

PRIMERA EXPERIENCIA VENEZOLANA EN MANEJO NO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE RECTO CON RESPUESTA CLÍNICA COMPLETA POSTERIOR A TERAPIA NEOADYUVANTE

ARMANDO GIL MENDOZA, RAFAEL DELGADO MORALES, LEONARDO RUSSO

CENTRO MÉDICO DE CARACAS, CARACAS, VENEZUELA.

TRABAJO GANADOR PREMIO "DR. FERNANDO RODRÍGUEZ MONTALVO". 2016

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar factibilidad, beneficios del manejo no quirúrgico del cáncer de recto con cCR posterior a QT/RT neoadyuvante. **MÉTODO:** Determinar tasa de recurrencia local o a distancia, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global en grupo de estudio con cCR posterior a QT/RT incorporados en protocolo de manejo no quirúrgico, compararla con grupo control de pacientes que recibieron QT/RT más cirugía radical de recto con pCR. **RESULTADOS:** 77 pacientes con diagnóstico de ADC de recto, en período 2006-2015 59 (76,6 %) tuvieron indicación y recibieron QT/RT concurrente. Once (18,6 %) tenían cCR y fueron incluidos en grupo de estudio y once pacientes operados (18,6 %) con pCR constituyeron grupo control. Complicaciones en 3 (27,2 %) del grupo control (grado IIIb, II y I), en grupo de estudio solo se registraron dos (grado I y IIIb). Pacientes del grupo de estudios con cCR luego de una mediana de seguimiento de 52 meses, no se registró ninguna recaída locoregional ni a distancia a supervivencia global del 100 %. Grupo control con pCR luego de mediana de seguimiento de 49 meses no se describieron recaídas locoregional ni a distancia, la supervivencia por causa específica es 100 %. **CONCLUSIONES:** Representa la primera experiencia venezolana en manejo no quirúrgico del cáncer de recto posterior a terapia neoadyuvante, observamos resultados oncológicos similares entre grupo de estudio (cCR) al compararlo con grupo control (pCR), con porcentaje de complicaciones inferior y una tasa de preservación de órgano de 100 %.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, recto, tratamiento, no quirúrgico, cCR, pCR.

SUMMARY

OBJECTIVE: The purpose of this study is to evaluate the feasibility and benefits of non-operative management of rectal cancer posterior to QT/RT neoadjuvant for patient's cCR. **METHOD:** Determine the rate of the local recurrence or distant, disease-free survival and the overall survival in study group with subsequent cCR to QT/RT incorporated into the protocol non-operative management and compared to the control group of patients receiving Qt/Rt more radical surgery rectum with pCR. **RESULTS:** We identified 77 patients diagnosed with ADC Rectal in the study period 2006-2015, of these 59 (76.6 %) had received QT /RT concurrent. Eleven (18.6 %) had a complete clinical response (cCR), and were included in the protocol; eleven patients (18.6 %) with pCR were the control group. Complications in three patients (27.2 %) in the control group (grade IIIb, II and I), in the study group only two (grade I and IIIb) were reported. In patients with cCR after a median follow-up of 52 months, no locoregional or distant relapse and overall survival of 100 % was recorded. Control with pCR after a median follow-up of 49 months group no locoregional or distant relapses were described, and specific cause survival is 100%. **CONCLUSIONS:** This represents the first Venezuelan experience in the nonoperative management of rectal cancer post neoadjuvant therapy, we observed similar oncologic outcomes between the study group (cCR) when compared with the control group (pCR), with a lower rate of complications and with organ preservation rate of 100 %.

KEY WORDS: Cancer, rectal, treatment, non-operative management, cCR, pCR.

Recibido: 02/10/2016 Revisado: 29/11/2016

Acceptado para publicación: 11/12/2016

Correspondencia: Dr. Armando Gil Mendoza, Centro

Médico de Caracas, PB, consultorio 5. San Bernardino,
Caracas. e-mail: agilpaso@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon y recto se ubica como la tercera causa de enfermedades malignas en hombres (10 % del total de casos) y el segundo en mujeres (9,2 % del total de casos) a nivel mundial, observando que el 55 % de los casos ocurre en países desarrollados. Existe una amplia variación geográfica con respecto a la incidencia, en Australia la tasa registrada es de 44,8 casos y en EE.UU de 40,4 x 100 000 habitantes y otras zonas de África Occidental la tasa no sobrepasa los 4,5 x 100 000 habitantes; solamente en EE.UU para el 2015 se registraron 40 000 nuevos casos de cáncer de recto. La mortalidad por cáncer de colon y recto a nivel mundial es baja, representando solo el 8,5 % (694 000 muertes) del número total de defunciones, según datos de GLOBOCAN, la mortalidad global para el 2015 ha disminuido en un 45 % cuando comparamos con cifras de los años 90, esto debido a los avances en la terapéutica y los programas de pesquisas más eficaces ⁽¹⁾.

En Venezuela para el 2012 se registraron 1 557 muertes, y es la cuarta causa de muerte por cáncer en hombres y la quinta en mujeres, según el último anuario de mortalidad publicado. Aunque casi todos los registros epidemiológicos incluyen el cáncer de colon y recto como una misma entidad, en la práctica clínica constituyen dos entidades anatómicas y biológicamente distintas, por tal motivo los estudios diagnósticos y las opciones terapéuticas son completamente diferentes ⁽²⁾.

En la historia de la cirugía del cáncer de recto, a mediados del siglo XX se observó peores resultados en esta localización cuando lo comparábamos con cáncer de colon, registrando tasas de recaídas de 35 % vs. 5 % y supervivencia global a 5 años en orden de los 30 % vs. 50 % respectivamente. Para mejorar los resultados oncológicos, a finales de los años 80 y principios

de los 90, se recomendó la quimioterapia más radioterapia concurrente adyuvante, basados en estudios conducidos por *US North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG) ⁽³⁾, *the Gastrointestinal Tumor Study Group* (GITSG) ⁽⁴⁾, y *the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) ⁽⁵⁾, a pesar de esto el pronóstico seguía siendo desfavorable. Los estudios de Heald y col., donde introdujeron la escisión mesorectal total, fue el primer gran cambio para el tratamiento del cáncer de recto, obteniendo tasas de recurrencias nunca antes alcanzadas para la época ⁽⁶⁾. Unos de los últimos ensayos clínicos publicados, comparaban la técnica de escisión mesorectal total vs., cirugía convencional para la época más QT/RT, en pacientes con estadio III de cáncer de recto, obteniendo tasas de recurrencia local de 7 % vs. 19 % ⁽⁷⁾. Hay que hacer notar que el nivel de evidencia de los estudios publicados por Heald y col., ⁽⁶⁾ eran bajos (series de casos), y para que este procedimiento quirúrgico se estandarizara a nivel mundial llevo casi dos décadas.

A finales del siglo pasado, se produjo el segundo cambio que marco notablemente el tratamiento del cáncer de recto, fue la introducción de la radioterapia neoadyuvante, desde el inicio estudios muy bien diseñados reportaban resultados oncológicos muy favorables utilizando ciclos cortos de RT preoperatoria, sin embargo, no fue hasta el año 2004, cuando varios ensayos aleatorizados con excelente nivel de evidencia mostraron la superioridad de la QT/RT neoadyuvante seguida de cirugía con escisión mesorectal total, reduciendo el porcentaje de recaídas locales de 13 % a 6 % ⁽⁷⁻⁹⁾, igualmente se observó un mayor porcentaje de cirugía preservadora de esfínter y resultados funcionales posoperatorios mejores. Con base a lo antes mencionado el tratamiento estándar actualmente del cáncer de recto medio o bajo localmente avanzado es la QT/RT neoadyuvante más la cirugía con los criterios de radicalidad propuestos

por Heald y col.,⁽⁶⁾ (escisión mesorrectal total) seguido de quimioterapia adyuvante.

La cirugía radical en cáncer de recto distal tiene una tasa de morbimortalidad no despreciable, siendo la más destacada la dehiscencia de anastomosis que se puede observar hasta en un 12 % de los casos con una mortalidad global que podía llegar hasta el 13 %, datos obtenidos en la era anterior a la implementación de las ostomías temporales derivativas y aunque estas cifras disminuyeron un 80 %, también es cierto que se suma la morbilidad propia de este procedimiento. Actualmente se aumentó la tasa de preservación de esfínteres, sin embargo, el porcentaje de disfunción urinaria y sexual es significativa, y aunque la calidad de vida de estos pacientes es aceptable, los resultados funcionales están muy lejos de ser perfectos⁽¹⁰⁾.

Existe un aspecto que analizar en los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado luego de recibir QT/RT neoadyuvante, un porcentaje importante de ellos que oscila entre 15 % y 40 % pueden alcanzar una respuesta patológica completa (pCR)^(11,12). Los que alcanzan pCR tienen un pronóstico favorable, con una tasa de recurrencia local que se acerca al 0 % y una supervivencia a 5 años mayor al 95 %^(13,14). Estos datos hacen plantear una gran interrogante: ¿En ausencia de tumor residual, los pacientes podrían manejarse exitosamente sin cirugía dentro de un protocolo de seguimiento, y de esta forma no exponerlos a la morbi-mortalidad de la cirugía radical de recto y aumentar el porcentaje de preservación de órgano?

A finales de los años 90 en el *MD Anderson* se publicaron los primeros ensayos que planteaban la preservación de órgano en cáncer de recto medio y bajo localmente avanzado; Schell y col., indicaban QT/RT concurrente y los pacientes con respuesta clínica favorable y ganglios negativos le realizaban resección transanal de espesor total, obteniendo resultados oncológicos similares a la terapia quirúrgica estándar⁽¹⁵⁾.

Los primeros estudios prospectivos sobre el manejo no operatorio del cáncer de recto con respuesta clínica completa (cCR) luego de la QT/RT neoadyuvante (Protocolo *watch and wait*) fue desarrollado por Habr-Gama y cols., en Sao Paulo, Brasil, en este estudio se evaluó la respuesta clínica entre las 8-10 semanas luego de la neoadyuvancia, paciente con cCR se siguieron de forma estricta por 10 meses y los que mantenían esta respuesta clínica se les ofrecía esta modalidad de tratamiento, en este primer ensayo publicado en el 2004 la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue de 100 % y 92 % respectivamente con una tasa de recaída local del 3 %⁽¹²⁾. Esta conducta terapéutica actualmente se encuentra en investigación en varios centros de gran importancia a nivel mundial, dos artículos recientemente publicados, el primero de ellos por Maas y col., en Maastricht, Holanda, y el segundo Smith y col., en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* en Nueva York; confirmaron la eficacia del tratamiento no quirúrgico, evaluando la respuesta clínica a través del examen físico, estudio endoscópicos y la resonancia magnética nuclear⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

El objetivo de este estudio es evaluar la factibilidad y los beneficios del tratamiento no quirúrgico del cáncer de recto con cCR posterior a la QT/RT neoadyuvante, evaluando la recurrencia local, supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y tasa de complicaciones comparándolo a su vez con los pacientes operados con pCR.

MÉTODO

Se evaluaron en forma prospectiva los datos de los pacientes con adenocarcinoma de recto medio o bajo, archivados en el sistema de historias médicas de la consulta especializada en oncología

de vías digestivas del Dr. Armando Gil Mendoza del Centro Médico de Caracas en el período de enero de 2006 hasta diciembre de 2015. A todos estos pacientes se les realizó historia clínica completa, colonoscopia, ultrasonido endoscópico, niveles de CEA y TAC de tórax más abdomino-pélvica con doble contraste.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron aquellos con cáncer de recto medio o bajo localmente avanzado, que al ultrasonido endoscópico eran clasificados como T3 o T4N0 (uT3/uT4-N0), tumores ganglios positivos (uN1/N2) o tumores de recto distales uT2 para aumentar la probabilidad de una cirugía preservadora de esfínter, todos estos pacientes recibieron quimio-radioterapia concurrente, la dosis total de RT fue de 5 040 cGy más una fluoropirimidina (capecitabina o 5FU) sola o combinada con oxaliplatino. Los pacientes que presentaron metástasis a distancia fueron excluidos.

En el presente estudio se compararon las características demográficas, características propias de la lesión, tipo de tratamiento, tasa de complicaciones y resultados oncológicos entre el grupo de estudio, constituidos por los pacientes con respuesta clínica completa (cCR) que se planificó para ser manejado de forma no quirúrgico, y el grupo control conformado por los pacientes que se les realizó cirugía radical con respuesta patológica completa (pCR) en la pieza definitiva. Las complicaciones posteriores a procedimientos quirúrgicos se clasificaron según la escala de Clavien-Dindo (Cuadro 1)⁽¹⁹⁾.

Grupo de manejo no quirúrgico

Los pacientes que clasificaron para este grupo fueron los que tenían cCR luego de la quimio-radioterapia concurrente. Estos fueron valorados por primera vez luego de la concurrencia entre las 4 y 8 semanas y la evaluación de la respuesta se llevó a cabo mediante examen digital, colonoscopia, ultrasonido endoscópico, CEA, TAC y biopsia selectiva de cualquier lesión

residual o cicatriz de sospecha; la resonancia magnética y el PET-CT se realizó en algunos pocos pacientes, por tal motivo los datos no serán tomados en cuenta en este ensayo. Luego de ser evaluados los pacientes con las herramientas diagnósticas antes mencionadas, se clasifican con cCR si presentan los siguientes criterios: 1. Sin evidencia de tumor papable o úlcera eritematosa superficial con zona cicatricial al examen digital. 2. Sin evidencia de tumor residual o úlcera eritematosa superficial con zona cicatricial en la colonoscopia y ultrasonido endoscópico. 3. Ausencia de ganglios de sospecha en el ultrasonido endoscópico. 4. Ausencia de tumor residual en estudios de imágenes. 5. Resección transanal de espesor completo negativa para malignidad en los casos de úlcera superficial o zona de fibrosis cicatricial detectada al tacto rectal.

A todos los pacientes se les participó que el manejo no operatorio del cáncer de recto no era la terapia estándar, y que debían permanecer en un seguimiento riguroso por la consulta que consistía en examen físico cada 3 meses por los dos primeros años, luego cada 6 meses hasta el quinto año y posteriormente anual, CEA cada 6 meses, estudio de ultrasonido endoscópico cada 6 meses por el primer año, colonoscopia y TAC abdomino-pélvica a los 6 meses de decidir esta modalidad de tratamiento y luego de forma anual.

Grupo de pacientes con pCR

Como grupo control en este estudio se identificaron y seleccionaron a pacientes con pCR posterior a quimio-radioterapia concurrente seguido por cirugía con escisión mesorrectal total. pCR se define al no identificar células tumorales viables en el análisis histopatológico definitivo de la pieza quirúrgica (ypT0N0). El seguimiento de los pacientes quirúrgicos fue establecido con historia y examen físico cada 3 meses por 2 años, luego cada 6 meses hasta el 5º año, y a partir de este momento evaluación anual; niveles de CEA

en cada consulta y estudio endoscópico más TAC tórax abdomen y pelvis anual.

Análisis estadístico

El objetivo principal del estudio es determinar la tasa de recurrencia local o a distancia, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en el grupo de estudio (cCR) y así compararla con el grupo control (pCR). Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS v.22, así pues, para la comparación de variables categóricas se utilizó el test exacto de Fisher, y para las variables cuantitativas la prueba T para muestras independientes. Se estableció como significancia estadística un valor de $P < 0,05$.

RESULTADOS

Un total de 77 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de recto, fueron registrados en el período de estudio, 59 de estos (76,6 %) tuvieron indicación y recibieron QT/RT concurrente

de forma completa. Once pacientes (18,6 %) tenían una respuesta clínica completa (cCR), y fueron incluidos en el protocolo del manejo no quirúrgico del cáncer de recto. Ocho (72,7 %) de los pacientes son hombres, con un promedio de edad al momento del diagnóstico de 58,6 años. El tiempo medio entre culminar la QT/RT y la primera evaluación fue de 6,2 +/- 2 semanas, y la evaluación completa de la respuesta determinando cCR fue de 11 +/- 3 semanas. La quimioterapia adyuvante se administró en 5 (45,4 %) de los pacientes, 4 recibieron FOLFOX (leucovorina calcium (*Folinic Acid*), fluorouracilo, oxaliplatino) 1 CAPOX (Capecitabina y oxaliplatino). La mediana de seguimiento en este grupo de estudio fue de 52 meses (rango: 91; mínimo: 9-máximo:100).

El grupo control fue conformado por once pacientes (18,6 %) quienes tenían respuesta patológica completa (pCR) luego de recibir QT/RT y resección mesorrectal total, ocho (72 %) de estos pacientes son hombres. Todos estos pacientes tenían hallazgos de sospecha

Cuadro 1. Características de pacientes con cCR en protocolo de manejo no quirúrgico

Paciente	Edad (años)	Sexo	T	N	ST Ano-rectal (cm)	Unión	Procedimiento adyuvante	QT (grados)	Complicación quirúrgico propuesto*	Procedimiento
1	52	M	2	0	I	1	Bx Exéresis transanal	No	Ninguna	RAB
2	83	F	2	1	IIIA	2	Bx Exéresis transanal	CAPOX	Ninguna	RAB
3	43	M	2	0	I	0	Ninguno	No	Ninguna	RAP
4	60	M	2	0	I	0	Bx Exeresis transanal	No	I	RAP
5	63	M	2	1	IIIA	1	Bx Exéresis transanal	FOLFOX	Ninguna	Colo/anal
6	56	M	2	2	IIIB	3	Bx Exéresis transanal	FOLFOX	Ninguna	RAB
7	33	M	3	0	IIA	1	Ninguno	No	Ninguna	Colo/anal
8	79	F	2	1	IIIA	3	Bx Exéresis transanal	FOLFOX	Ninguna	RAB
9	46	M	3	1	IIIB	1	Bx Exéresis transanal	FOLFOX	Ninguna	Colo/anal
10	65	F	2	1	IIIA	0	Bx Exéresis transanal	No	IIIb	RAP
11	65	M	2	0	I	0	Ninguno	No	Ninguna	RAP

RAB: resección anterior baja de recto. RAP: resección abdominoperineal. Coloanal: resección anterior ultra baja de recto con anastomosis colo-anal.

* Procedimiento quirúrgico propuesto: Intervención que se hubiese realizado si no se hubiese seguido las guías de manejo no quirúrgico.

de enfermedad residual al examen físico, colonoscopia o ultrasonido endoscópicos, que hicieron decidir la conducta quirúrgica. El promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 60,8 años, con un tiempo medio entre culminar la QT/RT y la primera evaluación fue de $6,5 \pm 2$ semanas, y de realizar la cirugía fue de 10 ± 1 semanas. La quimioterapia adyuvante se administró en 10 (90,9 %) de los pacientes, 7 recibieron FOLFOX y 3 CAPOX. La mediana de seguimiento en este grupo de estudio fue de 49 meses (rango: 70; mínimo: 7- máximo: 77)

Al comparar las diferentes variables clínicas patológicas del grupo de estudio con cCR y el grupo control con pCR, existen diferencias principalmente en dos: 1. La estadificación clínica inicial, sin significancia estadística ($P 0,635$). 2. La variable de si recibieron QT adyuvante en donde la diferencia tuvo significancia estadística ($P 0,032$), observado que en el grupo de pCR

solo 1 no la recibió y en el de cCR 6 de los 11 pacientes. El resto de las variables analizadas se pueden observar en el Cuadro 3.

Resultados funcionales y a corto plazo

Ocho de once pacientes (72,7 %) del grupo en estudio con cCR presentaban inicialmente lesiones en recto distal a menos de 1 cm de la unión ano-rectal, requiriendo como procedimiento quirúrgico una resección abdominoperineal o una resección anterior ultra-baja con anastomosis colo-anal, procedimientos que conllevan la necesidad de una colostomía permanente o temporal según el caso y comorbilidades importante en la esfera urogenital y trastornos de la continencia fecal respectivamente. Estos procedimientos en el 100 % de los casos se pudieron evitar con el protocolo de manejo no quirúrgico.

En 8 de los pacientes del grupo de estudio en los cuales se realizó resección transanal

Cuadro 2. Características de pacientes con pCR

Paciente	Edad (años)	Sexo	T	N	ST	Anillo Ano-rectal (cm)	QT adyuvante	Intervención	Colostomía	Complicación	Grado
1	54	M	2	1	IIIA	0	FOLFOX	RAP	Definitiva	Ninguna	-
2	53	M	2	0	I	4	CAPOX	RAB	Temporal	dehiscencia de anastomosis	IIIB
3	64	M	3	1	IIIB	< 0.5	FOLFOX	Colo-anal	Temporal	Ninguna	-
4	66	M	2	0	I	4	No	RAB	Temporal	Ninguna	-
5	74	M	3	1	IIIB	2	FOLFOX	RAB	Temporal	Íleo metabólico	II
6	63	M	2	1	IIIA	4	CAPOX	RAB	Temporal	Ninguna	-
7	66	F	4	2	IIIC	< 0.5	CAPOX	RAP	Definitiva	Ninguna	-
8	49	F	3	2	IIIB	< 0.5	FOLFOX	RAP	Definitiva	Ninguna	-
9	74	M	2	1	IIIA	2	FOLFOX	RAB	Temporal	Ninguna	-
10	63	F	2	1	IIIA	3	FOLFOX	RAB	Temporal	Infección del Sitio operatorio	I
11	44	M	4	1	IIIC	< 1	FOLFOX	RAP	Definitiva	Ninguna	-

RAB: resección anterior baja de recto. RAP: resección abdominoperineal. Colo/anal: resección anterior ultra baja de recto con anastomosis colo/anal.

Cuadro 3. Características clínico-patológicas de los pacientes en el grupo de cCR comparados con el grupo de pCR

	Grupo cCR	Grupo pCR	P Valor
Pacientes (n)	11	11	
Edad (media, años)	58,64	60,91	0,677
Sexo			
Masculino	8 (50 %)	8 (50 %)	1,000
Femenino	3 (50 %)	3 (50 %)	
Estadio TNM			
I	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	0,635
II-III	7 (43,8 %)	9 (56,3 %)	
Quimioterapia adyuvante			
Si	5 (33,3 %)	10 (66,7 %)	0,032
No	6 (85,7 %)	1 (14,3 %)	
Complicaciones			
Si	2 (40 %)	3 (60 %)	0,550
No	8 (50 %)	8 (50 %)	
Promedio de distancia en centímetros desde margen anal (DE)	1,09 (\pm 1,13)	1,89 (\pm 1,63)	0,197

cCR: Respuesta clínica completa; pCR: Respuesta patológica completa; DE: Desviación estándar. En negrita se representan valores con significancia estadística

de espesor completo en pabellón, de úlceras superficiales o zonas de fibrosis en el área donde inicialmente se encontraba la lesión tumoral, en todos los reportes de anatomía patológica no se observaron células malignas, solo 2 (18,1 %) de estos casos presentaron complicaciones, en el primer caso grado I relacionado con dolor posoperatorio que se manejó en forma ambulatoria, y en el segundo caso, una fístula recto vaginal que requirió colostomía temporal.

En el grupo control de los pacientes con pCR, en 3 de ellos (27,2 %) se reportaron complicaciones, uno de los casos correspondió a un paciente que fue tratado inicialmente en otro centro que presentó una dehiscencia de anastomosis que ameritó re-intervención quirúrgica, las otras dos complicaciones fueron menores, sin embargo, una de ellas ameritó hospitalización para recibir tratamiento médico.

Resultados a largo plazo

En los pacientes del grupo de estudio con cCR luego de una mediana de seguimiento de 52 meses, no se reportó ninguna recaída locorregional ni a distancia y una supervivencia global del 100 %. En el grupo control con pCR luego de una mediana de seguimiento de 49 meses no se describieron recaídas locorregional ni a distancia, se reportó un solo fallecido por causa accidental en un accidente automovilístico, sin embargo, la supervivencia por causa específica es del 100 %.

DISCUSIÓN

La historia de la oncología es interesante y compleja, iniciándose con una visión locorregional de la enfermedad en donde las cirugías radicales y ultra-radicales tenían el papel protagónico; posteriormente al sumarse nuevas modalidades de tratamiento como la radioterapia y quimioterapia, la terapéutica del cáncer evolucionó a una visión sistémica, en donde se integraban todas estas nuevas terapias realizando cirugías más conservadoras. El tratamiento preservador de órgano para algunos tipos de cáncer ubicados en zonas de vital importancia (cabeza y cuello, ano) se ha logrado establecer como conducta de primera elección debido al tratamiento multidisciplinario; el manejo no quirúrgico del cáncer de recto con cCR posterior a tratamiento neoadyuvante se está posicionando cada vez más como una alternativa preservadora, observando resultados oncológicos similares a la terapia quirúrgica actual, sin la morbimortalidad propia de estos procedimientos.

En nuestra revisión se registraron cincuenta y nueve pacientes (59), de estos once pacientes (18,6 %) tenían respuesta clínica completa (cCR) y once pacientes (18,6 %) conformaban el grupo de respuesta patológica completa (pCR), en conjunto representan un 37,2 % de

pacientes que responde en forma completa a la terapia neoadyuvante, datos que están por encima del promedio reportado en la literatura internacional ^(11,12). Entonces con nuestros datos podemos observar que si decidiéramos operar a todos los pacientes independientemente la respuesta, un tercio de ellos presentarían respuesta patológica completa y el 18,6 % con cCR se hubiesen realizado un procedimiento quirúrgico innecesario. Este es el conflicto ético que en la actualidad se nos presenta, pacientes tratados con QT/RT neoadyuvante mas cirugía radical en donde la biopsia no reporta ningún tipo de lesión neoplásica, entonces confrontamos como clínicos dos sentimientos: el primero de satisfacción, porque tenemos un paciente con excelente pronóstico y una supervivencia global a 5 años mayor del 90 %; y por otra parte existe un sentimiento de frustración porque probablemente hemos realizado una cirugía mayor con todos los riesgos que ello implica, teniendo la duda que si este procedimiento fue realmente necesario ^(19,22).

Al revisar los Cuadros 1, 2 y 3 de nuestro estudio observamos dos diferencias al momento de comparar ambos grupos: la primera es que los pacientes del grupo de cCR tienen enfermedad menos avanzada, en este grupo el 54,5 % son estadio III, ninguno de ellos estadio IIIC y 36,3 % estadio I (uT2,uN0) con lesiones distales sobre la unión ano-rectal, obteniéndose en el grupo con pCR el 81 % de los pacientes son estadio III y de estos 18 % estadio IIIC, sin embargo, en el análisis estadístico la diferencia no fue significativa (P 0,635). La segunda está constituida por el porcentaje de pacientes que recibió QT adyuvante, 45,5 % en el grupo de cCR y 91 % en los pacientes con pCR, esta si mostrando significancia estadística (P 0,032). Aunque estas diferencias son claras, el porcentaje de recurrencia local y a distancia del 0 % y la supervivencia por causa específica de 100 % no lo reflejan por el período de seguimiento de casi 5 años, sin embargo, es lógico pensar

que en el grupo de pacientes cCR al estar constituido por pacientes con menor volumen tumoral, la evaluación de la respuesta clínica a la neoadyuvancia fue menos compleja al existir menor cantidad de fibrosis postratamiento, hecho que también explicaría omitir la QT adyuvante en casi la mitad de los pacientes ya que estarían constituido por pacientes estadio I y IIA.

Como resultado a corto plazo en el grupo de estudios con cCR se evitó en el 100 % de los casos un procedimiento quirúrgico mayor y la realización de colostomía en el 90,9 %, sin embargo, en 8 de los pacientes (72,7 %) se realizó resección transanal, procedimiento con mucha menor tasa de complicaciones cuando la comparamos con la cirugía radical, y en nuestra revisión solo hubo una complicación menor grado I y otra IIIB que ameritó realización de una colostomía temporal. En el grupo de pacientes con pCR en todos los casos ameritó la realización de colostomía, 4 de ellos (36 %) fueron colostomías definitivas porque la cirugía realizada fue la resección abdominoperineal; se presentaron complicaciones en 3 casos (27,2 %), ameritando en 1 de ellos re-intervención quirúrgica y hospitalización prolongada.

Los resultados oncológicos que registramos en nuestros estudios establecen que el manejo no quirúrgico del cáncer de recto con cCR posterior a la terapia neoadyuvante es equivalente al grupo control de pacientes donde se realizó la cirugía radical con pCR, observando una supervivencia por causa específica del 100 % con 0 % de recurrencia luego de una mediana de seguimiento de 52 meses para el grupo de cCR y 49 meses para pCR. El punto clave para obtener resultado equivalente es establecer criterios de evaluación de respuesta al tratamiento rigurosos y con estudios de alta calidad, algunos autores lo denominan como el “talón de Aquiles” del manejo

no quirúrgico del cáncer de recto, sin embargo, la integración de modalidades diagnósticas como colonoscopia, RMN, ultrasonido endoscópico y PET-CT sumado a la evaluación crítica del clínico han registrado buenos resultados en algunos ensayos ^(16,17,23). En nuestro estudio se establecieron criterios de evaluación firmes, que se llevaron a cabo en todos los pacientes, contribuyendo esto a los excelentes resultados obtenidos.

Este estudio representa la primera experiencia venezolana en el manejo no quirúrgico del cáncer de recto, diseñando un estudio caso control con un seguimiento de casi 5 años, y aunque el grupo de pacientes pareciera pequeño, constituye una muestra representativa al tratarse esta modalidad de tratamiento una conducta innovadora. A nivel mundial y en diferentes centros oncológicos de importancia, se han realizado diversos ensayos clínicos tipo caso control y series de casos que estudian esta modalidad de terapéutica, sin embargo, esta conducta no ha sido recomendada por las grandes reuniones de consenso y grupos de estudio en espera de ensayos aleatorizados ⁽²¹⁾.

Podemos concluir que el manejo no quirúrgico del cáncer de recto con cCR posterior a terapia neoadyuvante tiene resultados oncológicos similares al grupo de pacientes que se le realizó cirugía radical luego de la terapia y que alcanzaron pCR, con un porcentaje de complicaciones inferior y con una tasa de preservación de órgano del 100 %. Sin embargo, recomendamos que esta modalidad de tratamiento solo sea implementada en centros especializados, con un seguimiento estricto y colocando siempre como objetivo principal los resultados oncológicos. Los autores anexan un algoritmo para el manejo sistematizado y preciso de pacientes con sospecha de cCR (Figura 1).

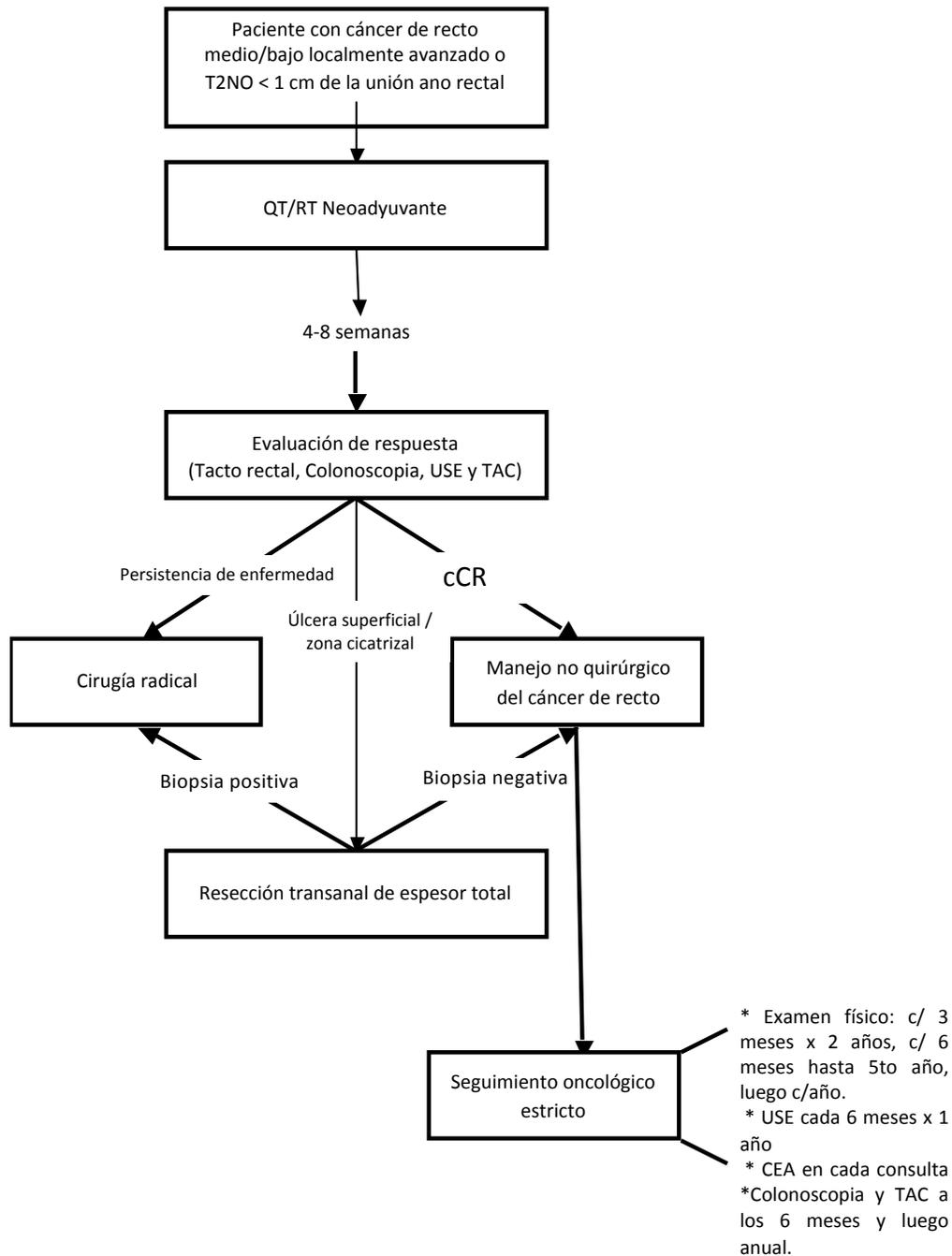


Figura 1. Algoritmo para el manejo no quirúrgico del cáncer de recto pos QT/RT neoadyuvante.

REFERENCIAS

1. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2012. Atlanta GACS, 2012. Disponible en: URL: <http://bit.ly/2cWW8OY>.
2. Anuario de Mortalidad MPPS. 2012. Disponible en: URL: www.mpps.gob.ve
3. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS,

- Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1991;324(11):709-715.
4. [No author's list]. Prolongation of disease free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group *N Engl J Med.* 1985;312:1465-1472.
 5. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: Results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80(1):21-29.
 6. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet.* 1986;1(8496):1479-1482.
 7. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet.* 1993;341(8843):457-460.
 8. [No author's list]. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med.* 1997;336(14):980-987.
 9. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(9):638-646.
 10. Denost Q, Laurent C, Capdepon M, Zerbib F, Rullier E. Risk Factor for fecal incontinence after inter sphincter resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2011;54(8):963-968.
 11. Mass M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, et al. Long Term outcome in patients with a pathological complete response after chemo-radiation for rectal cancer: Pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2010;11(9):835-844.
 12. Habr-Gama A, Perez RO, Procushim I, Campos FG, Nadalin W, Kiss D, et al. Patterns of failure and survival for non-operative treatment of stage C0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemo-radiation therapy. *J Gastrointest Surg.* 2006;10(10):1319-1328.
 13. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcome following pathological complete response to neoadjuvant chemo-radiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg.* 2012;99(7):918-928.
 14. Stipa F, Chessin DB, Shia J, Paty PB, Weiser M, Temple LK, et al. A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined-modality therapy results in improved oncological outcome compared with those who achieve no down staging on the basis of preoperative endo-rectal ultrasonography. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(8):1047-1053.
 15. Kim CJ, Yeatman TJ, Coppola D, Trotti A, Williams B, Barthel JS, et al. Local excision of T2 and T3 rectal cancers after down staging chemo-radiation. *Ann Surg.* 2001;234(3):352-359.
 16. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, et al. Wait and see policy for clinical complete responders after chemo-radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(35):4633-4640.
 17. Smith J, Ruby J, Goodman K, Saltz L, Guillen J, Weiser M, et al. Non-operative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy. *Ann Surg.* 2012(6);256:965-972.
 18. Habr-Gama A, Oliva Perez R, Lynn P, Scanavini A, Gama-Rodrigues J. Nonoperative management of distal rectal cancer after chemo-radiation: Experience with the "watch & wait" protocol, rectal cancer: A multidisciplinary approach to management. Disponible en: URL: <http://bit.ly/2ejGYzC>
 19. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6 336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-213.
 20. Quah HM, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Saltz LB, et al. Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemo-radiation. *Cancer.* 2008;113(1):57-64.
 21. Weiser MR, Beets-Tan R, Beets G. Management of complete response after chemo-radiation in rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014;23(1):113-125.
 22. Glynne-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the wait and see approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemo-radiation. *Br J Surg* 2012;99(7):897-909.
 23. Ortholan C, Romestaing P, Chapet O, Gerard JP. Correlation in rectal cancer between clinical tumor responses after neoadjuvant radiotherapy and sphincter or organ preservation: 10 years results of the Lyon R 96-02 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(2):e165-171.