia abanderada por el Memorial y que hipotetiza el aumento de la supervivencia y del índice de respuesta clínica, abriendo la posibilidad de otra opción terapéutica: el manejo «no operatorio» de la enfermedad si se alcanzó una respuesta clínica completa (RCC)¹⁰, opción que ya ha sido aceptada por la NCCN como una estrategia terapéutica «viable» para el cáncer de recto en su última versión (1.2021).

Esta actitud de neoadyuvancia total se encuentra reforzada por el hecho, cada vez más cargado de evidencia, de que el retraso del tratamiento quirúrgico junto a la entrega de los tratamientos oncológicos supone un aumento de las respuestas patológicas^{11,12}. La respuesta patológica completa (RPC) representa a día de hoy el marcador pronóstico más importante. Así pues, el tratamiento neoadyuvante irá encaminado a obtener la mayor respuesta clínica posible.

Hoy en día existe mucha controversia en cuanto a cuál sería el mejor régimen neoadyuvante: ¿radioterapia «sola» o quimioterapia sola?, ¿combinadas?, ¿antes la radioterapia o la quimioterapia?, ¿radioterapia de ciclo «corto» o «largo»? ¿radioterapia «intensificada»? ¿braquiterapia?, ¿añadir otros fármacos a las pirimidinas en los regímenes quimioterápicos? Y por otro lado está el «cómo» y «cuándo» valoramos la respuesta clínica.

En cuanto al «cómo valorar la respuesta clínica», la RNM de alta resolución con cortes potenciados en T2 y «difusión» es esencial para una «correcta» estadificación inicial del tumor, que nos permitirá hacer una indicación «selectiva» de los pacientes que se beneficiarían de un tratamiento neoadyuvante. En esta evaluación inicial la realización de la ecografía anorrectal junto a la RNM aumenta la eficacia, especialmente en estadios más precoces y tumores más distales¹³. Así

mismo, la RNM post-ny es esencial para valorar la respuesta clínica utilizando biomarcadores radiológicos como la mrTRG (grado de regresión valorado por RNM) que, emulando los grados de regresión tumoral histopatológicos propuestos por Mandar, nos permite identificar los «buenos respondedores». La efectividad de la mrTRG se evalúa en el *Trigger trial* que intenta validar la importancia de la RNM en la toma de decisiones terapéuticas^{14,15}. La valoración de la respuesta clínica, además de la RNM, debe ir acompañada del tacto rectal y el estudio endoscópico con o sin biopsia.

En cuanto a «cuándo debemos valorar la respuesta», como hemos visto antes, cada vez hay más evidencia de que el índice de respuestas clínicas aumenta a medida que demoramos la evaluación. De forma estandarizada debemos realizar una primera evaluación a las 6 semanas de finalizada la neoadyuvancia, independientemente del esquema terapéutico que utilicemos. En este momento identificaremos los pacientes «buenos respondedores»; estos podrán continuar con la neoadyuvancia. Entre los «buenos respondedores» encontramos aquellos que han tenido una RCC, que supondrán entre un 10 y 32% dependiendo de las series, y otro grupo que consideramos han tenido una «respuesta clínica casi completa» (RCCc); en estos últimos se ha observado que el 90% alcanzarán una RCC a las 12 semanas de haber finalizado la neoadyuvancia (respuesta completa tardía). En los pacientes con RCC «inicial» aproximadamente un 12% tendrán recurrencia del tumor frente a un 28% en los pacientes con RCC «tardía», pero en ambos casos la posibilidad de rescate quirúrgico R0 es superior al 90%. Visto de otra forma, entre un 72 y 88% de pacientes «buenos respondedores» podrán obviar la cirugía radical¹⁶.

Algo que ha preocupado mucho es la diseminación de la enfermedad en estos tiempos de espera de la cirugía radical, pero se ha observado que en pacientes «buenos respondedores» esta posibilidad es anecdótica.

Entonces la neoadyuvancia en cáncer de recto se presenta como una herramienta terapéutica encaminada a conseguir la mejor respuesta clínica posible que nos permita la entrega total del tratamiento previo a la cirugía radical y la posibilidad de obviarla en caso de conseguir una respuesta completa. Pero no hay que olvidar que la neoadyuvancia va asociada a toxicidad, una toxicidad que se hace especialmente evidente si el paciente finalmente tiene que ser intervenido¹⁷⁻¹⁹, por lo que es oportuno identificar, al momento del diagnóstico, qué pacientes serían «respondedores» y cuáles «no» para obviar en estos últimos la toxicidad derivada. A día de hoy no existen marcadores clínicos patognomónicos predictivos de respuesta a la neoadyuvancia. Probablemente, en un futuro podamos disponer de marcadores moleculares a través de la biopsia líquida que nos orienten en este sentido.

Otro aspecto de actualidad es la implantación de programas de prehabilitación multimodal durante la neoadyuvancia que, a pesar de la escasa evidencia científica, parecen tener impacto no solo en la disminución de la toxicidad derivada de la misma, sino también contribuyendo al aumento de respuestas clínicas^{20,21}. Iniciamos en nuestro hospital un estudio observacional para estudiar este fenómeno²².

Los diferentes esquemas de entrega de la neoadyuvancia son motivo de investigación en ensayos clínicos y estudios observacionales y sus objetivos principales son valorar el

índice de respuesta clínica y la supervivencia considerando también aspectos de calidad de vida. Hay un enorme deseo e interés en la preservación de órgano en cáncer de recto, en parte derivado de la necesidad del paciente de tener una calidad de vida decente sin comprometer su supervivencia y ello vendrá de la mano de la neoadyuvancia total. Pero no hay que olvidar que la neoadyuvancia no está exenta de toxicidad, fatal en algunos casos²³, por lo que se exige una correcta indicación de la misma. Todo lo publicado apunta a que, de una forma global, sobretratamos a nuestros pacientes, y además en una era en que se impone la neoadyuvancia total²⁴. Se exige pues encontrar un «equilibrio» entre la indicación de los tratamientos oncológicos y el deseo de la preservación del órgano.

Conflicto de intereses

Declaro que el autor no tiene conflicto de intereses ni de financiación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenburg EK, Putter H, Wiggers T, 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;246:693-701.
2. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, 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;30:1926-33.
3. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun RJ, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol*. 2014;15:184-90.
4. Breugnot AJ, Swets M, Bosset JF, Collette L, Sainato A, Cionini L, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2015;16:200-7.
5. Bujko K, Glimelius B, Valentini V, Michalski W, Spalek M. Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio(chemo)therapy: a meta-analysis of randomized trials comparing surgery +/- a fluoropyrimidine and surgery + a fluoropyrimidine +/- oxaliplatin. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41:713-23.
6. Xu Z, Mohile SG, Tejani MA, Becerra AZ, Probst CP, Aquina CT, et al. Poor compliance with adjuvant chemotherapy use associated with poorer survival in patients with rectal cancer: An NCDB analysis. *Cancer*. 2017;123:52-61.
7. Khrizman P, Niland JC, ter Veer A, Milne D, Bullard Dunn K, Carson WE 3rd, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy use in patients with stage II/III rectal cancer treated with neoadjuvant therapy: a national comprehensive cancer network analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31:30-8.
8. Bos AC, van Erning FN, van Gestel YR, Creemers GJ, Punt CJ, van Oijen MG, et al. Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer. *Eur J Cancer*. 2015;51:2553-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.016>.

9. Petrelli F, Zaniboni A, Ghidini A, Ghidini M, Turati L, Pizzo C, et al. Timing of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal, gastric, and pancreatic cancer, a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2019;11:550. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers11040550>.
10. Cercek A, Roxburgh CSD, Strombom P, Smith JJ, Temple LKF, Nash GM, et al. Adoption of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4:e180071.
11. García-Aguilar J, Smith DD, Avila K, Bergsland EK, Chu P, Krieg RM. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial. *Ann Surg*. 2011;254:97–102.
12. Smith JJ, Chow OS, Gollub MJ, Nash GM, Temple LK, Weiser MR, et al. Organ Preservation in Rectal Adenocarcinoma: a phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, and total mesorectal excision or nonoperative management. *BMC Cancer*. 2015;15:767. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1632-z>.
13. Detering R, van Oostendorp SE, Meyer VM, van Dieren S, Bos ACRK, Dekker JWT, et al. MRI cT1-2 rectal cancer staging accuracy: a population- based study. *Br J Surg*. 2020;107:1372–82.
14. Bhoday J, Balyasnikova S, Wale A, Brown G. How should imaging direct/orient management of rectal cancer? *Clin Colon Rectal Surg*. 2017;30:297–312.
15. Battersby NJ, Dattani M, Rao S, Cunningham D, Tait D, Adams R, et al. A rectal cancer feasibility study with an embedded phase III trial design assessing magnetic resonance tumour regression grade (mrTRG) as a novel biomarker to stratify management by good and poor response to chemoradiotherapy (TRIGGER): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017;18:394. A description of the TRIGGER trial, an ongoing prospective study including watch-and-wait as a therapeutic strategy..
16. Hupkens BJP, Mass M. ASO author reflections: Decision timing for organ preservation in rectal cancer after chemoradiation. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:854–5. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-018-7032-2>.
17. Rombouts AJM, Al-Najami I, Abbot NL, Appelt A, Baatrup G, Bach S, et al. Can we Save the rectum by watchful waiting or TransAnal microsurgery following (chemo) Radiotherapy versus Total mesorectal excision for early REctal Cancer (STAR-TREC study)? protocol for a multicentre, randomised feasibility study. *BMJ Open*. 2017;7:e019474. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019474>.
18. García Aguilar J. Chemoradiotherapy and local excision for organ preservation in early rectal cancer—the end of the beginning? *JAMA Surg*. 2019;154:54–5.
19. Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, Valverde A, Lelong B, Rivoire M, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:469–79.
20. Moug S, Mutrie N, Barry SJE, Mackay G, Steele RJC, Boachie C, et al. Prehabilitation is feasible in patients with rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy and may minimize physical deterioration: results from The REx trial. *Colorectal Dis*. 2019;21:548–62.
21. West MA, Astin R, Moyses HE, Cave J, White D, Levett DZH, et al. Exercise prehabilitation may lead to augmented tumor regression following neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Acta Oncol*. 2019;58:588–95.
22. Domínguez Tristancho JL, Hormigo Sánchez AI, Guadalajara Labajo H, García Olmo D. Implantación de un programa de rehabilitación multimodal en pacientes con cáncer de recto electivos de tratamiento neoadyuvante. Estudio Observacional Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz Madrid Mayo. 2020.
23. Fernández-Martos C, Brown G, Estevan R, Salud A, Montagut C, Maurel J, et al. Preoperative chemotherapy in patients with intermediate-risk rectal adenocarcinoma selected by high-resolution magnetic resonance imaging: The GEMCAD 0801 Phase II Multicenter Trial. *Oncologist*. 2014;19:1042–3.
24. Shi DD, Mamon HJ. Playing with dynamite? A cautious assessment of TNT. *J Clin Oncol*. 2021;39:103–1060.

José Luis Domínguez Tristancho
Unidad de Coloproctología y Terapia Celular, Servicio de Cirugía
General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación
Jiménez Díaz, Madrid, España

Correo electrónico: jtristancho@telefonica.net

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2021.07.011>

0009-739X/

© 2021 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los
derechos reservados.