

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

JUSTIFICACIÓN DE PROTOCOLO "WATCH AND WAIT" EN
EL HOSPITAL CALDERON GUARDIA PARA PACIENTES CON
ADENOCARCINOMA DE RECTO QUE PRESENTAN
RESPUESTA CLÍNICA COMPLETA

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa
de Estudios de Posgrado, Especialidad en Cirugía General, para
optar al grado y título de Especialista en Cirugía General

OSCAR ANTONIO AYMERICH BOLAÑOS

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2019

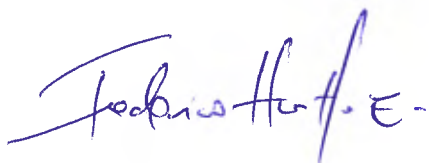
DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por estar siempre presente.

"Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidad Cirugía General de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por el grado y título de Especialista en Cirugía General"



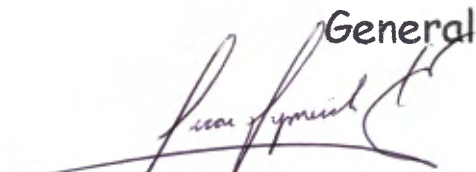
Dr. Gabriel Rodriguez Quesada
Cirujano General-Endoscopista
Director de tesis



Dr. Federico Huete Echandi
Cirujano General-Jefe de Servicio Oncología Quirúrgica HCG
Asesor



Dr. José Ayi Wong
Director Programa de Posgrado en Especialidad en Cirugía
General



Oscar Antonio Aymerich Bolaños
Candidato

TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN..... pg 1

DESARROLLO DEL TEMA..... pg 5

CONCLUSIONES..... pg 38

PROPUESTA DE PROTOCOLO PARA MANEJO WATCH AND WAIT
EN PACIENTES DEL HCG CON ADENOCARCINOMA DE
RECTO..... pg 40

BIBLIOGRAFÍApg 46

RESUMEN

El cáncer colorectal es una patología cuya presentación en edades más tempranas se ha vuelto más frecuente. Presenta además patrones genéticos que cada día se comprenden más y han llevado a un mejor entendimiento de diagnóstico y tratamiento. De esto que se ha tratado de cambiar el patrón usual de manejo que implica cirugías mutilantes e incapacitantes en edades socialmente activas en el desarrollo del país.

Desde inicio de los 90, un grupo de pioneros brasileños implementaron investigaciones para un nuevo tipo de manejo en cáncer de recto. La idea principal, se fundamentaba en dar quimioradioterapia que permitiera revalorar al paciente y decidir según respuesta clínica, si se podía manejar sin cirugía. De ser candidato el paciente a este manejo conservador, se integraría a los protocolos que se han llegado a conocer como "Watch and Wait". En este, el paciente se mantiene en control estricto con visitas frecuentes para EF, mediciones seriadas de ACE, así como estudios de imagen y endoscópicos. Al ver que los pacientes tienen evidencia estadística de respuesta oncológica equirapable con los grupos de cirugía radicales, se cuestiona el manejo y pronóstico de aquellos pacientes tratados conservadoramente que presentan recurrencia. Evidenciando en los nuevos estudios, que existe la posibilidad de cirugía de rescate y que van a presentar tasas de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida general similares.

A pesar de la resistencia que han tenido diferentes grupos a no realizar cirugía desde un inicio, se ha logrado demostrar los claros beneficios con pronóstico oncológico favorable para pacientes con programas de manejo de "Watch and Wait". De aquí nace la importancia de tener un protocolo que de una alternativa a un procedimiento quirúrgico traumático para el paciente.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorectal es el tercer tipo de patología oncológica más frecuente. Actualmente, es la neoplasia más común en el tracto gastrointestinal, representando el 13% de todos los tumores malignos y es considerada la segunda causa más frecuente de muerte por patología tumoral. (1)

Es una enfermedad prevalente en personas de 65-74 años, con una mayor prevalencia en mujeres. Sin embargo, esta patología se está diagnosticando cada día con mayor frecuencia en pacientes más jóvenes, debido a factores de riesgo como obesidad, sedentarismo, nutrición inadecuada (alto en grasas y proteínas) y el tabaquismo. En pacientes con cáncer colorectal, la presentación clínica depende de la ubicación, tamaño, así como la presencia o ausencia de metástasis. La presentación clínica incluye síntomas como dolor abdominal, alteración del patrón defecatorio, cambios en la evacuación intestinal, y pérdida de peso involuntario. Generalmente, las neoplasias distales causan hemorragia rectal evidente en comparación con el cáncer proximal que puede presentarse como hematoquezia. La anemia puede presentarse como signo secundario. Entre los hallazgos clínicos inusuales podemos encontrar una linfadenopatía periférica como el ganglio Virchow, hepatomegalia por metástasis hepáticas, así como desnutrición y caquexia. (2)

Los modelos carcinogénicos del cáncer colorectal incluyen los modelos tipo supresor o vía clásica y el tipo mutador o vía alternativa. El primero es conocido como la vía del cromosoma. Es decir, hay una inestabilidad cromosómica siguiendo un patrón de progresión de adenoma. Este se presenta en el 80% de los cánceres colorectales esporádicos. Por otra parte, la vía alternativa se refiere a inestabilidad microsatelital, donde hay una amplia gama de mutaciones de genes que están presentes en el 20% de los cánceres esporádicos y en el 80% de cáncer colorectal hereditario. Mediado principalmente por mutaciones en los genes el APC, p53 , DCC, KRAS y BAX. (1,2)

El cáncer colorectal en términos generales, inicia como un pólipo tipo adenoma, que tiene la capacidad de transformarse en una lesión maligna en función de su histología y su tamaño. El 60% de los casos son adenomas simples y el 40% son múltiples. El 24% de los pacientes con pólipos no tratados desarrollan cáncer. (2)

Actualmente, se clasifica bajo el Sistema Astler-Coller-Dukes o sistema TNM establecido por la Sociedad Americana del Cáncer, en esta, se representa la etapa del cáncer colorectal por categorías. La letra T representa el tamaño y extensión a través de las capas de la pared colónica o rectal, la letra N indica si hay presencia a nivel nodal la M indica metástasis en órganos distantes. (1,2)

Para el 2105, se estimaba que en Estados Unidos hubo 132,700 nuevos casos de cáncer colorectal. Esto representa el 8% de todos los nuevos casos de cáncer y hubo un estimado de 49,700 muertes a partir de este directamente relacionado a la enfermedad. Implicando una tasa de mortalidad de 8,1 / 100.000 habitantes, que afecta principalmente a las regiones desarrolladas (25.1 / 100.000 habitantes), mientras que la tasa es significativamente inferior en regiones subdesarrolladas (3.9/100.000 habitantes) (1).

El adenocarcinoma de recto representa un problema frecuente en nuestro medio. Ha sido exponencial el desarrollo a edades tempranas, pacientes que representan pilar fundamental en el desarrollo socioeconómico del país. Históricamente, el único tratamiento con fines curativos ha sido la cirugía. Si bien ésta sigue siendo trascendental en el manejo, la morbilidad que acarrea dado lo mutilante de algunos procedimientos es importante para el paciente. Incapacitándolos de un desarrollo socio económico normal en gran parte de los casos. Desde el advenimiento de terapias neoadyuvantes con los distintos esquemas de quimio radioterapia, se han logrado con más frecuencia realizar cirugías menos agresivas. Y aún más impactante, es lo que expone los protocolos de "Watch and Wait" en aquellos pacientes que tienen una respuesta clínica completa tras la neoadyuvancia. (1,2)

Desde inicio de los 90 cuando los pioneros médicos brasileños exponen por primera vez la idea de un manejo conservador no quirúrgico en pacientes con adenocarcinoma de recto a no más de 7cm del margen anal, llamó la atención de los cirujanos alrededor del mundo. Este

esquema consiste en la terapia neoadyuvante con quimioterapia con Leucovorin y 5-fluoruracilo en los primeros 3 y últimos 3 días de un ciclo de radioterapia de un total de 54 Gy en 32 fracciones. Posterior a dicho esquema, se re examina al paciente con una serie de parámetros clínicos e imagenológicos para valorar la respuesta clínica a la neoadyuvancia. En aquellos pacientes que tienen una desaparición clínica del tumor, es decir, una respuesta clínica completa, se plantea someterlos en lo que se ha llegado a conocer como protocolo de "Watch and Wait", en donde con seguimiento riguroso del paciente, se evita cirugías de alta morbilidad. Y se plantea además la posibilidad de cirugías de rescate en aquellos paciente que durante su seguimiento presentan una recidiva de la enfermedad; cirugías, que han mostrado igualdad oncológica en cuanto a sobrevida compete en comparación a pacientes que tuvieron procedimiento quirúrgicos como primera línea. (2)

Si bien mundialmente aún no es aceptado como el manejo "Goldstandard" en cáncer de recto, cada día tiene más auge y aceptación por los claros beneficios asociado a un impacto oncológico equiparable a la cirugía. Evitándole además una incapacidad permanente al paciente. Es por tanto, que se justificará la importancia oncológica que representa para un paciente con adenocarcinoma de recto.

DESARROLLO DEL TEMA

Hablar de respuesta clínica completa en cáncer de recto parece fácil, pero en realidad no lo es. La literatura existente es abundante, así como las contradicciones entre ellas. Para poder tratar de explicar este tema, debemos empezar desde la idea original de realizar manejo conservadores en aquellos pacientes cuyas características tumorales lo permitieran. Vamos entonces a revisar un análisis de artículos que datan desde hace una década, pero que son trascendentales para el estudio de este tema y los cuales nos permitirán establecer el marco teórico que fundamente un protocolo institucional.

Como bien sabemos, hoy en día, la resección quirúrgica basada en los principios de escisión mesorrectal total, es el pilar de la definición tratamiento en pacientes con cáncer de recto. Empero, este es asociado con un 2-5% de riesgo de mortalidad perioperatoria; además de complicaciones tempranas que amenazan la vida, como la fuga de anastomosis que ocurre en 3-11% de los pacientes y a largo plazo disfunción de intestino, vejiga y sexual. Sin mencionar las tan temidas ostomías permanentes y el siempre latente riesgo existente de recurrencia local. (3)

La terapia preoperatoria de radioterapia con quimioterapia concurrente con resección quirúrgica mejora el control local en cánceres localmente avanzados (principalmente tumores T3 y T4) y es recomendado en guías clínicas en muchos países, esto claro a

expensas de la morbimortalidad que puede conllevar. Es entonces, cuando un grupo de brasileños, empiezan a investigar los resultados de un manejo conservador en pacientes cuya respuesta al tratamiento pre operatorio, parecía ser suficiente.

Fue en la década de los 90, cuando un grupo de médicos brasileños luego de realizar un estudio con la técnica típica de sandwich, donde se daba radioterapia neoadyuvante, cirugía y luego radioterapia adyuvante, observaron que la tasa de recurrencia efectivamente disminuía. Sin embargo, no había efecto sobre cirugías preservadoras de esfínteres ni tasas de sobrevida. Entonces diseñan un estudio donde el objetivo era evaluar el impacto de radioterapia y quimioterapia (utilizando Leucovorin y 5-fluorouracilo) en el tratamiento de cáncer colorectal bajo potencialmente resecable. Utilizando así, puntos de análisis como:

- Toxicidad de este nuevo método combinado
- Tasas de respuesta clínica y patológica completa y control local
- "Downstaging" del tumor y la influencia en cirugías con preservación de esfínteres y
- Patrones de periodos libres de enfermedad, recurrencia y sobrevida en general (3)

Desde 1991 hasta 1996, 118 pacientes con casos de neoplasias de recto potencialmente resecables de adenocarcinoma histológicamente comprobado a (en promedio) 7 cm del MA y sin metástasis a distancia se inscribieron en este protocolo. (3)

La terapia consistió en radioterapia 5040 cGy (por 6 semanas) y Leucovorin concomitante (20 / mg / m² / día) con dosis en bolo de 5-fluorouracilo administradas por vía intravenosa en 425 mg / m² / día durante tres días consecutivos en el primero y los últimos tres días de radioterapia. (3)

La respuesta fue evaluada inicialmente a las 6 a 8 semanas post tratamiento, todos los pacientes fueron evaluados con examen clínico proctológico y ultrasonido endorectal. La tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis, así como radiografía de tórax se realizaron a los 12 meses. (3,4)

Respuestas, evaluadas en una mediana de 36 meses de seguimiento, se clasificaron como completos o incompletos.

Las respuestas completas se definieron de la siguiente manera:

- Desaparición de todos los síntomas y signos clínicos de la neoplasia
- Ausencia de tumor evaluado por examen digital y ultrasonografía transrectal
- Biopsias patológicamente negativas o informe patológico de ausencia de tumor en el espécimen resecado (3,4)

Las respuestas incompletas por el contrario fueron definidas como la persistencia de cualquier lesión macroscópica o microscópica residual en cualquier fase de seguimiento. No debe confundirse con la recurrencia local, la cual se definió como el cáncer que surgió en el lecho quirúrgico de resección pélvica previa o en la pared del recto en casos de escisión local; y que se haya documentado clínicamente, patológicamente, o por tomografía computarizada. (3,4)

Al inicio del estudio, cuatro pacientes sin tumor residual según lo determinado por el examen clínico y las biopsias se sometieron a resecciones quirúrgicas; los especímenes patológicos revelaron la ausencia de células malignas. Esto guió a cambiar la gestión de pacientes considerados respondedores completos. A partir de entonces, los respondedores completos no se sometieron a cirugía inmediata, sino que en cambio, se observaron. Fueron instruidos que la remisión de tumor podría ser temporal y que era imprescindible regresar rutinariamente para seguimiento de acuerdo con el protocolo. Aquellos pacientes que tuvieron respuestas consideradas incompletas en el primer examen, se sometieron a cirugía como tratamiento de primera instancia. Las opciones operatorias incluyeron escisión local, proctosigmoidectomía con anastomosis coloanal, resección abdominoperineal y procedimiento de Hartmann. (3)

Treinta y seis pacientes (30.5%) fueron clasificados como respondedores completos. En seis de estos pacientes, la respuesta completa fue confirmada por la ausencia de tumor en

las muestras quirúrgicas (3 resecciones abdominoperineal y 3 proctosigmoidectomías con anastomosis coloanal). En los 30 pacientes restantes, la confirmación de la respuesta completa fue hecha por la ausencia de síntomas, hallazgos negativos en el examen físico y 9 biopsia, ultrasonido transrectal y tomografía computarizada pélvica. (3)

En contraposición, 82 pacientes (69.4%) fueron considerados respondedores incompletos. Lesiones residuales ya se habían identificado durante el primer examen en 74 pacientes. En los otros ocho pacientes, el tumor residual solo se identificó después de 3 a 14 meses. Todos estos pacientes se sometieron a tratamiento quirúrgico, excepto un paciente que rehusó la cirugía. (3)

Obtienen como resultados a largo plazo, que se produjeron recidivas locales aisladas en cinco pacientes (4.3%) y la falla local y distante combinada en ocho pacientes (6.7%) . A la fecha de publicación de ese primer estudio, 90 (76.2%) pacientes estaban vivos y sin enfermedades en una mediana de seguimiento de 36 meses. (3,4)

La quimiorradioterapia combinada por adelantado se asoció con efectos secundarios aceptables.

Un número significativo de pacientes tuvo desaparición completa de sus tumores (30.5 %) dentro de una mediana de seguimiento de 36 meses. Este régimen evitó a 26,2% de los pacientes tener cirugía como tratamiento de primera línea y permitió la gestión de cirugías preservadoras de esfínteres en 38.1% de pacientes que pudieron haber requerido resecciones abdominoperineal. (3)

Los resultados preliminares de este ensayo sugieren una reducción en el número de recurrencias locales y refuerza el concepto de que el cáncer rectal bajo infiltrante puede ser tratado por quimiorradioterapia como tratamiento definitivo en casos seleccionados, brindándole la posibilidad a los pacientes de evitar cirugías mutilantes que sin duda alguna cambiaran por completo sus vidas. He aquí la importancia de esta nueva ventana de tratamiento que abre esta primera investigación, y lo que sin duda alguna justifica el protocolizar estándares de tratamiento y seguimiento para pacientes con respuesta clínica completa ante neoplasias de recto en nuestro medio. (3)

Para el 2004, este mismo grupo de médicos publican su segundo estudio. El enfoque fue dirigido en determinar el beneficio de la resección quirúrgica en pacientes con cáncer de recto en estadio 0 tratado con quimiorradioterapia preoperatoria. Se compararon entonces los resultados a largo plazo de un grupo de pacientes con respuesta clínica incompleta seguida de cirugía radical versus a un grupo de pacientes con respuesta clínica completa no operados. (5)

Se incluyeron 265 pacientes con adenocarcinoma del recto distal (0 a 7 cm de MA) entre 1991 y 2002. El régimen de quimiorradioterapia consistía en 5040 cGy entregados en la línea de isodosis administrada en 180 cGy / d durante 5 días a la semana, durante 6 semanas consecutivas, usando un acelerador lineal de 6-mV a 18-mV. Al mismo tiempo, los pacientes recibieron 5-fluoracilo (425 mg / m² / d) y ácido folínico (20 mg / m² / d) administrado por vía intravenosa durante 3 consecutivos días en los primeros y últimos 3 días de radioterapia. (5,6)

Después de 8 semanas desde la finalización de la neoadyuvancia, los pacientes fueron reevaluados por un cirujano colorrectal con experiencia, utilizando mismo parámetros clínicos de examen clínico proctológico y ultrasonido endorectal. Y además, similar a estudio previo, la tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis, así como radiografía de tórax se realizaron a los 12 meses.

Siguiendo la misma línea del estudio previo, los pacientes consideraron respuesta clínica completa durante la evaluación de la respuesta tumoral no fueron operados inmediatamente. Estos pacientes fueron remitidos a visitas mensuales de seguimiento para repetir el examen rectal físico y digital, proctoscopia, biopsias (cuando fuera factible) y niveles séricos de antígeno carcinoembrionario (ACE). La tomografía axial computarizada abdominal y pélvica y radiografías de tórax se repitieron cada 6 meses durante el primer

año. Pacientes con tumor completo sostenido la regresión durante al menos 12 meses se consideró estadio 0. (5)

En ambos grupos, los pacientes no recibieron ningún adyuvancia con quimioterapia. Se debe aclarar que la terapia adyuvante se consideró solo en pacientes con enfermedad recurrente.

Los pacientes con estadio pTONOMO fueron considerados etapa p0 (grupo de resección R). Estos son los pacientes que parecían clínica incompleta, pero la biopsia definitiva post quirúrgica indica un estadio 0. (5)

En total, se consideró que 93 pacientes tenían estadio 0 de enfermedad (35%) después de la terapia quimioradioterapia. 6 pacientes desarrollaron recurrencia sistémica no susceptible de resección curativa (6.4%) y 2 de ellos murieron por progresión de la enfermedad (2.2%). (5)

A 10 años, las tasas de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad fueron del 97% y 84% respectivamente. (5)

Los 71 pacientes (26%) con respuesta clínica completa después de la de la quimiorradioterapia, se trataron mediante observación. Ninguno de los pacientes desarrolló recurrencia pélvica. Sin embargo, cabe destacar que 2 pacientes desarrollaron una recurrencia tardía endorectal a los 56 y 64 meses. Esta fue tratada con éxito por completo con escisión transanal (en caso de los pT1) o braquiterapia. Pero, la recurrencia sistémica sin embargo, ocurrió en tasas similares de pacientes tratados con cirugía. Es decir, no hubo ventaja de supervivencia libre de enfermedad en el grupo de resección sobre la observación grupo con una media de 54.9 meses de seguimiento. (5)

Se concluyó entonces que la quimiorradioterapia puede conducir a tasas significativas de respuesta clínica completa (estadio c0) o patológica (estadio p0) para el adenocarcinoma distal rectal. La enfermedad en estadio 0 está asociada con excelentes resultados a largo plazo, independientemente del tratamiento estrategia. La identificación apropiada de la enfermedad en estadio 0 después de la quimiorradioterapia para el cáncer rectal distal es obligatoria para identificar un subconjunto de pacientes que pueden ser manejados con seguridad mediante un seguimiento estricto y observación sola. Dado que la cirugía puede estar asociada con tasas de morbilidad, mortalidad y construcción de estomas sin beneficio de supervivencia global o libre de enfermedad sobre la observación. (5,6,7)

Ya para el 2010, se publica un artículo de suma importancia, dado que los pioneros brasileños hacen un análisis de sus investigaciones previas ya como una unidad y plantean el

razonamiento del porqué investigar acerca de un abordaje no quirúrgico en los pacientes con RCC. Introduciendo así un protocolo al que hasta la fecha es mundialmente conocido como "Watch and Wait". Donde se hace un esquema organizado, del seguimiento previo que discutimos. (8)

Para esto, se determinaron factores que influyen a una respuesta clínica completa. Estableciendo así que el uso de 5-fluorouracilo (5-FU) por infusión venosa continua, la administración de una dosis de radioterapia superior a 45 Gy, y el uso de droga adicional al 5-fluorouracilo mostró beneficios en el esquema establecido. (8)

Otro factor que se ha asociado frecuentemente con la regresión completa del tumor es el intervalo entre la finalización de la quimioradioterapia y la cirugía. La cirugía radical tradicionalmente se recomendaba que se realizara 6 semanas después de completar la quimioradioterapia. La experiencia de los autores indica debe realizarse a no menos de 8 semanas después de completar la quimioradioterapia. No existe evidencia fuerte para guiar el momento óptimo para la evaluación de respuesta para el cáncer de recto; sin embargo, los datos retrospectivos indican que períodos más largos después de la finalización de la quimioradioterapia pueden estar asociado con tasas más altas de disminución del estadio tumoral. Varios estudios retrospectivos han demostrado que los pacientes tratados con cirugía radical 7 a 8 semanas después de la finalización de quimioradioterapia habría aumentado las tasas de respuesta completa patológica. (ypCR) Se ha observado además que

estas tasas de ypCR se estabilizaron después de 12 semanas desde la finalización de la quimioradioterapia, por lo que se ha recomendado la cirugía no realice en un periodo que exceda las 12 semanas post quimioradioterapia. (8)

Un argumento en contra para esperar este periodo de tiempo, nació de pensar en el potencial metastásico del tumor. Planteando así la posibilidad de realizar una cirugía en breve (<8 semanas) después de la finalización de la quimioradioterapia. Se ha visto sin embargo que la muerte de las células tumorales parece estar relacionada a un proceso inducido por radiación ionizante. Se cree que después de la exposición a una dosis de 44 Gy, el potencial metastásico de estos tumores está significativamente comprometido dado la disminución en el número total de células supervivientes en el tumor. (8)

El antígeno carcinoembrionario (ACE) en la experiencia de los autores, ha demostrado que la disminución o diferencia entre quimioradioterapia pre y post no fueron buenos predictores de la regresión completa del tumor. Empero, se vio que los pacientes con niveles bajos de antígeno carcinoembrionario después de la quimioradioterapia, independientemente de los niveles de antígeno carcinoembrionario pre-quimioradioterapia, tuvieron mayores tasas de respuesta clínica completa y mejores resultados después de neoadyuvante terapia. (8)

Pacientes con respuesta clínica completa, después de la evaluación clínica o después la escisión transanal local (ypT0) se inscribieron en un programa de seguimiento estricto. La

adherencia al programa de seguimiento es crítica porque distinguir entre respuestas completas y casi completas pueden ser difíciles. Este algoritmo incluye visitas de seguimiento mensuales con examen rectal digital y proctoscopia rígida en cada visita durante los primeros 12 meses. Los niveles de ACE se determinan cada 2 meses. (8,9)

Estudios radiológicos, como tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis o imágenes de resonancia magnética, se realizan en el momento de la evaluación de la respuesta inicial y luego cada 6 meses si no hay signos de recurrencia del tumor. El objetivo principal de estos estudios radiológicos es descartar cualquier signo de enfermedad extra-rectal residual, como enfermedad ganglionar residual que requeriría más investigación o incluso resección radical. (8)

En el caso de recurrencia obvia o recurrencia tumoral, la cirugía radical se recomendaba. En los casos de pequeños nódulos o cicatrices que pueden desarrollarse con el tiempo, pueden ser manejados por escisión transanal de espesor completo (ya sea escisión local o microcirugía transanal endoscópica), principalmente como un enfoque de diagnóstico.

Después de 1 año de respuesta clínica sostenida y completa, se recomienda a los pacientes visitas de seguimiento cada 3 meses, utilizando las mismas herramientas de evaluación clínica mencionadas. Al segundo año cada 6 meses y luego anualmente. Este período arbitrario de 12 meses ha sido sugerido por los autores como un período largo suficiente

para que uno decida y clasifique a los pacientes como que tienen un estado completo, incompleto o respuesta casi completa. (8,9)

La mayoría de los pacientes fueron manejados por cirugía radical, particularmente pacientes con respuesta clínica incompleta y aquellos en situaciones en las que el cáncer residual no se pudo descartar. Estas situaciones incluyen pacientes con cicatrices residuales que no son susceptibles de escisión local y pacientes con estrechamiento parcial del recto impidiendo la visualización rectal. En este contexto, varios pacientes finalmente se sometieron a cirugía radical y se encontró que tenían respuesta clínica y patológica (ypCR) completa después del examen patológico. Los pacientes con respuesta clínica completa que fueron manejados de forma no quirúrgica se compararon con los pacientes con ypCR para comprender los beneficios de la cirugía radical en tanto la supervivencia como el control local de la enfermedad. Los pacientes manejados solo por observación, desde punto de vista oncológico, no tuvo peor pronóstico que los pacientes manejados por cirugía radical. Las tasas de recurrencia y la supervivencia a largo plazo fueron similares. Solo la recurrencia local fue mayor en el grupo de pacientes manejados de manera no quirúrgica, pero fueron lesiones restringidas a la pared rectal, todos eran susceptibles de terapia de rescate, y no hubo recaída pélvica. (8,10)

Las recidivas locales pueden ocurrir en casi el 10% de estos pacientes manejados de forma no quirúrgica después de una respuesta clínica completa. Hasta el momento, en todos estos

pacientes, recurrencias locales se han detectado exclusivamente dentro de la pared rectal. No ha se evidenció recurrencias pélvicas extrarectales. Además, aunque algunas recurrencias dentro de la pared rectal puede desarrollarse profundamente en las capas externas del intestino, en todos casos hubo alguna expresión de tal recurrencia a través de la luz que podría ser detectado por evaluación clínica. Por lo tanto, estas recurrencias se pueden desarrollar a partir de focos residuales microscópicos en las capas externas del recto y debe ser detectado por evaluación clínica, dado el seguimiento minucioso. (8)

Es importante mencionar que todas las recurrencias locales después del tratamiento no operatorio de pacientes con respuesta clínica completa después de la quimioradioterapia neoadyuvante fueron susceptible a terapia de rescate. Dichas recurrencias y sus procedimientos de rescate se realizaron en un intervalo largo después de la finalización de la quimioradioterapia (intervalo medio > 50 meses) y se realizó un abordaje abdominoperineal en casi la mitad de estos pacientes. Aproximadamente un tercio de estos pacientes presentaron recidivas considerablemente bajas y superficiales, susceptible a la escisión transanal de espesor total. En estos pacientes, se rechazó la resección abdominoperineal porque se logró realizar una alternativa quirúrgica definitiva y una escisión local. (8,11)

Hubo un subconjunto significativo de pacientes que desarrollaron recurrencia tumoral temprana. Estos pacientes probablemente fueron diagnosticados erróneamente como para

respuesta clínica completa y se pospuso entonces tratamiento quirúrgico definitivo. El problema se planteó sobre si estos pacientes pudieron haber sido perjudicado desde el punto de vista oncológico, incluida la reaparición y supervivencia a largo plazo. Sin embargo, estos pacientes no tuvieron peor pronóstico que los pacientes con respuesta clínica detectada de inmediato y manejada por cirugía radical 8 semanas después. Asegurando nuevamente así, que protocolos conservadores son oncológicamente seguros y viables con un seguimiento riguroso y cirugías de rescate adecuadas. (8)

Para el 2013, Habr-Gama et al realizan una de sus más grandes estudios. El objetivo del mismo fue revisar la recurrencia local, las tasas de rescate, y resultados oncológicos entre pacientes con respuesta clínica completa (RCC) tratados sin cirugía inmediata y el impacto del rescate en la enfermedad local. En estudios previos, se consideró la respuesta clínica completa para pacientes con al menos 12 meses de seguimiento que no mostraron evidencia de recurrencia. En el presente estudio, todas las recurrencias (incluida la recidiva dentro de los primeros 12 meses de seguimiento) fueron consideradas en el análisis para comprender el papel y el impacto de resección de rescate en el control local de la enfermedad después de que no haya cirugía después de una respuesta clínica completa inicial. (12,13)

Entre 1991 y 2011, pacientes de un solo institución, el Angelita & Joaquim Gama Institute, fueron evaluados antes de la quimioradioterapia neoadyuvante por un solo cirujano y se sometió a examen físico, examen rectal digital y proctoscopia rígida. Se obtuvieron niveles

de antígeno carcinoembrionario para todos los pacientes. La estadificación radiológica incluyó tórax y tomografía axial computarizada abdominopélvica, RMN y / o ultrasonografía endorrectal (ERUS) cuando esté estuviera disponible. Todos los pacientes con tumores primarios localizado a no más de 7 cm del borde anal y con evidencia radiográfica de ser cT2-cT4 o cN positivo se incluyeron para recibir quimiorradioterapia neoadyuvante. (12)

En este hay un cambio importante en cuanto a radiación compete, dado que se aumentó la dosis de RT, de 50.4 a 54 Gy entregados en 1.8 Gy fracciones diarias y quimioterapia concomitante basada en 5-fluorouracilo en los primeros y últimos 3 días de radioterapia.

A las 8 semanas, utilizando criterios clínicos y radiológicos antes expuestos, se mide la respuesta a la neoadyuvancia. (2,13,14)

Los pacientes con respuesta clínica completa no fueron tratados con terapia sistémica adyuvante independientemente de sus características de estadificación iniciales. El seguimiento incluía visitas cada 1 a 2 meses a un solo cirujano colorectal experimentado, con examen rectal clínico y digital, además de proctoscopia rígida. Los niveles de antígeno carcinoembrionario se obtuvieron cada 2 a 3 meses. (12, 15)

Después de 1 año de seguimiento, los pacientes fueron examinados cada 3 meses de manera similar y cada 6 meses después de 3 años.

Al menos una modalidad de imagen radiológica (incluyendo tomografía, resonancia magnética y / o ultrasonido endoscópico) se utilizó para descartar la enfermedad mesorrectal y para el seguimiento sistémico después de 6 meses y anualmente a partir de entonces. (12,15)

Después de la evaluación de la respuesta al menos 8 semanas después finalización de quimioradioterapia, se consideraron que 90 pacientes tenían una respuesta clínica completa (49%) y no se remitieron a cirugía inmediata, es decir, se inicia protocolo de Watch and Wait. (12)

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 60 meses (rango, 12-233 meses). La pérdida de seguimiento fue considerada para cualquier intervalo de 12 meses después de la última visita de seguimiento. 14 de los pacientes (15%) se perdieron en el seguimiento de 3 años, mientras que 25 pacientes (27%) se perdieron a 5 años de seguimiento. (12)

Hubo un total de 28 recurrencias locales o pélvicas (31%) después de respuesta clínica y sin cirugía inmediata. De estas, 17 fueron recurrencia tempranas dentro del 12 meses iniciales y 11 recurrencias fueron tardías después de 12 meses de seguimiento. La tasa libre de

recurrencia a 5 años fue del 69%. Importante aclarar que en todos estos pacientes, la recurrencia local se detectó mediante evaluación clínica y endoscópica, es decir, era un diagnóstico temprano accesible. (12)

De los 28 pacientes con recurrencia locorregional, la terapia de rescate fue posible en 26 (93%). En 25 pacientes (89%) con R0 (márgenes de resección negativos), se realizó una resección quirúrgica radical, y en 1 paciente, se usó braquiterapia. Dos pacientes experimentaron recurrencia local no susceptible de terapia de rescate. Uno experimentó recidiva sistémica concomitante y se trató con quimioterapia. El otro paciente experimentó exclusivamente recurrencia pélvica inicialmente por el examen ginecológico, que se consideró resecable, pero no se sometió a resección de rescate debido a comorbilidades médicas significativas. (12)

Además, 4 pacientes experimentaron segunda recurrencia después de "Watch and Wait" y cirugía de rescate. Estos pacientes se consideró que albergaban enfermedad irresecable después de la recurrencia, y la gestión incluyó exclusivamente procedimientos paliativos. (12)

Entre los 62 pacientes sin recurrencia local, 8 pacientes (13%) tuvieron recurrencia sistémica, solo 1 de estos pacientes fue sometido a tratamiento quirúrgico de rescate e incluyó resección hepática para metástasis hepáticas solitarias. (12)

Entre los 28 pacientes con recurrencia local, 5 pacientes (18%) tuvieron recurrencia sistémica y ninguno podía recibir salvamento por resección radical. Las diferencias en las tasas de recurrencia sistémica entre pacientes con o sin recidivas locales no fueron significativas. En general, 12 pacientes tuvieron recaídas sistémicas irresecables. (12)

Las tasas de 5 años de supervivencia global específica del cáncer y supervivencia libre enfermedad para todos los pacientes (incluidas todas las recurrencias) fueron 91% y 68% respectivamente. (12,16)

Cuando solo los 26 pacientes con recidiva local después de tratamiento de rescate fueron considerados, la sobrevida general y la sobrevida libre de enfermedad a los 3 años fue de 88% y 78% respectivamente. (12,16)

En general, de los 90 pacientes que ingresaron al estudio, 60 (67%) estaban vivos al finalizar el estudio, 10 (11%) estaban vivos con la enfermedad, 12 (13%) murieron de enfermedades no relacionadas y 8 (9%) murieron por progresión del cáncer. (12)

Uno de los principales problemas presentados, es la alta tasa de recurrencia en los primeros 12 meses. Antes se consideraban como respuestas incompletas mal estadiadas,

pero en se considera ahora que son recurrencias tempranas. En este estudio, 19% de los pacientes experimentaron recurrencia temprana. El 94% de ellos eran exclusivamente locales, lo que permitió un R0 tras la cirugía de rescate. Sin embargo, los pacientes todavía están en riesgo de sufrir desarrollo de recidiva local después de los 12 meses iniciales. Luego de estos, el riesgo de la recurrencia parece disminuir. En este estudio, después de una mediana de seguimiento de 5 años, hubo 11 recurrencias locales tardías, de las cuales 91% fueron recurrencias exclusivamente locales que permiten terapia de rescate con resección R0. (12)

A pesar de que la tasa de supervivencia libre de recurrencia a 5 años fue casi del 70%, cuando "Watch and Wait" y tratamiento de rescate se agruparon como única estrategia, la tasa de supervivencia libre de recurrencia local fue del 94%. Por lo tanto, no solo la mayoría de los pacientes con recurrencia local son susceptibles de terapias de rescate, sino que también las re-recurrencias fueron poco frecuentes. (12,15).

Estos resultados sugieren que "Watch and Wait" con riguroso seguimiento y terapia de rescate, cuando sea necesario, permite un excelente control local de la enfermedad. De hecho, el 94% de supervivencia libre de recurrencia local observado en la presente serie es muy cercano al 97% observado después de una cirugía radical y una respuesta patológica completa. (12)

Los protocolos de "Watch and Wait" dejan el recto y el mesorrecto intactos. En el evento de recurrencia local, la escisión mesorrectal total con o sin preservación del esfínter es una alternativa segura y no técnicamente exigente para el rescate de estos pacientes. Se evidenció la preservación del esfínter fue factible en el 58% (15 de 26 pacientes) y preservación de órganos en el 31% de pacientes (8 de 26 pacientes) que experimentaron una enfermedad local recurrente. (12)

En general, incluyendo "Watch and Wait" más terapia de rescate, las tasas de la preservación del esfínter y la preservación de órganos fue de 86% y 78%, respectivamente. Se podría argumentar que el procedimiento de rescate preferido para estos pacientes con enfermedad recurrente habría sido cirugía radical con escisión mesorrectal total. Sin embargo, varias variables incluyendo el rechazo de estomas permanentes, comorbilidades médicas, y la detección temprana de muchas de estas recurrencias llevó al uso de estos enfoques menos agresivos en la práctica clínica real. (12,16)

Otra preocupación sobre cualquier estrategia de tratamiento alternativa es el riesgo de desarrollo de recurrencia sistémica durante el seguimiento. Se documentó solo 5 (18%) pacientes con recidiva tumoral temprana (12 meses) y que experimentaron recidiva sistémica (concomitante o después de reaparición local). Hubo inclusive recidiva sistémica, sin existir recidiva local, acerca de un 13%. Estos números son comparables con los del

análisis publicados de resultados a largo plazo en pacientes con respuesta patológica completa, que también exponen una tasa de metástasis a distancia a 12 años del 12% . (12,15)

Por lo tanto, parece que la recurrencia local después de la respuesta clínica completa no aumentó el riesgo de desarrollar metástasis a distancia. Vale sin embargo la pena señalar que todas las recurrencias sistémicas se observaron con recurrencia de tumor temprano, no después de recurrencia tardía. Estos hallazgos pueden plantear la posibilidad de ofrecer a estos pacientes quimioterapia sistémica adyuvante después de una respuesta clínica completa después de la neoadyuvancia sin cirugía inmediata. Aún así, se necesita un seguimiento más prolongado, y los números son considerablemente pequeños aún como para permitir conclusiones definitivas acerca de ésta última hipótesis. (12,16)

Uno de los contratiempos encontrados, es que la recurrencia local puede desarrollarse hasta en el 31% de los pacientes con respuesta clínica completa inicial cuando las recurrencias tempranas (12 meses) y las recurrencias tardías se agrupan. Más de la mitad de estas recurrencias se desarrollan dentro de los 12 meses posteriores al seguimiento. Sin embargo, se hace énfasis en que "Watch and Wait" sin resección inmediata y seguimiento riguroso después de una respuesta clínica completa a neoadyuvancia, permite el reconocimiento temprano de recurrencia local, lo que resulta en la posibilidad de salvamento para la mayoría de los pacientes (90%) y excelente local control de la

enfermedad (94%). Combinación de la estrategia "Watch and Wait" con terapia de rescate (cuando se requiera) puede llevar a la preservación del órgano en casi el 80% de los pacientes. En definitiva, esta estrategia puede ser segura alternativa para pacientes con respuesta clínica completa. (12)

Cabe señalar, que han existido múltiples estudios que han tratado de validar o desestimar los resultados de los pioneros brasileños. Tal vez uno de los más mencionados en la literatura, es este descrito en 2011 por Monique Maas. En este, se utilizó un protocolo similar al utilizado en Brasil, sin embargo se usó Capecitabina como parte de la quimioterapia y además, se agregó la resonancia magnética de alta resolución para detectar y monitorear pacientes. Con criterios de imagen más estrictos de respuesta clínica completa, 21 pacientes (11%) fueron seguidos con manejo no operatorio, y se compararon con pacientes con respuesta patológica después de una resección mayor. De los pacientes en protocolo "Watch and Wait", hubo 1 recurrencia local durante un seguimiento medio de 25 meses, que fue manejado con éxito con la terapia de salvamento. Sobrevida libre de enfermedad a 2 años (89% vs. 93%) y se observaron tasas de sobrevida general (100% vs. 91%) para pacientes con respuesta clínica y patológica completa. Es importante recalcar, que este fue el segundo estudio publicado acerca de resultados con la política de "Watch and Wait", e informan resultados muy aproximados a los inicialmente publicados por los estudios brasileños. Concluyen que una política de observación, con estrictos criterios de selección y seguimiento con las técnicas de imagen actualizadas son viables y

seguras. El resultado es al menos comparable con la de los pacientes con una pCR después de la cirugía. El definir los criterios de selección y el seguimiento se pueden utilizar en futuros ensayos destinados a proporcionando más evidencia sobre esta política. (10, 17)

Entonces, es claro cómo y el porqué nace la idea de un manejo conservador en pacientes con cancer colorectal. Pero nace entonces la pregunta en la actualidad, ¿realmente sirve un protocolo de Watch and Wait ante una respuesta clínica completa? y ¿Cómo manejar el paciente posterior a que se declare como respuesta clínica completa? ¿Qué criterios de selección se han validado a esta fecha para definir con seguridad un RCC? Ante éstas incógnitas, nace el estudio OnCoRe.

OnCoRe fue un estudio observacional en la práctica clínica real en cuatro regiones vecinas en el Reino Unido (Manchester, Lancashire y South Cumbria, Merseyside y Cheshire, y el Norte de Gales). Se incluyeron pacientes de todas las edades con un nuevo diagnóstico de adenocarcinoma rectal confirmado por histología, sin metástasis a distancia (determinada por tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis) que recibieron quimiorradioterapia preoperatoria (protocolo estándar: 45 Gy en 25 fracciones diarias con quimioterapia concurrente basada en 5FU por 34 días) desde el 14 de enero de 2011 al 15 de abril de 2013. También se incluyó a todos los pacientes manejados entre 10 de marzo de 2005 y 21 de enero de 2015, recopilados a través del registro OnCoRe, que obtuvo datos de pacientes con cánceres rectales primarios no metastásicos que recibieron

quimiorradioterapia seguida de una respuesta clínica completa y fueron manejados con protocolo "Watch and Wait". Este registro cubre Greater Manchester y tres centros de tratamiento del cáncer vecinos (Lancashire y South Cumbria, Merseyside y Cheshire, y Norte de Gales). El tratamiento y los protocolos de seguimiento fueron equivalentes a través de las cuatro regiones. (18)

En 2010, el coordinador del estudio visitó a cada equipo multidisciplinario para estandarizar recopilación de datos. Etapas de pretratamiento estadio tumoral y ganglionar se determinaron en todos los pacientes mediante resonancia magnética. Previo a tratamiento se recopilaron datos para el índice de masa corporal (IMC), tabaquismo, estado de funcionalidad del paciente y su antígeno carcinoembriónico. Todos los pacientes, incluidos los que están en el registro, se sometieron a reevaluación con la resonancia magnética después de completar la quimiorradioterapia. Aquellos con respuesta clínica incompleta se sometían a resección quirúrgica y los de respuesta clínica completa a régimen de "Watch and Wait" estandarizado según este estudio en el 2009. (18)

La respuesta clínica completa se definió con últimos estándares internacionales: ausencia de ulceración residual, estenosis o masa dentro del recto durante el examen rectal digital y examen endoscópico 8 semanas o más después finalización de quimiorradioterapia. Además imágenes radiológicas normales del mesorrecto y la pelvis. (18)

Para pacientes manejados por "Watch and Wait", se utilizó un protocolo de seguimiento intensivo, que consiste en tacto rectal ambulatorio, resonancia magnética (cada 4-6 meses en los primeros 2 años), endoscopia baja, tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis, y al menos dos mediciones de antígeno carcinoembrionario en el primeros 2 años. (18)

Dado que se requerían comparaciones equivalentes de seguridad oncológica entre los grupos de tratamiento, se compararon patrones equivalentes de fracaso del tratamiento entre los grupos. Por lo tanto, el punto final primario era valorar supervivencia libre de enfermedad sin recurrencia, que era el tiempo después del tratamiento hasta la muerte (cualquier causa), recurrencia local pélvica o metástasis a distancia; sin incluir recidiva local. La razón de excluir los eventos locales de recidiva de la enfermedad libre el análisis de supervivencia es la distinción entre recidiva local en la pelvis y recurrencia local; la recurrencia pélvica local es un fracaso del tratamiento oncológico con una baja probabilidad de salvamento, pero la recidiva local es eminentemente rescatable. Es decir, los autores exponen que la la recidiva no va a ser un fracaso terapéutico porque parte del protocolo "Watch and Wait" es necesidad de tratamiento de rescate. Por lo que este nuevo objetivo oncológico de sobrevida libre de enfermedad sin recurrencia, debe ser la mira al análisis de siguientes protocolos. (18,19,24)

Los puntos finales secundarios fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de colostomía, que es un indicador establecido de calidad de vida reducida.

Se observó que comparado con todos los pacientes que recibieron cirugía, los pacientes manejados por "Watch and Wait" presentaban tumores con estadio tumoral (T) pre tratamiento más temprano, tenían menos probabilidades de tener adenopatías, raramente se trató de tumores pobremente diferenciado y tenían un antígeno carcinoembrionario sérico menor. Un 8% (6 pacientes) recibió QT fuera del protocolo, pero no fue significativo para los resultados. (18)

De los 129 pacientes manejados por "Watch and Wait" (mediana de seguimiento de 33 meses):

- 44 (34%) tuvieron recidivas locales (tasa a 3 años 38%)
- 36 de 41 (88%) pacientes con recidiva locales tuvieron terapia de rescate
- Dentro los 109 pacientes en cada grupo de tratamiento, no se observaron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad a 3 años sin recidiva (88% con "Watch and Wait" vs 78% con cirugía)
- No se observó diferencia en la supervivencia general a 3 años (96% "Watch and Wait" vs 87% con cirugía)

- Pacientes manejados con "Watch and Wait" tuvieron una mejoría significativa en sobrevida libre de colostomía a 3 años, que aquellos que tuvieron resección quirúrgica (74% vs 47%). Y hubo un 26% de diferencia absoluta en pacientes que evitaron colostomía permanente a los 3 años entre los grupos de tratamiento.(18)

Se concluye que son necesarios más datos a largo plazo antes de poder establecer como pauta de primera línea la estrategia de "Watch and Wait", pero sin duda alguna puede incorporarse de forma segura a la práctica clínica como alternativa a la cirugía mayor en pacientes con cáncer de recto. En éste que es el estudio de series más grandes hechas hasta ahora, el análisis del tratamiento combinado multicéntrico arroja dos nuevos hallazgos: más del 60% (85 de 129) de los pacientes en el protocolo de "Watch and Wait" evitaron una cirugía mayor y la seguridad oncológica es similar a la cirugía estándar.(18, 19)

Dado la continua crítica existente referente a los protocolos de "Watch and Wait" dado que si bien ha demostrado resultados prometedores, se argumenta que los estudios son basados en poblaciones pequeñas a medianas en centros especializados; se crea la iniciativa de la base internacional de "Watch and Wait" (IWWD).

Este centro electrónico de recolección de datos, contempla una población de estudio de aproximadamente 1000 pacientes, entre 2015 al 2017. El 4 de abril de 2015, se habilitó la

base de datos en línea se abrió para registro de datos del paciente. Expertos clínicos en estrategias de "Watch and Wait" fueron invitados a participar. Además, los médicos particulares podrían unirse a la red a través de nuestro sitio web o direcciones de contacto. (20,21)

Los centros participantes ingresaron datos en el registro a través de una investigación en línea, altamente segura y encriptada . Los datos incluyeron características basales de los pacientes, terapia neoadyuvante, protocolos de imágenes, incidencia de recidiva y metástasis a distancia, así como sobrevida. Todos los pacientes con cáncer de recto en quienes la cirugía se omitió después de que la terapia neoadyuvante, y tuviera criterios suficientes, se incluyeron. (19)

Para el presente análisis, solo se seleccionó pacientes sin signos de tumor residual en la reevaluación, es decir, respuesta clínicas completas. Se analizó la proporción de pacientes con recidiva local, la proporción de pacientes con metástasis a distancia, 5 años en sobrevida general y 5 años de sobrevida específica de la enfermedad.(19)

Entre el 14 de abril de 2015 y el 30 de junio de 2017, 1009 pacientes fueron incluidos en la base de datos de 47 institutos participantes y 15 países. De estos, 880 pacientes tenía una respuesta clínica completa según lo definido por los criterios de participación y se

incluyeron para el presente análisis, con una mediana de tiempo de seguimiento de 3.3 años.
(19)

Motivos para la exclusión de este análisis fueron respuestas clínicas casi completa o factores relacionados con el paciente como el rechazo de la cirugía por el paciente o contraindicación para la cirugía dado comorbilidades existentes. (19)

Se documentó recidiva local en 213 de 880 pacientes, con una tasa a 2 años del 25.2%. De esos, 136 (64%) diagnosticados durante el primer año y 188 (88%) en los primeros 2 años. Dicha recidiva estuvo localizada en pared intestinal en 97% (206 de 213) de los pacientes, 11 pacientes en los ganglios linfáticos regionales; cuatro de los cuales tuvo recidiva tumoral simultáneo en la pared intestinal. Solo 7 (3%) pacientes fueron diagnosticados con recidiva solo en los ganglios linfáticos regionales. Para 148 (69%) de 213 pacientes con recidiva local, detalles del tratamiento quirúrgico para la recurrencia estaban disponibles. Para los 65 pacientes restantes, detalles del tratamiento no fueron documentados en el registro, principalmente porque muchos pacientes fueron remitidos a su hospital primario para terapia de rescate y, por lo tanto, los centros participantes no tuvo acceso a esta información. 46 (31%) de estos 148 pacientes fueron tratados con escisión local, de quienes 13 tuvieron cirugía excisión mesorectal total subsecuente. En total, 115 (78%) de 148 pacientes tuvieron excisión mesorectal total para recidiva, 114 (99%) de 115 con intención curativa. En 101 (88%) de las 115 resecciones quirúrgicas para recidiva local, los márgenes

de resección fueron negativos al tumor (R0) y solo en el 6% (7 de 115) fueron los márgenes tumorales positivo (R 1+), y en el 6% de casos restantes el margen la participación fue desconocida (7 de 115). Lo que vemos es que la terapia de control tiene excelentes resultados y el haber "atrasado" la cirugía no afecta pronóstico oncológico. (19)

Las metástasis a distancia se diagnosticaron en 71 (8%) de 880 pacientes durante el seguimiento, con una tasa de 3 años de 8,1%. Solamente 8 (11%) de las 71 metástasis a distancia fueron diagnosticadas en el primer año después del diagnóstico, 38 (54%) de 71 pacientes fueron diagnosticados dentro de los 2 años, y 53 (75%) a 3 años. Las metástasis a distancia fueron localizados con mayor frecuencia en los pulmones (44 de 71 o 62%), seguido de hígado (29 de 71 o 42%). 13 (18%) pacientes fueron diagnosticados con metástasis pulmonar y hepática simultáneamente. Otras ubicaciones de metástasis a distancia fueron ganglios linfáticos distantes (8 de 71 o 8%) y peritoneo (4 de 71 o 6%). En pacientes con recidiva local que presentaron metástasis fueron el 18% (38 de 213), mientras que la proporción de pacientes con una respuesta completa sostenida fue 5% (33 de 634). (19)

La sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue del 93,8% y la supervivencia general a 5 años fue de 84,7%. De hecho si comparamos con el estudio que antes se mencionó de Mass et al, la supervivencia general a 5 años de 87.9% en respondedores clínicos sostenido en el

presente estudio es similar a la supervivencia general de 5 años de 87.6% en pacientes con respuesta clínica completa en el análisis previo. (19)

Para pacientes con una respuesta clínica completa sostenida, la supervivencia específica a la enfermedad a 5 años de la enfermedad específica fue de 97,3% y la supervivencia general a 5 años fue de 87,9%. (19)

Para los pacientes que fueron diagnosticados con recidiva, la supervivencia a 5 años específica de la enfermedad fue 84 % y la supervivencia general del 75, 4%. Si comparamos en el estudio de Mass, lo pacientes operados que no tuvieron respuesta patológica completa, vemos que la sobrevida a 5 años es de 76,5 %. Y un 22,7% desarrollaron metástasis, es decir, que el riesgo de metástasis y la muerte específica por cáncer de recto en estos pacientes es más relacionado con la biología del tumor en lugar de a la omisión de cirugía inmediata. Se observa además que el tamaño del tumor y estadio correspondiente pueden condicionar a la respuesta, dado que se observa que de T1 a T4, la tasa éxito de manejo "Watch and Wait" es de 58%, 28%, 16% y 12% de cT1, cT2, cT3 y cT4, respectivamente. (19,23)

Se concluye que a pesar de las limitaciones al ser un estudio basado en un registro, se delimitaron adecuadamente las pautas del mismo. Y el estudio muestra la importancia de

vigilancia frecuente en pacientes con protocolo conservadores en los primeros 2 años de seguimiento. (20, 22)

CONCLUSIONES

- El cáncer de recto se ha convertido en una de las principales causas de muerte a nivel mundial.
- La cirugía hasta la fecha ha sido el manejo GoldStandard en estos pacientes, implicando así cirugías mutilantes que conlleva a una incapacidad permanente laboral según el empleo de cada paciente. Lo que significa una gran repercusión negativa a nivel psicoemocional, personal e inclusive carga social para el país.
- Hay evidencia estadísticamente significativa que demuestra con cirugía hay 2-5% de riesgo de mortalidad perioperatoria; además de complicaciones que amenazan la vida, como la fuga de anastomosis que ocurre en 3-11% de los pacientes.
- Se ha demostrado igualdad oncológica en sobrevida general entre manejo con Watch and Wait y cirugía como primer abordaje. Inclusive en los casos de cirugía de rescate en pacientes con protocolo conservador.
- Se ha estandarizado esquemas de tratamiento radioterapéutico y quimioterapéutico para el protocolo Watch and Wait, el cual ha demostrado excelentes tasas de respuesta

clínica y respuesta patológica completa, por lo que es conveniente seguir dicho esquema que cuenta con gran evidencia estadísticamente significativa.

- Es mandatorio que el paciente tenga total conocimiento del manejo una vez incluido en este protocolo, debe saber los esquemas de neoadyuvancia a los que será sometido, así como el estricto seguimiento clínico e imagenológico que ocupará; dado que este es uno de las principales causas de rechazo al tratamiento conservador.
- Si bien los protocolos aún no son *Gold Standard* para el manejo de estos pacientes, es una alternativa con alta evidencia científica que no tiene implicación oncológica negativa. Que además permite al paciente tener una vida más normal sin las implicaciones de una cirugía mutilante irreversible. Razón por la cual es imprescindible normar un esquema en nuestra institución.

PROPUESTA DE PROTOCOLO PARA MANEJO WATCH AND WAIT EN PACIENTES DEL HCG CON ADENOCARCINOMA DE RECTO

1. ¿Cuáles son los pacientes que podemos incluir en un protocolo?

- Adenocarcinoma de recto histológicamente comprobado, ubicado en el tercio inferior del recto (hasta un máximo de 7 cm desde el margen anal)
- No hay limitaciones en el tamaño del tumor
- Solo los pacientes estadiados como N1 según la clasificación AJCC se pueden incluir (25,26, 27,28)

2. ¿Cómo incluir un paciente al protocolo?

Lo primero que debe valorarse es las características del tumor así como estado funcional del paciente. Si cumple con criterios antes expuestos, debe presentarse en la sesión multidisciplinaria de Radioterapia junto a los servicios de Oncología Médica y Oncología Quirúrgica. Y debe especificarse en la misma, que es un paciente con propósito de ser ingresado a un protocolo de Watch and Wait. Lo anterior porque el esquema de radioterapia y quimioterapia neoadyuvante varía a una neoadyuvancia sin propósito de

manejo conservador. Claro está, que se ocupa previo consentimiento y conocimiento del paciente acerca del propósito de manejo para su patología.

3. ¿Qué se va a definir como Respuesta Clínica Completa?

- Clara ausencia de tumor palpable por examen rectal
- Ausencia endoscópica de tumor residual o solo una pequeña ulceración o escara las cuales sí se recomienda biopsia negativa
- Mucosa ligeramente blanquecina, la presencia de telangectasias o pérdida de flexibilidad de la pared de la mucosa como consecuencia de el tratamiento neoadyuvante
- Ausencia de un tumor en la resonancia magnética pélvica y además de la ausencia tumor o de edema local en tomografía axial computarizada
- Presencia de una úlcera profunda, nódulos palpables o una estenosis significativa se excluyen de respuesta clínica completa. (25,26, 27,28)

4. ¿Cuál protocolo de radioterapia neoadyuvante es el óptimo?

Últimos estudios de Habr-Gama exponen **54 Gy en 32 fracciones**. Hay un estudio danes que ha alcanzado la tasa de cCR más alta descrita hasta ahora (78%) con un tasa de

recurrencia local a 1 año del 15%. Este resultado se explica por el hecho de que la dosis de radioterapia utilizada fue mucho mayor que la de las otras series: se usó una dosis inicial de 60 Gy con radioterapia externa seguida de una braquiterapia endorrectal de 6 Gy. Estos datos sugieren que la dosis de radioterapia administrado puede ser un factor a tener en cuenta para lograr un aumento de la cCR, también teniendo en cuenta la toxicidad asociada con eso. De momento, la recomendación internacional permanece en 54Gy. (25,26, 27,28)

Otro factor a tomar en cuenta es que las técnicas y el tamaño del campo utilizado no se han descrito en la mayoría casos, pero se supone que el borde superior del campo de la radioterapia el campo está en el nivel L5-S1 como se administra usualmente. (29)

Por otro lado, hay que plantearse ¿si los cursos de RT cortos tienen los mismos resultados que RT convencional? solo un pequeño estudio aleatorizado comparó el porcentaje de ypCR obtenido con un curso corto de radioterapia (5 x 5 Gy) con cirugía diferida versus protocolos de RT convencional radioterapia (50.4 G con 5-fluorouracilo). Estadísticamente, la RT convencional fue superior (13% frente a 3%) en la evaluación de pCR. Este resultado sugiere que el 5 x 5 Gy (curso corto) no es óptimo si el objetivo es un aumento de el cCR. (30)

El estudio RAPIDO, que se encuentra en fase III, actualmente bajo reclutamiento, aleatoriza a los pacientes con LARC con alta factores de riesgo para recibir un tratamiento corto de radioterapia seguido de quimioterapia (CAPOX x 6 ciclos o FOLFOX4 x 9 ciclos) versus radioterapia convencional (54 Gy más capecitabina). Los resultados de esta prueba proporcionarán datos sobre el papel de la quimioterapia intensiva neoadyuvante junto con la radioterapia de curso corto en potencialmente aumentar el cantidad de pCR. (25,26, 27,28)

5. ¿Cuál es el protocolo de QT neoadyuvante óptimo?

Algunos estudios recientes sugieren nuevas estrategias en este sentido, pero hoy en día ninguno de ellos puede considerarse como una opción realista para cancer de recto porque la mayoría de estos regímenes describen un aumento en los efectos adversos que no va acompañado de una relevancia clínica o mejoría en las tasas de respuesta clínica completa o respuesta patológica completa. Por lo tanto, quimioterapia basada en 5-FU o, alternativamente, vía oral con capecitabina todavía debe considerarse como el esquema estándar. Entoces se recomienda **Leucovorin 20/mg/ m²/d + 5-fluoruracilo IV 425 mg / m² / d en los primeros 3 días y últimos 3 días del esquema de tratamiento.** (25,26, 27,28)

6.¿Cuál es el momento óptimo de re estadiaje para valorar presencia de Respuesta Clínica Completa?

- Mínimo 8 semanas
- No hay tiempo máximo estadísticamente significativo comprobado, se recomienda 12 semanas. (25,26, 27,28)

7.¿Cuál es el protocolo óptimo de seguimiento una vez declarado Respuesta Clínica Completa?

- Visitas cada 1 a 2 meses a un solo cirujano colorectal experimentado, con tacto rectal y rectoscopia rígida. Durante 1 año, luego cada 3 meses y a los 3 años cada 6 meses.
- Niveles de antígeno carcinoembrionario cada 2 a 3 meses.
- Resonancia Magnética ó Ultrasonido endoscópico a los 6 meses y luego anualmente.
- Tomografía axial computarizada de tórax abdomen y pelvis a los 6 meses y luego anualmente.

Lo anterior está basado en las recomendacion de los pioneros brasileños, sin embargo, solo hay 6 estudios que establecen un esquema de seguimiento. hay otros protocolos que establecen el TAC cada 3 meses. Otros establecen examen endoscópico y clínico cada 2 meses durante el primer año, cada 3 meses el segundo año y cada 6 meses el tercer año y

luego anualmente. Además, de PET/TAC al menos 3 veces durante el primer año, 2 veces durante el segundo año y luego anualmente. Sin embargo, en el contexto de nuestra realidad, es esquema propuesto por Habbar-Gamma, es oncológicamente adecuado y más aplicable a la práctica clínica de nuestro hospital (2).

8. ¿Cuál es la mejor terapia de rescate?

Hasta la fecha, se ha establecido tasas de respuesta clínica completa de 10.9% and 38.7%. La mejor terapia es cirugía. Ya vimos que la tasa de recurrencia local en pacientes con respuesta clínica completa inicial con protocolo de Watch and Wait puede ser tan alto como 31%, el tratamiento quirúrgico de rescate es una opción segura que se puede realizar en el 90% de las recurrencias, lo que conduce a un buen control local (94%) de la enfermedad, con un 78% de preservación de órganos. El estudio por Renehan et al. confirma y respalda estos datos, y agrega que hasta el 90% de las recidivas locales se encuentran en la luz rectal, ubicación ideal para resecciones de salvamento. Evidentemente la cirugía puede ir desde una resección con preservación de esfínteres, hasta una más mutilante como la abdominoperineal. (25,26, 27,28)

BIBLIOGRAFÍA

1. Granados, J. et al. 2017. Colorectal cancer: a review. *Int J Res Med Sci.* 2017 Nov;5(11):4667-4676
2. Pozo, M et al. Watch and wait approach to rectal cancer: A review. 2015. *World J Gastrointest Surg ;* 7(11): 306-312
3. Habr-Gama, A. et al. 1998. Low Rectal Cancer Impact of Radiation and Chemotherapy on Surgical Treatment. *Diseases of Colon and Rectum.* Vol. 41, No. 9.
4. Chow ,O. et al. 2014. Can we predict response and/or resistance to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer? *Curr Colorectal Cancer Rep.;* 10 (2):164-172.
5. Habr-Gama, A. et al. 2004. Operative Versus Nonoperative Treatment for Stage 0 Distal Rectal Cancer Following Chemoradiation Therapy Long-term Results. *Annals of surgery.* Vol. 240, No. 4.
6. Habr-Gama, A. 2006. Assessment and management of the complete clinical response of rectal cancer to chemoradiotherapy. *Colorectal Disease,* 8 (Suppl. 3), 21-24.
7. Habr-Gama A, et al. 2009 Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a

- prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon rectum.* ;52(12):1927–34.
8. Habr-Gama, A. et al. 2010. Complete Clinical Response after Neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* Vol.19; 829-845.
 9. Habr-Gama, A. et al. 2010. Chemoradiation Therapy for Distal Rectal Cancer: Characterization of Clinical and Endoscopic Findings for Standardization. *Colorectal Disease*, Vol 53; pg No 1692-1698.
 10. Mass, M. et al. 2011. Wait-and-See Policy for Clinical Complete Responders After Chemoradiation for Rectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* Vol 29, No. 35
 11. Habr-Gama A, et al. 2008. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* ;71(4):1181–8.
 12. Habr-Gama, A. et al. 2014. Local Recurrence After Complete Clinical Response and Watch and Wait in Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiation: Impact of Salvage Therapy on Local Disease Control. *International Journal of Radiation Oncology.*
 13. Habr-Gama A, et al. 2009. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a

- prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon rectum*;52(12):1927–34.
14. Torres, P. 2014. Complete Clinical Response following Neoadjuvant Treatment of Stage II Rectal Cancer: Observation of Surgery *Revista Colombiana de Gastroenterología*. Vol 29 (4), 385-390.
 15. Maas M, et al. 2015. Assessment of clinical complete response after chemoradiation for rectal cancer with digital rectal examination, endoscopy, and MRI: Selection for organ-saving treatment. *Ann Surg Oncol*;22(12):3873–80.
 16. Habr-Gama, A. et al. 2016. Putting down the scalpel in rectal cancer management – a historical perspective. *Colorectal Disease*, Vol 20; pg No 12-15.
 17. Latkauskas, T. et al. 2011. Initial results of a randomized controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long-term chemoradiotherapy, both with delayed surgery. *The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 14, 294-301.
 18. Renehan, et al. 2015. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *The Lancet, Oncology*. December, 2015.

19. Smith J et al. 2015. Advances and challenges in treatment of locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol.* 33(16):1797-1808.
20. Chow ,O. et al. 2014. Can we predict response and/or resistance to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer? *Curr Colorectal Cancer Rep.:* 10 (2):164-172.
21. Kong JC, et al. 2017. Outcome and salvage surgery following “watchand wait” for rectal cancer after neoadjuvant therapy: a systematic review. *Dis Colon Rectum;* 60(3):335–45.
22. Smith. F. et al. 2018. Is “watch-and-wait” after chemoradiotherapy safe in patients with rectal cancer? *BMJ* 363:k4472
23. Couch, D et al. 2016. Complete radiotherapy response in rectal cancer: A review of the evidence. *World Journal of Gastroenteroly.* 22(2): 467-470.
24. Vaccaro CA, et al. 2016. Locally advanced rectal cancer: preliminary results of rectal preservation after neoadjuvant chemoradiotherapy chemoradiotherapy. *Cir Es ;*94(5):274–9.
25. Bernier, L. et al. 2018. Watch-and-Wait as a Therapeutic Strategy in Rectal Cancer. *Current Colorectal Cancer Reports .* 14:37-55.
26. Canidini, D. et al. 2017. “Wait And See” Approach for Rectal Adenocarcinoma. *Canc Therapy & Oncol Int J* 3(3); 1-5.

27. Franke, A. et al . 2018. Total Neoadjuvant Therapy: A Shifting Paradigm in Locally Advanced Rectal Cancer Management. *Clinical Colorectal Cancer*, Vol. 17, No. 1, 1-12.
28. Habr-Gama A et al. 2019. Organ preservation in cT2N0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy: the impact of radiation therapy dose-escalation and consolidation chemotherapy. 269(1):102-107.
29. Torres, P. 2014. Complete Clinical Response following Neoadjuvant Treatment of Stage II Rectal Cancer: Observation of Surgery *Revista Colombiana de Gastroenterología*. Vol 29 (4), 385-390.
30. Smith, J. et al. 2019. Assessment of a Watch-and-Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients With a Complete Response After Neoadjuvant. 58(96). E1-E7