

Revista Argentina de **COLOPROCTOLOGÍA**

Publicación oficial de la
Sociedad Argentina de Coloproctología

Relato Anual 2021
Neoadyuvancia en el cáncer de recto



REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

REVISTA ARGENTINA DE COLOPROCTOLOGÍA

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

La Revista Argentina de Coloproctología, órgano oficial de la Sociedad Argentina de Coloproctología se publica cuatrimestralmente en un volumen anual. Se considerarán para su publicación trabajos clínicos, experimentales o de revisión, que estén relacionados con el campo de la Coloproctología y que a juicio del Comité de Redacción tengan interés para la Revista. Su reproducción total o parcial, una vez publicado, solo será posible previa autorización del Comité de Redacción. Las opiniones vertidas en los mismos son de entera responsabilidad de los autores. La reproducción de cualquier artículo, tabla o figura debe contar con la autorización escrita de la publicación o el autor que posee el copyright.

Tipos de artículos:

- **Artículo original.** Descripción de investigaciones clínicas, experimentales o técnicas que contribuyan a ampliar el conocimiento sobre un tema relacionado a la Coloproctología.
El Resumen tanto en español como en inglés deberá tener menos de 300 palabras y tener la siguiente estructura: Introducción/Background, Objetivo/Aim, Diseño/Design, Material y Métodos/Method, Resultados/Results, Conclusiones/Conclusions.
Los artículos deberán seguir el formato de Introducción, Objetivo, Diseño, Material y Métodos, Resultados, Discusión, Conclusiones, Referencias bibliográficas, Tablas, figuras y gráficos.
La extensión máxima del texto (excluyendo resúmenes y bibliografía) será de 3.500 palabras y se admitirán hasta 6 figuras o tablas. Tras el resumen se incluirán entre 3 y 5 palabras claves. El número de referencias bibliográficas será menor a 30 y deberá estar ordenada según aparición en el texto. El número máximo de autores será de 6 por institución. En caso de manuscritos con más de 6 autores, se deberá justificar la razón en la carta de presentación al Comité Editorial.
- **Editoriales/Cartas al lector/Opinión de expertos.** Salvo excepciones, su redacción se hará por encargo del Comité Editorial sobre un tema de actualidad, que se refiera o no a un artículo que se publique en el mismo número de la Revista de la SACP. Habitualmente tendrá una extensión de 800-1000 palabras con un máximo de 15 citas bibliográficas. Hasta un máximo de 2 autores.
- **Reporte de casos.** Descripción de una presentación o evolución clínica poco frecuente. Una breve introducción debería presentar el tema y el propósito del trabajo. En general, no es necesario usar secciones separadas en resultados, discusión, conclusiones o resumen. No debería exceder de 1000 palabras, con 2 ilustraciones y hasta 5 referencias bibliográficas. El número máximo de autores es 4.
- **Guías clínicas.** Manuscrito que se basa en la actualización de determinada patología. La longitud y características serán definidos por el Comité Editorial.
- **Notas técnicas.** Este tipo de manuscrito puede describir una nueva técnica quirúrgica o bien modificaciones originales o nuevas indicaciones de una técnica ya conocida. Subdividir las en: Introducción, Método (indicaciones y descripción detallada del procedimiento), Discusión (comparación con otros métodos, ventajas y desventajas, dificultades y complicaciones y estudios publicados que sean el antecedente de la técnica propuesta). En la sección Método cabe mencionar el número de pacientes en los que se ha realizado la técnica. El número de palabras del texto (excluyendo resumen y bibliografía) no deberá superar las 1.500. El número máximo de autores es 5. Es muy conveniente que el artículo esté ilustrado con imágenes de calidad, esquemas, dibujos o fotografías originales que detallen los aspectos técnicos. Hasta 10 referencias bibliográficas.
- **Casos clínicos en imágenes.** Comunicación de un caso clínico mediante imágenes relevantes (macroscopía, microscopía, estudios por imágenes). Luego hacer un breve relato del caso clínico (datos de relevancia) y unas breves conclusiones al respecto del caso (Caso clínico, Conclusiones). No debería exceder de 1500 palabras y hasta 5 referencias bibliográficas. El número máximo de autores será de 4.
- **Cartas al editor.** Serán referidas a los artículos publicados en la Revista y debe contener ideas interesantes y comentarios que siempre estén apoyados por datos y referencias bibliográficas. Siempre que sea posible, se publicará simultáneamente la carta con la respuesta de los autores del artículo comentado. El máximo de referencias bibliográficas será de 5. La extensión máxima será de 450 palabras. El número máximo de autores será de 4.
- **Revisiones sistemáticas.** La extensión máxima del texto será de 3.500 palabras. El resumen será no estructurado, en español e inglés, con una extensión no superior a las 150 palabras.
- **Videos.** Serán acompañados de un resumen explicativo, que será dividido en: 1) introducción 2) descripción 3) conclusiones. La extensión máxima será de 450 palabras. Todos los videos deben acompañarse de narración en español. La duración máxima es de 8 minutos y deben ser enviados en formatos .MOV o .AVI.
- **Monografías.** Se incluirán los trabajos destacados del curso anual SACP.
- **Resúmenes seleccionados.** Se seleccionarán resúmenes publicados en el Congreso anual de Cirugía y Jornadas SACP.

Para consultar el reglamento completo: www.revistasacp.com

Recuerde que los trabajos deben ser enviados **únicamente en forma online** a través de nuestro sitio web.

Editores Responsables SACP

Sociedad Argentina de Coloproctología

Av. Córdoba 937 - Piso 3° - Of. 3 y 4, Buenos Aires | Argentina

REVISTA ARGENTINA DE COLOPROCTOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Argentina de Coloproctología
Revista Indizada en la base de datos LILACS, Brasil
Revista Indizada en Latindex



COMISIÓN DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE COLOPROCTOLOGÍA 2020-2022

Presidente	Luis Zanoni
Vicepresidente	Fernando Serra
Secretario General	Marcelo Colinas
Tesorero	Pablo Farina
Secretario de Actas	Alejandro Canelas
Vocal titular 1°	Karina Collia Ávila
Vocal titular 2°	Romina Bianchi
Vocal titular 3°	Guillermo Tinghitella
Vocal suplente 1°	Ignacio Pitaco
Vocal suplente 2°	Ricardo Mentz
Vocal suplente 3°	Federico Carballo

La Revista Argentina de Coloproctología es publicada por la Sociedad Argentina de Coloproctología, Asociación Civil, Av. Córdoba 937 Piso 3°, oficinas 3 y 4, (C1054AAI) CABA, Argentina, +54 11 4322 9695. La suscripción para los miembros de la Sociedad Argentina de Coloproctología está incluida en la cuota societaria. Los trabajos científicos a presentar deben estar adaptados al Reglamento de Publicaciones. Las opiniones expresadas por los autores y anunciantes son a título personal y no representan necesariamente las de la Sociedad Argentina de Coloproctología o la de su revista. Registro de propiedad intelectual N° 64317. ISSN 2683-7846

Para más información dirigirse a www.sacp.org.ar

REVISTA ARGENTINA DE COLOPROCTOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Argentina de Coloproctología

Revista Indizada en la base de datos LILACS, Brasil

Revista Indizada en Latindex, UNAM, México

DIRECTOR

Hugo Amarillo

Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán, Tucumán, Argentina

EDITOR

Mariano Laporte

Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina

COMITÉ EDITORIAL

Romina Bianchi

Hospital Penna, Buenos Aires, Argentina

Juan Pablo Campana

Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

Sebastián Guckenheimer

Hospital Pirovano, Buenos Aires, Argentina

Rubén Miravalle

*Centro Privado De Coloproctología,
Buenos Aires, Argentina*

Marcelo Pollastris

Hospital Privado De Rosario, Santa Fe, Argentina

Joaquín Tognelli

Sanatorio Sagrado Corazón, Buenos Aires, Argentina

CONSEJO ASESOR

Carlos Miguel Lumi

Centro Privado de Coloproctología, Buenos Aires, Argentina

Rita Pastore

Hospital Fernández, Buenos Aires, Argentina

Juan Carlos Patron Uriburu

Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina

Gustavo Rossi

Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

Nicolás Rotholtz

Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina

Maximiliano Bun

Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina

Federico Carballo

Hospital Pirovano, Buenos Aires, Argentina

Ricardo Mentz

Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

José Piatti

Unidad Digestiva Baistrocchi, Córdoba, Argentina

Hernan Ruiz

Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina

Florencia Ventura

Hospital Durand, Buenos Aires, Argentina

COMITÉ CIENTÍFICO

José Devesa Mugica

Hospital Ruber Internacional. Madrid, España

Alessio Pigazzi

Universidad de California Irvine. California, EEUU

Rodrigo Oliva Pérez

Universidad de San Pablo. San Pablo, Brasil

Fernando de la Portilla

Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

Steven Wexner

Cleveland Clinic. Florida, EEUU

Andrew Zbar

Chaim Sheba Medical Center Ramat Gan. Tel Aviv, Israel

El objetivo de la Revista de la Sociedad Argentina de Coloproctología es facilitar un ámbito de discusión académica, opinión, intercambio y comunicación entre sus miembros y otras sociedades científicas nacionales e internacionales, priorizando la divulgación científica y publicación de datos e información de la patología colorrectal.

Revisión: Laura Mizzau y Juana Ramella

Diseño y diagramación: Visión Producciones: Sergio Epelbaum, Nehuén Hidalgo, y Soledad Palacio

www.visionproducciones.com.ar - info@visionproducciones.com.ar



Relato oficial:

Neoadyuvancia en el cáncer de recto

**45° Congreso Argentino de Coloproctología
Buenos Aires – Argentina
Noviembre 2021**

Autor: Fabio O. Leiro
Médico, Universidad de Buenos Aires

Colaboradora: Romina Bianchi
Médica, Universidad Nacional de La Plata

PREFACIO

*“Lo único constante es el cambio”
Heráclito*

Cuando se me propuso el desafío de abordar el tema Neoadyuvancia en el cáncer de recto, en calidad de Relator Oficial del 45° Congreso Argentino de Coloproctología, se me plantearon múltiples opciones acerca de la mejor manera de abordarlo.

El cáncer de recto ha sido el tema de mayor interés en mi carrera, y hubo dos circunstancias que marcaron esta dedicación y le dieron a ella un enfoque especial. En primer lugar, la oportunidad de haber sido becado por el gobierno de Japón para pasar tres meses en el National Cancer Center Hospital de Tokio en 2003. Allí pude establecer un vínculo con el Sensei Yoshihiro Moriya, y admirar su técnica quirúrgica única para el tratamiento de estos tumores. Y, más adelante, a mi regreso, la posibilidad de trabajar con el Dr. Enrique Roca y su equipo de oncología clínica, con quienes constituimos junto a la Dra. Adriana Diéguez y el Dr. Martín Eleta el primer comité interdisciplinario del país, dedicado exclusivamente a la discusión de todas las instancias decisivas en el manejo del cáncer de recto: desde su diagnóstico y estadificación, la indicación de terapias neoadyuvantes, su reestadificación posterior, la decisión de operar e incluso el debate del mejor abordaje quirúrgico, el manejo de la enfermedad metastásica, la adyuvancia y el seguimiento. Es así que el primer impulso fue convocar a todos los especialistas con quienes tuve y tengo el placer de interactuar: gastroenterólogos, oncólogos clínicos, radioterapeutas, especialistas en imágenes, cirujanos hepatobiliares, patólogos, paliatólogos, el equipo de psicoprofilaxis. Sin embargo, hubo otras razones que me inclinaron a buscar una alternativa diferente.

- En primer lugar, la definición de la palabra relato: “cuento o narración de carácter literario, generalmente breve”. También se lo define como un género narrativo compuesto por obras literarias que cuentan historias, de manera breve y compacta, en la que se da fuerza a los detalles y sucesos más importantes. Por lo tanto, no es la idea de este trabajo agotar el tema, sino ofrecer, al juicio de su autor, la información más práctica a la hora de tomar decisiones.
- En segundo lugar, si se realiza una búsqueda en Pubmed Central, con las palabras “neoadjuvant”, “rectal”, y “cancer”, el sistema devuelve más de 13.000 citas, y este número será seguramente mayor cada día que transcurra a partir de hoy.
- En tercer lugar, el público al que está dirigido el Congreso Argentino de Coloproctología, es fundamental y casi exclusivamente el conjunto de los cirujanos colorrectales argentinos, aunque también de otros países de habla hispana.

Por todo lo anterior, he considerado que, si bien convocar a formar parte de este relato a tantos especialistas podría sin dudas tener el efecto positivo de engrosar el trabajo y agregarle mucha información, podría también tener un efecto negativo. Tantas miradas podrían llevar a perder el objetivo de hacer un repaso de utilidad a los cirujanos que quieran tener una visión breve y práctica de un par. Es decir, de un cirujano colorrectal que solo se diferencia por haber tenido la fortuna de nutrirse de todas esas miradas y enfoques diversos, pero que en definitiva es alguien que vive el problema desde el mismo lugar que los eventuales oyentes y lectores que tengan el interés y la oportunidad de asomarse a este relato. En resumen, este es un trabajo realizado por cirujanos y para cirujanos.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a las autoridades de la Sociedad Argentina de Coloproctología que me han conferido el honor de abordar este Relato, acerca de un tema de indudable actualidad y máximo interés para nuestra especialidad. Sin lugar a dudas, esta designación constituye una de las mayores responsabilidades que me ha tocado asumir en mi carrera académica y también el mayor reconocimiento que un cirujano puede recibir. Pero, si algo tengo claro, es que este logro no es personal, sino que es compartido con muchas personas que me han formado, enriquecido y ayudado a lo largo de toda la vida.

Agradezco a mis padres que me formaron, que forjaron mi personalidad y me dieron el acceso a una educación que me abrió puertas. A todos mis maestros, entre los cuales recuerdo especialmente a Claudio Barredo y Jorge Covaro, quienes desde mis comienzos en el Hospital J. M. Penna me permitieron desarrollar mis proyectos y compartieron la tarea con tolerancia. A todos los médicos de planta y residentes con quienes compartí tantos años de mi práctica hospitalaria y extrahospitalaria. A Romina Bianchi, con quien hemos constituido un verdadero equipo de trabajo que resignificó mi carrera, quien me insistió para afrontar este desafío, y me apoyó incondicionalmente. Este relato también le pertenece. A los colegas con los que no compartí el trabajo, pero si intercambié ideas y me enriquecieron con su propia experiencia y sus diversos enfoques. Al sensei Yoshihiro Moriya y el equipo de cirugía colorrectal del National Cancer Center Hospital de Tokyo, quienes, en 2003, me transmitieron definitivamente el interés por el cáncer de recto. A Enrique Roca, Adriana Diéguez, Martín Eleta y todos los colegas que integramos el Co-Recto, con una mención especial al Dr. Guillermo Méndez. A todos los especialistas que han investigado y publicado con relación a este tema. A los pacientes, razón de ser de nuestra profesión. A mi familia, Marta, Dolores, Pilar y Josefina, que durante tantos años debieron soportar mis ausencias con amor y generosidad, y sin reclamos.

GLOSARIO

Glosario

- **Quimioterapia (QT):** Tratamiento basado en medicamentos administrados por vía oral o parenteral con el fin de curar o prolongar la sobrevida ante un cáncer.
- **Radioterapia (RT):** Tratamiento basado en altas dosis de radiación para destruir células cancerosas y reducir tumores.
- **Quimiorradioterapia (QRT):** Asociación de drogas quimioterápicas a la RT con el propósito de aumentar la sensibilidad de los tejidos al tratamiento radiante.
- **Adyuvancia:** Tratamiento asociado a la cirugía, efectuado luego de ella, con el fin de mejorar los resultados eliminando las células tumorales que puedan quedar.
- **Quimioterapia adyuvante:** Tratamiento adyuvante basado en medicamentos administrados por vía oral o parenteral.
- **Radioterapia adyuvante:** Tratamiento adyuvante basado en altas dosis de radiación.
- **Neoadyuvancia:** Tratamiento asociado a la cirugía con el fin de mejorar sus resultados, pero indicado en forma previa a la intervención quirúrgica.
- **Quimioterapia concurrente (radiosensibilizante):** Tratamiento neoadyuvante basado en medicamentos administrados por vía oral o parenteral en forma conjunta a la RT de curso largo.
- **Quimioterapia de inducción:** Tratamiento neoadyuvante basado en medicamentos administrados por vía oral o parenteral en forma previa a la RT, en cualquiera de sus esquemas (QRT de curso largo o RT de curso corto).
- **Quimioterapia de consolidación:** Tratamiento neoadyuvante basado en medicamentos administrados por vía oral o parenteral luego de la RT, en cualquiera de sus esquemas (QRT de curso largo o RT de curso corto).
- **Downsizing:** disminución del tamaño del tumor, lo cual no significa cambio en el factor T.
- **Downshifting:** disminución en el factor T o N, sin cambio en el estadio
- **Downstaging:** disminución en el estadio
- **Respuesta clínica completa:** ausencia de evidencia clínica o imagenológica de tejido tumoral luego de la neoadyuvancia.
- **Respuesta patológica completa:** Ausencia de células tumorales en el estudio patológico del espécimen quirúrgico luego de neoadyuvancia.
- **CAPOX:** Capecitabina + oxaliplatino
- **FOLFIRINOX:** 5FU + irinotecan + oxaliplatino
- **FOLFIRI:** 5FU + irinotecan
- **TNO:** tratamiento no operatorio
- **W&W:** observar y esperar (Watch and Wait)
- **TNT:** terapia neoadyuvante total
- **GL:** ganglios laterales
- **LLP:** linfadenectomía lateral pelviana
- **EID:** equipo interdisciplinario
- **RCC:** respuesta clínica completa
- **RPC:** respuesta patológica completa
- **AAP:** amputación abdomino-perineal
- **ETM:** escisión total del mesorrecto
- **SLE:** sobrevida libre de enfermedad
- **SG:** sobrevida global
- **R1:** resección quirúrgica con margen histológico comprometido
- **R0:** resección quirúrgica sin residuo tumoral
- **R2:** resección quirúrgica con margen comprometido macroscópicamente
- **EORTC:** European Organisation for Research and Treatment of Cancer
- **NSABP:** National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
- **MSKCC:** Memorial Sloan Kettering Cancer Center
- **ESMO:** European Society of Medical Oncology
- **NCCN:** National Cancer Center Network
- **ASCRS:** American Society of Colorectal Surgeons
- **ACPGBI:** Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland
- **5FU:** 5 fluorouracilo
- **LV:** leucovorina
- **TC:** tomografía computada
- **EER:** ecografía endorrectal
- **RLT:** resección local transanal
- **TEM:** microcirugía endoscópica transanal (Transanal Endoscopic Microsurgery)
- **taTME:** escisión total del mesorrecto transanal (Transanal Total Mesorectal Excision)
- **TAMIS:** cirugía transanal miniinvasiva (TransAnal MiniInvasive Surgery)
- **EMVI:** invasión vascular extra mura I, (Extra Mural Vascular Invasión)
- **c:** estadificación clínica
- **y:** estadificación post neoadyuvancia
- **p:** estadificación patológica
- **mr:** estadificación por resonancia magnética

Abreviaturas

- T: Radioterapia
- QT: Quimioterapia
- QRT: Quimio-radioterapia
- FOLFOX: 5FU + oxaliplatino

REVISTA ARGENTINA DE COLOPROCTOLOGÍA

ÍNDICE

RELATO OFICIAL 2021: Neoadyuvancia en el cáncer de recto

Relator: Fabio O. Leiro - Romina Bianchi

- 4 **CAPÍTULO 1**
Introducción
- 7 **CAPÍTULO 2**
Contexto histórico
- 10 **CAPÍTULO 3**
Racionalidad de la neoadyuvancia
- 13 **CAPÍTULO 4**
Métodos de tratamiento utilizados en neoadyuvancia
- 15 **CAPÍTULO 5**
Esquemas de tratamiento
- 18 **CAPÍTULO 6**
Terapia neoadyuvante total (TNT)
- 23 **CAPÍTULO 7**
Neoadyuvancia con QT (SIN RT)
- 24 **CAPÍTULO 8**
Importancia del EID
- 26 **CAPÍTULO 9**
Indicaciones de neoadyuvancia
- 35 **CAPÍTULO 10**
Efectos patológicos de la neoadyuvancia
- 37 **CAPÍTULO 11**
Evaluación de la respuesta a la neoadyuvancia
- 41 **CAPÍTULO 12**
Complicaciones de la neoadyuvancia
- 43 **CAPÍTULO 13**
Conducta postneoadyuvancia
- 51 **CAPÍTULO 14**
Pronóstico luego de la neoadyuvancia
- 52 **CAPÍTULO 15**
Quimioterapia adyuvante postneoadyuvancia
- 55 **CAPÍTULO 16**
Neoadyuvancia en estadios IV
- 56 **CAPÍTULO 17**
Preservación de la fertilidad
- 58 **CAPÍTULO 18**
Encuesta
- 61 **CAPÍTULO 19**
Experiencia de nuestro grupo
- 63 **CAPÍTULO 20**
Conclusiones
- 65 **COMENTARIO FINAL**
- 66 **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

CAPÍTULO 1

Introducción

De acuerdo a estadísticas de EEUU, se diagnostican cada año más de 43.000 nuevos cánceres de recto solo en ese país.²⁰⁴ Si bien el cáncer de recto comparte muchas características con el cáncer de colon, su ubicación en el interior de la pelvis ósea, le otorga características muy especiales, ya que hace más dificultosa su exéresis con márgenes libres. Pero también se diferencia en el doble drenaje linfático, especialmente en el recto bajo, con una diseminación directa hacia la circulación sistémica, a través de las cadenas ilíacas internas, la que se agrega a la circulación portal. Más aún, al estar el recto rodeado de estructuras nerviosas que juegan un papel importante en las funciones esfinteriana, urinaria y sexual, el tratamiento de sus tumores implica un especial desafío. En particular, cuando no se siguen los recaudos necesarios para la preservación de los nervios pelvianos, el tratamiento quirúrgico de los tumores del recto puede generar trastornos funcionales de todas las esferas mencionadas.

Todas estas diferencias han provocado regulares resultados a través del tratamiento quirúrgico, lo cual motivó el interés en asociarlo a quimioterapia y radioterapia. Por otro lado, específicamente en los tumores del recto bajo, se agrega a las dificultades anteriores la necesidad de recurrir a una ostomía, para lo cual juegan un rol las resecciones locales en los tumores más tempranos y el manejo multimodal en los avanzados.

Afortunadamente, el tratamiento del cáncer de recto ha tenido una indudable evolución en los últimos años, con una notable reducción en la incidencia de recurrencias locales. Este cambio se atribuye tanto al refinamiento de las técnicas quirúrgicas como a la mejora en los métodos de estadificación y la introducción de tratamientos adyuvantes y neoadyuvantes (preoperatorios), en los que la radioterapia (RT) y la quimioterapia (QT) se combinan de acuerdo a diferentes protocolos.

Para tener una idea de la complejidad que ha adquirido el tratamiento del cáncer de recto, basta con enumerar las variantes en las que es posible combinar algunas o todas estas modalidades terapéuticas, considerando que la QT y la RT pueden aplicarse por separado y en forma simultánea o concurrente denominada quimiorradioterapia (QRT):

- Cirugía
- Cirugía – RT
- Cirugía – QRT
- Cirugía – RT – QT

- Cirugía – QRT – QT
- RT – Cirugía
- RT – Cirugía – QT
- RT – QT – Cirugía
- QRT – Cirugía
- QRT – Cirugía – QT
- QRT – QT – Cirugía
- QT – QRT – Cirugía
- QT – RT – Cirugía
- QT – QRT – QT – Cirugía
- QT – Cirugía
- QT – Cirugía – QT
- QRT
- QRT – QT
- RT – QT
- QT – QRT
- QT – RT

Sin embargo, la complejidad no termina aquí, ya que debe tenerse en cuenta que existen variantes para cada una de estas formas de tratamiento.

La cirugía, por ejemplo, puede tomar en casos diagnosticados en etapas tempranas la forma de una resección local transanal (RLT), ya sea de la manera convencional o a través del abordaje endoscópico microquirúrgica, conocido en sus comienzos como TEM (del inglés, *Transanal Endoscopic Microsurgery*), pero que con el tiempo fue objeto de cambios y variantes que permitieron ampliar su aceptación. En casos más avanzados, sin embargo, se hace necesaria la escisión total del mesorrecto (ETM), la que inevitablemente requiere del abordaje abdominal. Este puede tomar la forma de una resección anterior, una resección interesfintérica o una amputación abdominoperineal (AAP), ya sea por vía laparotómica, laparoscópica o con asistencia robótica. Pero, más recientemente, este abordaje abdominal se ha complementado con el acceso transanal, conocido como taTME (TransAnal Total Mesorectal Excision), con el fin de completar la parte más dificultosa de la ETM, particularmente en pacientes obesos, del sexo masculino, con hipertrofia prostática, en los que ni siquiera los más avanzados métodos miniminvasivos permiten una buena visión o facilidad de maniobra. Todas estas técnicas han sufrido modificaciones y cambios en tiempos recientes, los que han permitido no solo mejorar los resultados oncológicos, sino que, y tan importante como aquello, han logrado mejorar los resultados funcionales. Por todo ello, es clave que los ciruja-

nos que operan estos tumores estén entrenados y actualizados.

La RT, por su parte, y como se verá más adelante, puede aplicarse por diferentes vías. Pero si solo consideramos la RT externa, se puede seguir un esquema de curso largo o de curso corto. Existen nuevas modalidades como la RT tridimensional apoyada en las imágenes, y su variante aún más avanzada, la RT de intensidad modulada. Pero, además, pueden variar las dosis y también el intervalo en el que se combina con el abordaje quirúrgico.

Con relación a la QT, se utilizan diversas drogas, como 5 fluorouracilo (5FU), leucovorina (LV), capecitabina, oxaliplatino e irinotecan, las que se indican de acuerdo a diversos esquemas de administración y dosis. Más aún, recientemente, se han propuesto esquemas de neoadyuvancia que incluyen terapias moleculares como bevacizumab y cetuximab; y, recientemente, nivolumab, ipilimumab y pembrolizumab; con el fin de incrementar el control sistémico en los pacientes de alto riesgo de desarrollar enfermedad metastásica, como por ejemplo aquellos que presentan invasión vascular extramural (en inglés *Extra Mural Vascular Invasion* o EMVI), en la resonancia magnética de alta resolución (RMAR).²⁴⁴

Por otro lado, se debe considerar que una fracción importante de los cánceres de recto se presentan con enfermedad metastásica, lo que obliga a agregar nuevas drogas y a pensar en otras estrategias, que pueden incluir el tratamiento quirúrgico de las metástasis en forma simultánea al tumor primario, o incluso previamente a este, táctica conocida como abordaje “reverso”.²⁴²

Pero la complejidad sigue sin agotarse aquí, ya que deben evaluarse cuidadosamente muchas variables que influyen de una u otra manera. Por ejemplo, el sexo, que adquiere importancia debido a la diferente conformación anatómica de la pelvis, la edad y la necesidad de tomar medidas para preservar la fertilidad, el antecedente de otras neoplasias y, como consecuencia de ellas, haber recibido tratamientos como radioterapia e incluso cirugías previas, y la posibilidad de encontrarnos ante un cáncer hereditario, entre otras.

Lo cierto es que hace algo más de 15 años, cuando se demostró el beneficio de indicar la RT de manera preoperatoria y no luego de la cirugía, parecía haberse aclarado el panorama. En ese momento el cáncer de recto se estadiaba, fundamentalmente, con tomografía computada (TC) y ecografía endorrectal (EER). La RMAR no estaba tan difundida y la cirugía laparoscópica era mirada con cautela, porque su radicalidad oncológica generaba dudas. De acuerdo a los factores T y N, se adoptaban básicamente dos estrategias diferentes. En los casos estadiados como T3, T4 o N+ se comenzaba con RT (o QRT), luego de lo cual se procedía a la ETM a través de

cirugía abierta, mientras que a los T1 o T2 se los trataba solo con cirugía. La quimioterapia, como tratamiento adyuvante, era recién considerada al final de todo lo anterior, lo cual a menudo ocasionaba que los pacientes no recibieran el tratamiento sistémico hasta cerca de los 6 meses luego de efectuado el diagnóstico.

Esta manera de enfocar el problema parecía sencilla, pero conllevaba varios riesgos:

- Más allá de que no se usaba la RMAR y la estadificación no era tan precisa como lo es en la actualidad, esta estrategia implicaba la posibilidad de subtratar a algunos pacientes, exponiéndolos a un mal resultado oncológico, o de sobretratar y causar innecesarias complicaciones, por efectos adversos de los tratamientos, o secuelas de cirugías innecesarias, ya que en un número no despreciable de pacientes se encontraban en el examen anatómo-patológico respuestas completas al tratamiento.
- Por otro lado, la mencionada demora en instaurar una terapia sistémica llevaba a que las mejoras en el control local no se acompañaran de beneficios en cuanto a la sobrevida.

Estos dos riesgos, sumados a los avances en la estadificación (específicamente en el uso de la RMAR), las nuevas técnicas de RT, los más modernos esquemas de QT y los avances en cirugía miniinvasiva, plantean hoy un panorama completamente diferente y mucho más complejo.

Si bien en la actualidad sigue teniendo gran importancia el objetivo de reducir las recaídas locales, se han sumado otros dos potenciales beneficios: en primer lugar, la posibilidad de prolongar la sobrevida; y, en segundo lugar, el objetivo de preservar el recto.

Para lo primero se desarrollan las líneas terapéuticas que indican la QT de manera previa a la cirugía, conocidas como *total neoadjuvant therapy* o terapia neoadyuvante total (TNT).

Por otro lado, para lo segundo, se desarrollan investigaciones de tratamiento no operatorio (TNO), siguiendo la estrategia conocida como *watch and wait* (W&W).

Lo interesante es que los resultados de los protocolos de TNT parecen mostrar mejores números en términos de RPC, lo cual en teoría permitirá ampliar el número de pacientes en los cuales podría conservarse el órgano. Es decir, que la estrategia propuesta para mejorar los resultados en términos de sobrevida también parece contribuir a la preservación del recto.

Está claro que en la toma de todas estas decisiones juegan un rol fundamental los diferentes métodos de estadificación aplicados tanto antes del tratamiento neoadyuvante como luego del mismo, con el fin de evaluar sus efectos. Entre estos métodos se destacan el examen proctológico, la endoscopia y las imágenes, entre las cuales,

como ya se mencionó, además de la TC y la EER, ha adquirido un papel fundamental la RMAR. El lugar de la tomografía de emisión de positrones (PET-TC) es menos claro en la estadificación local, y se aplica fundamentalmente a pacientes de alto riesgo de presentar enfermedad metastásica. Tampoco parece tener el rol que se esperaba en la evaluación de las respuestas al tratamiento neoadyuvante.

Es deseable, y hasta imprescindible, que todas las decisiones sean tomadas luego de la discusión en reuniones de equipo interdisciplinario (EID), tema en el que ahondaremos durante este trabajo. Aclaramos que pese a que el término y la abreviatura “equipo interdisciplinario (EID)” está menos difundido que el de “equipo multidisciplinario

(EMD)”, creemos que el primero refleja mejor la necesidad de interacción entre todos los participantes, por lo cual es el que adoptaremos a lo largo de todo el trabajo.

Intentaremos abordar todos estos aspectos de una manera sencilla, pero que permita al cirujano especializado enfrentar el desafío de tratar a estos pacientes aprovechando al máximo la discusión en el contexto de la interdisciplina.

Finalmente, cabe aclarar aquí que en este relato se tratarán los aspectos relacionados a la práctica cotidiana, sin detenerse en líneas de investigación que aún no alcanzan utilidad clínica, como por ejemplo la predicción de respuesta a través de estudios genéticos.

CAPÍTULO 2

Contexto histórico

Influencia de la técnica quirúrgica

La definición del recto anatómico es de por sí un motivo de controversia. La exactitud de esta definición es importante, porque las modalidades recomendadas de tratamiento para el recto, el colon y el ano difieren significativamente.

En 2000 se definió el recto como la última parte del tubo digestivo hasta 12 cm del margen anal, según lo determinado por rectoscopia rígida. Esta definición fue basada en un estudio que mostraba diferencias en las tasas locales de recidiva para las lesiones situadas por encima de los 12 cm del margen (9,6 %) comparado con las situadas por debajo de esa altura en el recto medio y bajo (30,1 % y 30,7 %, respectivamente). Aunque esta definición se haya utilizado comúnmente, es imprecisa, ya que no es lo mismo en pacientes de 1,5 o 1,9 metros de estatura, por ejemplo.

Sobre la base de estas discusiones, las guías del NCCN, en su versión 6.2020, han definido el recto situándolo debajo de una línea virtual que va desde el promontorio sacro hasta el borde superior de la sínfisis pubiana según lo determinado por la RMAR, y terminando en el borde superior del canal anal funcional, definido como el borde superior palpable del esfínter anal y los músculos puborrectales a nivel del anillo anorrectal. Asimismo, el recto se puede dividir en superior, medio e inferior, basado en la localización de la reflexión peritoneal anterior, según lo determinado por TC o RMAR. De acuerdo con esto, el recto superior se encuentra por encima de la reflexión peritoneal anterior; el recto medio, a nivel de ésta; y el recto inferior, por debajo. La longitud del conducto anal también es variable, y la misma suele ser mayor en el hombre que en la mujer.

Los tumores ubicados en el recto proximal, a nivel del promontorio sacro, se comportan de manera similar a los cánceres del colon y, por lo tanto, la estrategia terapéutica se asimila a los tumores del sigmoides distal. Se los denomina habitualmente tumores de la unión rectosigmoidea. Por el contrario, debe tenerse en cuenta que los tumores bajos pueden tener compromiso del esfínter interno y externo, el conducto anal o los músculos elevadores del ano.

Los detalles relacionados al tratamiento quirúrgico no son objeto de este relato, pero cabe mencionar aquí que la cirugía del cáncer de recto es una de las áreas quirúrgicas en las que se ha demostrado que la especialización y el volumen de pacientes tratados contribuyen signifi-

TABLA 1: EVOLUCIÓN DE LOS RESULTADOS LUEGO DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LA ETM EN SUECIA

	Recaídas locales	Sobrevida global (5 años)	P
Pre LA	39,4 %	50 %	< 0,0001
Post LA	9,8 %	71 %	

cativamente a mejorar los resultados, tanto en morbimortalidad como en pronóstico oncológico. A modo de ejemplo, en 1998 Porter et al., publicaron que un cirujano especializado que realiza más de tres operaciones anuales por cáncer de recto tiene un 10 % de recaídas locales, contra un 45 % que obtiene un cirujano que no reúne esta experiencia.¹⁸⁰

La descripción detallada y la difusión bibliográfica que hace Heald de la técnica de ETM, es otro factor que contribuye definitivamente para que se reduzcan las recidivas locales en todo el mundo.^{92,93} Tanto es así que en la actualidad no se consideran aceptables incidencias de recaída por encima del 10 %, cuando con anterioridad se relataban cifras superiores al 30 %. Kockerling publicó cómo la implementación de la técnica en Suecia, de acuerdo a las enseñanzas de Heald, permitió en una serie de más de 1500 pacientes operados consecutivamente con un seguimiento mayor a 13 años, reducir significativamente las recidivas del 39,4 al 9,8 %, y aumentar también la sobrevidaglobal (Tabla 1).¹²⁰

Se recomienda efectuar una ETM en todos los tumores ubicados en el recto medio e inferior. Para los tumores del recto superior es suficiente una resección de 5 cm del mesorrecto, por debajo del límite inferior del tumor.

En cualquier caso, la complejidad en la toma de decisiones, tanto como la continua innovación en las diferentes técnicas para el tratamiento de estos tumores, hacen indispensable su manejo por cirujanos no solo especialistas en coloproctología, sino quizás también, superespecializados en esta enfermedad.

Tratamiento adyuvante

Los dos componentes principales de la terapia adyuvante para el cáncer rectal, y cuando hablamos de adyuvancia

hablamos del postoperatorio, son la RT de la pelvis y los esquemas de QT basados en 5FU.

Quimioterapia adyuvante

El objetivo principal de la quimioterapia es disminuir la probabilidad de recaídas a distancia. Sus indicaciones en el cáncer de recto no son diferentes a las que se consideran ante un cáncer de colon, es decir, incrementar el tiempo de sobrevida mediante la reducción de la posibilidad de recaídas metastásicas. No obstante, el mismo tipo de drogas puede ser utilizado en forma concurrente con el tratamiento radiante ante un cáncer rectal, y en este caso tiene por objeto aumentar la sensibilidad del tumor a la radiación. En el transcurso de este relato veremos que también la QT puede adelantarse a la cirugía más allá de su efecto radiosensibilizante.

No ahondaremos en aspectos relacionados a la QT adyuvante fuera del contexto de neoadyuvancia, dado que no solo se escapa al objeto de este relato, sino que en esa situación no ofrece diferencias con relación al manejo de cualquier cáncer colorrectal.

Radioterapia postoperatoria

El objetivo de la RT adyuvante es el de aumentar el control local en los estadios II y III, pero como veremos a lo largo de este relato, cuando es indicada como neoadyuvancia en el preoperatorio también tiene por objeto aumentar las tasas de MRC negativo, la preservación del esfínter, y aún más, la conservación del recto.

Se han realizado tres estudios clínicos aleatorizados que comparaban la cirugía sola con la cirugía más radioterapia postoperatoria para cáncer rectal T3 o N1-N2. El único ensayo que muestra una disminución en la tasa de recurrencia local fue el NSABP R-01.56 Las recurrencias locales disminuyeron del 25 % en el brazo quirúrgico, al 16 % en el brazo de la terapia de radiación postoperatoria (p=0,06). Varios estudios clínicos han demostrado una disminución en las tasas de recurrencia local hasta el nivel del 6 % al 8 %. Las diferencias entre estos ensayos pueden reflejar selección de pacientes y dosificación de la radioterapia. Estos trabajos reportaron que la radioterapia postoperatoria podría reducir la recurrencia local, pero la técnica y la dosis total eran importantes para lograr este efecto. A pesar de estos resultados en términos de recidiva local, ni la sobrevida ni las recidivas a distancia mejoraron con la RT en dosis de 45 a 50 Gy. Esta fue una de las razones que llevó a que se considerara la adición de quimioterapia a la terapia de radiación en el período postoperatorio.

En la actualidad, como veremos más adelante, la RT adyuvante debería constituir una excepción, dado que los tumores que se benefician con este tratamiento para me-

jorar el control local tendrían que ser identificados antes de la cirugía.

Quimiorradioterapia postoperatoria

Como ya se mencionó, el agregado de quimioterapia a la radioterapia se ha utilizado para mejorar la sensibilidad de los tumores a la radiación y reducir las recaídas a distancia. Varios estudios han demostrado mejorar el control local y la supervivencia.

El ensayo del Grupo de Estudio de los Tumores Gastrointestinales (Gastrointestinal Tumor Study Group) comparó los siguientes brazos de tratamiento:²²²

- A. Cirugía sola.
- B. Cirugía seguida de radioterapia postoperatoria (40-48 Gy).
- C. Cirugía seguida de quimioterapia postoperatoria (bolo de 5FU y semustina).
- D. Cirugía seguida de radioterapia y quimioterapia concurrentes.

Este estudio demostró una disminución de la recaída pelviana para el grupo tratado por cirugía y QRT postoperatoria (11 % frente al 24 % para cirugía sola). Además, se encontró una ventaja estadísticamente significativa de la sobrevida a 7 años utilizando la combinación de resección, radiación y quimioterapia.

El NCCTG posteriormente realizó un ensayo clínico aleatorizado en el que se asignaron 204 pacientes a radioterapia (45-50,4 Gy en 25-28 fracciones) con o sin quimioterapia concurrente (5FU en bolo).¹²³ Hubo una disminución significativa en la recurrencia pélvica (14 % vs. 25 %) y una disminución significativa en las muertes relacionadas con el cáncer para el grupo tratado mediante resección, radiación y quimioterapia en comparación con el grupo tratado con resección y radioterapia.

Los hallazgos de estos estudios motivaron la publicación de una recomendación en una Conferencia de Consenso del National Cancer Institute (NCI) en 1990, estableciendo la indicación de tratamiento adyuvante a los pacientes con carcinoma rectal T3-T4 N0, o N1-N3, es decir, estadios II-III) que consta de seis ciclos de quimioterapia basada en 5FU y radioterapia concurrente en la pelvis.¹⁶² Este régimen se constituyó en la norma con la cual se comparan todos los protocolos de tratamiento adyuvante en cáncer de recto. De hecho, en los Estados Unidos la QRT postoperatoria se transformó en el modo más común de ofrecer terapia adyuvante. Generalmente, se lo administraba como una infusión continua de 5FU y aproximadamente 50,4 Gy de radioterapia pelviana en fracciones diarias de 1,8 a 2,0 Gy (tratamiento de 6 semanas).

Aunque en Europa la tendencia era la de tratar con RT sin QT, la estrategia utilizada en EEUU de agregar QT mostró un mejor control a distancia y un menor número de metástasis. Más aún, se demostró una ventaja del 10 al

15 % en la sobrevida. El ensayo 0114 del Intergrupo fue designado para estudiar los efectos de la utilización de inmunomoduladores en combinación con la QT durante la RT.^{206,220} No logró demostrar ventajas con el uso de levamisol y/o LV en esta instancia como agregado al 5FU en

bolo. El estudio NCCTG por su parte, sí demostró que el 5FU en infusión continua, comparado con su administración en bolo, mejoró la supervivencia libre de enfermedad y global.¹⁶³

CAPÍTULO 3

Racionalidad de la neoadyuvancia

Como ya fue descripto, en 1990 el consenso del Instituto Nacional del Cáncer en EEUU dejó establecido que la QT y la RT combinadas postoperatorias mejoran el control local y la sobrevida en los estadios II y III y deben ser recomendados.

Simultáneamente, en Europa, el EORTC publica una serie de 341 pacientes operados con intento curativo en la que el agregado de radioterapia con 34,5 Gy preoperatorios permitió reducir significativamente las recaídas locales, aunque sin cambios en la sobrevida global a 5 años⁷⁰ (Tabla 2).

Algunos años después, el *Swedish Rectal Cancer Trial* muestra en 1168 pacientes como un esquema de radioterapia de curso corto y cirugía luego de una semana, permitió no solo reducir en forma significativa, las recidivas locales sino también mejorar la sobrevida a 5 años. Este es el primer estudio que muestra alguna influencia de la radioterapia no solo en términos del control local, sino también en la sobrevida, pero cabe mencionar que esta experiencia fue efectuada en una etapa previa a la difusión de la técnica de ETM en ese país (Tabla 3).²¹⁷

En EEUU, el grupo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) publica una serie de 32 pacientes con tumores en estadio T3 a los que someten a un esquema preoperatorio de 5040 cGy asociado a quimioterapia con 5FU y LV.^{76,151} Luego de un breve seguimiento de 22 meses no constatan recaídas locales, pero lo interesante es que se preserva el esfínter en 85 % de los casos y que en un 9 % de los especímenes no se hallan restos del tumor en el examen microscópico.

Algunos años después, este mismo grupo publica una serie de 297 pacientes con tumores T3-T4 o N1 ubicadas hasta 15 cm del margen anal tratados con 1900 a 5040 cGy + 5FU seguidos de cirugía a las 6 semanas.⁷⁹ Con un seguimiento promedio de 44 meses obtuvieron un 4 % de recidivas locales (Tabla 4).

Es así como en forma paralela se desarrollan en Europa y Estados Unidos dos esquemas diferentes de aplicación del tratamiento neoadyuvante, fundamentalmente basados en la aplicación de RT. Mientras que en Europa el protocolo más adoptado consiste en la indicación de una dosis de 2500 cGy repartidos en 5 días seguida de la cirugía luego de un plazo de 5 a 14 días, conocido como esquema de “curso corto”, en EEUU se difundió el llamado esquema de “curso largo” consistente en una dosis total

TABLA 2: CIRUGÍA SOLA VS. CIRUGÍA + RT PREOPERATORIA

	RT + Cirugía	Cirugía	p
Recaídas locales	15 %	30 %	0,003
Sobrevida global (5 años)	69,10 %	59,10 %	0,08

TABLA 3: CIRUGÍA SOLA VS. CIRUGÍA + RT PREOPERATORIA (SWEDISH RECTAL CANCER TRIAL)

	RT + Cirugía	Cirugía	p
Recaídas locales	11 %	27 %	0,001
Sobrevida global (5 años)	58 %	48 %	0,04

TABLA 4: QRT PREOPERATORIA. EXPERIENCIA DEL MSKCC

Tipo de recaída	N
Solo local	7 (2 %)
Local y a distancia	5 (2 %)
Solo a distancia	55 (19 %)
Total	67 (23 %)

de 5040 cGy administradas en fracciones diarias de 1,8 a 2 Gy durante un periodo de alrededor de 5 semanas, asociada a QT basada en fluoropirimidinas con el objetivo de incrementar la radiosensibilidad, seguida del tratamiento quirúrgico luego de un plazo no menor a las 4 semanas.

Ante la difusión de estas dos corrientes de tratamiento, ambas opuestas al concepto de RT o QRT adyuvantes (postoperatorias), surge una controversia acerca de la oportunidad en la que debe aplicarse el tratamiento de RT o QRT.

El cuadro siguiente resume las ventajas y desventajas de la aplicación de radioterapia en forma preoperatoria o postoperatoria (Tabla 5).

Esta controversia parece haber llegado a su fin con la publicación en 2004 en el *New England Journal of Medicine* del estudio conducido por Sauer, conocido como Ger-

TABLA 5: VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA RT PRE Y POSTOPERATORIA

	Ventajas	Desventajas
Preop.	Tejidos más oxigenados. Menor posibilidad de diseminación tumoral intraoperatoria. Menor toxicidad sobre ID y anastomosis. Downstaging y conservación esfinteriana. Mayor control local. El grado de respuesta puede predecir la sobrevida. Se evita el retraso del tratamiento ante complicaciones quirúrgicas. Mejores resultados funcionales al no irradiarse el colon a anastomosar.	Sobretratamiento (Rol de la RMAR). Desaparición de MTS (QRT). ¹⁹⁸
Postop.	Se realiza luego de la estadificación patológica.	Retraso o imposibilidad ante complicaciones postoperatorias. Irradiación de anastomosis. Menor preservación esfinteriana.

man Trial.¹⁹⁸ Este estudio mostró que la indicación de radioterapia en forma preoperatoria redujo el número de recidivas pelvianas en forma significativa del 13 al 6 %. No hubo diferencias en la sobrevida, pero adicionalmente se logró aumentar significativamente la preservación esfinteriana al igual que se redujeron las estenosis anastomóticas (Tabla 6).

La ventaja teórica de irradiar tejido no afectado por la hipoxia luego de la cirugía, la posibilidad de disminuir el tamaño de algunos tumores y así facilitar la operación e incluso aumentar hipotéticamente las chances de conservar el esfínter, la menor probabilidad de generar enteritis actínicas y la ejecución de la anastomosis en un colon que no ha sido ni será irradiado, son las razones que motivan la preferencia actual por la neoadyuvancia, en lugar de la radioterapia postoperatoria, como se utilizaba anteriormente. Por otro lado, el riesgo de sobreestadificar y tratar con RT innecesariamente a un grupo de pacientes, se compensa, e incluso es menor, al riesgo de subestadificar y obligar a un tratamiento postoperatorio que va a redituarse en peores resultados oncológicos y mayores complicaciones.⁷⁸ Más aún, como se menciona entre las ventajas de la neoadyuvancia y confirma el estudio de Sauer al demostrar una mayor conservación esfinteriana, al efecto beneficioso en términos de control local se agrega el efecto conocido como *downsizing* (disminución del tamaño del tumor), lo que facilita la técnica quirúrgica y permite incluso considerar algún cambio en la táctica planteada en forma previa.

Así como se comprueba una disminución del tamaño a nivel del tumor primario, un efecto similar se produce en

TABLA 6: RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL GERMAN TRIAL

	Preoperatoria (%)	Postoperatoria (%)	p
Recidiva pelviana	6	13	0,006
Recidivas a distancia	36	38	0,84
Sobrevida global	68	65	0,32
Sobrevida libre de enfermedad	76	74	0,8
Preservación esfinteriana	39	19	0,004
Estenosis anastomótica	4	12	0,003

los ganglios afectados, razón por la cual es de esperar, y así se ha comprobado, una menor cantidad de ganglios en las piezas quirúrgicas.

En la actualidad, existe otra razón a favor de la QRT neoadyuvante, que aparece a la luz de la experiencia obtenida luego de años de su aplicación. Esta se fundamenta en el hecho de que el pronóstico de los pacientes con cáncer de recto operados luego de neoadyuvancia se relaciona más a la estadificación patológica postoperatoria (yp) que a la estadificación clínica preoperatoria (c), lo que sugiere que la respuesta o no respuesta es un factor de alguna manera determinante de la biología tumoral, de gran utilidad

para definir la necesidad de adicionar QT al tratamiento. En particular, los pacientes estadiados con ypN2, dado su pobre pronóstico, son claros candidatos a adyuvancia.^{31,119,168,254}

La RT de curso corto, por su parte, permitiría aplicar esta modalidad terapéutica de una manera más rápida y así intensificar la quimioterapia en pacientes con cáncer rectal con riesgo de compromiso del MRC y metástasis sincrónicas potencialmente resecables.^{18,89,177,203}

La neoadyuvancia ha quedado definitivamente instalada como estrategia terapéutica a partir de sus evidentes beneficios que superan largamente el eventual riesgo de sobretratamiento, el cual es cada vez menor a la luz de las mejoras en la estadificación.

¿Es necesaria la neoadyuvancia en la era de la ETM?

Dado que muchos estudios que demostraron los beneficios que la RT agrega a la cirugía se realizaron en la era previa a la difusión de la técnica de ETM, hubo posteriormente varios estudios que intentaron establecer si el agregado de RT mejora los resultados de una cirugía efectuada siguiendo los preceptos de Heald. Ya fue mencionado el estudio sueco que demuestra las ventajas de la RT de curso corto en la etapa previa a la difusión de la técnica de ETM en aquel país.

Es así como en el año 2000, Cammà et al. publicaron en JAMA una revisión sistemática en la que incluyeron 14 ensayos clínicos aleatorizados, que se referían al tratamiento de 6426 pacientes.²⁵ Este metaanálisis mostró que el agregado de RT favorecía a los pacientes en términos de mortalidad global, mortalidad asociada al cáncer y recidivas locales.

En 2001 se publicó un ensayo clínico efectuado en Holanda, en el que se comparó la cirugía con estricta aplicación de la ETM como único tratamiento versus la misma asociada a RT preoperatoria, en una dosis de 25 Gy de acuerdo a la estrategia de curso corto.¹⁰⁸ Se prestó particular atención a la técnica quirúrgica, específicamente al respeto a la técnica de ETM. Se analizó el número de recaídas locales en 1.653 cánceres M0 con resección completa y un seguimiento promedio de 25 meses. Tanto a 2

TABLA 7: RESULTADOS DEL DUTCH TME TRIAL (ETM VS ETM + RT PREOPERATORIA DE CURSO CORTO)

	Recaídas locales (2 años)	Recaídas locales (4 años)	p
ETM	8,2 %	10 %	
ETM + RT	2,4 %	3 %	< 0,001

TABLA 8: RECAÍDAS LOCALES DE ACUERDO AL COMPROMISO DEL MRC CON O SIN RT PREOPERATORIA DE CURSO CORTO

MRC	ETM + RT		ETM		p
	n	RL (%)	n	RL (%)	
+	136	19,7	144	23,5	0,393
-	715	3,4	717	8,7	< 0,001

como a 4 años el número de recidivas locales fue menor en el grupo que recibió RT preoperatoria (Tabla 7).

La muestra fue estratificada de acuerdo a la altura del tumor y el estadio TNM. Se observó que este beneficio es mayor en los tumores del recto medio que en los del recto inferior, y que no se produce en los tumores altos. Asimismo, se comprobó que la RT no mejoró los resultados en los estadios I y IV, pero sí lo hizo en el estadio II y más aún en el III. En 2007 se publicaron los resultados luego de 6 años de seguimiento, y se mantuvieron las ventajas de la RT.¹⁷² Si bien se vio que estas no fueron evidentes en los tumores bajos y los estadios II, sí lo fueron en los tumores del recto medio y en los estadios III. En esta oportunidad se analizó también el número de recaídas en los tumores que tuvieron compromiso del margen de resección circunferencial (MRC) y en los que no. Como era de esperar, se halló que la RT no aportaba beneficios cuando no logra negativizar este margen (Tabla 8).

Con este estudio se concluyó definitivamente que aunque la ETM por sí sola había mejorado significativamente los resultados del tratamiento del cáncer de recto, la RT otorga en ciertos casos un beneficio adicional que no debe soslayarse.

CAPÍTULO 4

Métodos de tratamiento utilizados en neoadyuvancia

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

5 fluorouracilo

Los esquemas más tradicionales de neoadyuvancia se han basado en el uso de fluoropirimidinas como el 5 fluorouracilo (5FU). Esta droga se puede administrar de dos maneras, en bolo o en infusión continua y se asocia usualmente a la leucovorina, un análogo del ácido fólico que se utiliza como modulador para reducir los efectos adversos.

La dosis usual de 5FU es de 225 mg/m²/ día, durante 5 días de la semana. Existen datos retrospectivos que justifican la preferencia de la infusión de 5FU por sobre su administración en bolo, ya que han mostrado una mayor probabilidad de lograr una RPC.¹⁵³ No obstante, la evidencia de las ventajas de la infusión sobre el bolo es mayor en el contexto de adyuvancia.

Capecitabina

La capecitabina, una fluoropirimidina oral, en una dosis de 825 mg/m² 2 veces al día durante 5 días de la semana, ha mostrado resultados comparables a los de 5FU e incluso un menor número de metástasis luego de un periodo de 52 meses.⁹⁵ Sin embargo, el patrón de toxicidad es algo diferente, con un mayor porcentaje de proctitis y de afectaciones en la piel de las manos y los pies, pero también menos casos de leucopenia con capecitabina vs. 5FU.

Oxaliplatino

Si bien el oxaliplatino asociado a 5FU ha demostrado superar a la administración de este en el contexto de adyuvancia en el cáncer de colon en estadio III, y de hecho se lo considera en la actualidad como el estándar de tratamiento, su uso en neoadyuvancia aún no se recomienda fuera de un protocolo de estudio. Un metaanálisis que incluyó 5599 pacientes de una decena de ensayos clínicos aleatorizados mostró que el agregado de oxaliplatino incrementó significativamente la tasa de RPC y redujo el riesgo de metástasis, pero no impactó en la sobrevida ni en las recaídas locales, con un incremento significativo en la toxicidad de grado 3 y 4.¹⁰²

Irinotecan

El irinotecan ha sido analizado en algunos estudios no

randomizados con aparentes beneficios, pero solo se conoce un ensayo clínico aleatorizado, que incluyó solo 106 pacientes y los randomizó a un esquema de infusión de 5FU con o sin irinotecan, con dos esquemas diferentes de RT.¹⁵² No se observaron diferencias ni en la tasa de RPC ni en la toxicidad. Por el momento no se lo recomienda fuera de un ensayo clínico.

Anticuerpos monoclonales

A la fecha no hay estudios fase III que evalúen estas drogas en el contexto de neoadyuvancia.

Técnicas de Radioterapia

La elección de la técnica de radioterapia en los tumores pelvianos es de gran importancia para reducir los efectos tóxicos, ya que las estructuras pelvianas anteriores raramente están comprometidas, y es también importante proteger asas intestinales que podrían ubicarse en el campo a irradiar. Es por ello que se prefieren las técnicas de 4 campos por sobre la irradiación de 2 campos, agregando haces laterales que eviten entregar altas dosis sobre las estructuras anatómicas mencionadas. La incorporación de las imágenes a la planificación y en el momento de la aplicación han sido una contribución muy importante. De este modo se conocen hoy nuevas modalidades de radioterapia externa para este tipo de cánceres.

- La radioterapia conformada en 3D (3D-CRT), es una variante que suministra haces de radiación desde diferentes direcciones, diseñados para igualar la forma del tumor. Esto ayuda a limitar el daño ocasionado por la radiación en los tejidos sanos y eliminar mejor el cáncer al enfocar la dosis de radiación hacia la forma y el tamaño exactos de la lesión.
- La radioterapia guiada por imágenes es una forma de 3D-CRT, en la que se realiza una imagen (por ejemplo una TC) antes de cada tratamiento. Esto permite al radioterapeuta ajustar la posición del paciente o volver a enfocar la radiación según sea necesario para asegurarse de que los haces de radiación se centren exactamente en el tumor y que la exposición a los tejidos normales sea limitada.
- La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es similar a la 3D-CRT, pero también cambia la potencia de algunos de los haces en ciertas áreas. Esto permite

que se administren dosis más potentes a ciertas partes del tumor y ayuda a reducir el daño a los órganos adyacentes.

En la RT de curso largo, las dosis recomendadas suelen ser de 45 a 54 Gy en 25 a 30 fracciones habitualmen-

te de 1,8 Gy utilizando 3 o 4 campos, y extendiéndose al mesorrecto y la región presacra, los ganglios linfáticos a lo largo de la arteria ilíaca interna y la región obturatriz. En la RT de curso corto la dosis habitual es de 25 Gy administrada en 5 fracciones de 5 Gy durante 1 semana.

CAPÍTULO 5

Esquemas de tratamiento

Una vez decidida la indicación de neoadyuvancia en el EID, se abre un gran abanico de posibilidades a la hora de definir el esquema de tratamiento más apropiado para el caso en cuestión. Lo cierto es que esta es una decisión compleja, ya que los esquemas están sujetos a la permanente aparición de ensayos clínicos que aportan nuevas alternativas y al hecho de que las variables relacionadas al paciente, sus antecedentes y las características del tumor son infinitas. Esto hace que resulte difícil establecer protocolos de antemano y refuerza la importancia del EID. No obstante, existen algunos lineamientos generales que intentaremos puntualizar:

- Es importante destacar que, dado que no existe una evidencia definitiva, el mejor esquema de tratamiento depende en parte de la experiencia del equipo y sus resultados. Es así que en EEUU hay una mayor inclinación por los esquemas de QRT de curso largo (RT fraccionada concurrente con QT a base de fluoropirimidinas) que en Europa. Esto es especialmente aconsejado para los tumores voluminosos, en los cuales interesa reducir masa tumoral.
- En otros casos, como por ejemplo cuando se ha decidido neoadyuvancia en tumores más pequeños, pero con adenopatías sospechosas, o aún en tumores T3 pero con MRC claramente negativo, el esquema de RT de curso corto podría ser considerado. Esta podría ser una opción también en pacientes con comorbilidades que desaconsejen un esquema largo, o en aquellos casos en estadio IV, con el fin de no demorar un esquema de QT adecuado.
- Los pacientes de alto riesgo metastásico, por su parte, aparecen como buenos candidatos a un esquema de TNT (se desarrollará en detalle más adelante), ya que una de las ventajas de esta estrategia es precisamente el mayor cumplimiento de los esquemas de QT con relación a su indicación luego de la cirugía. Entre estos casos se pueden mencionar a los pacientes con metástasis ganglionares evidentes, EMVI+, pero también se lo puede considerar en aquellos casos con CRM amenazado o invadido. Por el contrario, no tendría sentido en tumores T3 altos o T1-T2 bajos, pero quizás podría considerarse la QT de consolidación ante una respuesta casi completa con el fin de conservar esfínter o aún el órgano. Si bien hubo estudios como el OPRA y el Prodigé 23, que incluyeron tumores T3 N0 bajos trata-

dos de esta manera, la indicación de TNT en estos casos es discutible.^{41,65} Solo tendría sentido si lo que se buscara fuera obtener una respuesta completa para iniciar un protocolo de W&W. Dado que existen pacientes con pobre respuesta a la quimioterapia (particularmente pacientes con niveles elevados de inestabilidad microsatélite o defectos en la reparación del ADN, si se indicara TNT con QT de inducción, sería prudente evaluar la respuesta a los 2 meses de iniciada la QT, y en casos con pobre o ningún resultado pasar directamente a QRT.

- Si bien la RT de curso corto no tiene una gran aceptación en nuestro medio, las experiencias reportadas con RT de curso corto y espera larga, a la manera de los esquemas de QRT, plantean un nuevo paradigma, ya que se obtienen respuestas comparables a las obtenidas con el clásico esquema de curso largo, reduciendo los tiempos. Los resultados del RAPIDO Trial, ensayo que será discutido en detalle más adelante, son un claro ejemplo de esto.

Esquema de curso largo

A partir del ensayo clínico del Grupo Alemán para el Estudio del Cáncer de Recto ha quedado claramente demostrado que la QRT preoperatoria es superior a la RT postoperatoria en términos de recaídas locales y preservación esfinteriana, aunque sin ventajas en la sobrevida.¹⁹⁸ Este estudio demostró claramente el efecto de *downstaging* y las ventajas de administrar la RT antes de la cirugía y no después. También se ha demostrado ampliamente que el agregado de QT concurrente con la RT es beneficiosa, y esta es una de las razones que han llevado a muchos especialistas a inclinarse por la QRT de curso largo en oposición a la RT de curso corto.^{12,14,28,72,146}

Algunos trabajos randomizados confirmaron la ineficacia del oxaliplatino en radiosensibilización y el aumento de toxicidad que implica su uso concurrente con radioterapia.^{3,69} Sin embargo, no están tan bien evaluados los resultados a largo plazo, por lo que no puede descartarse un beneficio del uso del oxaliplatino en la reducción del riesgo de recaídas a distancia en pacientes de mayor riesgo.

Esquema de curso corto

En oposición al esquema de curso largo, más difundido en EEUU y nuestro medio, en otros países se prefie-

TABLA 9: RESULTADOS DE ETM CON O SIN RT PREOPERATORIA

	n	RL (%)		SG/SLE (%)		Resultados alejados
		ETM	ETM+RT	ETM	ETM+RT	
Suecia, 2009	1168	27	11*	48	58*	RT > trastornos gastrointestinales.
Canadá, 2010 (incluye estadios I)	1350	11	4,4*	79/72	80/78*	RT < calidad de vida y > trastornos sexuales.
Holanda, 2002	1861	10,9	5,6*	64	64*	RT > trastornos sexuales, incontinencia fecal y en herida perineal.

*Diferencia significativa

re la RT de curso corto, apoyados en algunos estudios que muestran resultados similares entre ambos esquemas.

Como ya se mencionó también, se han publicado muchos estudios que demostraron la superioridad del esquema corto en comparación a la cirugía sola luego de la implementación de la ETM (Tabla 9).^{10,140,141,173,183,202,212,251}

Esquema de RT de curso corto vs. QRT de curso largo

Sin embargo, existen situaciones en las que cada una de estas dos políticas aparecen como más razonables.

- El esquema largo es de elección en lesiones voluminosas o con estadificación cT4, al igual que aquellos casos en los que se sospecha el compromiso del MCR o se duda de la resecabilidad R0.
- Por el contrario, el esquema de curso corto estaría más indicado en pacientes no aptos para recibir un esquema de QRT o en aquellos con enfermedad metastásica en los que no sería deseable demorar el inicio de QT.
- Finalmente, en los pacientes con tumores T3 y MRC libre, o T1-2 N1-2, ambos esquemas son opciones igualmente aceptables.

Por supuesto que también existen ensayos que compararon el esquema de curso corto con el esquema largo. A continuación, describimos los hallazgos de los que consideramos como los más importantes de ellos:

- Un estudio realizado en Polonia randomizó 312 pacientes, con un seguimiento de 48 meses, y comparó RT de curso corto con cirugía a la semana con un esquema de curso largo.²⁰ En el grupo de curso largo hubo un 16 % de RPC, en contraste con solo 1 % con el esquema corto, y esta diferencia fue significativa. También fue significativa la diferencia en el número de pacientes con MCR comprometido, a favor del esquema largo. No obstante, no hubo diferencias en el número de recaídas locales ni en la sobrevida. A favor del esquema corto se registró una menor incidencia de episodios de toxicidad temprana (Tabla 10).
- Otro estudio realizado en Australia comparó de manera aleatorizada estos 2 esquemas en una población de 326 pacientes.¹⁶⁰ En este estudio también hubo una diferencia significativa en el número de RPC con 15 %

TABLA 10: COMPARACIÓN DE RESULTADOS ENTRE RT DE CURSO CORTO VS. QRT DE CURSO LARGO

	RT + Cirugía	QRT + Cirugía	p
Recaídas locales	9 %	14,2 %	0,17
Sobrevida global (4 años)	67,2 %	66,2 %	0,96
SLE	58,4 %	55,6 %	0,82
MCR +	13 %	4 %	0,017
Toxicidad temprana	3,2 %	18,2 %	< 0,001
Toxicidad tardía	10,1 %	7,1 %	0,36

TABLA 11: RECIDIVA LOCAL: RESULTADOS DEL ESTUDIO EORTCC22921

	RT + Cirugía	QRT + Cirugía	RT + Cirugía + QT	QRT + Cirugía + QT	p
RL	17,1 %	8,7 %	9,6 %	7,6 %	0,002

con esquema largo vs. 1 % con el esquema corto, pero no hubo diferencias en la incidencia de compromiso del MCR ni en la preservación esfinteriana. Con relación a las recaídas locales, a 3 años hubo 4,4 % en el esquema largo y 7,5 % en el esquema corto, pero sin significación estadística. Tampoco hubo diferencias en recaídas metastásicas, sobrevida ni toxicidad.

- El mismo año se publica el estudio EORTC22921 en el que 1011 pacientes con tumores T3-T4 son randomizados en 4 brazos:
 - RT + cirugía
 - RT + cirugía + QT adyuvante
 - QRT + cirugía
 - QRT + cirugía + QT adyuvante
 - La RT consistió en 45 Gy para todos los grupos, y la QT adoptada fue 5FU+LV. No hubo diferencias en SG ni SLE para ninguno de los grupos descriptos, pero sí se observó un menor número de recaídas locales en el grupo de QRT + cirugía + QT adyuvante en relación a los otros tres brazos¹³ (Tabla 11).
- Finalmente, un metaanálisis analizó la incidencia de

recaídas locales en los tumores ubicados a menos de 5 cm del margen anal y no verificó diferencias entre estos dos esquemas.²¹⁰

Estos estudios muestran el obvio efecto de *downstaging* que se obtiene cuando se prolonga la espera luego del tra-

tamiento con RT, algo que se ha visto que también ocurre cuando se adopta un idéntico plazo de espera con los esquemas de curso corto. Sin embargo, los esquemas largos parecen conllevar mayor toxicidad sin beneficios tan claros en términos de recaídas locales.

CAPÍTULO 6

Terapia neoadyuvante total (TNT)

Esta estrategia difundida más recientemente es tratada en un capítulo aparte dado que introduce un nuevo concepto. Este es el de agregar al clásico objetivo de reducir las recidivas locales, el beneficio de prolongar potencialmente la sobrevida, introduciendo el tratamiento sistémico entre las primeras armas terapéuticas administradas, especialmente a pacientes con alto riesgo de enfermedad a distancia.

Las primeras experiencias reportadas se inician en el Reino Unido, donde se realizaron algunos estudios con la indicación de QT neoadyuvante en forma previa a la QRT administrada en forma concurrente. Cunningham y el grupo del Royal Marsden Hospital condujeron un estudio fase II en el que asignaron a 77 pacientes de alto riesgo en base a los hallazgos de la RMAR (T3c-T4 o N2 o MCR amenazado, o ubicación a la altura o por debajo de los músculos elevadores del ano), a un tratamiento consistente en 12 semanas de CAPOX, seguido de QRT sincrónica con capecitabine, ETM a las 6 semanas y otras 12 semanas de capecitabina postoperatoria. La tasa de respuesta radiológica fue del 88 %. Además, 86 % de los pacientes tuvieron respuestas sintomáticas en un promedio de 32 días (es decir, poco más de un ciclo de CAPOX). Después de la QRT, la tasa de respuesta tumoral se incrementó a 97 %. Tres pacientes permanecieron inoperables. Se observó RPC en 16 pacientes (24 %, IC 95 %, 14 % a 36 %) y en otros 32 pacientes (48 %), solo se encontraron focos de tumor microscópico en los especímenes quirúrgicos. Ocurrieron cuatro muertes durante la terapia neoadyuvante de CAPOX como consecuencia de una embolia pulmonar, cardiopatía isquémica, muerte súbita con historia de dolor de pecho y colitis neutropénica.³³ En 2010 el mismo grupo presenta una experiencia algo más amplia, en la que incluyen 105 pacientes luego de excluir a aquellos con antecedentes cardiológicos significativos. Con este criterio de inclusión, solo fue reportado un evento tromboembólico. Hubo un 20 % de RPC y en los pacientes resecaos la sobrevida libre de enfermedad a 3 años fue del 74 %.³⁷ Estos resultados son alentadores desde el punto de vista oncológico y muestran que algunos pacientes podrían beneficiarse además, porque el alivio sintomático les permite llegar en mejores condiciones clínicas a la cirugía.

Con estos antecedentes, la estrategia conocida como TNT implica el agregado de QT previa a la cirugía, aso-

ciada a un esquema de neoadyuvancia, el cual puede ser tanto QRT de curso largo como RT de curso corto.

El grupo del MSKCC realizó un estudio que veremos en detalle más adelante comparando retrospectivamente TNT con QRT de curso largo.²⁹ Los pacientes del grupo de TNT recibieron mayores porcentajes de la dosis prescrita de QT planificada que los del grupo de QRT, y la tasa de respuesta completa fue mayor.

A partir de esta experiencia, la TNT es vista desde dos objetivos diferentes, pero ambos pueden estar presentes en el mismo caso:

- El primero, y fundamental, es atacar la enfermedad micrometastásica en los pacientes con alto riesgo (N+, EMVI+, etc.).
- El segundo, es en realidad una consecuencia, que si bien era esperable, aparece como un hallazgo de los resultados obtenidos, y es el de aumentar la respuesta y el *downstaging* con el fin de preservar esfínter y aun el órgano.

En esta estrategia, la QT no se administra con un criterio ni en dosis radiosensibilizantes, sino que se indica en dosis terapéuticas para la enfermedad sistémica.

Con relación al primer objetivo, la lógica que subyace se fundamenta en que más allá de los avances en la técnica quirúrgica y la terapia neoadyuvante, si bien hubo mejoras en RL y en los resultados postoperatorios, no hubo idénticas mejoras en la sobrevida a largo plazo, ya que persiste siendo elevado el riesgo de recaída a distancia, que es del 25 % en estadios II y 40 % en estadios III. Con el esquema tradicional de QT adyuvante posterior a la neoadyuvancia y la ulterior cirugía, se calcula que, aproximadamente, solo el 50 % de los pacientes reciben la dosis completa de quimioterapia. Más aún, la realidad es que en el mejor de los casos comenzarán con quimioterapia a los 5 a 6 meses del diagnóstico y completarán el tratamiento aproximadamente al año. Y los estudios que utilizaron quimioterapia sistémica junto con la radioterapia no mostraron mejoría en tasas de respuesta patológica completa ni sobrevida libre de enfermedad pero sí aumentaron la toxicidad.

Por lo tanto, en los pacientes con cáncer rectal localmente avanzado y alto riesgo de una resección con margen positivo (tumores T4 o con MRC comprometido), o en aquellos con tumores bajos y ganglios claramente metastásicos, es cuando puede considerarse la estrategia co-

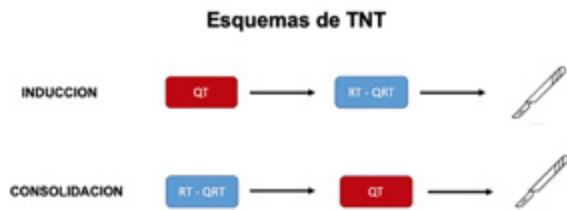


Figura 1: Esquemas de TNT

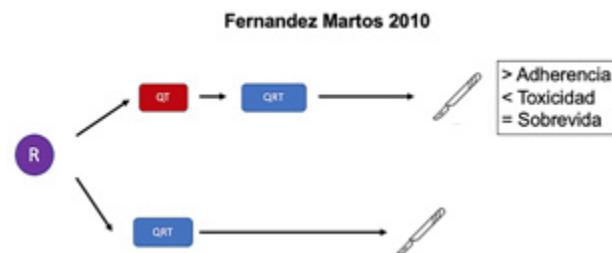


Figura 2: TNT de inducción vs. QRT de curso largo

nocida como TNT (es decir, quimioterapia basada en oxaliplatino combinada con QRT de curso largo o RT de curso corto) en lugar de solo QRT de curso largo o RT de curso corto.

Como ya se vio en el estudio del MSKCC, la TNT brinda varios beneficios. En primer lugar, se asocia con una mayor adherencia a la quimioterapia debido a la mayor tolerabilidad en el preoperatorio en comparación con el postoperatorio. Pero también lleva a una mejora en el control local y agrega además la posibilidad de considerar el TNO si se consigue una RCC, más aún si el paciente rechaza la cirugía.

En el caso de los tumores T3N0 altos sin compromiso del MRC o T1-T2 N0, aun en los de ubicación baja la indicación de TNT no es recomendable, ya que estos pacientes difícilmente requerirán QT para el manejo de su enfermedad, y exponerlos a este tratamiento implica un riesgo probablemente innecesario. También fue dicho que, si bien algunos ensayos como el OPRA y el PRODIGE 23 incluyeron pacientes de estas características, esto no debería considerarse fuera de un protocolo de investigación.^{41,65}

Una discusión que se plantea en la actualidad es si la TNT debe utilizarse en casos en los que existe un riesgo escaso o ausente de enfermedad metastásica en los que nunca habrá indicación de quimioterapia sistémica (por ejemplo, tumores T1-3 N0 distales sin un MRC amenazado), para evitar una anastomosis baja y mejorar la probabilidad de preservación del recto (no solo del esfínter). Si bien es cierto que la TNT mejoró las tasas de preservación de órganos en un año, la quimioterapia por sí sola se

asocia con un riesgo de mortalidad. En cualquier caso, los esquemas basados en oxaliplatino pueden dejar como secuela una neuropatía duradera sin haber aportado nada al control del cáncer. Este es un escenario que nadie desearía para sí o para cualquier paciente.

Finalmente, en los tumores T3 N0 pero de ubicación baja que podrían requerir una AAP (o una anastomosis coloanal), parece más razonable discutir con el paciente esta opción con el fin de buscar una RCC y preservar el esfínter y el órgano.

Variantes de la TNT

Aún hay muchas preguntas sin responder, relacionadas con la droga quimioterápica de elección (oxaliplatino, irinotecan o ambas) y su tiempo de administración (3, 4 o 6 meses).

Existen dos formas diferentes de aplicar la TNT, que dependen de la forma de secuenciar la QT en el tiempo (Figura 1):

- Cuando la QT como parte de TNT se administra antes de la RT, ya sea QRT de curso largo o RT de curso corto, se le da el nombre de QT o TNT de inducción.
- Por el contrario, cuando la QT se aplica luego de la RT en cualquiera de sus 2 formas (corta o larga), recibe el nombre de QT o TNT de consolidación.

En ambos casos, el objetivo es atacar la enfermedad micro-metastásica, pero también con las dos variantes se ha demostrado el beneficio para aumentar la resecabilidad y el número de RPC. Este segundo efecto podría deberse no solo a la acción de la QT, sino también, en el caso de la QT de consolidación, al mayor tiempo que transcurre desde el fin de la RT hasta la operación.

Finalmente, la TNT puede administrarse asociada a RT de curso largo o a QRT de curso corto. En los siguientes puntos evaluaremos la evidencia con todas estas variantes.

TNT + QRT de curso largo

QT de inducción

Analizaremos aquí tres estudios que compararon TNT de inducción asociada a QRT de curso largo vs. otras alternativas de neoadyuvancia:

- Un estudio publicado por Fernandez Martos en 2010 randomizó en una población QT de inducción + QRT + ETM vs. QRT + ETM.⁵⁴ Si bien no hubo diferencias en la tasa de RPC ni en los niveles de respuesta, se observó en el primer grupo menor toxicidad grado 3-4 y que un mayor número de pacientes comenzaban (100 vs. 75 %) y completaban (92 vs. 51 %) la quimioterapia. Sin embargo, en un análisis posterior del mismo grupo de pacientes luego de un seguimiento de 69,5 meses, esta mayor adherencia a la QT no se tradujo en diferencias en la sobrevida global ni libre de enferme-

dad⁵⁵ (Figura 2).

- En ASCO 2020 se presentó un informe preliminar del estudio fase III conocido como PRODIGE 23.⁴¹ En este ensayo, se randomizó a 461 pacientes con tumores T3-T4 a QT de inducción con FOLFIRINOX durante 3 meses (5FU, oxaliplatino e irinotecan) + QRT + ETM + QT adyuvante por otros 3 meses vs. QRT + ETM + QT adyuvante por 6 meses. La adherencia a la QT fue del 92 % en el grupo de inducción y del 75 % en el grupo control. Más aún, en el grupo de QT de inducción la RPC fue del 28 % vs. el 12 %, y la sobrevida libre de enfermedad a 3 años fue del 76 % vs. el 69 %, ambas diferencias significativas (Figura 3).
- El grupo del MSKCC realizó un análisis retrospectivo de 811 pacientes con tumores T3-T4 o N+, entre los cuales 320 recibieron QRT seguido de cirugía y QT adyuvante y 308 TNT con QT de inducción.²⁹ Los pacientes del grupo de TNT tuvieron mayor adherencia a la QT y, si bien entre los pacientes operados no hubo diferencias en la tasa de RPC (18 % TNT vs. 17 % QRT), cuando se analizó y se sumó a aquellas el número de pacientes no operados por haber logrado una RCC sostenida más allá de un año, el porcentaje ascendió al 36 % en TNT vs. 21 % en QRT. Durante el periodo estudiado (2009-2015) en el MSKCC se incrementó la indicación del TNO. Lo que se observó es que el número de pacientes incluidos en este protocolo fue también mayor con TNT (27 vs. 7,5 %) (Figura 4).

En conclusión, la TNT de inducción asociada a QRT de curso largo aumenta la respuesta, favorece la adherencia a la QT y reduce la toxicidad, pero aún faltan datos definitivos acerca de sus beneficios en términos de sobrevida.

QT de consolidación

A continuación analizaremos tres estudios que compararon TNT de consolidación asociada a QRT de curso largo con alguna forma de QRT:

- En 2014 Myerson et al. presentaron la experiencia en un grupo de 76 pacientes con tumores T3-4, a los que se les aplicó un esquema de RT de curso corto seguido de QT de consolidación con FOLFOX. El 95 % de los pacientes finalizaron el tratamiento y obtuvieron 25 % de RPC con solo 9 % de toxicidad grado 3.¹⁵⁷ En un análisis posterior, este mismo grupo de pacientes fue comparado con una población tratada con QRT y se comprobó que la TNT permitió obtener una mejor tasa de SLE (85 vs. 68 %) y de sobrevida libre de metástasis (88 vs. 70 %) (Figura 5).¹⁴²

García Aguilar et al. en un estudio multicéntrico realizado en EEUU y Canadá compararon QRT seguida de cirugía vs. QRT seguida de 2, 4 o 6 ciclos de QT de consolidación con FOLFOX y ulterior cirugía. Lo que se obtuvo fue

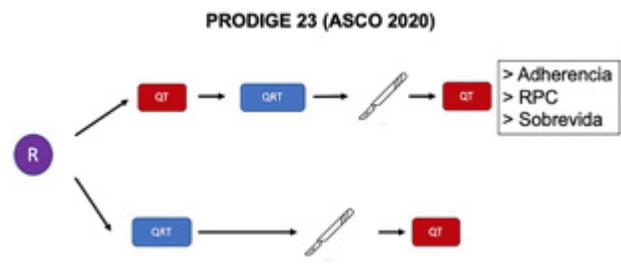


Figura 3: TNT de inducción vs. QRT de curso largo

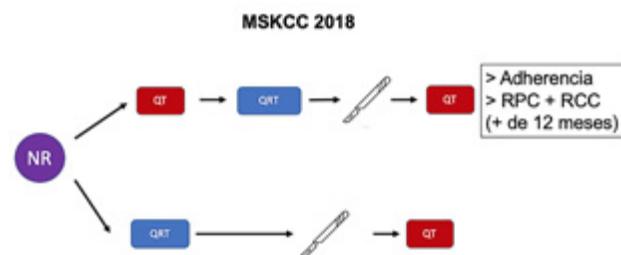


Figura 4: TNT de inducción vs. QRT de curso largo

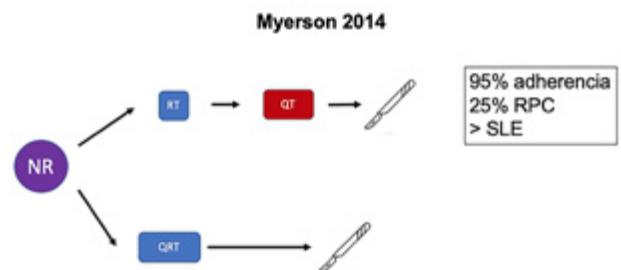


Figura 5: TNT de consolidación vs. QRT de curso largo

un aumento en las tasas de RPC, que fueron del 18 % vs. 25, 30 y 38 % respectivamente.⁶⁶ En un análisis posterior de esta misma serie de pacientes se demostró nuevamente una mayor tasa de RPC e incluso un mejor estadio patológico (yp), y que el esquema de TNT con QT de consolidación con FOLFOX (en comparación con la QRT seguida de adyuvancia) tenía mejores tasas de SLE con valores estadísticamente significativos (Figura 6).¹³⁸

- Chapman et al. compararon QRT de curso largo vs. RT de curso corto + TNT con QT de consolidación vs. QRT de curso largo + TNT con QT de consolidación. El objetivo fue comparar el *NeoAdjuvant Rectal Score (NAR Score)*, al que nos referiremos luego) como subrogante de la SG, demostrando que ambas formas de TNT de consolidación tuvieron un *NAR score* más favorable que la QRT, y que la QRT de curso largo + consolidación fue el esquema de tratamiento que obtuvo el menor (mejor) *NAR score* (Figura 7).³²

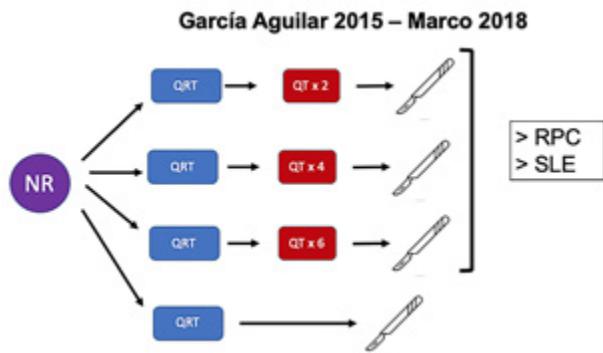


Figura 6: TNT de consolidación vs. QRT de curso largo

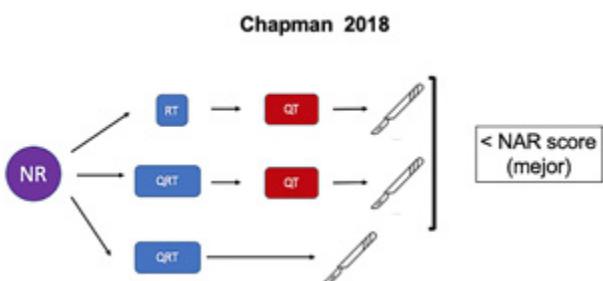


Figura 7: TNT de consolidación vs. QRT de curso largo

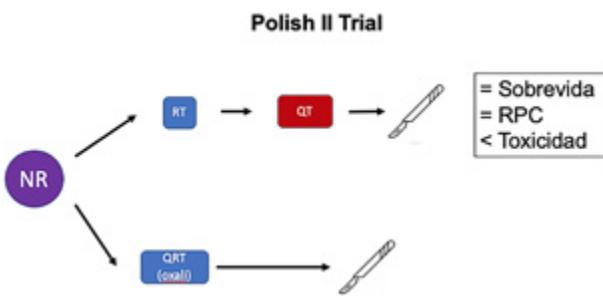


Figura 8: TNT de consolidación vs. QRT de curso largo

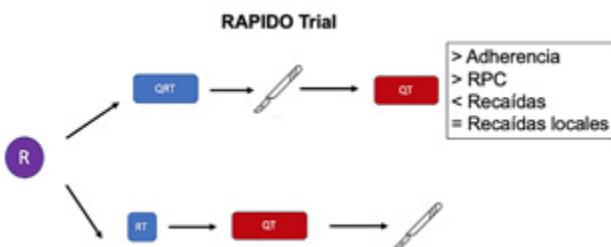


Figura 9: TNT de consolidación con RT de curso corto vs QRT de curso largo

Estos estudios parecen mostrar que la TNT de consolidación asociada a QRT de curso largo, además de los beneficios de la TNT de inducción, agrega alguna influencia para mejorar las tasas de SLE, aunque no se demuestran beneficios definitivos en términos de SG.

TNT + RT de curso corto

Los siguientes estudios compararon TNT asociada a RT de curso corto con los esquemas tradicionales de neoadyuvancia:

El estudio conocido como Polish II Trial, comparó en un grupo de 541 pacientes con tumores T3 fijos y T4 un esquema de TNT con QT de consolidación con FOLFOX asociado a RT de curso corto vs. QRT de curso largo pero con el agregado de oxaliplatino.³⁹ No hubo diferencias en la tasa de resecciones completas ni de RPC ni en la supervivencia a 8 años y, si bien la toxicidad fue menor en el grupo de TNT con QT de consolidación, cabe mencionar que el agregado de oxaliplatino a los esquemas de QRT ha sido discutido por su alta toxicidad (Figura 8).

El estudio RAPIDO enroló 920 pacientes con tumores de muy alto riesgo (T4, EMVI+, N2, GL +, MRC +) y comparó RT de curso corto seguida de 18 semanas de QT de consolidación con CAPOX o FOLFOX, y ulterior cirugía vs. QRT de curso largo seguido de cirugía y QT adyuvante también basada en oxaliplatino.^{4,236} La adherencia a la QT fue del 84 % en el brazo experimental vs. 57 % con QRT y, si bien la toxicidad fue mayor, esto no se tradujo en mayores complicaciones postoperatorias. También se observaron diferencias significativas a favor de TNT en la tasa de RPC (28 % vs. 14 %), en las recaídas (24 % vs. 30 %) y en la aparición de metástasis (20 % vs. 27 %) a 3 años. No hubo diferencias en las recaídas locorregionales (Figura 9).

- Un metaanálisis reciente que incluyó varios ensayos clínicos randomizados mostró que TNT aumenta la tasa de PCR, pero no la preservación esfinteriana, y que mejora la supervivencia libre de enfermedad pero no la supervivencia global.¹¹²

A pesar de esta falta de evidencia y del riesgo de sobretreatmento que implica la TNT, las últimas guías del NCCN incluyen TNT entre las diversas opciones para pacientes con tumores T3 con MRC comprometido, T4 o N1-2, o para pacientes localmente irresecables o médicamente inoperables.

Si bien los estudios han mostrado una mayor adherencia a la QT, el beneficio en la supervivencia es aún teórico, ya que aún no se ha demostrado una diferencia a su favor en comparación a los esquemas clásicos de neoadyuvancia con RT o QRT seguidos de QT adyuvante.

Inducción vs. consolidación

Se realizaron algunos estudios que compararon la TNT de inducción vs. su variante con QT de consolidación, con el foco en la utilidad de esta estrategia con el fin de lograr la preservación del órgano:

- Este punto se abordó en el estudio de fase II conocido como CAO/ARO/AIO-12.⁵⁸ En este ensayo se ob-

servó que TNT de consolidación estaría asociado a una menor toxicidad, a una mayor adherencia durante la RT y a una mayor tasa de RPC que con TNT de inducción. Sin embargo, el intervalo a la cirugía fue de 6 semanas en aquellos aleatorizados a consolidación versus 12 semanas en los de inducción. Por otro lado, la adherencia a la QT fue mayor con inducción, y la SLE no fue analizada (Figura 10).

- También se trató este interrogante en el ensayo Organ Preservation of Rectal Adenocarcinoma (OPRA), en el que 324 pacientes en estadios II o III por la RMAR fueron asignados aleatoriamente a cuatro meses de quimioterapia basada en oxaliplatino antes (inducción) o después (consolidación) de QRT.⁶⁵ Luego de 8 a 12 semanas se reestadificaron con tacto rectal, sigmoideoscopia flexible y RMAR, y a aquellos con una respuesta completa o casi completa se les ofreció TNO, mientras que el resto fue a ETM. Luego de un seguimiento medio de 2 años, el cumplimiento de la quimioterapia sistémica fue similar en ambos brazos (81 % vs. 82 %) al igual que la sobrevida libre de enfermedad a tres años (77 % vs. 78 %). Sin embargo, los pacientes tratados con QT de consolidación en lugar de inducción tuvieron tasas significativamente más altas de preservación del órgano (58 % vs. 43 %) (Figura 11).

De estos estudios se desprende que la QT de consolidación permite una tasa de respuesta aún mayor que la que se logra con QT de inducción, la que ya había demostrado superar en este sentido a los esquemas tradicionales de neoadyuvancia.

Conclusiones relacionadas a la TNT

Luego de evaluar toda la evidencia que surge a partir de los estudios analizados se pueden sacar algunas conclusiones:

- Cuando el objetivo de la TNT es tratar la enfermedad micrometastásica en pacientes de alto riesgo, la QT de inducción podría ser la opción preferida con el fin de

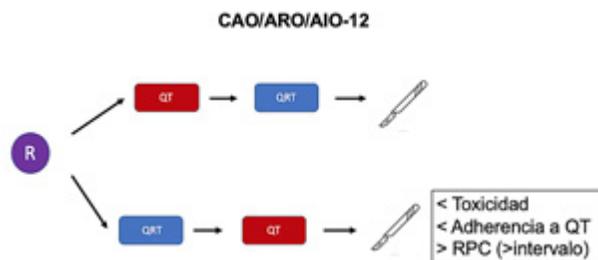


Figura 10: TNT de inducción vs. consolidación

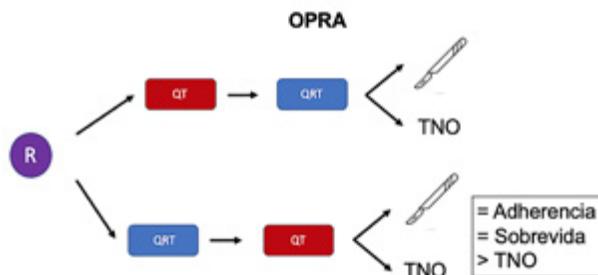


Figura 11: TNT de inducción vs. consolidación

no demorar el inicio de tratamiento sistémico, ya que no se han demostrado ventajas definitivas con la QT de consolidación en términos de sobrevida.

- Cuando lo que se busca es solo preservar el órgano o el esfínter, es más razonable iniciar con RT o QRT, evaluar respuesta clínica y, si la misma es evidente pero no completa, optar por QT de consolidación. De esta manera, se evitará administrar y exponer al riesgo de la QT a pacientes que probablemente nunca la requieran.
- La RT de curso corto seguida de TNT de consolidación reúne todas las ventajas, ya que prácticamente no demora el inicio de la QT sistémica y logra tasas muy altas de respuesta, por lo que aparece como una opción ideal y es cada vez más considerada.

CAPÍTULO 7

Neoadyuvancia con QT (sin RT)

La indicación de QT como única arma en un esquema de neoadyuvancia sigue siendo también ensayada. Existen varias razones que han impulsado esta línea de investigación:

- El conocimiento de los efectos adversos de la RT sobre las funciones intestinal y urogenital.
- La probada sensibilidad de los tumores de recto a los esquemas modernos de QT sistémica.
- La demostración a través de los protocolos de TNT de la mayor adherencia a la QT cuando se la administra en el preoperatorio en contraste con la adyuvancia.
- El bajo riesgo de recurrencia cuando se efectúa una ETM con buena técnica.
- Algunas experiencias aisladas en pacientes con tumores avanzados sin posibilidades de recibir RT pelviana por sus antecedentes oncológicos previos.
- Algunas experiencias ya han sido publicadas, y entre ellas podemos mencionar algunas.

En la reunión de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) de 2011 se presentó el estudio conocido como MSKCC PILOT, que fue luego publicado en 2014. Se trató de una serie de 32 pacientes con tumores T2-3 N1-2 (estadios II y III) tratados de acuerdo a un protocolo de QT neoadyuvante con 6 ciclos de FOLFOX + bevacizumab.²⁰¹ Solo en los casos sin respuesta se indicaría QRT previo a la cirugía. No obstante, esto solo fue necesario en dos casos, pero por intolerancia a la QT. Si no se lograba R0, se indicaría RT postoperatoria, pero esto tampoco fue necesario. Hubo un 25 % de RPC, sin ninguna recaída local a 4 años, y con una SLE del 84 %.

A partir de esta experiencia se inició un estudio fase III multicéntrico denominado PROSPECT (*Preoperative Radiation Or Selective Preoperative radiation and Evaluation before Chemotherapy and TME*). Este protocolo randomiza a los pacientes a un brazo control de QRT + cirugía + QT adyuvante con 8 ciclos de FOLFOX y a otro brazo de investigación en el que los pacientes reciben QT (6 ciclos de FOLFOX). Luego de los 2 primeros ciclos son reevaluados. Aquellos que presentan una respuesta < al 20 % continúan con QRT previa a la cirugía y luego completan otros 6 ciclos de FOLFOX como QT adyuvante, mientras

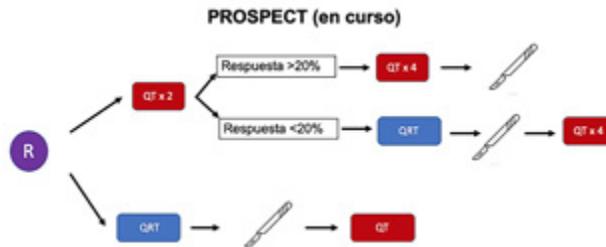


Figura 12: Neoadyuvancia solo con QT (ensayo en curso)

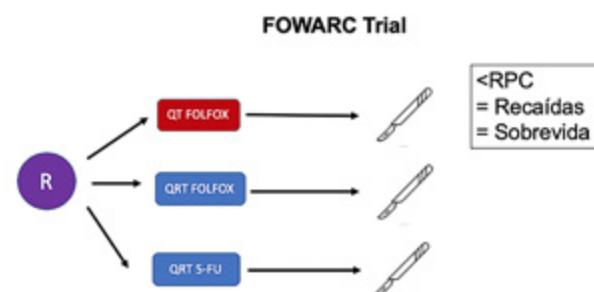


Figura 13: QT vs. QRT

que los que responden reciben 6 ciclos y van directamente al tratamiento quirúrgico sin QRT, para luego completar con 2 ciclos de adyuvancia con FOLFOX. Los resultados de este ensayo serán publicados en el transcurso de este año (Figura 12).

Otro ensayo realizado en China, conocido como Fowarc Trial randomizó pacientes en estadios II y III en tres brazos. QT neoadyuvante con FOLFOX, QRT con FOLFOX y un brazo control con QRT solo con 5FU.⁴⁶ Si bien el brazo de QT tuvo la tasa de RPC más baja (7 % vs. 14 % del brazo control y 28 % del brazo con QRT con FOLFOX), no hubo diferencias en el número de recurrencias locales, SLE ni SG (Figura 13).

Finalmente, un estudio poblacional realizado en EEUU evaluó la sobrevida en 21.707 pacientes con tumores T3N0 y T2-3N1 tratados con QRT vs. QT neoadyuvantes y observó una diferencia significativa en la sobrevida global a favor de la QRT (75 % vs. 67,2 %).²⁶

A la luz de estos datos, no puede recomendarse por el momento la indicación de QT sin RT fuera de un protocolo de investigación.

CAPÍTULO 8

Importancia del EID

Está suficientemente claro que los resultados oncológicos en el cáncer de recto han mejorado notablemente en los últimos años, como también lo está que esto no es solo consecuencia de la aplicación generalizada de la técnica de ETM. Este relato es prueba de ello, y es más que obvio que este avance también debe atribuirse en gran medida a múltiples especialidades, además de la cirugía colorrectal, como la radiología, la oncología y la patología entre las más influyentes. El manejo interdisciplinario tiene una importancia clave para brindar atención eficiente, oportuna y adecuada.¹⁰⁹ Tanto es así, que presentar y discutir los cánceres de recto en el seno de un equipo interdisciplinario (EID) se ha convertido en un requisito del Programa Nacional de Acreditación del Cáncer Rectal, administrado por la Comisión sobre el Cáncer.²⁴⁷ Numerosos estudios publicados hasta la fecha demuestran el efecto beneficioso del EID sobre el manejo de estos pacientes.

- En 2006, Burton et al. analizaron la proporción de pacientes con MRC comprometido en la pieza de ETM en una población de pacientes con y sin discusión en el EID, y hallaron una reducción con diferencia significativa de un 1 % (1/116) vs. 26 % (16/62) respectivamente.²³ La relación entre la positividad de este margen y el número de recaídas pelvianas fue ampliamente demostrada, lo que es suficiente razón para entender la importancia de esta interacción entre todos los especialistas involucrados en la atención de los pacientes portadores de esta compleja patología, los cuales deben estar particularmente especializados y dedicados a ella.
- Por su parte, MacDermid et al. informaron de un aumento estadísticamente significativo en la supervivencia de 3 años de pacientes con cáncer colorrectal en estadio III que se habían sometido a una evaluación de EID en comparación con aquellos que no lo habían hecho, aunque no se identificó similar beneficio en los estadios II. Además, Richardson et al. informaron una mejora considerable en la calidad de la pieza quirúrgica luego de ETM asociada con la implementación del EID.¹⁸⁷
- Snelgrove et al. reportaron que luego de la discusión de las imágenes de la RMAR en el EID se cambió el plan de tratamiento diferente en el 29 % de los pacientes.²⁰⁹ Además, de los 36 pacientes incluidos en dicho estudio, 28 (77 %) tuvieron un mesorrecto completo o casi completo.

- Wu y et al., basándose en los resultados de su estudio retrospectivo de 687 casos concluyeron que 25 % de los pacientes con tumores malignos rectales recurrentes pudieron recibir tratamiento curativo a través de la implementación del EID.²⁵²
- Holliday et al. mencionan los beneficios del EID en el manejo de pacientes con cáncer rectal metastásico, con beneficios en la SG y SLE.⁹⁸
- Lan et al. informaron también que, después del establecimiento del EID, los pacientes con metástasis pulmonares y hepáticas demostraron un aumento estadísticamente significativo en la supervivencia de 3 años.¹²⁷
- En 2014, Vaughan-Shaw et al. compararon retrospectivamente a 19 pacientes con tumores pT1 tratados en 2006 con otros 24 pacientes tratados en 2011. En 2011, todos los casos fueron discutidos en un EID especializado en cáncer precoz y hubo más pacientes que se sometieron a imágenes preoperatorias apropiadas en comparación con 2006 (RMAR 18 contra 12, EER 20 frente a 4 y TC 22 contra 15, respectivamente). Los autores concluyeron que se observó una mejora en la precisión de la estadificación, una reducción de la positividad del MRC después de la ETM y un aumento en el uso de la RLT.²⁴⁰
- En 2018, Karagkounis et al. evaluaron 408 casos de cáncer rectal discutidos en EID.¹⁰⁹ Todos los cirujanos que presentaron estaban obligados a reportar cualquier cambio en su plan de tratamiento como resultado de la conferencia. Se notificaron modificaciones en el manejo en 112 pacientes.

En conclusión, hay un número creciente de estudios que apoyan el impacto positivo de las reuniones de EID en el resultado oncológico del tratamiento de los pacientes con cáncer de recto. La evidencia disponible demuestra un cambio en el plan de tratamiento, en una proporción significativa de pacientes. Sin embargo, se requieren más estudios para evaluar el impacto exacto en la SG.

Requisitos de funcionamiento:

- El EID debe tratar exclusivamente a pacientes con cáncer de recto, ya que esta enfermedad tiene la entidad y complejidad suficientes como para requerir de este nivel de especialización.
- Todos los pacientes deben ser discutidos en cada una de las instancias de decisión.

- A la luz de los conocimientos actuales, no es recomendable la implementación de ningún protocolo preestablecido del manejo de esta patología. La estrategia terapéutica debe ser adaptada a cada paciente y la infinidad de variables relacionadas a su tumor y todas sus variantes, sus antecedentes personales y comorbilidades, y su propia voluntad a la hora de aceptar terapias que podrían afectar su calidad de vida. En el cáncer de recto es tan importante el orden y la oportunidad en que se indican los tratamientos como el tratamiento en sí, al igual que la calidad de su aplicación.
- Debe estar liderado por un cirujano colorrectal, un oncólogo clínico o ambos.
- Debe estar integrado por todas las especialidades involucradas en el manejo de estos tumores, la mayoría en forma permanente: gastroenterólogos, cirujanos colorrectales, oncólogos clínicos, radioterapeutas, especialistas en imágenes, patólogos y paliatológicos.
- Otros especialistas que deben formar parte del equipo podrán concurrir a las reuniones ante situaciones o casos específicos, como genetistas, urólogos, ginecólogos, médicos especialistas en nutrición, y cirujanos hepatobiliares, torácicos y plásticos.
- También deben integrarlo en forma permanente otros profesionales de la salud como enfermeros, ostomate-rapeutas, psicólogos, kinesiólogos y licenciados en nutrición.
- Debe existir un registro de todos los pacientes y de cada una de las instancias de discusión.

CAPÍTULO 9

Indicaciones de neoadyuvancia

Debido a la gran heterogeneidad que se presenta frente al paciente con cáncer de recto, a la hora de definir la indicación y la estrategia de tratamiento neoadyuvante se deben plantear algunos lineamientos generales:

- Por un lado, la obvia necesidad de estratificar el riesgo sobre la base de factores clínico-patológicos (por ejemplo la estadificación T y N y quizás el grado histológico) y la estadificación preoperatoria por RMAR (por ejemplo el compromiso del MRC), con el fin de adaptar e individualizar la indicación.
- En segundo lugar, se debe plantear un objetivo determinado para el tratamiento. A modo de ejemplo, si lo que se busca es la preservación del órgano, es preferible el esquema largo de QRT, aunque la evidencia más reciente también muestra buenos resultados en este sentido con la RT de curso corto y una espera larga, o con los esquemas de TNT de consolidación.

La principal indicación para el tratamiento neoadyuvante, respaldada por los resultados de ensayos aleatorios, es la presencia de un tumor estadificado como T3 o T4, en forma previa a cualquier tratamiento. Para estos pacientes se recomienda clásicamente la QRT de curso largo o la RT de curso corto preoperatorias, seguida de la resección quirúrgica y ulterior QT adyuvante.

Una indicación relativa la constituye la presencia de ganglios sospechosos de ser positivos en la RMAR o la EER. Sin embargo, la determinación de la positividad de los ganglios puede ser particularmente difícil. La mayoría de los ganglios linfáticos comprometidos son menores a 1 cm, pero además, no todos los ganglios linfáticos observados con EER o RMAR representan enfermedad metastásica.

Cuestionamientos a estas indicaciones

La realidad es que el repaso de algunos estudios permite inferir que la presencia de invasión de la grasa perirrectal, como así también la existencia de ganglios linfáticos metastásicos por sí solos, no implican una necesidad mandatoria de indicar neoadyuvancia:

- En 1999 Willett et al., en el Massachusetts General Hospital de Boston, obtuvieron en pacientes con tumores T3 N0 de bajo grado con una invasión de la grasa mesorrectal menor a 2 mm y sin invasión vascular ni linfática un 5 % de recaídas locales sin RT, en contraste con un 29 % en tumores de idéntico estadio pero con los factores de riesgo mencionados que sí fueron irradiados.²⁵⁰

- En 2005 se publica una experiencia de la Cleveland Clinic de Ohio, que muestra que el agregado de RT postoperatoria no tiene ningún efecto en la reducción de las recidivas locales ni a distancia en pacientes con tumores T1 o T2, N1.¹¹¹

En base a estas dos experiencias, se podría asumir que en tumores T3N0 o T1-T2N1, una correcta cirugía con una adecuada ETM debería ser suficiente.

Por otro lado, un estudio publicado por Simunovic et al., en 2003, evidenció que la indicación de RT preoperatoria en tumores de alto riesgo por su tamaño, fijeza, cercanía al margen anal y la fascia propia, no evitó que las recidivas locales fueran mayores que en los pacientes con tumores sin aquellos factores de riesgo, aun sin haber recibido neoadyuvancia.²⁰⁵ Esta evolución fue una de las razones que fortaleció la idea de que existe un subgrupo de pacientes en los que es necesario dar un paso terapéutico más, con el objetivo de mejorar los resultados oncológicos.

Ya en 2001, Myerson et al., en una serie de 384 pacientes tratados con RT neoadyuvante, analizaron el número de recidivas de acuerdo a la presencia de 4 factores de riesgo (distancia al margen anal < a 5 cm., tumor circunferencial, fijo u oclusivo).¹⁵⁸ Comprobaron que en los casos sin factores de riesgo las recidivas fueron del 2 %, del 10 % cuando había hasta 2 factores y del 26 % cuando se hallaban 3 o 4 de ellos. Plantearon que en este grupo de enfermos debería agregarse alguna forma de QT asociada a la RT neoadyuvante, y no solo como radiosensibilizante. De alguna manera, este fue un pensamiento que fortaleció la difusión de la QRT de curso largo en desmedro de la RT de curso corto y fue también precursor de los esquemas de QT de inducción y de la TNT.

A partir de las tasas favorables de recurrencia local después de la ETM sola en el ensayo holandés de TME, y en otros estudios, como varios análisis retrospectivos y un estudio observacional prospectivo, también se ha cuestionado la utilidad de la neoadyuvancia en pacientes con tumores T3N0 que no amenazan la fascia mesorrectal, particularmente aquellos que involucran el recto superior.^{30,108,161,172,194}

Pero, por otro lado, en una revisión de 188 pacientes con tumores cT3N0 por EER y RMAR que recibieron QRT neoadyuvante, el estudio patológico de la pieza mostró que 41 (22 %) tenían ganglios linfáticos mesorrectales positivos en el momento de la cirugía.⁷⁸ Dado el efecto *downstaging* de la CRT, es probable que un número aún

más grande de pacientes pudo haber tenido enfermedad ganglionar y quizás necesitado tratamiento preoperatorio, si se hubiera indicado la cirugía de inicio.

Es evidente que la conducta en los tumores T3 o N+ ha sido y continúa siendo un punto de gran controversia, por lo que diversos grupos consideran necesario tomar sus decisiones sobre la base de alguna subestadificación adicional. Las diferentes guías publicadas internacionalmente, presentan algunas variantes para el factor T en función de la profundidad de la invasión del mesorrecto (niveles T3a, T3b, T3c y T3d), ya que algunos estudios han mostrado un bajo riesgo de recaída en tumores T3 superficiales. Asimismo, se le ha dado importancia al número de ganglios descriptos (niveles N1a, N1b, N2a, N2b y N3), por el hecho de que en realidad el compromiso ganglionar implica fundamentalmente un riesgo sistémico más que local-regional.

En particular, las guías ESMO basan la indicación en el tamaño de los ganglios (> 5 mm). Varios estudios han demostrado que los tumores T3 con invasión mayor a 5 mm tienen una tasa más alta de afectación ganglionar y una menor supervivencia específica del cáncer en comparación con los tumores con una profundidad de penetración de 5 mm o menos.^{182,148} Estos hallazgos han llevado a algunos a sugerir que no es tan necesaria la distinción entre los tumores T2 y T3, como la identificación de tumores T3 de alto riesgo con una profundidad de más de 5 mm de invasión.⁵² De hecho, las guías de ESMO sugieren que los pacientes con una profundidad de invasión de 5 mm o menos son candidatos apropiados para la cirugía inicial en lugar de terapia neoadyuvante, incluso si tienen ganglios positivos, siempre y cuando ni los músculos elevadores ni la fascia mesorrectal estén amenazados y el cirujano tenga la capacidad de realizar una correcta ETM aplicando los principios estipulados por Heald.

Pese a que la RMAR puede subclasificar a aquellos pacientes con tumores T3 con precisión, esta subclasificación no fue incorporada a la estadificación TNM y aún no fue validada como factor pronóstico, con lo que la posibilidad de definir la indicación de neoadyuvancia sobre la base de la profundidad de la invasión no es todavía estándar, por lo menos en los Estados Unidos.²¹⁸

Hasta la fecha, dadas las limitaciones de las imágenes, diversos grupos en Estados Unidos consideran que todos los pacientes con adenocarcinoma rectal cT3N0 por EER o RMAR son candidatos apropiados para el tratamiento neoadyuvante, ya que se calcula que alrededor de un 20 % de los pacientes pueden ser subestadificados.

Otras indicaciones

Un hallazgo generalmente aceptado como indicación de neoadyuvancia es la presencia de un margen de resección circunferencial invadido o amenazado, debido a la reducida probabilidad de lograr un MRC negativo, lo cual se asocia a un alto riesgo de recaída local.

Si bien es un factor que asocia más a la presencia de enfermedad sistémica, también se considera a la presencia de EMVI como un hallazgo importante a la hora de evaluar la indicación de neoadyuvancia.

Más allá de sus implicancias pronósticas, la presencia de enfermedad ganglionar extramesorrectal, en particular la presencia de ganglios laterales (GL) constituye otra indicación de neoadyuvancia.

La altura tumoral también es un factor importante a la hora de evaluar la necesidad de neoadyuvancia, ya que es conocido que los tumores bajos tienen mayores tasas de recaída local. Pero para ser más específicos, recientemente se ha agregado como indicación de neoadyuvancia la necesidad de evitar una AAP, en pacientes con una correcta función esfinteriana, incluso en estadios T1 o T2, pero con un elevado riesgo quirúrgico; o que se niegan a una ostomía definitiva. No obstante, la utilización del tratamiento neoadyuvante en tumores en estadio I (T1-T2 N0) es controvertida y aún no ha sido aprobada como estándar. Tanto las guías americanas (NCCN) como las europeas (ESMO), consideran a la cirugía transabdominal como el abordaje de elección en estos casos. La neoadyuvancia en estadios tempranos fue evaluada con la finalidad de lograr preservación esfinteriana, pero esto no ha sido demostrado. Más aún, es dudoso que estos pacientes se vean beneficiados en términos de control local. Es importante destacar que, pese a esto, para muchos pacientes en los que se contraíndica o rechazan la cirugía la RT o QRT pueden resultar ser el único régimen de tratamiento disponible.

En el caso particular de los tumores cT2N0, en los que las resecciones transanales tienen una inaceptable tasa de recurrencia local, se han propuesto nuevas alternativas a partir de la aparición de algunos trabajos. En el estudio fase II trial ACOSOG Z6041 se seleccionaron pacientes con tumores de recto T2N0 que recibieron radioterapia con capecitabina más oxaliplatino seguido de resección local. Luego de un seguimiento de 56 meses obtuvieron tasas de recurrencia local de 4 % y la SLE a 3 y 5 años fue de 86,9 y 80,3 %, respectivamente. Estos resultados sugieren que el tratamiento neoadyuvante seguido de resección local, puede ser una alternativa de tratamiento a la cirugía radical en pacientes seleccionados con tumores T2N0 como forma de lograr la preservación esfinteriana y de evitar una ostomía definitiva.

El mismo criterio podría adoptarse con el fin de evitar

una anastomosis coloanal en pacientes con una mala función esfinteriana, en pacientes con alto riesgo para una intervención quirúrgica mayor o en quienes la rechazan. Este sería un caso en el que el objetivo es claramente la preservación del órgano. Si bien algunos estudios recientes han mostrado buenas tasas de RCC con un esquema de RT corto y demora en la cirugía, el esquema elegido en estos casos debería ser QRT de curso largo o, más aún, como se discutirá más adelante, TNT, y preferentemente de consolidación.

La neoadyuvancia seguida de escisión transanal local podría ser factible como alternativa a la ETM en aquellos casos con tumores distales T2N0 y buena respuesta, aunque no necesariamente una RCC.^{186,191,246} Sin embargo, esto no es todavía una estrategia estándar, especialmente cuando existe invasión directa del esfínter. Las guías del NCCN y la ESMO, consideran que la cirugía transabdominal es el enfoque de elección en esta situación a menos que el paciente presente un elevado riesgo quirúrgico debido a la edad o comorbilidades, o en el caso de que rechace la cirugía transabdominal. En este caso se le debe advertir al paciente acerca de las complicaciones que pueden ocurrir luego de una RLT en el contexto de la neoadyuvancia y las dificultades de realizar una ETM si finalmente la patología revelara que aquella no fue suficiente.

Más allá de las diferentes opiniones, la falta de una evidencia absolutamente concluyente y la existencia de innumerables factores adicionales, los hallazgos relacionados al tumor que deben hacer que el EMD evalúe la indicación de neoadyuvancia son:

- La invasión del tumor más allá de la capa muscular propia.
- La presencia de ganglios sospechosos en el mesorrecto.
- El compromiso del MCR.
- El hallazgo de EMVI.
- La existencia de GL sospechosos.
- La indicación de una AAP.
- Evitar una anastomosis coloanal (alto riesgo o rechazo del paciente).

El rol de la RMAR en la indicación de neoadyuvancia

Nadie duda en la actualidad que la RMAR constituye el método de estadificación por excelencia del cáncer de recto. Bernier et al. describen el manejo terapéutico de los pacientes con cáncer de recto en el Royal Marsden Hospital, donde las decisiones se toman sobre la base de los hallazgos de este estudio.⁸ En este centro incluyen dentro del grupo de buen pronóstico a los siguientes pacientes:

- Tumores del tercio superior y medio en estadios T3a-b.
- Cualquier N (pero N1c negativo).
- MRC y EMVI negativos.

Estos casos tienen indicación de ETM sin terapia neo-

adyuvante. Por el contrario, los pacientes con tumores T3c-d, EMVI+, N1c o con MRC comprometido son seleccionados para QRT neoadyuvante.

Resumiremos algunos estudios que demuestran su rol fundamental en la indicación de neoadyuvancia:

- El grupo Mercury publicó un estudio prospectivo y multicéntrico, que demostró la eficacia de la RMAR para una adecuada estadificación de los pacientes, que permite diferenciar a los que tendrán una buena evolución con la cirugía primaria como único tratamiento de los que deberían recibir tratamiento preoperatorio.²¹⁸ El 33 % de los pacientes (122/374) fueron considerados de buen pronóstico, con estadios I, II o III mediante RMAR. La SG y la SLE en este grupo de pacientes fue de 68 % y 85 % respectivamente, mientras que la tasa de recurrencia local fue de 3 %.

Los criterios de buen pronóstico fueron los siguientes:

- Tumores T1-T2 o T3a-b (extensión extramural < 5 mm) con MRC potencialmente libre (tumor a > 1 mm de la fascia mesorrectal) y cualquier estadio N.
- Ausencia de EMVI.
- Ausencia de compromiso del espacio interesfinteriano o los músculos elevadores.

Los hallazgos considerados de mal pronóstico fueron:

- Tumores T3c-d (extensión extramural > 5 mm) o T4.
- Compromiso del MRC (< 1 mm) o del espacio interesfinteriano
- Presencia de EMVI.

De los 122 pacientes con buen pronóstico por RMAR, solo 8 (6,5 %) presentaron 4 o más ganglios comprometidos (N2) en el análisis histopatológico. Lo importante es que ningún paciente debió recibir RT postoperatoria. Los centros participantes del estudio no indican de manera rutinaria tratamiento neoadyuvante a aquellos pacientes con tumores T3 de buen pronóstico, independientemente del factor N. Por lo tanto, los resultados validan esta estrategia que, junto a la adecuada selección de los tumores de buen pronóstico mediante RMAR y la realización de ETM de calidad, evitó el tratamiento neoadyuvante a 30 % de los pacientes.

- El QuickSilver Clinical Trial, es un estudio fase 2 que evaluó la seguridad y factibilidad de utilizar la RMAR con el fin de seleccionar pacientes con cáncer de recto de buen pronóstico para la cirugía primaria.¹¹³

Se consideró de buen pronóstico a los siguientes criterios:

- Tumores T2, T3 con una extensión extramural < 5 mm.
- Distancia a la fascia mesorrectal > 1 mm.
- Ausencia de EMVI.

La tasa de MRC comprometido fue del 4,9 % (4/82), sugiriendo también que la QRT puede no ser necesaria para

todos los pacientes con cáncer de recto estadios II y III.

Estos estudios y experiencias demuestran que la RMAR es un estudio imprescindible en la estadificación clínica previa a cualquier tratamiento del cáncer de recto, especialmente en los tumores localmente avanzados. En nuestra opinión y experiencia, la presencia del radiólogo especializado en el EID incrementa exponencialmente el valor de este estudio.

¿Qué dicen las guías?

Existen considerables variaciones en el manejo entre diferentes países o regiones del mundo. Como suele suceder ante una patología de semejante complejidad, estas diferencias han motivado la agrupación de expertos en paneles o grupos de consenso, y la creación de guías. No obstante, nunca dejaremos de repetir que más allá de las recomendaciones que surgen en las guías, estas son solo lineamientos generales a tener en cuenta durante la discusión en el EID, ya que cada paciente debe ser considerado y discutido de manera individualizada.

La variabilidad en las guías no solo se observa entre los diferentes continentes como sucede entre las guías americanas del National Comprehensive Cancer Network (NCCN), las europeas, de la European Society for Medical Oncology (ESMO) o las Japonesas, de la Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR). También se encuentran diferencias, incluso, entre países de una misma región. Un claro ejemplo de dicha situación se presenta entre las guías del Reino Unido y las de otros países europeos.

Es ampliamente conocida la preferencia de los grupos americanos por el esquema de curso largo de QRT, mientras que en algunos países europeos como Holanda y Suecia utilizan principalmente RT de curso corto, excepto para tumores localmente avanzados con MCR+, T4b, con alto riesgo de recurrencia, o con criterios de irreseccabilidad al momento de la estadificación. En estas situaciones también recomiendan QRT de curso largo. De hecho, en estos dos países solo el 15 al 23 % de los pacientes recibe esquema largo de QRT. Por su parte, y en concordancia con las guías del NCCN, las guías canadienses recomiendan la administración de QRT de curso largo, excluyendo a los pacientes no aptos de recibir QT, a quienes se les administra solo radioterapia preoperatoria.

El consenso EURECCA surge con la finalidad de unificar criterios entre diferentes sociedades europeas y proporcionar apoyo actualizado a los EID de toda Europa.²³⁷ Su nombre es el acrónimo en inglés de: Estructura

de Auditoría Europea para mejorar la Calidad del Cuidado. Este panel de expertos estuvo integrado por delegados de diferentes sociedades afines al manejo del cáncer de recto, como la Sociedad Europea de Cirugía Oncológica (ESSO), la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (ESTRO), la Sociedad Europea de Patología (ESO), la Sociedad Europea de Oncología Clínica (ESMO), la Sociedad Europea de Radiología (ESR), la Sociedad Europea de Coloproctología (ESCP), la Organización Europea del Cáncer (ECCO), la Sociedad Europea de Enfermeras Oncólogas (EONS) y la Organización Europea de Pacientes con Cáncer Colorrectal (Europa Colon). El consenso se logró utilizando el método Delphi, y el documento final es el resultado de la primera conferencia multidisciplinaria de consenso sobre la atención del cáncer de colon y recto, celebrada en diciembre de 2012, en Perugia, Italia.

A continuación intentaremos resumir las guías disponibles más importantes.

ESMO

En Europa y los países escandinavos el cáncer de recto se estadifica en diferentes categorías acorde a factores de riesgo evaluados en la RMAR. La Sociedad Europea de Oncología Clínica (ESMO) sugiere esta modalidad por primera vez en 2013, incorporando el riesgo de recurrencia local como pilar en la elección de los diferentes esquemas de tratamiento en las guías de práctica clínica. Los análisis multivariados demuestran que ciertos factores de riesgo evaluados por RMAR, como la distancia del tumor al margen anal, la profundidad de la invasión tumoral en la pared del recto (estadio T) y el grado de respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante son considerados factores de riesgo independientes que afectan la tasa de preservación esfinteriana. Pero el número de metástasis ganglionares (estadio N), la profundidad de la extensión a través de la grasa mesorrectal, el compromiso de la fascia propia del recto y la presencia de EMVI son factores predictivos de recurrencia local, como así también de la aparición de metástasis a distancia y de la sobrevida global. Es por ello que las guías europeas fundamentan la indicación del tratamiento neoadyuvante sobre la base de los hallazgos de la RMAR, en la cual es clave la identificación de la extensión extramural y la subclasificación de los T3 (de T3a a T3d). Estos hallazgos determinaron que para muchos no sea tan necesaria la diferenciación entre los tumores T2 y T3, y comenzara a considerarse la diferenciación de los tumores T3 entre aquellos de bajo riesgo (T3a y T3b) y los de alto riesgo (T3c y T3d). Esto se debe a que la RMAR tiene baja sensibilidad para diferenciar los T2 de los T3a borderline, y la principal causa de error es la sobreestadificación causada por la reacción des-

moplásica del tejido peritumoral. ESMO Y RSNA (Radiological Society of North America), tienen en cuenta en sus guías la subclasificación de los Tumores T3 acorde a la profundidad de la invasión en la pared rectal a través de la RMAR. ESMO divide a los tumores en T3a, < 1 mm; T3b, 5 mm; T3c, 5-15 mm; T3d > 15 mm, mientras que RSNA T3a, < 5 mm; T3b, 5-10 mm; T3c, > 15 mm. ESMO es más preciso pero genera dificultades en la medición y es poco reproducible, mientras que RSNA tiene un mayor valor de aplicación. Sin embargo, la subclasificación de los tumores T3 basada en la profundidad de la extensión extramural del tumor no fue incorporada aún en la clasificación del estadio TNM y, por lo tanto, no fue convenientemente validada como factor pronóstico. Es así que, como veremos, la indicación de neoadyuvancia basada en la profundidad de la extensión extramural no es un estándar en las guías americanas.

ESMO divide a los tumores del recto en 5 grupos de riesgo sobre la base de la estadificación clínica, y establece diferentes líneas de tratamiento en cada uno de estos grupos.

- El grupo de riesgo ultra bajo incluye:
 - Tumores T1 sm1 N0.

La cirugía se puede realizar directamente sin neoadyuvancia independientemente de la ubicación del tumor. Sin embargo, considera que la RT o QRT podrían ser una alternativa a la cirugía y que la RLT, TEM o TAMIS podría complementarse con QRT perioperatoria, si se presentan características patológicas adversas.

- Los cánceres de riesgo bajo incluyen:
 - Tumores T1-T2 o T3a-T3b altos, N0 o N1 altos, con fascia mesorrectal no afectada y sin EMVI.

En estos casos la cirugía se puede realizar directamente. Si en la anatomía patológica se informa MRC positivo, debe añadirse QRT (esta situación debe evitarse al máximo); y si se hallan ganglios linfáticos metastásicos, debe indicarse QT adyuvante. La neoadyuvancia podría tener lugar en este grupo de riesgo en pacientes malos candidatos a la cirugía, ya sea por su elevado riesgo o rechazo a la misma, con el fin de preservar el órgano.

- El grupo de riesgo intermedio incluye:
 - Tumores T3a o T3b bajos, pero sin compromiso de los músculos elevadores, con MRC negativo.
 - Tumores T3a o T3b en recto medio o alto, N1-2, sin EMVI.

En este grupo la ETM podría ser también suficiente tratamiento, pero se recomienda RT de curso corto o QRT de curso largo si no puede asegurarse una ETM de buena calidad. Existe controversia en la selección del tratamiento de ciclo largo o corto, pero la QRT de ciclo largo puede traer una tasa de RPC más alta, y actualmente es la primera opción de la mayoría de los centros de radioterapia.

La administración rutinaria de RT preoperatoria, ya sea QRT o radioterapia preoperatoria de ciclo corto, a todos los pacientes con riesgo de ganglios mesorrectales metastásicos por imágenes, sigue siendo controvertida debido a la escasa precisión diagnóstica de positividad ganglionar que presenta la RMAR, más aun si se tiene en cuenta el tamaño como único criterio, y a la consecuente falta de relevancia pronóstica con relación a la recurrencia local del hallazgo de ganglios supuestamente positivos en dicho estudio. Los datos sugieren un bajo riesgo de recurrencia local si el cirujano realiza rutinariamente ETM de buena calidad y elimina los ganglios mesorrectales en bloque. Sin embargo, es responsabilidad del cirujano demostrar y auditar la calidad del espécimen resecado. Si la patología indica factores pronósticos adversos, incluyendo ganglios linfáticos metastásicos o el MRC+, debe añadirse QT o QRT postoperatorias. Dados los resultados del estudio alemán, no hay dudas que esto último debe evitarse y es siempre preferible administrar la RT o QRT en el preoperatorio.

- El grupo de riesgo alto (localmente avanzados) incluye:
 - Pacientes con T3c-d bajos pero con MRC libre sin compromiso de los elevadores.
 - T3c-d, N1-2, EMVI+.

La modalidad de tratamiento recomendada es RT de curso corto o QRT de curso largo. El primer esquema está particularmente indicado en pacientes añosos o con contraindicación para tolerar QRT, seguido de cirugía con ETM. En los pacientes de alto riesgo que recibieron QRT, ante la presencia de una RCC puede considerarse el TNO.

- El grupo de riesgo muy alto (enfermedad avanzada) incluye:
 - T3 con MRC invadido.
 - T4b, compromiso de los músculos elevadores del ano.
 - GL+.

Este grupo tiene indicación precisa de esquema largo de QRT, aunque la RT de curso corto con demora en la cirugía aparece también como opción.

De los factores preoperatorios relacionados al tumor, el MRC ha surgido como uno de los predictores de resultados más importantes. El esfínter anal constituye un reparo importante, porque la fascia mesorrectal no se extiende más allá del músculo puborrectal. Debido a que varios estudios han demostrado que la RT o QRT preoperatorias son más eficientes y menos tóxicas que la terapia postoperatoria, es cada vez más importante evaluar el riesgo de compromiso del MCR para determinar la indicación de tratamiento y la RMAR es la modalidad de imagen que puede evaluarlo con mayor precisión. En caso de MRC+

post cirugía con ETM, se debe sugerir adyuvancia con QRT si no se administró RT preoperatoria. Sin embargo, esta situación no debería presentarse.

En resumen, para ESMO la evaluación de la relación entre el tumor y la fascia mesorrectal es crucial para determinar la decisión e indicación de la terapia neoadyuvante, siendo aún más importante que el estatus ganglionar. ESMO considera a la RT de curso corto sería el esquema estándar, con la opción de QRT de curso largo si el MRC o una resección R0 están en riesgo.

NCCN

Las guías del NCCN se fundamentan principalmente en la clasificación TNM. Es así que las guías NCCN recomiendan la terapia neoadyuvante en aquellos pacientes con alto riesgo de recurrencia local. Esto incluye los estadios II (T3-T4 N0, es decir los tumores que infiltran más allá de la capa muscular del recto) y los estadios III (cualquier T, pero N+, y sin metástasis a distancia).

Tanto en los estadios II como en los estadios III, con MRC negativo, NCCN recomienda el tratamiento neoadyuvante, considerando tanto la RT de curso corto como la de curso largo, e incluso también la TNT, tanto de inducción o consolidación, combinada con ambas formas de administración de la RT. La evaluación de la indicación de un esquema de RT de curso corto debe ser discutida en el EID, sobre la base de la necesidad de conseguir *downstaging* y la posibilidad de toxicidad de largo plazo.

En los casos en que existe compromiso del CRM, tumores T4 o considerados irresecables, la recomendación es la TNT en cualquiera de sus formas (inducción o consolidación).

En ambas situaciones, ante la presencia de una RCC, la decisión de adoptar un TNO puede ser considerada luego de la discusión en el EID y con el paciente, en la que debe señalarse la aún no totalmente aclarada mayor probabilidad de aparición de metástasis a distancia.

Ante la presencia de enfermedad metastásica sincrónica resecable o potencialmente resecable, cuando el MRC está libre, el tratamiento primario es la QT, la cual puede seguirse de RT de curso corto o de QRT de curso largo. En los casos con compromiso del MRC, por el contrario, se recomienda que la QT inicial sea seguida de un esquema de QRT de curso largo. Sin embargo, también se considera la posibilidad de comenzar el tratamiento con RT en cualquiera de sus esquemas (corto o largo) y continuar luego con QT.

Finalmente, ante la presencia de enfermedad metastási-

ca irresecable el tratamiento siempre es la QT sistémica. En el caso de que luego de esta terapia la enfermedad se volviera resecable, se pasaría a las opciones descriptas en el párrafo anterior.

El régimen de neoadyuvancia más comúnmente utilizado en EEUU es la QRT de curso largo, con dosis convencionales de 1,8 a 2 Gy por fracción diaria durante 5 a 6 semanas para una dosis total de 45 a 50,4 Gy con QT concurrente basada en 5-fluorouracilo (5FU). Por el contrario, la RT de curso corto con 5 Gy diarios durante 5 días sin quimioterapia es un régimen alternativo menos utilizado. En dicho país se considera que el beneficio de la RT de curso corto es mayor entre los tumores con ganglios comprometidos situados a 5 a 10 cm del margen anal con MRC libre, ya que se considera que este tratamiento no es efectivo para reducir el riesgo de recaída local en tumores bajos con MRC positivos. Un metaanálisis de la base de datos de Cochrane demostró que los pacientes sometidos a RT de curso corto seguido de cirugía, se asoció a tasas de recidiva local reducidas en comparación con los pacientes que se sometieron a cirugía sola pero no aumentaron significativamente las tasas de preservación del esfínter. Dado que aparentemente la RT de curso corto proporciona un control local efectivo y la misma SG que los programas de QRT, actualmente se la considera como una opción válida para los pacientes con tumores T3N0 o T1-3, N1-2 con MRC libre. Pero no se recomienda para la enfermedad T4 o con MRC comprometido.

Las guías del NCCN se basan en el TNM y recomiendan la neoadyuvancia en los estadios II y III.

Guías japonesas

Curiosamente, la quimioterapia neoadyuvante no fue descripta por las guías japonesas (JSCCR), aunque sus resultados favorables han sido ampliamente demostrados.⁸⁸ Estas guías (JSCCR) se centran ampliamente en la extensión de la disección de los ganglios linfáticos, ya que consideran como factor pronóstico de mayor importancia la diseminación metastásica en ganglios linfáticos y la profundidad de invasión tumoral. Es así como recomiendan desde disecciones denominadas D1 para pTis hasta D3 (linfadenectomía lateral pelviana) para cT3-4 o cN+.

EURECCA

En este consenso se definieron las siguientes indicaciones:

- T3N0, MRC negativo y recto alto:
 - ETM directa.
 - RT de curso corto y cirugía inmediata.
 - QRT y cirugía luego de 6-8 semanas.

- T3N0, MRC negativo y recto bajo:
 - RT de curso corto y ETM inmediata.
 - QRT de curso largo y ETM a las 6-8 semanas.(La RT de curso corto tiene como ventajas el menor costo y menor riesgo de toxicidad aguda).
- T3, N1-2 y MRC negativo
 - RT de curso corto y ETM inmediata.
 - QRT de curso largo y ETM a las 6-8 semanas.
- T3, N1-2, MRC positivo y T4
 - QRT de curso largo y ETM a las 6-8 semanas.(La RT de curso corto con demora en la cirugía puede ser una opción en pacientes con malas condiciones para recibir QRT).
- Estadio IV
 - Se prefiere la RT de curso corto dado el poco efecto a nivel sistémico de la QRT.

ASCRS

La Sociedad Americana de Cirujanos de Colon y Recto a través de su Comité de Guías de Práctica Clínica evaluó la evidencia relacionada al cáncer de recto y estableció recomendaciones referentes a todas las instancias de su manejo, basadas en la mejor evidencia disponible.²⁵⁵ Las siguientes son las recomendaciones relacionadas a la indicación de neoadyuvancia:

El tratamiento neoadyuvante debe ser recomendado para pacientes con cáncer de recto con estadio clínico II/III. Esto tiene un alto grado de recomendación basado en un nivel de evidencia 1A.

- La decisión del tratamiento debe ser discutida en el EID, de forma individualizada. Alto grado de recomendación, con nivel de evidencia 1A.
- La respuesta al tratamiento neoadyuvante debe ser evaluada en forma previa al tratamiento quirúrgico. Alto grado de recomendación con nivel de evidencia 1B.

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

La SEOM elaboró en 2010 sus guías en las que recomienda QRT neoadyuvante en los tumores T3-T4 o N+.²⁷

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

<https://www.nhs.uk/media/251046/nice-guideline-on-colorectal-cancer-diagnosis-and-management.pdf>

Las guías NICE definen tres grupos de riesgo de recaída local sobre la base de los hallazgos de la RMAR:

- Riesgo alto
MRC amenazado (< 1 mm) o invadido, o tumores bajos que invaden el plano interesfintérico o los músculos elevadores.
- Riesgo moderado
Cualquier cT3b o mayor, en el que el MRC no esté ame-

nazado, o cualquier ganglio linfático sospechoso que no amenace el MRC o la presencia de EMVI.

- Riesgo bajo
Tumores T1 o T2 o T3a y sin ganglios linfáticos sospechosos.

La EMVI también se asocia con un alto riesgo de recurrencia sistémica.

En los pacientes cuyo tumor rectal primario aparece reseccable en la presentación se recomiendan los siguientes puntos:

- Debe discutirse el riesgo de recurrencia local, morbilidad a corto y largo plazo y efectos tardíos de los tratamientos en el EID y con el paciente.
- No se debe ofrecer RT de curso corto ni QRT de curso largo a pacientes con cáncer de recto operable de bajo riesgo a menos que forme parte de un ensayo clínico.
- Considerar la RT de curso corto y cirugía inmediata en pacientes con cáncer de recto operable de riesgo moderado.
- Considerar la QRT de curso largo seguida de la cirugía luego de un periodo que permita el *downstaging* en los tumores que están en el límite entre el riesgo moderado y alto.
- Se debe ofrecer QRT preoperatoria de curso largo a pacientes con cáncer de recto operable de alto riesgo.
- No se debe ofrecer QRT preoperatoria únicamente para facilitar la cirugía conservadora de esfínter.
- No se debe indicar solo QT neoadyuvante a menos que forme parte de un ensayo clínico.

En síntesis, las guías del NICE recomiendan ofrecer RT de curso corto o QRT de curso largo a los pacientes con tumores de recto en estadios T1-T2, N+ o T3-T4, con cualquier subestadificación N.

Asociación de Coloproctología de Gran Bretaña e Irlanda (ACPGBI)

La ACPGBI estableció, por su parte, las siguientes recomendaciones en el año 2017:⁷⁴

- La resección local después de RT de curso corto o QRT de curso largo puede ser considerada en los pacientes con el cáncer de recto temprano que no son aptos o rechazan cirugía radical en los que no se logra una RCC. Recomendación de grado C.
- Con una estadificación óptima por RMAR, los pacientes con tumores que no involucran la fascia mesorrectal (cT2-4a, N0-2, MRC negativo) pueden tratarse solo con cirugía. Recomendación de grado B.
- Los pacientes con tumores que no involucran la fascia mesorrectal (cT2-4a, N0-2 y MRC negativo) con características de RMN que sugieren un mayor riesgo de recaída local (T3c, N+ o EMVI+) pueden ser consi-

derados para RT preoperatoria. En esta situación, son aceptables tanto la RT de curso corto como la QRT de curso largo. Recomendación de grado A.

- En los pacientes que reciben RT de curso corto la cirugía debe realizarse dentro de los 11 días posteriores a la primera fracción de radioterapia para minimizar el riesgo de complicaciones. Si la cirugía no se puede realizar dentro de este intervalo, la cirugía debe retrasarse más allá de 4 semanas. Recomendación de grado B.
- En pacientes que reciben QRT de curso largo, la cirugía debe programarse de 6 a 10 semanas después de su finalización. Se recomienda una dosis de al menos 45 Gy en 25 fracciones con infusión de 5FU o capecitabina oral. Recomendación de grado B.
- Si un paciente requiere radioterapia además de la cirugía, esta debe administrarse preoperatoriamente. Los pacientes que se han sometido a una cirugía inicial y resultan con un MRC comprometido deben ser tratados con QRT adyuvante en el postoperatorio. Se recomienda una dosis de al menos 45 Gy en 25 fracciones junto con 5FU. Esta situación debe tratar de evitarse. Recomendación de grado A.
- Los pacientes con tumores que amenazan o involucran la fascia mesorrectal deben tratarse con RT preoperatoria. En esta situación, la estrategia más efectiva es la QRT de curso largo, seguida de la cirugía de 8 a 12 semanas más tarde. Se recomienda una dosis de al menos 45 Gy en 25 fracciones con infusión de 5FU o capecitabina oral. Recomendación de grado B.
- A los pacientes con tumores que amenazan o involucran la fascia mesorrectal y no están en condiciones de tolerar la QRT de largo curso, se les debe ofrecer RT de curso corto seguida de cirugía de 8 a 12 semanas más tarde, para dar tiempo a la reducción máxima del tumor. Recomendación de grado C.
- Los pacientes deben ser reestadificados con RMAR pelviana y TC de tórax, abdomen y pelvis hacia el final del intervalo de 8 a 12 semanas entre la finalización de la RT y la cirugía. Recomendación de grado C.
- La estrategia global del tratamiento de cánceres rectales bajos se debe definir sobre la base del informe de la RMAR. Recomendación de grado B.
- En pacientes seleccionados con RCC después de QRT de curso largo, puede considerarse el TNO. Es necesario un protocolo de vigilancia claramente definido para identificar el eventual re-crecimiento local de la enfermedad lo más tempranamente posible. Recomendación de grado C.

¿Qué hacemos en nuestro EID?

El objetivo central de nuestro EID es la correcta selección de los pacientes que se beneficiarán del tratamiento

neoadyuvante al identificar con la estadificación preoperatoria a aquellos pacientes con riesgo aumentado de desarrollar recurrencia local o a distancia. Existe un porcentaje variable de pacientes que podrán ser tratados con éxito mediante la cirugía primaria, sin riesgo significativo de recurrencia local o enfermedad sistémica. Para esto estratificamos a los pacientes en grupos de riesgo y, con este fin, damos preponderancia a la RMAR. Este método brinda los datos necesarios para establecer si nuestro paciente puede ser considerado de buen o mal pronóstico. Esta división se realiza sobre la base de la siguiente información:

- Compromiso del MRC.
- Extensión extramural del tumor.
- Compromiso ganglionar.
- Presencia de EMVI.
- Compromiso del músculo puborrectal.

Se consideran de buen pronóstico los tumores altos o sin compromiso de los elevadores que presentan:

- MRC potencialmente libre (> 1 mm).
- Estadio T1-T2 o T3 con extensión extramural < 5 mm.
- Ausencia de EMVI.
- N0/N1.

Estos pacientes serán en principio seleccionados para ETM sin tratamiento previo.

Entre los casos considerados de mal pronóstico se incluyen otros dos grupos de pacientes:

En primer lugar los pacientes con riesgo incrementado de falla sistémica:

- Tumores T3 con extensión extramural > 5 mm.
- Compromiso ganglionar N2.
- GL sospechosos.
- Presencia de EMVI.

En segundo lugar, los pacientes con riesgo aumentado de recurrencia local:

- Probable compromiso del MRC.

Estos pacientes, al igual que todos aquellos con tumores estadificados como cT2 o más, ubicados al nivel del músculo puborrectal, serán seleccionados para alguna forma de tratamiento preoperatorio neoadyuvante, el cual se definirá en el contexto de la interdisciplina.

En resumen:

- La indicación de neoadyuvancia es indudable en los tumores ubicados a menos de 12 cm del margen anal que:
 - Comprometen el MRC o dejan dudas sobre su reseccabilidad
 - Invaden órganos vecinos (T4).
- Los estadios T3 o N1, y los tumores en los que se demuestre invasión vascular extramural (EMVI) en la RMAR, constituyen criterios de riesgo para una recaída local en los que la evidencia no es tan clara como

en los anteriores, por lo que se discutirá la indicación en el comité interdisciplinario. Es preciso insistir en que esta interacción es una circunstancia obligatoria antes de definir la táctica terapéutica ante un cáncer de recto.

- Más aún, es fundamental explicar al paciente la posibilidad de una RCC y la de hallar una RPC si es operado. Pero también que los potenciales beneficios del TNO deben balancearse con el potencial mayor riesgo de recaídas a distancia, algo que requiere mayores estudios.
- Finalmente, siempre deben considerarse en la dis-

cusión del EID los factores que pueden influir en un riesgo de no lograr una ETM de calidad debido a factores inherentes al paciente o al tumor. Entre los primeros, una pelvis difícil, en pacientes masculinos, obesos, con hipertrofia prostática y tumores voluminosos, implican siempre un desafío más allá de la experiencia del cirujano y del abordaje elegido, ya sea este convencional, laparoscópico, robótico o transanal (taTME). Entre los segundos, son importantes el estadio TNM y el tamaño, la altura, y la localización (anterior, lateral o posterior).

CAPÍTULO 10

Efectos patológicos de la neoadyuvancia

El uso cada vez mayor de RT o QRT en el cáncer de recto ha creado nuevos desafíos para los patólogos, particularmente en la evaluación de los cambios morfológicos y la respuesta tumoral al tratamiento preoperatorio. Y ha abierto, además, un interrogante acerca del valor que estos hallazgos podrían implicar en el pronóstico. La neoadyuvancia, fundamentalmente los esquemas largos, pero también los esquemas cortos con espera larga, alteran la evaluación macroscópica y microscópica y la relevancia pronóstica de algunas características patológicas que eran bien reconocidas, como la estadificación TNM, el margen de resección circunferencial y la invasión linfática. Ya ha sido descrito que estos tratamientos tienen como consecuencia favorable un cambio en el estadio que puede llegar desde una leve respuesta, hasta la completa desaparición del tumor (RPC). Es así como se habla de regresión tumoral (reducción de la cantidad de tejido neoplásico, independientemente del tamaño de la masa), *downsizing* (disminución del tamaño del tumor, lo cual no significa cambio en el factor T), *downshifting* (disminución en el factor T o N, sin cambio en el estadio), *downstaging* (disminución en el estadio) o respuesta completa, ya sea clínica o patológica (RCC o RPC). Lo interesante es que estos cambios parecieran tener tanta o más implicancia pronóstica que la estadificación clínica inicial.

Efectos de la neoadyuvancia sobre el tumor primario y los ganglios mesorrectales

Un efecto habitual es que la neoadyuvancia suele disminuir significativamente el número de ganglios linfáticos recuperados. Esto podría causar la subestimación del estadio N en ausencia de una búsqueda rigurosa de ganglios linfáticos. Más aun, persiste la controversia sobre los márgenes distal y circunferencial óptimos.⁹⁰

Un estudio Investigó la distribución de células tumorales residuales (CCR) dentro de diferentes capas de la pared rectal en muestras quirúrgicas y el valor de las biopsias de la lesión rectal primaria después de la QRT.²⁵³ Se evaluaron 178 pacientes, 79 de los cuales recibieron una biopsia de la lesión primaria después de la QRT y antes de la cirugía. Se analizó la distribución de los CCR en las muestras quirúrgicas y la sensibilidad y especificidad de la biopsia para la respuesta patológica. De los 120 pacientes sin RPC, la tasa de detección de CCR en la mucosa, submucosa y muscular propia fue del 20 %, 36,7 %, 69,2 %, respectivamente. La sensibilidad y especificidad de las biopsias de las fue del 12,9 % y del 94,1 %, respectivamente. Este estudio mostró que luego de QRT las células cancerosas residuales se encuentran principalmente en las capas más profundas, lo cual justifica el hecho de que la biopsia postneoadyuvancia no sea confiable.

TABLA 12: GRADOS DE REGRESIÓN TUMORAL

TRG	Definición
0	Sin regresión
1	< 25 % de la masa tumoral
2	25-50 % de la masa tumoral
3	> 50 % de la masa tumoral
4	Regresión total

TABLA 13: PORCENTAJE DE SOBREVIVENCIA DE ACUERDO AL TRG Y EL TNM

yp/TRG	% SLE 5 años	% SLE 10 años
T0	86	90
T1	95	95
T2	81	78
T3	65	66
T4	42	40
N0	85	84
N1	65	59
N2	18	28
TRG 4	86	90
TRG 2-3	75	74
TRG 0-1	63	63

69,2 %, respectivamente. La sensibilidad y especificidad de las biopsias de las fue del 12,9 % y del 94,1 %, respectivamente. Este estudio mostró que luego de QRT las células cancerosas residuales se encuentran principalmente en las capas más profundas, lo cual justifica el hecho de que la biopsia postneoadyuvancia no sea confiable.

Efectos de la neoadyuvancia sobre los ganglios laterales (GL)

Un tema de máxima actualidad en el manejo del cáncer de recto está dado por el compromiso de los ganglios laterales, es decir los ganglios pelvianos extramesorrectales, ubicados en las cadenas ilíacas y la región obturatriz. Está claramente demostrada su existencia, al igual que su importancia pronóstica.^{96,156,230,231} También hay suficiente bibliografía que avala que la existencia de compromiso metastásico a este nivel no implica necesariamente in-

TABLA 14: RESUMEN COMPARATIVO DE LOS DIFERENTES SCORES DE REGRESIÓN TUMORAL

Grado	Ryan	Mandard	AJCC 2010	Rödel	Dworak
0	Respuesta completa.		Sin residuo tumoral.	Sin regresión.	Sin respuesta.
1	Respuesta casi completa.	Ausencia de tumor residual.	Células o grupos de células aisladas.	< 25 % de la masa tumoral.	Mínima respuesta (tumor dominante y fibrosis).
2	Respuesta parcial.	Escaso tumor en el tejido fibroso.	Tumor residual con respuesta desmoplásica.	25-50 % de la masa tumoral.	Respuesta moderada (cambios fibróticos dominantes).
3	Respuesta pobre.	Predominio fibroso con mayor cantidad de residuo tumoral.	Mínima evidencia de respuesta.	> 50 % de la masa tumoral.	Respuesta casi completa (fibrosis con mínimos restos tumorales).
4		Predominio tumoral sobre la fibrosis.		Regresión total.	Respuesta completa.
5		Sin cambios.			

curabilidad. Y, del mismo modo, se ha comprobado que la linfadenectomía lateral pelviana (LLP), ampliamente indicada por cirujanos japoneses, tiene un efecto positivo en los pacientes con tumores bajos localmente avanzados.^{51,62,97} Dado que la RT neoadyuvante incluye en el campo de radiación a las regiones laterales, se ha discutido si la LLP es necesaria o podría ser reemplazada por la neoadyuvancia. Con la evidencia publicada hasta el presente se pueden extraer algunas conclusiones al respecto:

- En primer lugar, la RT neoadyuvante es efectiva para erradicar los GL en una proporción importante de casos, pero cuando éstos tienen más de 7 mm de diámetro en la RMAR las recaídas son frecuentes. En este sentido, un estudio publicado en 2019 en JCO, mostró que las recaídas locales en la región lateral son significativamente más frecuentes cuando los GL son mayores a 7 mm (19,5 % vs. 4,9 %, p=0,045).¹⁶⁴
- Pero además, cuando se tomó a los pacientes tratados con QRT neoadyuvante se vio que, en aquellos con GL de más de 7 mm, el número de recaídas locales en la región lateral cayó del 19,5 % al 5,7 % cuando se agregó la LLP (p=0,042).

A la luz de estos resultados, se recomienda proceder a una LLP, independientemente de la respuesta, cuando se encuentran GL sospechosos de más de 7 mm de diámetro en la estadificación inicial. Todo lo descripto anteriormente hace que los patólogos desempeñen un papel sumamente importante en la atención del paciente con cáncer de recto postratamiento con neoadyuvancia y, por lo tanto, son actores principales en el EID. Esto implica desde

el manejo adecuado de las muestras macroscópicas, hasta la evaluación microscópica precisa de las características patológicas asociadas con el pronóstico de los pacientes.

Scores de respuesta a la neoadyuvancia

Se describieron diferentes *scores* para cuantificar el nivel de respuesta del tumor al tratamiento neoadyuvante. Estos *scores* evalúan el grado de regresión tumoral (tumor regression grade o TRG) a través del examen anatómopatológico el nivel de componente fibrótico y el porcentaje de células tumorales viables (Tabla 12).

También se ha analizado la correlación de estos *scores* con la sobrevida en el largo plazo y se ha demostrado que a mayor respuesta mayor es la sobrevida tanto a 5 como a 10 años (Tabla 13).^{58,110}

La tabla siguiente resume todos los *scores* de regresión tumoral descriptos (Tabla 14):

Estos scores también pueden ser utilizados para definir conductas luego de la cirugía, como por ejemplo la indicación de adyuvancia. Si bien no evalúan la enfermedad ganglionar, la correlación entre el grado de respuesta tumoral a la neoadyuvancia y el grado de respuesta de la enfermedad ganglionar, es una línea de investigación que podría tener alguna implicancia a través del uso de estos scores adaptados a las imágenes, con el fin de definir incluso estrategias quirúrgicas posteriores a la neoadyuvancia, como por ejemplo la indicación de una resección local.

CAPÍTULO 11

Evaluación de la respuesta a la neoadyuvancia

El tacto rectal (TR) ha sido el método clásicamente utilizado por los cirujanos colorrectales para evaluar no solo la estadificación clínica de los tumores del recto bajo, sino también la respuesta a la neoadyuvancia. Sin embargo, cuando se examinó en un estudio de MSKCC la precisión del TR en la evaluación de la respuesta clínica a la neoadyuvancia en 94 pacientes analizados prospectivamente, los hallazgos pusieron en evidencia las falencias de este método.⁸⁰ La sensibilidad del TR en la determinación de la respuesta completa o casi completa ($\geq 90\%$) fue del 24 %, con una especificidad del 56 % y una eficacia del 49 %. El TR subestimó la respuesta patológica en el 78 % de los casos, identificando correctamente solo 3 de 14 pacientes (21 %) con RPC. Esta dificultad del cirujano en determinar de manera confiable la seguridad para realizar una cirugía que conserve esfínteres, hace necesaria la evaluación preoperatoria con métodos endoscópicos y de imágenes. No obstante, el TR tiene un rol clave, tanto que se considera imprescindible que el tumor sea accesible a este examen para incluirlo en un protocolo de W&W.

Además del TR, la endoscopia se ha utilizado para evaluar la respuesta a la neoadyuvancia, y sus hallazgos son evidentes a simple vista, para lo cual es de utilidad la comparación con la imagen endoscópica previa al tratamiento. Algo más compleja es la determinación de una RPC, ya que esta evaluación se limita a esa visión luminal, y no permite detectar la presencia de tumor residual en otras capas de la pared intestinal ni en los ganglios. Los hallazgos consistentes con una RPC fueron descriptos largamente, pero se sintetizan en la siguiente tabla (Tabla 15).

Imágenes

Para definir de mejor forma la presencia de tumor remanente luego del tratamiento por dentro de la capa mucosa

se requiere de otras imágenes.

Ecografía endorrectal (EER)

Aunque la precisión general de la EER oscila entre el 62 y el 92 % para la evaluación inicial de la factor T y el 66-88 % para la evaluación inicial del factor N, y su precisión para identificar a los no respondedores a la neoadyuvancia es similar (82 %), su eficacia para identificar a los buenos respondedores es mucho menor (29 %).^{199,185} Estas limitaciones son probablemente atribuibles a su incapacidad para diferenciar entre el tumor y la inflamación inducida por radiación y la fibrosis.²³⁹ En otro estudio, Pastor et al.⁶⁵ utilizaron la EER para evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante en 235 pacientes.¹⁶⁹ El 20 % fue estadificado erróneamente como RPC, con una sobreestadificación global de 37 %, y los autores concluyeron que dicho porcentaje era inaceptablemente alto.

Debido a estas limitaciones, EER no se debe considerar para evaluar la respuesta a la RT o QRT preoperatorias con el fin de definir conductas.

RMAR

La RMAR constituye el método de imágenes más utilizado para reestadificar el cáncer de recto luego de la neoadyuvancia y evaluar la respuesta. Este método brinda información de importancia al EID en relación con el momento y la planificación quirúrgica, la posible preservación del esfínter, la postergación de la cirugía en respondedores y la intensificación del tratamiento en no respondedores. El grupo MERCURY (Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Stu-

TABLA 15: HALLAZGOS CONSISTENTES CON RPC

	Respuesta completa	Respuesta casi completa	Respuesta incompleta
Endoscopia	Placa plana aspecto blanquecino.	Mucosa irregular.	Tumor visible.
	Telangiectasia.	Nódulo pequeño en la submucosa.	
	Sin ulceración ni nodularidad.	Ulceración superficial.	
		Eritema persistente.	
Tacto rectal	Normal.	Induración suave.	Tumor palpable.
		Irregularidad superficial.	

dy) recomienda que los siguientes parámetros sean evaluados en las imágenes de RMAR luego del tratamiento neoadyuvante:

- Aspecto morfológico del tumor incluyendo cualquier componente mucinoso o necrótico.
- Altura del tumor desde el margen anal, en comparación con la altura previa al tratamiento.
- Longitud del tumor en comparación con la longitud previa al tratamiento.
- Grado de regresión tumoral.
- Profundidad de la invasión extramural máxima (es decir, la distancia en milímetros medida desde el borde más externo de la capa muscular propia) tanto del tumor como de la fibrosis, dadas por separado.
- Factor T según la clasificación de T1 a T4, con la subclasificación dentro de cada factor (por ejemplo, T3a a T3d), teniendo en cuenta la profundidad de la invasión extramural.
- Distancia al MRC y si este está amenazado o invadido.
- Invasión vascular extramural.
- Estadificación de los ganglios linfáticos, incluyendo los GL.
- Afectación potencial de la reflexión peritoneal, diferenciando sigmoides distal y recto.

Las recomendaciones anteriores tenían por objeto reducir el riesgo global de un MRC comprometido a menos del 3 % y la recurrencia local a menos del 5 %, en la población a la que se le indica tratamiento curativo.

La RMAR no ha sido validada solo como método para la estadificación postneoadyuvancia. El grupo MERCURY demostró también la correlación de la respuesta evaluada por este método con la sobrevida en un estudio prospectivo de 111 pacientes con cáncer de recto tratados con neoadyuvancia, cuya respuesta fue evaluada por RMAR y por la anatomía patológica.¹⁷⁰

Actualmente, se encuentra en curso el estudio conocido como TRIGGER trial, cuya finalidad es la de determinar si la evaluación de la respuesta a la neoadyuvancia utilizando el grado de regresión tumoral evaluado por RMAR (mrTRG) permite diferenciar el pronóstico con mayor precisión que el estudio de base (Tabla 16).⁷

Diversos estudios han confirmado el indudable valor de la RMAR, en la estadificación inicial para decidir la indicación de la neoadyuvancia. Sin embargo, también existe y se está generando evidencia acerca de la utilidad de este estudio en el contexto de la post neoadyuvancia, tanto para definir la estrategia quirúrgica como para determinar el pronóstico y la necesidad de tratamiento adyuvante.

TABLA 16: GRADOS DE REGRESIÓN TUMORAL POR RM

mrTRG 1	Respuesta radiológica completa (solo cicatriz lineal).
mrTRG 2	Buena respuesta (fibrosis densa, sin señal de tumor).
mrTRG 3	Respuesta moderada (fibrosis > 50 % y señal intermedia).
mrTRG 4	Respuesta leve (mayoría de tumor).
mrTRG 5	Sin respuesta / recrecimiento tumoral.

Estudios funcionales

Perfusión

Los tejidos tumorales presentan un aumento de su vascularización con un rápido pico de realce comparado con los tejidos normales, seguido de un lavado temprano del contraste. Así como el rol de la angiogénesis en el desarrollo tumoral ha abierto la vía al desarrollo de nuevos fármacos que actúen frenándola, ambos procesos, la angiogénesis tumoral y la respuesta a drogas antiangiogénicas o antivascuales presentan también aplicaciones a las técnicas de imágenes. Tanto la perfusión con TC (pTC) como la RM dinámica (RM-d), permiten estudiar el fenómeno de un modo no invasivo, en base a modelos matemáticos de análisis que brindan la posibilidad de diferenciar, por ejemplo, persistencia tumoral de fibrosis.

Difusión

La RM potenciada con la técnica de difusión (RM-dif) constituye una técnica funcional que utiliza diferencias en el movimiento extracelular de los protones de agua para discriminar entre tejidos de diferente celularidad. Obtiene el contraste de sus imágenes de la diferencia del movimiento de las moléculas de agua en distintos medios y proporciona información biológica sobre distintos factores como la densidad celular y la relación núcleo-citoplasma de las células, la tortuosidad del espacio extracelular, la integridad de las membranas celulares, la organización de los tejidos (por ejemplo, la formación de glándulas en el tejido) y la perfusión tisular. El grado de restricción a la difusión de agua es directamente proporcional a la densidad celular y a la integridad de las membranas celulares. Así, el movimiento de las moléculas de agua se encuentra más restringido en tejidos con alta celularidad y membranas intactas (por ejemplo, el tejido tumoral) que en zonas de menor celularidad o donde las membranas han sido alteradas. Otra ventaja de la difusión es que permite un análisis cuantitativo de la misma, basado en el cálculo del valor del coeficiente de difusión aparente (ADC). En ge-

neral, los tumores tienen bajos valores de ADC, mientras que tejidos normales y las lesiones benignas suelen mostrar valores altos. De igual manera, podrían predecir la respuesta a la neoadyuvancia. Los tumores con valores iniciales de ADC menores suelen tener valores más bajos de ADC, ya que los tumores con un ADC alto suelen presentar necrosis, lo cual se asocia a una escasa respuesta al tratamiento.

Los resultados de la RM-dif fueron evaluados por el grupo de Maastricht quienes mostraron que en la evaluación con la técnica de difusión se perdió un 15 % de pacientes que tuvieron una RPC.⁸ No existe evidencia contundente que indique que la medición del ADC aporte un valor agregado al mrTRG. Más aún, los resultados del Deferral of Surgery Trial sugieren que el uso de los protocolos de difusión y el PET-CT habrían excluido más del 30 % y 60 % de pacientes respectivamente, que no demostraron crecimiento tumoral por al menos 1 año.⁸ Por el momento, el mrTRG parece ser el mejor método para encontrar pacientes con RPC.

Imagen multiparamétrica

Todos estos métodos constituyen un avance primordial en el campo de la evaluación con imágenes en oncología. Pero recientes publicaciones han establecido, además, la importancia de combinar la información obtenida entre las distintas técnicas para una mejor comprensión de la biología tumoral. El desarrollo actual tecnológico permite obtener múltiples datos con una sola técnica o combinar múltiples modalidades de imagen y así obtener mayor información sobre el tumor. Por ejemplo, la RM permitiría la obtención de distintos parámetros con una sola técnica con información sobre morfología y factores pronósticos (secuencias de alta resolución), celularidad (difusión), angiogénesis (perfusión) y metabolismo tumoral. Esto podría combinarse con el PET-TC o la pTC y así lograr una combinación de los beneficios de todas estas modalidades de diagnóstico.

PET-TC

El PET-TC fue evaluado en un estudio de 121 pacientes antes y después de la neoadyuvancia por Guillem et al.⁷⁷ Los resultados fueron cotejados con los hallazgos patológicos y se vio que este método detectó la RPC en el 54 % y su ausencia en el 66 % de los casos. Los autores concluyeron que el PET tiene un valor limitado en la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante.

¿Cómo interpretar las imágenes?

Se considera que solo los pacientes clasificados como RCC son candidatos para el TNO. Todos estos estudios deberían repetirse cada tres meses durante dos años, y

luego cada seis meses para completar cinco años de vigilancia. Habr-Gama, propuso un esquema de seguimiento intensivo, basado fundamentalmente en el examen proctológico endoscópico, pero complementado con ecografía endorrectal, TC, RMAR e incluso PET-TC.⁸⁵

Como se verá al desarrollar el tema de las RLT, existe un gran obstáculo, y es que la RPC solo se puede determinar con certeza después de un examen patológico completo de la muestra resecada. No hay una sola prueba que sea capaz de identificar a los pacientes con regresión tumoral completa después de la terapia neoadyuvante. Una combinación de hallazgos clínicos y endoscópicos no proporciona suficiente información, y está suficientemente demostrado que RCC no equivale a RPC.

Más aún, la decisión de realizar una cirugía no debe basarse únicamente en la ausencia de tumor clínicamente palpable o visible después del tratamiento neoadyuvante, ya que también debe considerarse el riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos, que pueden persistir a pesar de la regresión completa del tumor primario. Incluso en los cánceres rectales ypT0 tratados con ETM, el riesgo de metástasis de ganglios linfáticos o depósitos mesorrectales es tan alto como 12 %.^{81,215,260} El papel de las imágenes para la reestadificación después de la terapia neoadyuvante ha sido objeto de varios estudios, y todos sugieren que ni la RMAR ni la tomografía computada (TC) ni la ecografía transrectal ni la tomografía computada por emisión de positrones (PET/TC), por sí solas, son lo suficientemente precisas como para identificar a los verdaderos respondedores completos.^{45,75,77,87,122,137,147,171,234,257,259} Un problema importante con la RMAR es que es difícil diferenciar pequeñas áreas de tumor residual de la fibrosis, y aun los especialistas más entrenados pueden sobreestimar la presencia de tumor.^{6,49,106} Los hallazgos de PET/TC que sugieren un RCC también están asociados con un bajo valor predictivo positivo para un RPC (39 % en una revisión sistemática).¹⁰⁷ No obstante, la RMAR junto con el tacto rectal y la endoscopia son los métodos más utilizados, y de hecho se han adaptado los grados de regresión tumoral a las imágenes de RMAR.¹⁷¹ La utilidad de la resonancia magnética ponderada por difusión no está clara y, así como algunos estudios sugieren beneficios (particularmente en la reducción del número de casos en los que se sobreestima la presencia de tumor en los respondedores clínicos), otros sugieren que no hay ningún beneficio adicional solo sobre la RMAR estándar.^{107,118,125,126,134}

En conclusión, no hay una sola prueba que sea capaz de identificar a los pacientes con regresión tumoral completa después de la terapia neoadyuvante. La combinación de TR, endoscopia y RMAR (a

través del mrTRG), y los estudios seriados cuando se decide diferir la cirugía, constituyen el mejor método para tomar decisiones luego del tratamiento neoadyuvante. De acuerdo con las guías basadas en el último consenso del NCCN, en los pacientes que logran un RCC después de la terapia neoadyuvante, sin evidencia de tumor residual en el tacto rectal,

la RMAR y la evaluación endoscópica directa pueden ser considerados por el EID para un enfoque de TNO. Sin embargo, aún no existe un consenso universalmente adoptado acerca de un protocolo de seguimiento estandarizado para el seguimiento de estos pacientes.

CAPÍTULO 12

Complicaciones de la neoadyuvancia

La indicación de RT acarrea siempre un riesgo adicional de complicaciones que hacen que deba seleccionarse con cuidado a qué pacientes se les aplica esta terapéutica, con el fin de evitar sobretratamientos y exposición a estos riesgos en pacientes que no serán beneficiados.³⁴ La controversia que se plantea es cuáles son los pacientes que se beneficiarán con la indicación de radioterapia, ya que al igual que son actualmente bien conocidos sus efectos beneficiosos en términos de la erradicación de la enfermedad, también son cada vez mejor conocidas las complicaciones que ocurren luego de su aplicación.

Con el fin de comparar la toxicidad con los variados esquemas de tratamiento se utiliza la escala siguiente:

Escala de toxicidad

G° 0 = ausencia de toxicidad.

G° 1 = toxicidad leve.

G° 2 = toxicidad moderada.

G° 3 = toxicidad severa e indeseable.

G° 4 = toxicidad que amenaza la vida o incapacita de forma importante.

G° 5 = muerte tóxica.

Entre las secuelas y complicaciones de la neoadyuvancia, las más frecuentes están relacionadas a los trastornos en la cicatrización de las heridas, que puede afectar no solo la cicatrización a nivel perineal luego de una AAP, sino también a nivel de las anastomosis, incrementando el riesgo de dehiscencias y causando proctitis y enteritis actínicas que pueden llevar a estrecheces anastomóticas.³⁷ A largo plazo, las manifestaciones de las lesiones causadas por la radioterapia pélvica incluyen abscesos y formación de fístulas, estenosis, descarga de moco, urgencia, tenesmo, diarrea, aumento del riesgo de cáncer y más comúnmente, sangrado. Estas últimas complicaciones son más frecuentes cuando la indicación de RT se hace en el postoperatorio, hecho que fue demostrado por el estudio de Sauer et al.¹⁹⁸ Aunque la mayoría de los pacientes presenta varios síntomas lo usual es que uno de ellos sea el que domina. El tratamiento de estos cuadros puede ser sencillo, mediante la aplicación local de enemas de corticoides o protectores de barrera como el sucralfato, aunque los síntomas suelen reaparecer al suspender su uso. También se han ensayado tratamientos endoscópicos, como la aplicación de argón plasma, pero en algunas ocasiones este cuadro puede motivar el tratamiento quirúrgico, el que podría incluir una resección dificultosa cuando no una ostomía definitiva.¹⁰⁵

Es conocido que la RT afecta la función esfinteriana ocasionando no solo alteraciones manométricas, sino también un mayor riesgo de incontinencia.¹³² Del mismo modo que la AAP genera mayores alteraciones funcionales que la resección anterior, también se ha descrito una mayor frecuencia en la disfunción sexual postoperatoria en los pacientes sometidos a RT como parte del tratamiento del cáncer de recto en comparación con los no irradiados. Hasta donde ha sido evaluado en poblaciones importantes, una espera de hasta 11 semanas no incrementa las complicaciones. Pero es interesante el hallazgo del German Trial, que ha mostrado una significativa reducción en las estenosis anastomóticas con la QRT preoperatoria vs. la postoperatoria (2,7 % vs. 8,5 %).¹⁹⁸ Sin embargo, el ensayo conocido como GRECCAR-6 mostró un mayor número de complicaciones con una espera de 11 semanas vs. 7 semanas, a predominio de complicaciones médicas, y sin haber logrado una diferencia significativa en el número de RPC.¹²⁹

La función intestinal postoperatoria después de la anastomosis colorrectal baja suele ser imperfecta: algunos pacientes tienen diversos grados de incontinencia fecal, evacuación incompleta o deposiciones excesivamente frecuentes. Pero la RT a menudo empeora tales cuestiones. La construcción de un neorrecto con una bolsa en J o una técnica de coloplastia fue descrita con el fin de mejorar algunos problemas postoperatorios intestinales, pero sin resultados definitivos.¹³³ En este sentido, la neuromodulación sacra es una estrategia terapéutica que aparece como promisoriosa. También ha mejorado la técnica de irradiación, reduciendo al mínimo la exposición del ano y del intestino dentro del campo. En el futuro, los ensayos deberán incluir evaluaciones detalladas de la calidad de vida y las preferencias de los pacientes, las que tendrán que ser consideradas en la toma de decisiones. Como ya fue mencionado, una dificultad adicional luego de los tratamientos neoadyuvantes está relacionada a la complejidad para identificar ganglios linfáticos en el estudio anatómo-patológico de la pieza, dado que el tejido linfático, al igual que ocurre con el tumoral, es reemplazado por fibrosis.^{143,219,248}

Por otro lado, se ha observado también que en los pacientes irradiados son frecuentes los trastornos funcionales, no solo en la función evacuatoria, sino también en la esfera urogenital. En este sentido, se han descrito trastornos en la evacuación vesical y en la potencia sexual, campos en los

que el efecto de la RT agrava las secuelas que puede ocasionar la intervención quirúrgica.¹¹

Finalmente, la aparición de la TNT ha colocado también a la QT sistémica en la consideración del EID, incluso en pacientes sin riesgo de enfermedad metastásica, por ejemplo, con la finalidad de incrementar la respuesta y evitar una cirugía amputativa o aún una anastomosis baja. No debe olvidarse que los agentes quimioterápicos no están exentos de toxicidad, la cual en ocasiones puede dejar secuelas y en casos extremos provocar la muerte del paciente.

La neoadyuvancia salva vidas, pero también puede ponerla en riesgo y alterar severamente la calidad de vida de los pacientes. Es por ello que, aunque toda la evidencia demuestra que siempre que es necesaria la indicación de RT y/o QT, esta es más beneficiosa cuando se aplica antes de la cirugía, debe evitarse también la sobreindicación, para evitar consecuencias de tratamientos innecesarios.

CAPÍTULO 13

Conducta postneoadyuvancia

Oportunidad de la indicación quirúrgica

La tasa de RPC comunicada en la literatura alcanza una tasa de hasta un 30 %, lo que ha motivado la propuesta surgida en el grupo de San Pablo, liderado por Habr-Gama, de mantener en casos seleccionados la estrategia de “observar y esperar”.^{64,82,94,104,130,149,260} Esta propuesta fue inicialmente rechazada, pero a la luz de los evidentes buenos resultados comunicados, la estrategia de TNO adquirió una gran difusión y aceptación. Sin embargo, hasta hoy, la conducta más aceptada en todas las guías internacionales es que la neoadyuvancia debe ser seguida por el tratamiento quirúrgico radical. Esto es así, pese a que los estudios publicados, especialmente con el esquema de curso largo, han demostrado la reducción del tumor y la RPC luego de este tratamiento en un porcentaje significativo de pacientes.

La variación observada en el número de RPC podría justificarse en la aplicación de esquemas y dosificaciones diferentes, tanto en la QT como en la RT, como así también en el hecho de que no se apliquen intervalos uniformes entre la finalización del tratamiento y la cirugía. Es por todo esto que se hace fundamental establecer con la mayor certeza posible que efectivamente se ha obtenido una RPC y no solo una RCC, dado que una estrategia de no operar podría ocasionar en este último caso un retardo en el tratamiento quirúrgico hasta la evidencia clínica de la persistencia o recrescimiento tumoral.

El tiempo ideal de espera para la cirugía luego de la neoadyuvancia con los esquemas de curso largo es un tema de controversia, pero en general es aceptado un periodo no menor a las 7 semanas. Los estudios randomizados que analizaron el tiempo de intervalo entre la neoadyuvancia y la cirugía fallaron en demostrar ventajas con relación a la sobrevida, y en solo 2 de ellos la demora se tradujo en una mayor tasa de RPC.^{1,42,60,129,196}

Un metaanálisis incluyó 4 de esos ensayos clínicos randomizados y otros 22 estudios no randomizados, y concluyó que una espera mayor a 8 semanas se asocia a mayor *downstaging* y más probabilidad de lograr una RPC.¹⁹⁵ Sin embargo, esto no se tradujo en mayor número de resecciones R0 o preservación esfinteriana. Más aún, esa mayor probabilidad de PCR se asoció a un menor número de recaídas metastásicas, pero no de recaídas locales ni a mejoras en las tasas de sobrevida.

Un ensayo realizado en Francia, Lyon 90-01, ya había

mostrado que un intervalo más largo entre la radioterapia y la cirugía aumenta la tasa de RPC. Este estudio comparó un intervalo de 6 semanas vs. 2 semanas luego de radioterapia sin quimioterapia, y obtuvo un 14 % vs. un 7 % de RPC respectivamente, aunque con una $p=0,17$. No obstante, se bajó el estadio en forma estadísticamente significativa con un 26 % vs. 10 % ($p=0,007$).⁶¹

Estudios más recientes también han mostrado que un mayor tiempo de espera entre la radioterapia y la cirugía parece estar relacionado con una mayor incidencia de RPC.^{81,83,227} Es así como, el grupo de Habr-Gama ha propuesto prolongar la espera de 8 a no menos de 12 semanas, ha incrementado la dosis de radioterapia a 5400 cGy, e incluso adicionado QT durante el periodo de espera.³¹ García Aguilar comparó 66 pacientes tratados con QRT operados a las 6 semanas de finalizado este tratamiento, con otros 70 que presentaron buena respuesta a las 4 semanas a los que se les difirió la cirugía por unas 5 semanas más mientras continuaron con QT con una variante del esquema FOLFOX (5FU + oxaliplatino). Hubo un aumento en el número de RPC (18 vs. 25 %) sin que se incrementaran las complicaciones.⁶⁷

En concreto, las guías actuales, tanto europeas (ESMO) como americanas (NCCN), recomiendan un muy amplio margen de espera entre 4 y 12 semanas para las primeras, y entre 5 y 12 para las segundas, luego de la finalización de la QRT. Es así que es universalmente aceptado que luego de la neoadyuvancia, cuando se planifica la intervención quirúrgica, esta se realiza en un plazo de no menos de 4 a 6 semanas.

Oportunidad de la cirugía con los esquemas de curso corto

Aunque en EEUU y particularmente en la Argentina la estrategia de RT de curso corto no ha sido muy aceptada, el pequeño número de fracciones hace que este esquema sea menos costoso y quizás más conveniente que la QRT en términos de toxicidad. Aunque, si bien la dosis total es menor, su aplicación en un lapso tan breve de tiempo hace que la dosis diaria sea mayor al doble que con el esquema largo (500 vs. 180 cGy), y esta mayor inten-

sidad permite un efecto comparable. La QRT, sin embargo, ha mostrado algunas ventajas oncológicas en los estudios que la comparan con la RT como único tratamiento y, como ya fue mencionado, agrega a la disminución en el riesgo de recaída local, los beneficios de la reducción del tamaño tumoral, lo cual puede llegar incluso a una RPC.

Recientemente, se ha planteado que la radiación preoperatoria de curso corto con un intervalo de tiempo más largo antes de la cirugía podría ser una opción valiosa para pacientes no aptos para el tratamiento de quimioterapia con cáncer no resecable.^{89,184}

Así es como se publicó una serie sueca de 112 pacientes tratados con esta modalidad debido a comorbilidades que contra indicarían la QT, en la que se halló un 8 % de RPC, además de una importante regresión tumoral en el 74 % de los casos de acuerdo a la evaluación efectuada por medio de la RMAR.¹⁷⁷

También se ha descrito la indicación de quimioterapia inicial y RT de curso corto (5 × 5 Gy) con retraso de la cirugía en pacientes con metástasis a distancia y tumores localmente avanzados, a los que se les efectuó la resección del tumor primario y las lesiones metastásicas en forma simultánea.²⁰⁶

Un reciente estudio randomizado comparó 46 pacientes tratados con QRT neoadyuvante con 37 enfermos tratados con RT corta (5x5 Gy), todos operados a las 6 semanas. Si bien hubo significativamente un mayor *downsizing* y *downstaging* en el grupo de QRT, no hubo diferencias en la preservación esfinteriana, el número de complicaciones ni la tasa de resecciones R0.¹²⁸

Aunque lo tradicionalmente aceptado es aguardar una semana luego de finalizada la terapia radiante, a partir de estas experiencias, al igual que con la QRT de curso largo, el momento óptimo para la intervención quirúrgica ha sido tema de debate. El ensayo holandés, conocido como Dutch TME Trial, extendió este plazo a 21 días. También se ha planteado esperar durante un lapso mayor de tiempo, de entre 4 y 8 semanas, con el fin de lograr un número similar de RPC al observado con el curso largo, o el efecto de *downstaging* observado con dicho esquema cuando se tratan tumores voluminosos. Pero, por otro lado, se ha considerado que una espera menor a 7 días podría evitar la respuesta leucopénica al tratamiento y, de esa forma, evitar complicaciones.

El estudio Stockholm III intentó responder esta pregunta comparando 3 grupos de pacientes: RT corta con cirugía a los 7 días, RT corta con cirugía luego de 4 a 8 semanas, y RT larga con cirugía a las 4 a 8 semanas. Si bien mostró mejor respuesta y menores complicaciones con la espera prolongada, este estudio tiene algunas deficiencias.¹⁷⁷ El reclutamiento fue muy lento, no se utili-

zó QT concurrente en el brazo de RT larga y muy pocos pacientes en los 3 grupos recibieron QT adyuvante.

Si bien la pregunta acerca del plazo ideal de espera a la cirugía luego de la RT de curso corto no fue satisfactoriamente respondida con evidencia científica, en la actualidad las guías de ESMO aceptan tanto la cirugía inmediata, antes de los 10 días, como la cirugía diferida, entre 4 a 12 semanas luego de finalizada la RT de esquema corto.

RPC vs. RCC

Diversos estudios, incluyendo uno publicado por nuestro grupo, han mostrado que la presencia de una RCC no es sinónimo de RPC.¹³⁰ Similares hallazgos ya habían sido obtenidos en estudios previos como el de Hiotis et al. del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, quienes observaron que solo el 25 % de las RCC se corroboraron en la anatomía patológica.⁴⁰

En la reunión FICARE (Foro Internacional de Cáncer de Recto), realizada en San Pablo en 2009, Bujko mostró datos no publicados del Polish Rectal Trial, en los que se revela que en una serie de 137 tumores T3 tratados con QRT neoadyuvante, de 21 pacientes (15 %) con RCC, hubo 10 con hallazgo de tumor remanente en la pieza quirúrgica (48 %), incluyendo dos casos de ypT3 y otros dos con ganglios positivos en el mesorrecto. Pero, además, varios estudios, incluyendo el publicado por nuestro grupo Co-Recto, muestran que puede existir una RPC aún en casos en los que persiste una lesión macroscópica.

Es decir que, por un lado, RCC puede no implicar RPC; y, por el otro, puede haber una RPC aun sin RCC, ya sea por la presencia de una estenosis o una cicatriz tumoral visible en la RMAR pero sin células neoplásicas.

Estos dos hechos adquieren una importancia fundamental a la luz de la estrategia propuesta por Habr-Gama, basada en la alta proporción de pacientes que presentan RPC; ya que, si bien podría ser tomado como una buena noticia, es indeseable extirpar un recto y recibir un informe patológico sin células tumorales.⁸² Pero es obvio, también, que nadie querría ser expuesto al riesgo de que se le conserve un tumor equivocadamente considerado como completamente desaparecido.

En este sentido, se pone también de relevancia la necesidad de profundizar en la evaluación de métodos de diagnóstico por imágenes que permitan ratificar o refutar la sospecha clínica de que se ha producido o no una RPC, y también validar la seguridad de la estrategia de TNO, algo de lo que nos ocuparemos más adelante.

Utilidad de la biopsia

La realización de una biopsia en el sitio en el que se hallaba el tumor no ha demostrado tampoco ser confiable y, en este aspecto, es interesante la experiencia de Mareto que en 22 tumores biopsiados luego de 5 semanas de QRT, obtuvo 17 biopsias negativas pero halló tumor en el 65 % de las piezas quirúrgicas de estos pacientes luego de la resección del recto.¹³⁹ El grupo de San Pablo también estudió este aspecto y corroboró que el valor predictivo negativo de una biopsia post QRT, es del 21 % en los casos con una respuesta clínica < al 30 % evaluada clínica y endoscópicamente. En un estudio de 178 pacientes, 79 de los cuales recibieron una biopsia de la lesión primaria después de la neoadyuvancia, la sensibilidad y especificidad fue del 12,9 % y del 94,1 %, respectivamente, cuando se las cotejó con los hallazgos de la cirugía resectiva.²⁵³

También, el grupo de Polonia analizó la presencia de diseminación intramural a distancia en pacientes sometidos a neoadyuvancia. Si bien comprobaron que la misma puede existir tanto luego del esquema de RT de curso corto como luego de QRT, con esta última estrategia se halló que esta diseminación puede ser discontinua en 57 % de los casos contra un 16 % con RT como único tratamiento.³⁶

El riesgo de la persistencia de enfermedad en el mesorrecto

Otro hecho de interés es la existencia de un número no despreciable de casos en los que el tratamiento logró la erradicación de la neoplasia de la pared del recto, pero en los que persistieron células tumorales viables detectadas con técnicas convencionales en los ganglios linfáticos del mesorrecto (ypT0N1). Este hallazgo fue reportado por varios autores, con una incidencia variable, solo del 2,2 %, por ejemplo, en la serie de Kim.^{114,167} En la serie de Zmora y Wexner, se hallaron focos tumorales en ganglios del mesorrecto en el 12 % de los tumores T0, aunque en este trabajo se incluyó un caso en el que se hallaron depósitos tumorales sin que pudiera identificarse que se tratara de un ganglio linfático.⁸³ Otros autores, como Hughes y Onaitis hallaron incidencias del 17 y 21 % respectivamente.^{101,166} En nuestra serie, fue del 18,7 %.¹³⁰ Esto implica que ni una biopsia negativa, ni una resección local de la pared rectal en la zona en la que se hallaba el tumor, podrían descartar la persistencia de la enfermedad, si estuviera localizada en el mesorrecto. Habr-Gama no halló recaídas pelvianas en sus pacientes incluidos en el protocolo de W&W, por lo que algunos seguidores de esta estrategia postulan que estos hallazgos de células neoplasias en los ganglios podrían no ser viables o que en un periodo de espera más prolongado podrían desaparecer por el efecto continuado de la radioterapia. No obstante, se han descrito casos de recidiva

ganglionar mesorrectal dos años después de la decisión de diferir la cirugía, por lo que se debe ser muy cuidadoso al afirmar la nula importancia clínica de este hallazgo.

El lugar de las imágenes

Este tema ya fue desarrollado en otro capítulo, pero vale aquí reiterar que al igual que en la etapa de estadificación previa a cualquier tratamiento, la RMAR constituye el mejor método de imágenes para evaluar la respuesta postneoadyuvancia. Con este fin fue descrito el ya mencionado grado de regresión tumoral por resonancia magnética, conocido como mrTRG.¹⁷⁰ Este score ha sido validado como predictor de sobrevida y actualmente está en curso un ensayo clínico multicéntrico conocido como TRIGGER Trial, que evalúa su valor con el fin de definir la estrategia terapéutica postneoadyuvancia.^{7,171}

Como conclusión, no solo debe tenerse en cuenta que RCC no implica RPC, sino que esta última puede ocurrir en casos en los que impresionaba haber tumor residual, tanto clínicamente como en las imágenes. Las biopsias no son de utilidad y no debe soslayarse la posibilidad de enfermedad en el mesorrecto. La confirmación de la existencia de una RPC sigue siendo uno de los mayores desafíos el EID.

Preservación esfinteriana postneoadyuvancia

Un punto de discusión es si la neoadyuvancia juega un rol en la posibilidad de preservar el esfínter anal. Dicho de otro modo, se discute si la decisión acerca de la táctica quirúrgica (resección anterior o amputación abdominoperineal) debe tomarse antes o después de la neoadyuvancia. Si bien no existe evidencia firme, algunos estudios de fase II y experiencias individuales muestran que en muchos casos en que se había considerado una amputación abdominoperineal se pudo conservar el esfínter luego del tratamiento neoadyuvante.^{115,150,232,245}

Un estudio realizado en China mostró, en 277 pacientes con tumores del recto bajo, que la QRT aumentó significativamente la probabilidad de preservar el esfínter en los tumores ubicados a 3-4 cm del margen anal.⁵ Mientras que en los tumores más cercanos o más lejanos al ano no se constató esta diferencia. Y otros autores han reportado cifras bajas de recaídas locales y excelente sobrevida luego de este cambio de conducta adoptado luego de la QRT neoadyuvante.¹³⁶ Más aún, considerando que el pronóstico a largo plazo está determinado por la respuesta a los tratamientos neoadyuvantes, parece más que razonable que algunas decisiones se tomen a partir de conocer la magnitud de la respuesta.⁸⁴ La RMAR ha

demostrado ser de gran utilidad a la hora de definir este cambio de conducta.¹²¹ Con esta premisa, Bujko y el grupo de Polonia condujeron un estudio en el que randomizaron a los pacientes a RT de curso corto vs. QRT, con el fin de determinar si el esquema largo incrementaba la posibilidad de preservar el esfínter. La decisión debía tomarse sobre la base de la reestadificación posterior a la neoadyuvancia, pero no hubo diferencias significativas a favor del esquema que difería la cirugía por 4 a 6 semanas. De hecho, se preservó el esfínter en 61 % de los pacientes con el esquema corto vs. 58 % con QRT ($p=0,57$).²²

No obstante, una revisión sistemática publicada por Bujko, que incluyó 10 ensayos clínicos randomizados y 4596 pacientes, no logró demostrar que los tratamientos preoperatorios incrementen las posibilidades de conservar el esfínter.¹⁹ El German Trial fue el único estudio incluido en este análisis que comprobó una mayor incidencia de resecciones anteriores en el grupo tratado con neoadyuvancia, sin embargo, este era un objetivo secundario, y la cantidad de pacientes con tumores bajos, candidatos a una AAP, fue significativamente menor que en el grupo control (RT postoperatoria).¹⁹⁸

Si bien no existe evidencia definitiva, en casos puntuales convenientemente estudiados con imágenes de calidad, puede considerarse el cambio de la estrategia quirúrgica acorde a la respuesta a la terapia neoadyuvante.

Resección Local Transanal (RLT) luego de neoadyuvancia

La RLT, en cualquiera de sus formas, es una estrategia únicamente aceptada por su seguridad oncológica en estadios cT1. Su indicación en estadios cT2 conlleva el riesgo de enfermedad metastásica o micrometastásica en los ganglios mesorrectales, como así también el riesgo de tumor residual en el lecho quirúrgico.

La teoría de que el tumor tiende a encogerse y luego ser reemplazado por fibrosis, podría justificar no solo la estrategia de conservar el esfínter, sino también la de preservar el recto a través de una resección local, o la de evitar la resección de alguna víscera previamente invadida (la vagina, por ejemplo), e incluso la de no operar, tal como impulsara el grupo de Habr-Gama y consideran actualmente muchos grupos quirúrgicos.

Es así que la preservación del recto, a través de las resecciones locales, ya sea en forma transanal convencional o miniinvasiva (TEM o TAMIS) se presentan como una alternativa para tumores cT1/2 y cT3 tempranos del ter-

cio inferior luego de QRT, con el objetivo de evitar la resección abdominoperineal o la resección con anastomosis coloanal y sus morbilidades.

La opción propuesta consiste en efectuar una RLT con el fin de evaluar la respuesta luego de neoadyuvancia en tumores cT1-3 N0, a la manera de una biopsia excisional, y definir la conducta ulterior sobre la base del informe patológico. La probabilidad de recaída, si se trata de un estadio ypT0, es de alrededor del 4 %, pero asciende a más del 20 % si hay residuo tumoral.⁸⁶ Incluso se calcula que un porcentaje idéntico de pacientes con tumores ypT1-2 podría tener metástasis en los ganglios mesorrectales.²¹¹

Seguridad oncológica

La seguridad oncológica fue testada en varios estudios, incluyendo dos ensayos prospectivos randomizados:

- En el estudio CARTS, 55 pacientes con cáncer rectal T1-3N0 se sometieron a quimioterapia neoadyuvante de curso largo. Después de la reevaluación clínica a las seis u ocho semanas, aquellos con respuesta clínica significativa (reducción del tamaño del tumor) se sometieron a RLT miniinvasiva.²⁴³ Treinta de los 55 pacientes (55 %) fueron ypT0-1 y no requirieron más cirugía. Después de un seguimiento medio de 17 meses, solo un paciente, de estos 30, desarrolló una recurrencia local y se sometió a una resección radical de rescate. A los cinco años, 64 % de estos 55 pacientes conservó el recto. Las tasas de SG y SLE a cinco años fueron del 81,6 y 82,8 %, respectivamente.²¹³ A pesar de los resultados oncológicos favorables, el 50 % de los pacientes que conservaron el recto experimentaron síntomas importantes, similares al síndrome de resección anterior bajo, y un tercio de los pacientes podrían haberse ahorrado la RT neoadyuvante dado que, finalmente, se sometieron a ETM. Dos pacientes murieron por efectos secundarios de la neoadyuvancia.
- En otro estudio, 89 pacientes con cáncer rectal T1-3N0 fueron tratados con QRT o RT de curso corto solo seguidos de RLT. Quizás, a causa de la poca adherencia a la RT, el estudio reportó una tasa de recurrencia local del 10 % a los dos años en aquellos que tenían tumores ypT0-1.²¹
- En otro estudio, 53 pacientes con cáncer rectal temprano se sometieron a terapia neoadyuvante seguida de RLT.¹⁷⁵ Aunque 36 pacientes tenían características patológicas de alto riesgo, ninguno se sometió a una nueva cirugía. A los dos años, 12 pacientes (33 %) desarrollaron recurrencias locales. De estos 12 pacientes, solo 8 fueron candidatos para cirugía de rescate, y solo se logró un MRC negativo en uno de los ocho pacientes. A los tres años, 4 pacientes desarrollaron recurrencias

locales. La sobrevida a dos años libre de recurrencia local fue del 77 % y la sobrevida libre de re-recurrencia fue del 60 %.

- Un estudio italiano aleatorizó a 100 pacientes con tumores distales T2N0 postQRT entre TEM y ETM.¹³¹ En ambos brazos la tasa de resección R0 fue del 100 %. Ningún paciente del grupo TEM requirió una resección radical, y este grupo tuvo un tiempo de operación significativamente más breve y menor pérdida de sangre. Sin embargo, las complicaciones postoperatorias no difirieron significativamente en ambos grupos. Luego de casi 10 años tampoco hubo diferencias en el número de recaídas locales ni metastásicas.
- El ensayo francés de fase 3 conocido como GRECCAR 2, realizado en 15 centros de Francia, aleatorizó a pacientes con tumores cT2/3 N0-1 de menos de 4 cm de diámetro y a menos de 8 cm del margen anal con buena respuesta a la neoadyuvancia (tumor residual < 2 cm en la RMAR), a RLT vs. ETM. De 186 pacientes incluidos, 148 (80 %) mostraron buena respuesta y 145 fueron aleatorizados.^{191,192} En el grupo de RLT se indicó ETM si la biopsia excisional fue informada como ypT2-3 o R1, lo cual sucedió en 35 % de los casos (26/74). Las variables estudiadas fueron: muerte, recurrencia, tasa de complicaciones quirúrgicas grado 3-4 y eventos adversos graves a los 2 años como: incontinencia, impotencia sexual o la necesidad de una colostomía definitiva. Uno o más de estos eventos se observaron después de 2 años en 41/73 pacientes (56 %) en el grupo de resección local y en 33/69 pacientes (48 %) en el grupo ETM (p=0,43). Tampoco hubo diferencias significativas a 5 años en recaídas locales ni metastásicas, SG ni SLE. Aquellos que rechazaron más cirugía sufrieron altas tasas de recurrencia local y mala supervivencia. La conclusión del estudio es que el papel de la resección local no está suficientemente claro luego de la neoadyuvancia.
- En una revisión sistemática y metaanálisis de 20 estudios (14 cohortes, 5 cohortes comparativas y 1 ensayo aleatorizado), más de 1000 pacientes con cáncer rectal temprano (23, 46 y 31 % con tumores T1-3, respectivamente) fueron tratados con terapia neoadyuvante seguida de RLT.⁸⁶ La tasa de RCC fue del 46 %, y la tasa de RPC fue del 44 %. Después de un seguimiento medio de 54 meses, los tumores ypT0, ypT1, ypT2 e ypT3 habían acumulado tasas de recurrencia local de 4, 12, 24 y 60 % respectivamente. Basándose en los datos, los autores de este metaanálisis concluyeron que la resección local después de la terapia neoadyuvante solo debe considerarse curativa si se logra la RPC (es decir, ypT0), y se debe ofrecer cirugía radical a cualquier paciente con una respuesta incompleta

o de lo contrario se lo expondrá a un alto riesgo de recurrencia local.

En definitiva, la RLT como único tratamiento quirúrgico para el cáncer rectal \geq T2N0 sigue siendo investigacional, por el riesgo de micrometástasis en el mesorrecto y la enfermedad residual en el lecho de resección. Además, el tratamiento con neoadyuvancia para pacientes con estadios cT1-T2N0 no es una práctica estándar y puede no ser necesario si estos pacientes son tratados con ETM de inicio. Siempre debe recordarse que la radioterapia pélvica y/o la quimioterapia pueden causar morbilidad o deterioro funcional que es comparable al asociado con la cirugía radical. Por lo tanto, sigue siendo muy dudoso si la RLT luego de la neoadyuvancia es equivalente a la cirugía radical en el tratamiento del cáncer rectal cT1-3N0.

En la actualidad se están llevando a cabo más ensayos para comparar los tres enfoques potenciales para tratar a este grupo de pacientes: ETM sin terapia neoadyuvante, terapia neoadyuvante seguida de RLT y terapia neoadyuvante seguida de TNO (para aquellos que logran una RCC).

Complicaciones de la RLT luego de neoadyuvancia

Más allá de la seguridad oncológica, deben también considerarse otras cuestiones:

- En primer lugar, las complicaciones de las RLT son mucho mayores cuando es efectuada sobre una pared rectal irradiada. Son sumamente frecuentes las dehiscencias y la cicatrización se retrasa significativamente.
- Por otro lado, si los hallazgos patológicos son desfavorables y revelan que este tratamiento no fue suficiente, las condiciones locales para realizar una ETM empeoran notablemente haciendo mucho más dificultosa esta operación, reduciendo las chances de conservar el esfínter o provocando, cuando eso fue posible, trastornos mucho mayores en la función evacuatoria. En este contexto, la cirugía radical se asocia a tasas de morbilidad más altas y a un índice más alto de colostomías definitivas, que cuando se indica la ETM de inicio, cuyos resultados oncológicos son obviamente óptimos ante tumores en estadios tempranos.

Todos estos datos no favorecen a la RLT en el contexto de neoadyuvancia, dado que es sumamente difícil establecer con certeza, con los estudios disponibles, el nivel de compromiso de la pared del recto y el mesorrecto. Por el momento solo puede recomendarse en pacientes que no se encuentran en condiciones de ser sometidos a una cirugía mayor

abdominal, o en el contexto de un ensayo clínico. Los pacientes con cáncer rectal \geq T2N0 deben seguir siendo aconsejados a someterse a una cirugía radical para obtener resultados oncológicos óptimos.

Tratamiento no operatorio (TNO)

La neoadyuvancia surge como una consecuencia derivada de la RT adyuvante, que tenía como objetivo el de reducir las recaídas locales, pero cuyo costo fue el de agregar complicaciones por el impacto de la radiación sobre una zona recientemente anastomosada. La búsqueda de una alternativa que mantuviera el beneficio de reducir las recaídas locales sin aquel riesgo culminó con el German Trial, el cual cambió definitivamente el paradigma del tratamiento del cáncer de recto y abrió una nueva perspectiva. Una de las derivaciones más impactantes fue la completa desaparición de algunos tumores lo cual fue evidente tanto en la clínica como en la anatomía patológica, e incluso sin que hubiera coincidencia entre ambas. Pero incluso antes de esta publicación, impulsada en el mundo por Habr Gama, a fines de los 90 surge la estrategia de TNO. Aunque ya muy aceptada, casi 30 años después, esta política sigue originando controversias. La posibilidad de someter a una amputación abdominoperineal a un paciente a quien, en definitiva, no se le encuentren residuos tumorales fue lo que impulsó esta estrategia, inicialmente usada en pacientes que son considerados no operables, ya sea por sus antecedentes comórbidos o por su rechazo a la cirugía, al sentirse absolutamente libres de síntomas y ser informados de la imposibilidad de demostrar restos del tumor. Sin embargo, aun los pacientes que son inicialmente operados con intento de conservación del esfínter tienen un riesgo de quedar con una ostomía definitiva, por complicaciones anastomóticas. Más aún, incluso luego de una anastomosis no complicada, los resultados funcionales muchas veces no son óptimos, además de las complicaciones en las esferas urinaria y sexual cuyos riesgos, también, son incrementados por la cirugía.

Repasaremos a continuación la evidencia que apoya la estrategia de TNO:

- Habr Gama publicó, en 2004, una comparación entre 71 pacientes observados luego de obtener una RCC y 194 pacientes operados por enfermedad persistente luego de tratamiento neoadyuvante. El régimen consistía en 5040 cGy en una dosis de 180 cGy/día durante 5 días por semana, durante 6 semanas consecutivas, en acelerador lineal. Al mismo tiempo, los pacientes recibieron 5-fluorouracilo (425 mg/m²/d) y ácido folínico (20 mg/m²/d) administrados por vía

intravenosa durante 3 días consecutivos en los primeros y los últimos 3 días de radiación.¹³ En el grupo operado hubo un 8,3 % de pacientes con respuesta patológica completa (ypT0N0) y, de estos, un 41 % quedó con una ostomía definitiva. En el grupo observado, hubo solo 2 recurrencias intraluminales, ambas rescatadas sin necesidad de una AAP con excelente resultado oncológico. No hubo recaídas pelvianas y si hubo 3 recidivas a distancia. Las tasas de supervivencia global y libre de enfermedad a cinco años fueron 88 % y 83 %, respectivamente, en el grupo de resección y 100 % y 92 % en el grupo de observación.⁸² Este estudio muestra que los pacientes en los que se obtiene una RPC tiene muy bajas probabilidades de recaer localmente, pero, sin embargo, sí pueden tener una recaída a distancia. No obstante, otros estudios muestran que los pacientes con importante respuesta al tratamiento neoadyuvante representan una población con excelente comportamiento oncológico y mejores resultados alejados que aquellos que no tienen la misma respuesta.

- Un trabajo publicado por el grupo del MSKCC, en 2006, comparó 60 pacientes con RPC con 140 enfermos sin ninguna respuesta, sin incluir en el análisis a aquellos casos con respuesta parcial. La sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global fueron, respectivamente, del 96 % y 90 % en el grupo con RPC y del 54 % y 60 % en el grupo sin respuesta. Ambas diferencias fueron altamente significativas.²¹⁶
- Un metaanálisis comparó 1263 pacientes tratados con QRT neoadyuvante y RPC con 2100 enfermos con respuesta incompleta o sin respuesta. En el grupo con RPC hubo 0,7 % de recidivas locales y 8,7 % de recidivas a distancia. El riesgo de recurrencia fue significativamente menor y las sobrevidas, tanto global como a distancia, fueron más prolongadas de manera también significativa en este grupo.¹⁴⁵

A pesar de la falta de ensayos aleatorizados, el TNO se está convirtiendo en una alternativa aceptable para aquellos pacientes que experimentan un RCC a la neoadyuvancia y últimamente a la TNT. Esta política está apoyada en los inevitables riesgos que aún hoy implica una cirugía, con una mortalidad perioperatoria no menor al 2 %, un 11 % de dehiscencias anastomóticas, 5 % de reoperaciones, un riesgo variable de disfunción sexual y urinaria, y la afectación de la calidad de vida derivada de una ostomía, ya sea transitoria o, más aún, definitiva. La realidad es que todavía no se dispone de datos definitivos para garantizar que los resultados de supervivencia sean equivalentes a los de la cirugía postneoadyuvancia, y esto es particularmente importante dada la historia natural del cáncer rectal y sus tasas de recurren-

cias tardías entre 5 y 10 años después de la resección. No obstante, las guías del NCCN, del año 2020, establecen que para los pacientes que logran un RCC sin evidencia de tumor residual en el examen rectal digital, ni en las imágenes de RMAR ni en la evaluación endoscópica directa, la estrategia de TNO puede ser considerada por el EID. Por el contrario, las guías de la ASCRS aún establecen que a los pacientes con una aparente respuesta clínica completa a la terapia neoadyuvante se les debe ofrecer una resección radical, y que el TNO puede considerarse únicamente para pacientes altamente seleccionados en el contexto de un entorno protocolizado y luego de una discusión cuidadosa con el paciente en cuanto a su tolerancia al riesgo.

No existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen la estrategia de TNO vs. la ETM en pacientes con RCC. No obstante, se analizarán algunos estudios retrospectivos que han evaluado poblaciones importantes de pacientes sometidos a esta estrategia.

- El primer estudio es una revisión sistemática de 23 estudios (todas cohortes retrospectivas o prospectivas, sin ensayos aleatorizados) que totalizaron 867 pacientes.⁴⁷ La tasa de recurrencia local fue evaluada en 10 estudios y fue del 15,7 %. De estos pacientes 95,4 % pudieron ser rescatados quirúrgicamente y el 49,4 % de ellos pudo conservar el esfínter anal. En los ocho estudios que compararon a los pacientes que fueron a TNO con aquellos con RCC que se sometieron a una cirugía radical o cuya biopsia fue informada como una RPC, no hubo diferencias significativas en las recaídas a distancia ni en la supervivencia global, pero sí hubo una menor supervivencia libre de enfermedad a expensas del recurrencia endoluminal. La tasa de recurrencia en los pacientes sometidos a TNO fue mayor a la de los pacientes que pese a una RCC fueron operados, ya sea que se hubiera constatado una RPC o no. Lo primero, es decir la comparación del recurrencia entre TNO y cirugía luego de RCC con RPC se analizó en 5 estudios, y los valores oscilaron entre 4,8 y el 21 % con TNO y entre 0 y el 7,7 % luego de cirugía y RPC. Lo segundo, es decir la comparación de recurrencia entre TNO y cirugía luego de RCC sin RPC, fue analizado en 3 estudios, y en este caso las cifras oscilaron entre 3,3 y 30,4 % con W&W y entre 0 y 2,2 % luego de la cirugía.
- El segundo estudio corresponde a la Base de Datos Internacional de W&W (IWWWD), el más importante registro multicéntrico internacional.²³⁵ De los 1009 pacientes incorporados al registro tratados con neoadyuvancia, entre 2015 y 2017, hubo 880 con RCC. Con un seguimiento medio de 3,3 años, la incidencia acumulada de recurrencia local a 2 años fue del

24 %, y el 88 % fue diagnosticado en los dos primeros años. La tasa de recurrencia varió del 15 % al 40 % en los diferentes centros, lo cual puede deberse a la mayor o menor propensión a indicar el TNO. El 97 % se localizó en la pared del recto y solo el 3 % recayó exclusivamente en los ganglios. El 78 % de los pacientes que fueron rescatados requirieron una ETM. Hubo 71 pacientes (8 %) que desarrollaron metástasis a distancia durante el seguimiento, con una variación del 4 al 14 %. Este riesgo fue mayor entre los pacientes con recurrencia local (38 de 213, 18 %). La SLE a cinco años para todo el grupo fue del 94 % y la SG del 85 %.

- Otro estudio interesante comparó 113 pacientes que ingresaron a un protocolo de W&W con 136 enfermos operados con RPC, lo cual se acerca de alguna manera a lo que se esperaría de un ensayo clínico que compare en una población con RCC a TNO y cirugía.²⁰⁸
- Hubo 22 casos (20 %) de recurrencia luego de TNO y no hubo ningún caso luego de cirugía. Estos 22 recurrencias fueron detectados en la vigilancia rutinaria y todos pudieron rescatarse con cirugía. Se logró preservar el complejo esfinteriano en 93 de los 113 pacientes. Sin embargo, estos pacientes tuvieron una tasa más alta de metástasis a distancia que aquellos cuyos tumores no recayeron (36 % vs. 1 %). Más aún, la SLE fue inferior en el grupo de W&W en comparación con los pacientes tratados quirúrgicamente (90 % vs. 98 %).
- Finalmente, un estudio poblacional realizado en EEUU, publicado en 2020, analizó 22.561 pacientes con cáncer de recto en estadios II y III y un seguimiento medio de 37,5 meses para evaluar la tasa de utilización del TNO, desde 2010 a 2015, y su influencia en la supervivencia comparando la población de pacientes mayores y menores de 55 años. La tasa de utilización del TNO aumentó del 10,7 % en 2010 al 15,2 % en 2015. Los pacientes mayores eran más propensos a recibir este tratamiento, aunque las tasas también aumentaron entre los jóvenes (7,1 % a 10,6 %). El TNO influyó negativamente en la supervivencia global y este efecto fue más evidente en el grupo de pacientes jóvenes. Entre estos, la SG a 3 años con y sin cirugía fue del 92,1 % vs. el 73,4 %. Por su parte, en los pacientes mayores, la SG a 3 años con y sin cirugía fue del 85,5 % vs. el 63,0 %.

Tomados en conjunto, todos estos datos sugieren que una evaluación endoscópica, clínica e imagenológica cuidadosa podría ser capaz de identificar a los pacientes que tienen una respuesta clínica completa al tratamiento inicial y que tienen una buena probabilidad de control tumoral local y por lo tanto no requerir cirugía. Sin em-

bargo, ninguno de estos datos proviene de ensayos que asignaron aleatoriamente pacientes con RCC a la cirugía o TNO, y por lo tanto sufren de limitaciones significativas.

En el caso de adoptarse la conducta impulsada por Haber-Gama, no debe olvidarse que RCC no implica RPC. De igual modo, se debe asumir también que la RPC puede existir aun en casos en que el examen clínico e incluso las imágenes sugieren que existe persistencia del tumor. Por esta razón, con los métodos de diagnóstico disponibles hasta hoy, es inevitable que un número de enfermos sea operado y luego no se hallen células tumorales en el espécimen. Asimismo, si bien la RPC es mucho más frecuente en los estadios tumorales más precoces antes de la neoadyuvancia, no es patrimonio de ellos, ya que sucede también en tumores localmente avanzados.

A la luz de la evidencia actual, la estrategia de observar y esperar no es considerada un estándar, pero sí debe considerarse esta posibilidad ante una RCC, y aceptarse que un paciente, luego de ser debidamente informado, decida ser incluido en estos protocolos. De hecho, su indicación ya es considerada en las guías internacionales. No obstante, se debe tener la absoluta certeza de que podrá cumplirse un estricto protocolo de seguimiento y también se debe tener en claro que la decisión que se ha tomado es la de diferir la cirugía por un plazo indefinido, el que se prolongará solo mientras los estudios pautados para mantener al paciente en un estricto seguimiento continúen demostrando que no hay evidencias de la reaparición del tumor.

CAPÍTULO 14

Pronóstico luego de la neoadyuvancia

Aunque existen datos contradictorios, estos en general sugieren que se pueden esperar excelentes resultados alejados en los pacientes con respuesta patológica completa o casi completa.^{15,68,79,165,181,189,190,193,214,241}

A modo de ejemplo, un análisis retrospectivo de MSKCC de 200 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado mostró una mejora significativa en la supervivencia general y sin recurrencia a 5 años para aquellos pacientes con RPC después de la QRT preoperatoria, en comparación con aquellos sin ninguna respuesta (96 % vs. 54 %, y 90 % vs. 68 % respectivamente).²¹⁴ Del mismo modo, los pacientes con una RPC (N = 60) desarrollaron perceptiblemente menos recaídas a distancia (N = 140) (3 % vs. 36 %).

La realización de ensayos clínicos en cáncer colorrectal se ha basado históricamente en variables como la SLE o la SG, las cuales requieren un seguimiento a largo plazo. Su reemplazo por criterios de un plazo más corto podría acelerar el progreso de la investigación científica, si fuera capaz de determinarse su fiabilidad para establecer el éxito o fracaso de una intervención experimental. En los ensayos clínicos sobre el cáncer de recto, ha habido pocas alternativas, entre las cuales la más difundida es la RPC (ypT0N0). Ya fue mencionada en otro capítulo la implicancia pronóstica del grado de respuesta a la neoadyuvancia y en particular el de la RPC.

En 2019 se publicó un estudio que analizó la implicancia pronóstica del budding (disposición celular del frente de avance tumoral), en una población de 124 pacientes tratados con QRT neoadyuvante.²²⁵ Se observó una tasa de budding del 36,9 % y 55,6 % con dos técnicas diferentes, y se asoció significativamente con estadios altos de ypT e ypN, pobre diferenciación y bajos grados de regresión tumoral. Además, fue fuertemente predictivo de un peor resultado (recurrencia del tumor o muerte). En los análisis multivariados, el budding fue el único parámetro significativo para la SG e incluso fue superior a los estadios ypT e ypN.

Recientemente fue descripto con este fin el *Neo-Adjuvant Rectal Score (NAR Score)*. Se basa en variables recopiladas rutinariamente y fácilmente disponibles para los investigadores clínicos durante la realización de estudios prospectivos, y se ha demostrado su capacidad de predecir la SG mejor que la RPC. A partir de los nomogramas

$$NAR = \frac{[5 pN - 3(cT - pT) + 12]^2}{9.61}$$

Figura 14: Fórmula del NAR Score

descriptos por Valentini et al. para predecir RL, enfermedad metastásica y SG en el cáncer de recto, se desarrolló este *score* destinado a predecir la SG luego de neoadyuvancia.²³³ A diferencia de la RPC, que representa una variable dicotómica, se trata de una variable continua, con valores que van de 0 a 100, en la que los valores más altos implican un peor pronóstico. Para su cálculo solo se utilizan el estadio cN y los estadios cT y pT221 (Figura 14).

El *NAR Score* fue validado usando la base de datos del ensayo clínico NSABP R-04 [que involucró a 1479 pacientes con cáncer rectal en estadios II a III y los aleatorizó a uno de cuatro brazos de QRT neoadyuvante: 1) perfusión continua 5FU, 2) perfusión continua 5FU con oxaliplatino, 3) capecitabina diaria oral, o 4) capecitabina diaria oral más oxaliplatino].²⁵⁶ La puntuación del *NAR Score* se clasificó como baja (< 8), intermedia (8-16) y alta (16) basada en tertiles de las puntuaciones observadas, y se asoció significativamente con la SG (p < 0,0001), con valores a 5 años de 92, 89 y 68 %, respectivamente.

No obstante, la puntuación *NAR* tiene algunas inconsistencias. En primer lugar, dado que toma en cuenta la magnitud del *downstaging*, cuando se produce una RPC en un tumor estadificado con un factor T temprano, el *score* da como resultado puntuaciones más altas (asociadas a peor pronóstico) que en tumores inicialmente más avanzados. Por otro lado, el *NAR Score* tampoco incluye la estadificación ganglionar inicial (sujeta a una sensibilidad imperfecta en la RMAR).

La tasa de respuesta parece correlacionar con el pronóstico, es decir que a mayor downstaging, mejor es la sobrevida.

CAPÍTULO 15

Quimioterapia adyuvante postneoadyuvancia

La indicación de QT adyuvante luego de la cirugía en los pacientes que fueron tratados con neoadyuvancia es un tema de cierta controversia. La posibilidad de bajar el estadio de los cánceres de recto luego de tratamiento neoadyuvante plantea situaciones para las cuales no existe una respuesta definitiva en términos de evidencia científica. Tal es el ejemplo de los casos en los que luego de la QRT preoperatoria indicada por la presencia de un tumor localmente avanzado, incluso con adenopatías francamente sospechosas en las imágenes previas, se obtiene una patología con ausencia de ganglios metastásicos. La discusión que suele plantearse en estos casos es si debe o no indicarse quimioterapia adyuvante, algo que no genera tanta discusión cuando estos ganglios son positivos.

Las recomendaciones actuales sugieren que deben indicarse 4 meses de QT adyuvante, luego del tratamiento con QRT de curso largo o RT de curso corto. No obstante, la indicación en los pacientes en los que se comprueba una RPC es discutida. La evidencia para esta conducta surge de las experiencias en las que se indicaba QT y RT adyuvantes durante 4 meses luego de la cirugía. En una revisión Cochrane que incluyó 20 estudios randomizados, de los cuales solo en uno se administró QRT preoperatoria, se concluyó que la QT adyuvante con 5FU reduce significativamente el riesgo de recurrencia y muerte.¹⁷⁶ Pero lo cierto es que la indicación de QT adyuvante en pacientes que recibieron RT o QRT en el preoperatorio carece de evidencia científica concluyente.

- En 2001 se publicó un ensayo clínico realizado en Italia que randomiza 653 tumores T3-T4 operados luego de QRT a QT adyuvante con 5FU vs. observación. La sobrevida global a 5 años fue del 68 % en el grupo de QT y de 64 % en el grupo control.³⁸
- En 2014, este mismo grupo de Italia comparó un grupo de pacientes operados luego de QRT tratados 6 ciclos de QT adyuvante con 5FU vs. control.¹⁹⁷ No se constataron diferencias en la tasa de recurrencias ni en la SG, aún cuando esta fue calculada en los pacientes con estadios ypN+. Este estudio también falló en el incumplimiento del protocolo, ya que 28 % de los pacientes de QT adyuvante no la recibieron.
- En 2006, Fietkau et al., publican una experiencia en 95 pacientes tratados con QRT basada en 5FU, sin enfermedad a distancia y con resecciones consideradas R0 (sin residuo tumoral macro ni microscópico). Sesenta y

cinco de estos pacientes (68,4 %) recibieron QT adyuvante. Evaluaron los factores de riesgo de sobrevida libre de enfermedad (SLE) a 3 años y comprobaron en el análisis uni y multivariado que el estadio N fue el único factor pronóstico significativo. En los casos estadificados como ypN0 la SLE fue del 87,5 %, luego de QT adyuvante y del 87,7 % en los que no la recibieron. En los tumores ypN2, por el contrario, la SLE fue del 30 %. Estos datos sugieren que en los casos sin ganglios positivos la QT adyuvante podría obviarse, mientras que quizás debería intensificarse en los ypN2.⁵⁶

- Un el estudio EORTC22921 1011 tumores T3-T4 hasta 15 cm desde el margen anal, que habían recibido en forma randomizada RT corta o QRT de curso largo, fueron nuevamente aleatorizados en 2 brazos para recibir o no QT adyuvante basada en 5FU.⁴³ La QT mejoró el control local especialmente luego de QRT, pero no hubo diferencias en SG ni SLE. La SLE a 5 años fue del 58 % en el grupo de QT y 52 % en el grupo control (p=0,13), mientras que la sobrevida global fue del 67 % y del 63 % con y sin QT respectivamente (p=0,12). El problema de este trabajo radica en que la adherencia a la QT adyuvante fue del 43 %, por lo cual sus resultados son difíciles de interpretar.
- En Holanda se realizó un ensayo multicéntrico conocido como PROCTOR/SCRIPT, en el cual un grupo de pacientes tratados inicialmente con RT de curso corto fueron randomizados a QT adyuvante vs. observación.¹⁷ El esquema usado fue de 5FU en 177 pacientes (PROCTOR) y de capecitabina en otros 292 (SCRIPT). Ninguno de los dos estudios llegó a reclutar la cantidad esperada de casos, pero aun analizados en conjunto no se lograron demostrar el beneficio de la adyuvancia.
- Finalmente, el estudio Chronicle del Reino Unido comparó un esquema de QT adyuvante vs. control en un grupo de pacientes operados luego de QRT basada en fluopirimidinas.⁷³ Este estudio planeaba reclutar 800 pacientes pero fue cerrado con solo 113 casos. Mientras que la SLE a 3 años fue mayor en el grupo tratado con QT pero de manera no significativa, la SG fue prácticamente idéntica.
- Finalmente, se publicó una revisión sistemática de estos 4 estudios, pero tampoco logró demostrar diferencias a favor de la QT sistémica en términos de SG,

SLE o aparición de metástasis.¹⁶

Un problema importante de la QT adyuvante radica en las dificultades en su administración, ya sea por las demoras en su inicio o por su discontinuación. Este tema es particularmente complejo en los tumores de recto bajo, ya que la presencia de una ostomía suele complicar el manejo nutricional y del medio interno de los pacientes. En general, se recomienda iniciar la adyuvancia con QT entre 4 y 12 semanas luego de la operación, pero existen datos que sugieren que luego de las primeras 4 semanas, el retraso en comenzar su aplicación provoca un 14 % de aumento en la mortalidad por cada 4 semanas que transcurren.⁹

Si bien la evidencia acerca del beneficio de la adyuvancia en el contexto de neoadyuvancia es escasa y pobre, su indicación solo parece útil en los casos en los que persiste enfermedad ganglionar, especialmente en los ypN2. Todo esto, sumado a las dificultades y el no infrecuente retraso en su aplicación por las consecuencias del postoperatorio, no hace más que poner de relieve y fortalecer el interés en la TNT.

Beneficio de la QT adyuvante en pacientes con RPC

Ante todas estas dificultades se ha cuestionado si la RPC a la neoadyuvancia podría ser un predictor del beneficio de la adyuvancia. Existe mucha evidencia de series retrospectivas, informes de registros e incluso un metaanálisis, demostrando el buen pronóstico de los pacientes con RPC, lo cual ha planteado la duda acerca del riesgo del sobretratamiento que podría implicar la indicación de adyuvancia en este contexto.^{91,135,145} Sin embargo, se han publicado varias series retrospectivas que reportan beneficios con QT adyuvante en la sobrevida global luego de una RPC.^{47,103,124,179,228} Pero estos son datos retrospectivos y adolecen de algunas inconsistencias. De hecho en algunas de estas series los beneficios parecen exagerados.

Esta es una decisión patrimonio del EID, pero en general no se recomienda la adyuvancia en el contexto de una RPC, salvo en casos con características o una estadificación clínica previa a la neoadyuvancia muy desfavorables.

Beneficio de la QT adyuvante en pacientes que no responden a neoadyuvancia

Un estudio que analizó los datos de trabajos europeos concluyó que la QT adyuvante aporta mayores beneficios a los pacientes que no responden a la neoadyuvancia,

en comparación con aquellos que llegan a una RPC.^{13,22,71,197,198}

El estudio de fase II, conocido como ADORE Trial, demostró que los pacientes con mínima respuesta o ypN2 se benefician con QT de mayor intensidad, con el agregado de oxaliplatino en comparación al tratamiento convencional con fluoropirimidinas.⁹⁹

En medio de esta escasa evidencia no sorprende que ni siquiera haya consenso entre las guías internacionales más utilizadas:

- Las guías del NCCN recomiendan que todos estos pacientes reciban quimioterapia, incluso ante una RPC a la terapia neoadyuvante.
- Las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) sugieren que la quimioterapia adyuvante se considere para pacientes con estadios III y en los estadios II de alto riesgo, aunque subrayan que el nivel de evidencia científica es mucho menor en este contexto que en el cáncer de colon, y probablemente se limita a un beneficio en SLE y no en SG.
- Por el contrario, los expertos convocados por una Conferencia Europea sobre el Cáncer de Recto (EURECCA), concluyeron que no hay pruebas suficientes sobre el beneficio de la quimioterapia adyuvante después de la QRT preoperatoria para recomendar su uso.

Esta es también una decisión patrimonio del EID, pero en general se recomienda la adyuvancia en el contexto de falta de respuesta a la neoadyuvancia, salvo en casos con características histológicas y una estadificación clínica previa a la neoadyuvancia muy favorables, por ejemplo en tumores bajos cuya indicación fue la preservación del órgano o del aparato esfinteriano.

QT adyuvante luego de TNT

En los pacientes que recibieron TNT con al menos 4 meses de QT se desaconseja la QT adyuvante.

Esquema de QT de elección

Las opciones posibles de QT adyuvante en pacientes que han recibido neoadyuvancia, ya sea con QRT o radioterapia de curso corto incluyen 5FU en bolo modulado con leucovorina, infusión de 5FU más leucovorina, 5FU más leucovorina y oxaliplatino (FOLFOX), o capecitabina más oxaliplatino (CAPOX).

Algunos grupos utilizan rutinariamente un régimen basado en oxaliplatino para todos los pacientes que han recibido neoadyuvancia, independientemente del informe patológico de la resección quirúrgica (yp). Sin embar-

go, parece más razonable el uso de una estrategia de tratamiento adaptada al riesgo. Esto implica la selección de un régimen que contenga oxaliplatino en aquellos pacientes con menores grados de respuesta, ya sea ypT3-4 o N+. Los últimos resultados del ensayo ADORE, avalan la indicación de oxaliplatino para los pacientes con enfermedad en estadios patológicos ypN2.¹⁰⁰ También, deben ser considerados otros factores como el performance status, la presencia de comorbilidades y la preferencia del paciente.

Hay pocos ensayos aleatorizados de fase III comparando diferentes regímenes postoperatorios después de QRT neoadyuvante y, si bien tampoco hay un consenso, suele indicarse un esquema de 5FU más leucovorina o capecitabina, extrapolando la experiencia en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon. Al igual que con el cáncer de colon, no se pueden recomendar regímenes que contengan irinotecan.

El papel de los regímenes de mayor intensidad que contienen oxaliplatino (como FOLFOX y CAPOX), aún no se ha definido completamente mediante ensayos de fase III, pero están disponibles los siguientes datos:

- El ensayo ADORE incluyó 321 pacientes con estadios II y III tratados con QRT neoadyuvante.¹⁰⁰ La randomización entre el tradicional esquema de 5FU/leucovorina y FOLFOX se realizó luego de la cirugía, lo cual redujo la deserción. El brazo de pacientes tratados con oxaliplatino mostró a los 74 meses un beneficio significativo en la SLE, pero sin diferencias en la SG y a cambio de una mayor toxicidad. Estos beneficios en la SLE fueron aún más importantes en los pacientes con estadios ypN2 o muy poca respuesta al tratamiento.
- Al menos cinco ensayos publicados han examinado la contribución de oxaliplatino a la QRT neoadyuvante, pero solo dos de los ensayos PETACC y CAO/ARO/AIO-04, compararon oxaliplatino con un esquema de quimioterapia sin esta droga tanto durante la QRT como después de la cirugía.^{188,200} Aunque no hubo diferencias significativas en la SG en ninguno de estos dos estudios, el ensayo CAO/ARO reportó una mejora significativa en la SLE a tres años con oxaliplatino tanto para la QRT preoperatoria como en el entorno adyuvante.
- Un metanálisis, que incluyó los ensayos anteriormente referidos (PETACC-6, CAO/ARO/AIO-04 y ADORE), también concluyó que un régimen que contiene

oxaliplatino podría mejorar la supervivencia libre de enfermedades, aunque con una mayor incidencia de náuseas y vómitos de grado 3 o 4.²⁵⁸ No hubo diferencias significativas en términos de SG, toxicidad hematológica y diarrea.

Guías de recomendación de grupos de expertos

Las guías del NCCN, basadas en el consenso de 2021, para la terapia adyuvante postneoadyuvancia se basan en la etapa clínica inicial y pueden resumirse de la siguiente forma:¹⁵⁹

Los estadios clínicos T1-2N0 no requerirían adyuvancia.

Para pacientes sin metástasis ganglionares en la estadificación clínica las opciones incluyen 5FU más leucovorina, CAPOX o FOLFOX. Esto incluye estadios T3N0 y un MRC libre, pacientes con un MRC comprometido o amenazado, un tumor en estadio T4 o localmente irrecusable o médicamente inoperable. No obstante, en todos los casos, se prefieren los regímenes que contienen oxaliplatino. En el caso de los pacientes con adenopatías sospechosas en la estadificación clínica se recomienda un régimen a base de oxaliplatino.

Las guías de ESMO, por el contrario, se basan en la estadificación patológica (yp). En estas guías se subraya que no se ha demostrado ningún beneficio para el uso de esquemas de QT adyuvante basados exclusivamente en fluoropirimidinas en el contexto de la neoadyuvancia y que, por el contrario, el agregado de oxaliplatino puede mejorar la SLE, aunque sin beneficios en la SG. La recomendación es tratar a los pacientes en estadios yp III, y a aquellos en estadio yp II de alto riesgo, y que la decisión de indicar un esquema con oxaliplatino debe ser tomada conjuntamente por el EID y el paciente, considerando el riesgo, la toxicidad prevista en cada caso particular y el riesgo de recaída.

Ante tan poca evidencia y disparidad en las recomendaciones, la decisión de usar o no un régimen de quimioterapia basado en oxaliplatino después de la cirugía debe basarse en la estadificación yp, el performance status, la existencia de comorbilidades y también la decisión del paciente.

CAPÍTULO 16

Neoadyuvancia en estadios IV

A la complejidad que por sí misma implica el manejo de los tumores de recto, no es poco frecuente que el EID deba agregarle un condimento adicional, el cual está dado por la posible coexistencia de enfermedad metastásica, la cual a su vez puede ser resecable (o potencialmente resecable) o directamente irresecable. Como si esto fuera poco, dada la infinidad de variables que influyen en los resultados del tratamiento en este contexto, la evidencia es prácticamente inexistente. No se ahondará en las decisiones relacionadas a la conducta quirúrgica, si debe ser sincrónica, en etapas o si debe considerarse el abordaje reverso (comenzar con la resección hepática antes de la extirpación del tumor primario), ya que no es el objetivo de este relato. Sin embargo, como lineamiento general, es de preferencia enfocarse inicialmente también desde el punto de vista quirúrgico en el control de la enfermedad metastásica (abordaje reverso), ya que de esta dependerá en mayor medida el pronóstico. Se intentará, en cambio, analizar las posibles estrategias de quimioterapia agregadas a la neoadyuvancia con relación al tumor primario en ambos contextos, es decir cuando la enfermedad metastásica es o no resecable. En cualquier caso, los criterios para indicar neoadyuvancia no cambian, es decir que se la indicará en base a los mismos parámetros relacionados al tumor primario, independientemente de la presencia o no de las metástasis.

Metástasis resecables

Las guías del NCCN consideran que debe indicarse siempre QT sistémica en estos casos, ya sea antes o después de la neoadyuvancia, para la cual son igualmente aceptables la QRT de curso largo o la RT de curso corto. En todos los casos, la cirugía sincrónica o en etapas seguirá a la QT sistémica y la neoadyuvancia. Más allá de que ambos esquemas de neoadyuvancia están contemplados en las guías, lo cierto es que se prefiere la RT corta, dado que lo prolongado del esquema largo con una baja intensidad en el tratamiento quimioterápico coloca a los pacientes en riesgo de diseminación de su enfermedad sistémica. Más allá de lo que dicen estas guías, es evidente que en esta circunstancia la QT sistémica es primordial y debe iniciarse cuanto antes, salvo que los síntomas del tumor primario obliguen a actuar de otra manera.

Una interesante opción, propuesta por un grupo coreano, sugiere iniciar el tratamiento con QT sistémica y continuar con RT de curso corto, pero programar la cirugía

luego de un periodo de espera largo de 6 semanas, durante el cual se aplican otros 4 ciclos de QT sistémica con el fin de intensificar al tratamiento de la enfermedad sistémica, que es en definitiva lo que marcará el pronóstico de estos pacientes.¹¹⁶

En cualquier caso, en este complejo contexto la única posibilidad de alcanzar la curación está relacionada a la posibilidad de resecar toda la enfermedad con márgenes negativos. Sin embargo, no deben perderse de vista las indicaciones de neoadyuvancia para el tumor primario, dado que está descripta la recaída pelviana en hasta un 34 % de los casos e incluso situaciones en que se llega a controlar la enfermedad metastásica pero se produce una recaída loco-regional con la morbilidad que ello implica.^{24,117}

Metástasis no resecables

En esta situación el objetivo primordial es el control sistémico, por lo cual siempre está indicada la QT como principal, y en ocasiones único tratamiento. De hecho, en los casos en los que el tumor primario no provoca sintomatología la QT sistémica es la única terapéutica a considerar. Por el contrario, en los tumores sintomáticos podría considerarse un esquema de RT de curso corto con el fin de evitar un oclusión y la necesidad de una intervención quirúrgica de urgencia.^{44,238} Este problema se abordó en un estudio de fase II, en el que 40 pacientes con tumores sintomáticos y metástasis sincrónicas no resecables recibieron RT de curso corto (5 x 5 Gy) y QT sistémica basada en oxaliplatino. La mediana de sobrevida fue de 11,5 meses y solo ocho pacientes (20 %) requirieron cirugía durante el curso de su enfermedad. Los síntomas se resolvieron por completo en un 30 % y otro 35 % tuvo una mejora significativa.²²⁹ En lesiones francamente obstructivas podrá efectuarse una ostomía descompresiva previa a la QT. La colocación de stents constituye una alternativa, quizás sea actualmente la mejor indicación para la utilización de estos dispositivos. Sin embargo, no siempre es posible utilizarlos en los tumores que involucran el recto bajo por el riesgo de migración.

Como conclusión, en los estadios IV el principal objetivo es el control sistémico, por lo que las indicaciones de neoadyuvancia están supeditadas a ello, ya que el foco inicial se coloca en la QT.

CAPÍTULO 17

Preservación de la fertilidad

En mujeres en edad fértil, circunstancia a la que lamentablemente esta enfermedad nos obliga a enfrentarnos con frecuencia, es necesario considerar estrategias de preservación de la fertilidad. A diferencia de otros tumores, en que se administran drogas tóxicas para las células germinales ováricas, en el cáncer de recto esto no sucede, por lo que la transposición ovárica aparece como una opción o un complemento a la criopreservación, ya que si se pudieran quitar los ovarios de la pelvis a través de la cirugía, se podría preservar la fertilidad. De esta forma, mediante una técnica quirúrgica simple y factible por vía laparoscópica antes del inicio de la RT neoadyuvante, es posible protegerlos de la radioterapia. Es sabido que la criopreservación es un método no siempre disponible, ni accesible. Pero aún en los casos en que sí lo sea, la complementación de ambos métodos abre el abanico para la gran cantidad de pacientes jóvenes que sufren de este tipo de tumores a una edad en la que la fertilidad es una preocupación.¹⁴⁴ Mucho más, con la mejora en el pronóstico que se ha conseguido en años recientes.

La preservación de la función ovárica por transposición laparoscópica antes de la irradiación pélvica, ha demostrado ser un procedimiento seguro y eficaz para los pacientes con enfermedad de Hodgkin, así como en el tratamiento de una variedad de tumores malignos ginecológicos.¹⁵⁴ Históricamente, la exploración quirúrgica del abdomen o la pelvis como parte de los procedimientos de resección ha permitido el acceso a los ovarios para la transposición. Como las técnicas laparoscópicas han mejorado, la consideración de transposición ovárica en otros entornos clínicos se hizo más atractiva. En muchos tumores de recto con lesiones fijas, el tratamiento puede requerir una resección abdominoperineal y por otro lado, el tratamiento neoadyuvante combinado daría como resultado la ablación ovárica. La transposición ovárica bilateral laparoscópica antes de la radioterapia en estas pacientes permite la preservación de la función ovárica. El abordaje laparoscópico facilita el inicio de la RT a los pocos días del procedimiento.

Se han descrito diferentes técnicas de transposición ovárica mediante un abordaje laparoscópico y estas varían según la forma del campo de radiación, su tamaño y ubicación. Tinga et al. han descrito la transposición de los ovarios en una posición fija detrás del útero en la línea media, así como una transposición superior al nivel de

la cresta ilíaca. Estos autores sostienen que la desventaja de la pexia de la línea media es un mayor nivel de dispersión de radiación interna, ya que la zona está rodeada del campo radiación.²²³ Morice et al. publicaron una serie de 24 pacientes que se sometieron a una transposición ovárica en las goteras paracólicas, antes de radiación para tumores malignos ginecológicos y concluyeron que este procedimiento es un método seguro y eficaz de preservar la función ovárica.¹⁵⁴ La marcación de los ovarios mediante la colocación de clips quirúrgicos es un complemento útil para facilitar la planificación del tratamiento y así ayudar a asegurar que la dosis de radiación se mantiene a un nivel mínimo.

En la era de la tecnología reproductiva, se pueden también estimular los ovarios para producir numerosos huevos, que más tarde se pueden recuperar bajo guía ecográfica desde el sitio de reubicación en las goteras de paracólicas. Estos huevos pueden ser fertilizados con el espermatozoides y el embrión, reimplantado en el útero. Debe advertirse a la paciente, sin embargo, que su útero podría no quedar apto para la gestación por el mismo efecto de la RT. En este caso, la única opción sería la de tener que recurrir a un útero subrogante.

La medida de resultado usada luego de la transposición ovárica tras radioterapia es la función ovárica. A menudo se mide por análisis cuantitativo de las hormonas estimulantes de los ovarios (FSH), así como los resultados de la fertilidad.⁴³ Se ha reportado una tasa de éxito cercana al 90 % en preservar la función hormonal.²

Incluso son posibles embarazos espontáneos si se conserva la función tubárica como parte de la ooforopexia. Morice et al. reportaron 37 casos consecutivos de transposición ovárica. En estos casos, ocurrieron espontáneamente 16 embarazos, 12 de los cuales no tenían los ovarios reposicionados.¹⁵⁴

Treissman et al. informaron sobre una paciente en quien la transposición ovárica laparoscópica se realizó antes del tratamiento definitivo para un carcinoma anal.²²⁴ Tulandi et al. informaron que la menstruación normal regresó después de la irradiación en una mujer de 34 años de edad, que se sometió a una transposición ovárica laparoscópica antes de RT para el tratamiento de un carcinoma rectal.²²⁶ Aunque inicialmente habían indicado fallo ovárico, síntomas posmenopáusicas y elevación de las gonadotropinas séricas, la menstruación normal reanudó y se

correlacionó con niveles normales de FSH ocho meses después del tratamiento. Un informe posterior por Tulandi había documentado un embarazo exitoso espontáneo en esta mujer. El beneficio de la transposición ovárica es también la prevención o retraso de la menopausia prematura, no solo la preservación de la fertilidad.⁵³

De hecho, con dosis en el rango de 8500 cGy el daño resultante de endometrio esencialmente impide el embarazo exitoso, espontáneamente o con la técnica in vitro. Sin embargo, estas no son dosis habituales en el tratamiento del cáncer de recto.

En nuestra experiencia recurrimos a esta técnica en 4 pacientes, habiendo logrado que continuaran con su función hormonal y recuperaran su ciclo menstrual con normalidad.

La transposición ovárica debe ser siempre considerada en el EID ante la decisión de tratar con RT a una mujer en edad fértil con deseos de maternidad.

CAPÍTULO 18

Encuesta

Con el fin de conocer el estado del conocimiento acerca de la neoadyuvancia en el cáncer de recto desarrollamos una encuesta breve, de solo 12 preguntas con 4 opciones que se muestran a continuación. Se trata de una encuesta sencilla, que podía contestarse en un máximo de 4 minutos, con preguntas eminentemente prácticas acerca de las decisiones más comunes.

Esta encuesta se difundió a través del correo electrónico de nuestra sociedad y también de las redes sociales (LinkedIn, Twitter e Instagram) de nuestro órgano de difusión, la Revista Argentina de Coloproctología, la que tiene una fuerte presencia y bastante más de un millar de seguidores. A continuación se muestran las preguntas y las respuestas obtenidas, junto con el análisis de los resultados:

1. En su práctica habitual, ¿qué casos con cáncer de recto se presentan en equipo interdisciplinario? (Figura 15).
 - a. Solo casos avanzados.
 - b. No cuento con equipo interdisciplinario.
 - c. A pedido del cirujano u oncólogo tratante.
 - d. Todos los casos.
2. ¿Cuál es, de acuerdo a su criterio, el mínimo de cirugías anuales de cáncer de recto requeridas para ser considerado un cirujano de alto volumen? (Figura 16).
 - a. Más de 10.
 - b. Más de 20.
 - c. Más de 30.
 - d. Más de 40.
3. ¿Cuál es, a su criterio, el objetivo de indicar una terapia neoadyuvante en cáncer de recto? (Figura 17).
 - a. Control de enfermedad local y preservación del órgano.
 - b. Control de enfermedad local, preservación de órgano y prolongar la sobrevida.
 - c. Prolongar la sobrevida y preservar el órgano.
 - d. Control de la enfermedad local y a distancia.
4. ¿En qué casos de su práctica habitual indica un esquema corto de radioterapia? (Figura 18).
 - a. Siempre.
 - b. Solo en estadios IV.
 - c. En pacientes con síntomas oclusivos.
 - d. Nunca.

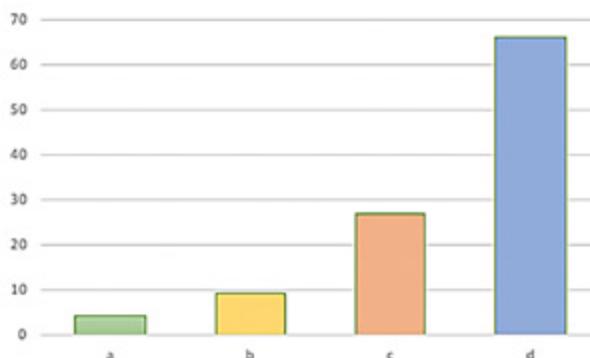


Figura 15: Más del 60 % discute la totalidad de sus casos en el EID y un 25 % lo hace selectivamente, mientras que algo más del 12 % todavía refiere que prácticamente no participa de estas reuniones y toma sus decisiones de manera individual

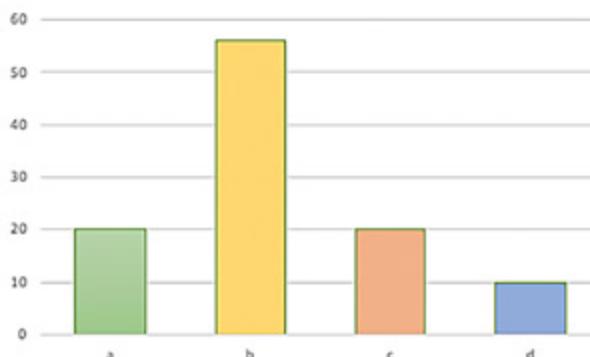


Figura 16: Un 53 % consideró que un cirujano experto debe realizar no menos de 20 operaciones radicales por cáncer de recto al año, solo 10 % cree que deben ser 40, y el 36 % restante se repartió equitativamente entre 10 y 30 operaciones anuales

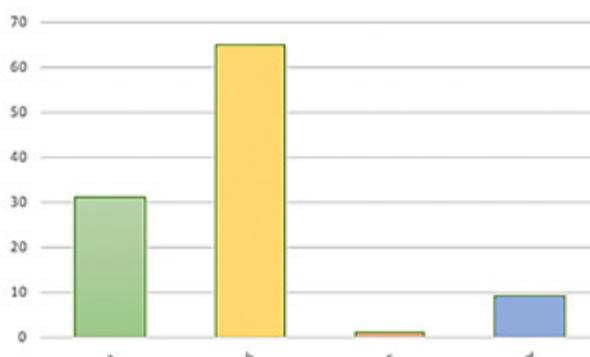


Figura 17: El 60 % opinó que los objetivos de la neoadyuvancia son los de controlar la enfermedad localmente, preservar el recto y prolongar la sobrevida, mientras que un 30 % aún no cree que la neoadyuvancia tenga como objetivo prolongar la sobrevida

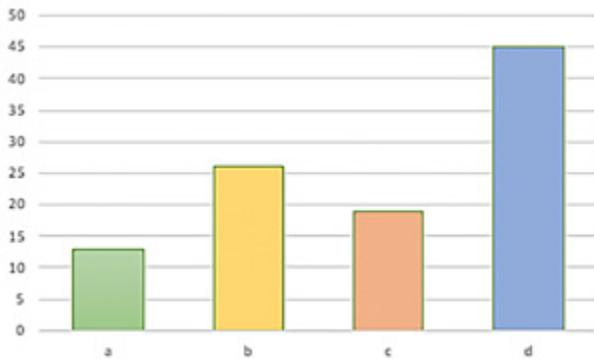


Figura 18: Con relación a los esquemas de RT de curso corto, alrededor del 45 % no lo indica en ningún caso, mientras que un 25 % lo hace en estadios IV. Sorprendió que un 18 % respondió que lo indica ante síntomas oclusivos y 12 % que lo indica siempre

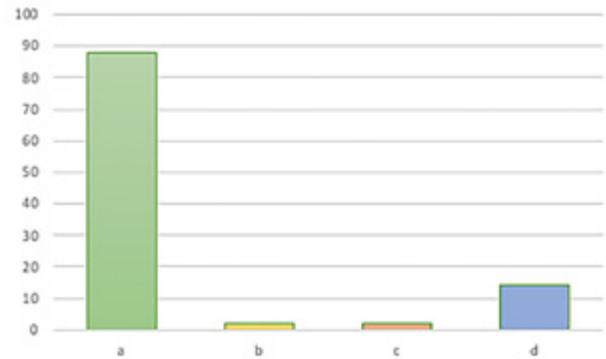


Figura 20: El 83 % de los encuestados ya considera la estrategia de TNO en su práctica, 13 % lo hace solo en casos de alto riesgo para una cirugía. Menos del 2 % lo hacen únicamente ante la solicitud del paciente y otro 2 % no lo considera en su práctica

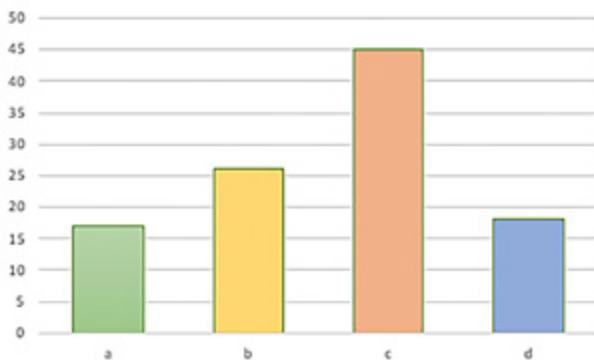


Figura 19: El tiempo de espera para la primera evaluación de respuesta post-neoadyuvancia se repartió por partes casi idénticas entre 4 y 10 semanas con el 17 %. Coincidiendo con la mayoría de las recomendaciones, un 25 % lo hace a las 6 semanas y 42 % a las 8

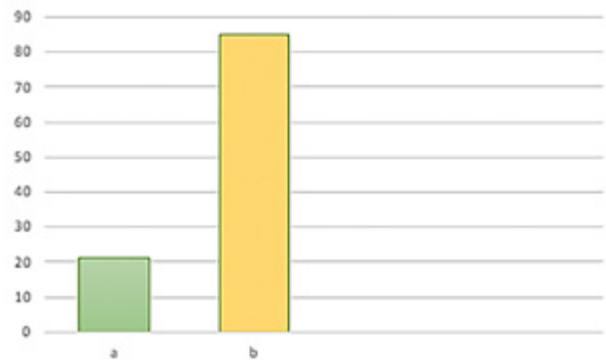


Figura 21: El 80 % toma sus decisiones quirúrgicas sobre la base de la reestadificación postneoadyuvancia y 20 % de la estadificación inicial

5. En su práctica, ¿cuánto tiempo transcurre desde finalizado el tratamiento neoadyuvante hasta el primer control para evaluar respuesta? (Figura 19).
 - a. 4 semanas.
 - b. 6 semanas.
 - c. 8 semanas.
 - d. 10 semanas.
6. ¿Considera la indicación de la estrategia de W&W en su práctica? (Figura 20).
 - a. Sí.
 - b. Nunca.
 - c. Solo si el paciente lo solicita.
 - d. Solo en pacientes de alto riesgo quirúrgico.
7. Al momento de planificar la cirugía, luego de finalizado el tratamiento neoadyuvante, ¿usted se basa en la estadificación inicial o lo hace acorde a la respuesta del tumor? (Figura 21).
 - a. Estadificación inicial.
 - b. Estadificación postneoadyuvancia.

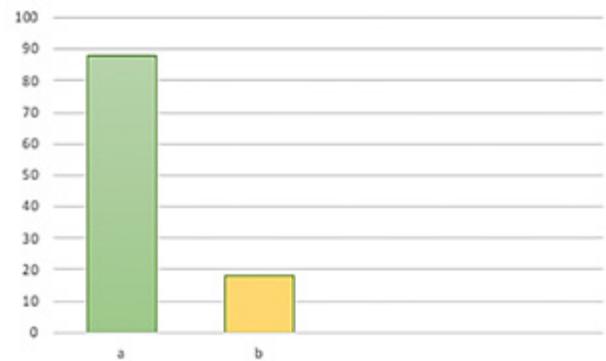


Figura 22: Con respecto a las nuevas estrategias de TNT, el 83 % respondió que son consideradas por sí o por su EID a la hora de definir la estrategia de tratamiento para sus pacientes

8. En pacientes con cáncer de recto sin secundarismo, pero con alto riesgo de enfermedad metastásica, ¿usted o su equipo interdisciplinario indicarían algún esquema de TNT (terapia neoadyuvante total)? (Figura 22).
 - a. Sí.
 - b. No.
9. ¿Qué método de evaluación no debe faltar en el seguimiento de un paciente dentro del protocolo de W&W?

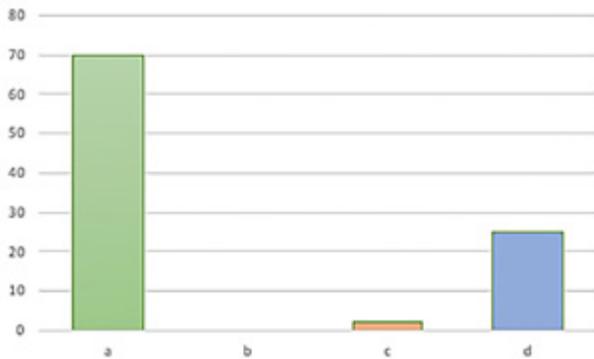


Figura 23: El 75 % sigue a los pacientes que incluye en un protocolo de W&W con examen proctológico, videocolonoscopia y RMAR. Solo un 25 % agrega el PET-TC

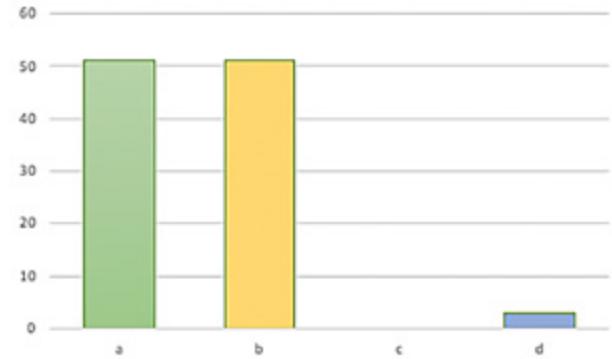


Figura 24: Ante la RCC en un tumor cT4N2a a 6 cm del margen anal en un paciente masculino el 48,5 % se inclina por cirugía radical y el 48,5 % por W&W, pese al alto riesgo de recurrencia que se observa en estos casos. Nadie indicaría una AAP y solo el 3 % haría una biopsia excisional de la cicatriz por TEM, TEO o TAMIS

(Figura 23).

- a. Examen proctológico, RMAR y VCC.
 - b. Examen proctológico, VCC, PET-TC.
 - c. VCC, RMAR y PET-TC.
 - d. Examen proctológico, RMAR, VCC y PET-TC.
10. En un paciente de sexo masculino de 50 años con un tumor de recto a 6 cm del MA con estadificación inicial cT4N2a y respuesta clínica e imagenológica completa, usted indicaría (Figura 24):
- a. W&W.
 - b. Resección anterior baja.
 - c. Amputación abdominoperineal.
 - d. TEM / TEO / TAMIS.
11. En un paciente de 40 años con un tumor en estadio cT2N0 a 4 cm del margen anal, ¿consideraría neoadyuvancia con el objetivo de preservar el recto? (Figura 25).
- a. No.
 - b. Solo QRT de curso largo, ya que mi paciente quizás nunca necesite QT.
 - c. Consideraría TNT de inducción.
 - d. Consideraría TNT de consolidación según la respuesta.
12. ¿En qué casos considera usted o su equipo interdisciplinario, la adyuvancia luego de la neoadyuvancia? (Figura 26).
- a. Siempre que se indicó neoadyuvancia.
 - b. Siempre, salvo en los casos con respuesta completa patológica.
 - c. Solo en los estadios ypN+.
 - d. Solo en los estadios ypN2.

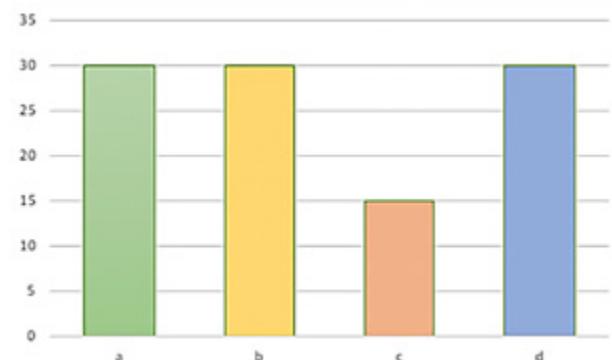


Figura 25: En un tumor cT2N0 ubicado a 4 cm del margen anal, el 15 % indicaría TNT de inducción, mientras que el resto se reparte en porcentajes idénticos cercanos al 28 % entre QRT de curso largo, TNT de consolidación o cirugía directa sin ningún tratamiento previo. En esta situación, en la que en caso de optar por indicar neoadyuvancia el objetivo sería el de preservar el órgano, suena razonable un esquema de QRT y de acuerdo a la respuesta seguir adelante con QT de consolidación

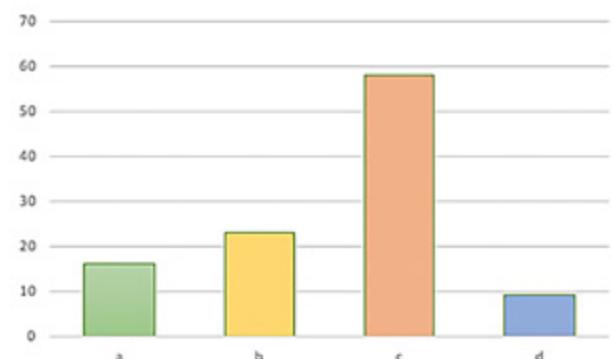


Gráfico 26: Finalmente, la indicación de adyuvancia luego de neoadyuvancia también fue una pregunta en la que no hubo grandes coincidencias, lo cual es razonable dada la escasa evidencia. Sin embargo, un 55 % lo harían en tumores ypN+, 21 % siempre salvo en los casos con RPC (ypTON0), 15 % la indicarían siempre que se indicó neoadyuvancia y 8,5 % solo en estadios ypN2.

CAPÍTULO 19

Experiencia de nuestro grupo

Realizamos para este relato, una actualización de nuestra experiencia de los últimos 20 años, desde enero de 2001 hasta diciembre de 2020.

En ese periodo tratamos 1370 cánceres colorrectales, 733 de colon y 637 de recto, a los que haremos referencia. Entre estos tumores de recto, 293 fueron clasificados como altos y 344 como bajos, 363 fueron operados sin tratamiento previo, y a los 274 restantes, 99 tumores altos y 175 bajos, luego de la discusión en el EID, se les indicó neoadyuvancia.

Entre los pacientes operados directamente 28 recibieron RT postoperatoria por diversas razones, pero cabe destacar que solo dos de estas situaciones se produjeron en los últimos 10 años.

En los 274 pacientes tratados mediante neoadyuvancia se utilizaron esquemas variados, pero en la amplia mayoría, 262 casos, se optó por un esquema de QRT de curso largo. Solo 5 pacientes recibieron únicamente QT por alguna contraindicación para ser irradiados en la pelvis y en 7 casos se indicó un esquema de RT de curso corto.

Los esquemas de QRT utilizados fueron los siguientes: en 132 casos se utilizó el esquema clásico de 5FU/LV, en 31 se asoció oxaliplatino al 5FU (FOLFOX), en 32 pacientes se utilizó la capecitabina en lugar del 5FU y en 68

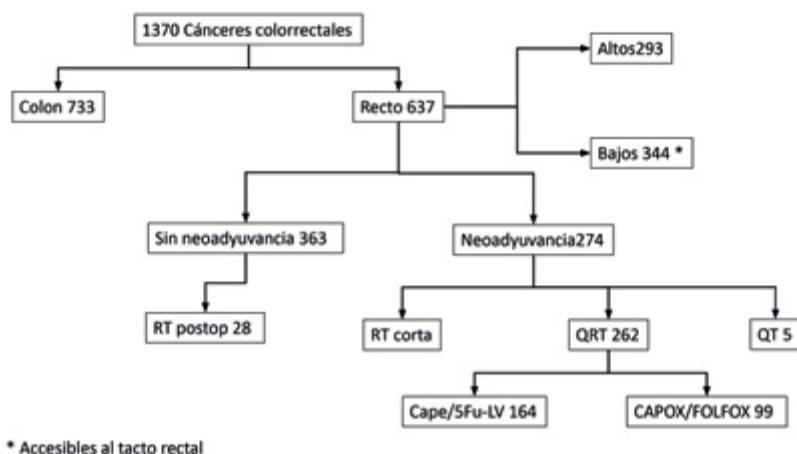
también se agregó oxaliplatino a esta fluoropirimidina (CAPOX). El oxaliplatino fue usado también en algunos casos tratados exclusivamente con QT y en algunos pacientes que recibieron un esquema de RT de curso corto, con lo cual hubo un total de 105 pacientes a los que se les administró esta droga y 164 a los que no (Figura 27).

Con relación a la toxicidad, 3 pacientes debieron suspender el tratamiento por toxicidad grave, y se constató el óbito en uno de ellos.

La estadificación se realizó mediante la clínica, la TC, la EER (solo usada en 13 lesiones tempranas) y la RMAR. Este estudio es considerado fundamental en nuestro EID, pero, sin embargo, debido a la variada procedencia de nuestros pacientes, y su origen proveniente de una población con escasos recursos, no siempre fue posible contar con él. Pese a ello, se pudo acceder a una RMAR de calidad aceptable en 187 casos, que estadificaron los tumores como T2 en 39 pacientes, T3 en 92 y T4 en 56.

Las operaciones efectuadas fueron las siguientes:

- 212 ETM con anastomosis (bajas, ultrabajas e interestintéricas).
- 41 AAP.
- 8 RLT (transanales convencionales o TAMIS).
- 1 operación de Hartmann.



* Accesibles al tacto rectal

Figura 27: Experiencia personal. Población

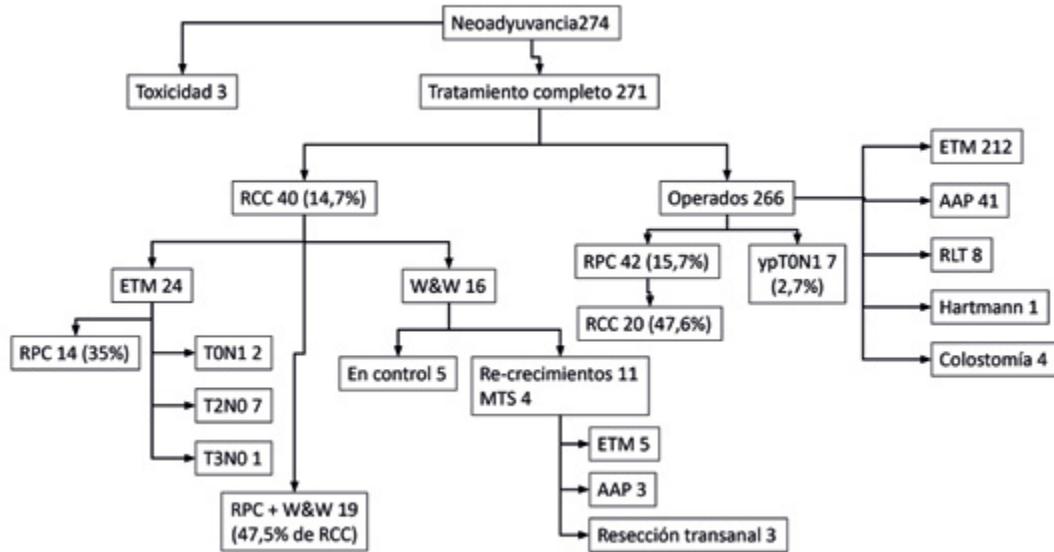


Figura 28: Experiencia personal. Resultados

- 4 colostomías como único procedimiento, por considerarse al tumor como irreseccable.

Hubo 5 pacientes que no fueron operados y continúan en control cumpliendo el protocolo de TNO.

Sobre los 271 pacientes que completaron el tratamiento neoadyuvante hubo 40 casos (14,7 %) en los que se alcanzó una RCC. Sin embargo, no todas ellas fueron confirmadas. Se operó a 24 de estos pacientes y se optó por incluir en un protocolo de TNO a los 16 restantes. Los 24 pacientes operados fueron a un ETM y la anatomía patológica informó una RPC en solo 14 (35 %) de ellos. Entre los restantes 10 casos hubo 2 ypT0N1, 7 ypT2N0 y 1 ypT3N0.

Entre los 16 pacientes incluidos en el protocolo de TNO, 5 permanecen en control y los 11 restantes fueron operados por recrecimiento local. Dichas operaciones están incluidas en el listado anterior y fueron las siguientes:

5 ETM con anastomosis, 3 AAP y 3 RLT. Entre estos pacientes hubo 4 enfermos (25 %) en los que también se produjeron recaídas metastásicas. Estas se ubicaron en hígado en dos pacientes, y en pulmón en otros dos, y en uno de estos últimos también en cerebro.

Si se suman los 5 casos en control a los 14 ypT0N0, se puede decir que la RCC fue confirmada en 47,5 % de los casos la RCC.

Por otro lado, sobre los 266 pacientes operados, hubo 42 casos (15,7 %) de RPC. Solo 20 (47,6 %) de ellos fueron considerados como RCC. Hubo también 7 casos en los que el examen patológico no mostró restos de tumor en la pared del recto pero sí se hallaron metástasis ganglionares en mesorrecto (ypT0N1). Esto representa un 2,7 % sobre 254 ETM y el 14,3 % sobre 49 casos ypT0 (Figura 28).

CAPÍTULO 20

Conclusiones

- La neoadyuvancia ha quedado definitivamente instalada como estrategia terapéutica a partir de sus evidentes beneficios, los cuales superan largamente el eventual riesgo de sobretratamiento. No obstante, ni la RT pelviana ni la QT están exentas de complicaciones, por lo que debe evitarse la sobreindicación, para reducir al máximo las consecuencias de terapias innecesarias.
- Aunque la ETM por sí sola había mejorado significativamente los resultados del tratamiento del cáncer de recto, el agregado de RT en casos seleccionados aporta un beneficio adicional.
- El *downstaging* depende más del tiempo de espera que del tipo de esquema de RT elegido (corto o largo).
- La TNT aumenta la respuesta, favorece la adherencia a la QT y reduce la toxicidad, pero aún faltan datos definitivos acerca de sus beneficios en términos de sobrevida. La TNT de consolidación permite una tasa de respuesta aún mayor que la que se logra con QT de inducción.
- Cuando el objetivo de la TNT es tratar la enfermedad micrometastásica en pacientes de alto riesgo, la QT de inducción podría ser la opción preferida con el fin de no demorar el inicio de tratamiento sistémico, ya que no se han demostrado ventajas definitivas con la QT de consolidación en términos de sobrevida.
- Cuando lo que se busca es solo preservar el órgano o el esfínter, es más razonable iniciar con RT o QRT, evaluar respuesta clínica y, si la misma es evidente pero no completa, optar por QT de consolidación. De esta manera se evitará administrar y exponer al riesgo de la QT a pacientes que probablemente nunca la requieran.
- La RT de curso corto seguida de TNT de consolidación reúne todas las ventajas, ya que prácticamente no demora el inicio de la QT sistémica y logra tasas muy altas de respuesta, por lo que aparece como una opción ideal y es cada vez más considerada.
- La neoadyuvancia con QT sin RT no puede recomendarse fuera de un protocolo de investigación.
- Existe un número creciente de estudios que apoyan el impacto positivo de las reuniones de EID en el resultado oncológico del tratamiento de los pacientes con cáncer de recto.
- Dado el riesgo de subestadificar la enfermedad ganglionar en el mesorrecto puede considerarse prudente el tratamiento neoadyuvante en los tumores con estadificación cT3N0.
- Otros hallazgos relacionados al tumor que deben hacer que el EMD evalúe la indicación de neoadyuvancia son:
 - El compromiso del MCR.
 - La presencia de ganglios sospechosos en el mesorrecto.
 - El hallazgo de EMVI.
 - La existencia de GL sospechosos.
 - La Indicación de una AAP.
 - Evitar una anastomosis coloanal (alto riesgo o rechazo del paciente).
- La RMAR es el estudio imprescindible en la estadificación clínica previa a cualquier tratamiento del cáncer de recto, especialmente en los tumores localmente avanzados.
- Los patólogos desempeñan un papel fundamental, no solo en la evaluación microscópica, sino también en el manejo adecuado de las muestras macroscópicas. Los *scores* de respuesta a la neoadyuvancia abren una línea de investigación interesante en la definición de conductas luego de finalizado el tratamiento.
- La EER no se debe considerar para evaluar la respuesta a la RT o QRT preoperatorias con el fin de definir conductas. La RMAR es en este contexto el mejor método de imágenes disponible, pero debe complementarse con el examen rectal digital y la endoscopia, todos los cuales deben realizarse en forma seriada.
- En concreto, las guías actuales, tanto europeas (ESMO) como americanas (NCCN), recomiendan un muy amplio margen de espera entre 4 y 12 semanas para las primeras, y entre 5 y 12 para las segundas, luego de la finalización de la QRT, para definir la estrategia quirúrgica. Este plazo es válido luego de los esquemas de curso corto en los que se sigue indicando también la cirugía inmediata.
- Debe tenerse en cuenta que RCC no implica RPC, sino que esta última puede ocurrir en casos en los que impresionaba haber tumor residual tanto clínicamente como en las imágenes. Las biopsias no son de utilidad y no debe soslayarse la posibilidad de enfermedad en el mesorrecto. La confirmación de la existencia de una RPC sigue siendo uno de los mayores desafíos el EID.
- Si bien no existe evidencia definitiva, en casos puntuales convenientemente estudiados con imágenes de cali-

- dad, puede considerarse el cambio de la estrategia quirúrgica acorde a la respuesta a la terapia neoadyuvante.
- Los datos vigentes no favorecen a la RLT en el contexto de neoadyuvancia, dado que es sumamente difícil establecer con certeza, con los estudios disponibles, el nivel de compromiso de la pared del recto y el mesorrecto.
 - Aunque el TNO no es considerado un estándar, ya es considerada en las guías internacionales y debe aceptarse que un paciente con RCC, luego de ser debidamente informado, decida ser incluido en estos protocolos. Se debe tener en claro que la decisión que se ha tomado es la de diferir la cirugía por un plazo indefinido, el que se prolongará solo mientras los estudios pautados para mantener al paciente en un estricto seguimiento continúen demostrando que no hay evidencias de la reaparición del tumor.
 - Aún no existe un consenso universalmente adoptado acerca de un protocolo de seguimiento estandarizado para el seguimiento de estos pacientes.
 - La tasa de respuesta parece correlacionar con el pronóstico, es decir que a mayor *downstaging*, mejor es la supervivencia.
 - La adyuvancia en el contexto de neoadyuvancia solo parece útil en los casos en los que persiste enfermedad ganglionar, especialmente en los ypN2. En general, no se la recomienda ante una RPC.
 - La decisión de usar el oxaliplatino como QT adyuvante debe basarse en la estadificación yp, el performance status y la existencia de comorbilidades.
 - En los estadios IV el principal objetivo es el control sistémico, por lo que las indicaciones de neoadyuvancia están supeditadas a ello, ya que el foco inicial se coloca en la QT.
 - La transposición ovárica debe ser siempre considerada en el EID ante la decisión de tratar con RT a una mujer en edad fértil con deseos de maternidad.

COMENTARIO FINAL

La gran complejidad del cáncer de recto, debida a la infinidad de variables que influyen en los resultados del tratamiento, la creciente cantidad de estrategias diagnósticas y terapéuticas disponibles, y la abrumadora información producto de una cada vez más profusa bibliografía, hacen que esta enfermedad deba considerarse como una superespecialidad. Es decir, una subespecialidad de cada una de las especialidades implicadas en todas las instancias de decisión, cuyos actores de manera impres-

cindible deben definir sus conductas con un enfoque interdisciplinario y en el contexto de un EID. Más allá de la existencia de recomendaciones generales, todas las decisiones deben ser discutidas en ese ámbito, y adaptadas a cada caso en particular.

Este Relato ha intentado establecer ideales de atención, pero las decisiones que se tomen ante cada caso deben adaptarse al nivel de especialización del equipo tratante y a los medios disponibles.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Akgun E, Caliskan C, Bozbiyik O, Yoldas T, Sezak M, Ozkok S, et al. Randomized clinical trial of short or long interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2018;105(11):1417-25.
2. Arian SE, Goodman L, Flyckt RL, Falcone T. Ovarian transposition: a surgical option for fertility preservation. *Fertil Steril* 2017;107(4):e15.
3. Aschele C, Pinto C, Cordio S, Rosati G, Tagliagambe A, Artale S, et al. Preoperative fluorouracil (FU)-based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic response analysis of the Studio Terapia Adiuvante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2009;27:18s (suppl; abstr CRA4008).
4. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CA, Putter CH, Meershoek-Klein Kranenberg E, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(1):29-42.
5. Baik SH, Nam Kyu Kim NK, Lee KY, Sohn SK, Cho ChH. Analysis of Anal Sphincter Preservation Rate According to Tumor Level and Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Rectal Cancer Patients. *J Gastrointest Surg* 2008;12:176-82.
6. Barbaro B, Fiorucci C, Tebala C, Valentini V, Gambacorta MA, Vecchio FM, et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging in prediction of response after preoperative chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 2009;250(3):730-9.
7. Battersby N, Dattani M, Rao S, Cunningham D, Tait D, Adams R, et al. A rectal cancer feasibility study with an embedded phase III trial design assessing magnetic resonance tumor regression grade (mrTRG) as a novel biomarker to stratify management by good and poor response to chemoradiotherapy (TRIGGER): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2017;18(1):394 DOI: 10.1186/s13063-017-2085-2
8. Bernier L, Balyasnikova S, Tait D, Brown G. Watch-and-Wait as a therapeutic strategy in rectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2018;14(2):37-55.
9. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305(22):2335-42.
10. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8697-705.
11. Bonnel C, Parc YR, Pocard M, Dehni N, Caplin C, Parc R, Tiret E. Effects of preoperative radiotherapy for primary resectable rectal adenocarcinoma on male sexual and urinary function. *Dis Colon Rectum* 2002;45(7):934-9.
12. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5620-7.
13. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(11):1114-23.
14. Bouliis-Wassif S, Gerard A, Loygue J, Camelot D, Buysse M, Duez N. Final results of a randomized trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with 5-fluorouracil, followed by radical surgery. Trial of the European Organization on Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Cancer* 1984;53(9):1811-8.
15. Bouzourene H, Bosman FT, Seelentag W, Matter M, Coucke P. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. *Cancer* 2002;94(4):1121-30.
16. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, Colette L, Sainato A, Cionini L, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo) radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015;16(2):200-7.
17. Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, Berglund A, van den Broek CB, Fokstuen T, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2015;26(4):696-701.
18. Bujko K, Bujko M. Point: short-course radiation therapy is preferable in the neoadjuvant treatment of rectal cancer. *Semin Radiat Oncol* 2011;21(3):220-7.
19. Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki MP. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol* 2006;80(1):4-12.
20. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93(10):1215-23.
21. Bujko K, Richter P, Smith FM, Polkowski W, Szczepkowski M, Rutkowski A, et al. Preoperative radiotherapy and local excision of rectal cancer with immediate radical re-operation for poor responders: a prospective multicentre study. *Radiother Oncol* 2013;106(2):198-205.
22. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Pudelko M, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004;72(1):15-24.
23. Burton S, Brown G, Daniels IR, Norman AR, Mason B, Cunningham D. MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: The way to eliminate positive circumferential margins? *Br J Cancer* 2006;94(3):351-7.
24. Butte JM, Gonen M, Ding P, Goodman KA, Allen PJ, Nash GM, et al. Patterns of failure in patients with early onset (synchronous) resectable liver metastases from rectal cancer. *Cancer* 2012;118(21):5414-23.
25. Cammà C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284(8):1008-15.
26. Cassidy RJ, Liu Y, Patel K, Zhong J, Steuer CE, Kooby DA, et al. Can we eliminate neoadjuvant chemoradiotherapy in favor of neoadjuvant multiagent chemotherapy for select stage II/III rectal adenocarcinomas: Analysis of the National Cancer Data base. *Cancer* 2017;123(5):783-93.
27. Castro CG, Santasusana JM, Herrero FR, Soler RS, García IS, Casado DI et al. SEOM clinical guidelines for the adjuvant treatment of colorectal cancer. *Clin Transl Oncol* 2010;12(11):724-728.

28. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD006041.
29. Cercek A, Roxburgh CSD, Strombom P, Joshua Smith J, Temple LK, Mash GM, et al. Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *JAMA Oncol* 2018;4(6):e180071.
30. Chan E, Wise PE, Chakravarthy AB. Controversies in radiation for upper rectal cancers. *JNCCN* 2012;10(12):1567-72.
31. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Eng C, Skibber JM. Lymph node status after neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer is a biologic predictor of outcome. *Cancer* 2009;115(23):5432-40.
32. Chapman W., Roxburgh C., Makhdoom B., Roy A. et al. Rectal Cancer Downstaging is Significantly Improved with Different Regimens of Total Neoadjuvant Therapy. *Inter J Rad Oncol Biology Physics*. 2018;102(3):S65-S6.
33. Chau I, Brown G, Cunningham D, tait D, Wotherspoon A, Norman AR, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(4):668-74.
34. Chessin DB, Enker W, Cohen AM, Paty PB, Weiser MR, Saltz L, et al. Complications after preoperative combined modality therapy and radical resection of locally advanced rectal cancer: a 14-year experience from a specialty service. *J Am Coll Surg* 2005;200(6):876-82.
35. Chessin DB, Hartley J, Cohen AM, Mazumdar M, Cordeiro P, Disa J, et al. Rectus flap reconstruction decreases perineal wound complications after pelvic chemoradiation and surgery: a cohort study. *Ann Surg Oncol* 2005;12(2):104-10.
36. Chmielik E, Bujko K, Nasierowska-Guttmejer A, Nowacki MP, Kepka L, Sopylo R, et al. Distal intramural spread of rectal cancer after preoperative radiotherapy: the results of a multicenter randomized clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(1):182-8.
37. Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D, Oates JR, Brown G, Wotherspoon A, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(3):241-8.
38. Cionini L, Manfredi B, Sainato A, Panichi M, Friso M, Valentini V, et al. Randomized study of postoperative chemotherapy (CT) after preoperative chemoradiation (CTRT) in locally advanced rectal cancer (LARC). Preliminary results. *Eur J Cancer* 2001;37(suppl 6):S300 (abstr 1107).
39. Ciseł B, Pietrzak L, Michalski W, Wyrwicz L, Rutkowski A, Kosakowska E, et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol* 2019;30(8):1298-303.
40. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: Does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25(28):4379-86.
41. Conroy T, Lamfichekh N, Etienne PL, Rip E, Francois E, Mesgouez-Nebout N, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J Clin Oncol* 2020;38S:ASCO #4007.
42. Cotte E, Passot G, Decullier E, Maurice C, Glehen O, François Y, et al. Pathologic Response, When Increased by Longer Interval, Is a Marker but Not the Cause of Good Prognosis in Rectal Cancer: 17-year Follow-up of the Lyon R90-01 Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(3):544-53.
43. Covens AL, van der Putten HW, Fyles AW, Leung PM, O'Brien PF, Murphy KJ, DePetrillo AD. Laparoscopic ovarian transposition. *Eur J Gynaecol Oncol* 1996;17(3):177-82.
44. Crane CH, Janjan NA, Abbruzzese JL, Curley S, Vauthey J, Sawaf HB, et al. Effective pelvic symptom control using initial chemoradiation without colostomy in metastatic rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(1):107-16.
45. de Jong EA, ten Berge JC, Dwarkasing RS, Rijkers AP, van Eljck CH. The accuracy of MRI, endorectal ultrasonography, and computed tomography in predicting the response of locally advanced rectal cancer after preoperative therapy: A metaanalysis. *Surgery* 2016;159(3):688-99.
46. Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L, et al. Neoadjuvant Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil Plus Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of the Chinese FOWARC Trial. *J Clin Oncol* 2019;37(34):3223-33.
47. Dossa F, Acuna SA, Rickles AS, Berho M, Wexner SD, Quereshy FA, et al. Association Between Adjuvant Chemotherapy and Overall Survival in Patients With Rectal Cancer and Pathological Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Resection. *JAMA Oncol* 2018;4(7):930-7.
48. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, Baxter NN. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(7):501-13.
49. Dresen RC, Beets GL, Rutten HJ, Engelen SM, Lahaye MJ, Vliegen RF, et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging for restaging after neoadjuvant radiation therapy with concomitant chemotherapy. Part I. Are we able to predict tumor confined to the rectal wall? *Radiology* 2009;252(1):71-80.
50. Dubois JB, Bussieres E, Richaud P, Rouanet P, Becouarn Y, Mathoulin-Pelissier S, et al. Intra-operative radiotherapy of rectal cancer: results of the French multi-institutional randomized study. *Radiother Oncol* 2011;98(3):298-303.
51. Enker WE., Laffer UT. Block GE. Enhanced survival of patients with colon and rectal cancer is based upon wide anatomic resection. *Ann Surg* 1979;190(3):350-360.
52. Evans J, Patel U, Brown G. Rectal cancer: primary staging and assessment after chemoradiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2011;21(3):169-77.
53. Farber LA, Ames JW, Rush S, Gal D. Laparoscopic ovarian transposition to preserve ovarian function before pelvic radiation and chemotherapy in a young patient with rectal cancer. *Med Gen Med* 2005;7(1):66.
54. Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J, Salud A, Safont M, Massuti B, et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. *J Clin Oncol* 2010;28(5):859-65.
55. Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, Maurel J, Aparicio J, Montagut C, et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol* 2015;26(8):1722-8.
56. Fietkau R, Barten M, Klautke G, Klar E, Ludwig K, Thomas H, et al. Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006;49(9):1284-92.
57. 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):21-9.
58. Fokas E, Allgauer M, Polat B, Klautke G, Grabenbauer GG, Fietkau R, et al. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J*

- Clin Oncol 2019;37(34):3212-22.
59. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, Hohemberger W, Beissbarth T, Hess C, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol* 2014;32(15):1554-62.
 60. Foster JD, Ewings P, Falk S, Cooper EJ, Roach H, West NP, et al. Surgical timing after chemoradiotherapy for rectal cancer, analysis of technique (STARRCAT): results of a feasibility multi-centre randomized controlled trial. *Tech Coloproctol* 2016;20(10):683-93.
 61. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2396-402.
 62. Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Lateral pelvic lymph node dissection for advanced lower rectal cancer. *Br J Surg* 2003;90(12):1580-5.
 63. García-Aguilar J, Hernandez de Anda E, Sirivongs P, Lee SH, Madoff RD, Rothenberger DA, et al. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2003;46(3):298-304.
 64. Garcia-Aguilar J, Patil S, Kim JK, Yuval JB, Thompson H, Verheij F, et al. Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. *J Clin Oncol ASCO* 2020;38(15S):pp4008.
 65. Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K, Bergsland K, Chu P, Krieg RM, Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. Optimal Timing of Surgery after Chemoradiation for Advanced Rectal Cancer: Preliminary Results of a Multi-center, Nonrandomized Phase II Prospective Trial. *Ann Surg* 2011;254(1):97-102.
 66. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, Marcet JE, Cataldo PA, Varma MG, et al. Response to Chemoradiation Consortium Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial *Lancet Oncol*. 2015;16(8):957-966.
 67. Garcia-Aguilar J, Renfro L, Chow OS, Shi Q, Carrero XW, Lynn P, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1537-1546.
 68. Gavioli, M.; Luppi, G.; Losi, L.; Bertolini, F.; Santantonio, M.; Falchi, A.M.; D'Amico, R.; Conte, P.F.; Natalini, G. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48(10),1851-57.
 69. Gérard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J, Pene F, Kempf P, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988;208(5):606-14.
 70. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne P-L, et al. Comparison of Two Neoadjuvant Chemoradiotherapy Regimens for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the Phase III Trial ACCORD 12/0405-Prodigie 2. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1638-44.
 71. Gerard JP, Chapet O, Ramaïoli A, Romestaing P. Long-term control of T2-T3 rectal adenocarcinoma with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(1):142-9.
 72. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24:4620.
 73. Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P, Mortensen N, Maraveyas A, Meadows HM, et al. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol* 2014;25(7):1356-62.
 74. Gollins S, Moran B, Adams R, Cunningham C, Bach S, Myint AS, et al. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017) – Multidisciplinary Management. *Colorectal Disease* 2017;19(Suppl. 1):37-66.
 75. Gollub MJ, Gultekin DH, Akin O, Do RK, Fuqua JL 3rd, Gonen M, et al. Dynamic contrast enhanced-MRI for the detection of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Eur Radiol* 2012;22(4):821-31.
 76. Grann A, Minsky BD, Cohen AM, Saltz L, Guillem JG, Paty PB, et al. Preliminary results of preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for clinically resectable T3 rectal cancer. Preoperative combined modality treatment for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997;40(5):515-22.
 77. Guillem J, Ruby J, Leibold T, Akhurst T, Yeung H, Gollub M, et al. Neither FDG-PET nor TC can distinguish between a pathological complete response and incomplete response after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a prospective study. *Ann Surg* 2013;258(2):289-95.
 78. Guillem JG, Díaz-González JA, Minsky BD, Valentini V, Jeong S-Y, Rodríguez Bigas MA, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008;26(3):368-73.
 79. Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, Shia J, Mazumdar M, Enker W, et al. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 2005;241(5):829-38.
 80. Guillem JG, Chessin DB, Shia J, Moore HG, Mazumdar M, Bernard B, et al. Clinical examination following preoperative chemoradiation for rectal cancer is not a reliable surrogate end point. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3475-9.
 81. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Nahas SC, Ribeiro Jr U, Silva e Sousa AH, et al. Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation between final stage and survival. *J Gastrointest Surg* 2005;9(1):90-9.
 82. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro Jr J, Silva e Sousa AH, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240(4):711-8.
 83. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Nahas SC, Ribeiro Jr J, Silva e Sousa AH, et al. Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation between final stage and survival. *J Gastrointest Surg* 2005;9(1):90-9.
 84. Habr-Gama A, Perez RO. Non-operative management of rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Br J Surg* 2009;96(2):125-7.
 85. Habr-Gama A. Assessment and management of the complete clinical response of rectal cancer to chemoradiotherapy. *Colorectal Dis* 2006;8(s3):21-4.
 86. Hallam S, Messenger DE, Thomas MG. A Systematic Review of Local Excision After Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer: Are ypT0 Tumors the Limit? *Dis Colon Rectum* 2016;59(10):984-97.
 87. Hanly AM, Ryan EM, Rogers AC, Mc Namara DA, Madoff RD, Winter DC, MERRION Study Group. Multicenter Evaluation of Rectal cancer ReImaging pOst Neoadjuvant (MERRION) Therapy. *Ann Surg* 2014;259(4):723-7.
 88. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2020 Jan;25(1):1-42.
 89. Hatfield P, Hingorani M, Radhakrishna G, Cooper R, Melcher A, Crelin A, et al. Short-course radiotherapy, with elective delay prior to surgery, in patients with unresectable rectal cancer who have poor performance status or significant co-morbidity. *Radiother Oncol* 2009;92(2):210-4.

90. Hav M, Libbrecht L, Ferdinande L, Geboe K, Pattyn P, Cuvelier CA. Pathologic Assessment of Rectal Carcinoma after Neoadjuvant Radio(chemo)therapy: Prognostic Implications. *BioMed Research International* Volume 2015, Article ID 574540.
91. He F, Ju HQ, Ding Y, Jiang Z, Li Z, Huang B, et al. Association between adjuvant chemotherapy and survival in patients with rectal cancer and pathological complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy and resection. *Br J Cancer* 2020;123(8):1244-52.
92. Heald RJ, Karanjia ND. Results of radical surgery for rectal cancer. *World J Surg* 1992;16(5):848-57.
93. Heald RJ, Moran BJ, Ryal RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998;133(8):894-9.
94. Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM, Minsky BD, Paty PB, Guillem JG, et al. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *J Am Coll Surg* 2002;194:131-135.
95. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(6):579-88.
96. Hojo K, Koyama Y, Moriya Y. Lymphatic spread and its prognostic value in patients with rectal cancer. *Am J Surg* 1982;144(3):350-4.
97. Hojo T, Sawada Y, Moriya Y. An analysis of survival and voiding, sexual function after wide ilio pelvic lymphadenectomy in patients with carcinoma of the rectum, compared with conventional lymphadenectomy *Dis Colon Rectum* 1989;32(2):128-33.
98. Holliday EB, Hunt A, You YN, Chang GJ, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Short course radiation as a component of definitive multidisciplinary treatment for select patients with metastatic rectal adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2017;8(6):990-7.
99. Hong SY, Kim SY, Lee JS, Nam B-H, Kim K-P, Kim JE, et al. Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Rectal Cancer After Preoperative Chemoradiotherapy (ADORE): Long-Term Results of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2019;37(33):3111-23.
100. Hong YS, Nam BH, Kim KP, Kim JE, Park SJ, Park YS, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1245-53.
101. Hughes R, Glynn-Jones R, Grainger J, Richman P, Makris A, Harrison M, et al. Can pathological complete response in the primary tumour following pre-operative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for sterilisation of pelvic lymph nodes, a low risk of local recurrence and the appropriateness of local excision? *Int J Colorectal Dis* 2006;21:11-7.
102. Hüttner FJ, Probst P, Kalkum E, Hackbusch M, Jensen K, Ulrich A, et al. Addition of Platinum Derivatives to Fluoropyrimidine-Based Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Stage II/III Rectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2019;111(9):887-902.
103. Janjan NA, Crane C, Feig BW, Cleary K, Dubrow R, Curley S, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24(2):107-12.
104. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, Pazdur R, Dubrow R, Cleary KR, et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(5):1027-38.
105. Johnston MJ, Robertson GM, Frizelle FA. Management of late complications of pelvic radiation in the rectum and anus: a review. *Dis Colon Rectum* 2003;46(2):247-59.
106. Jonas J, Bähr R. Neoadjuvant chemoradiation treatment impairs accuracy of MRI staging in rectal carcinoma. *Gut* 2006;55(8):1214-5.
107. Joye I, Deroose CM, Vandecaveye V, Haustermans K. The role of diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG PET/CT in the prediction of pathologic complete response after radiochemotherapy for rectal cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2014;113(2):158-65.
108. 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):638-46.
109. Karagkounis G, Stocchi L, Lavery IC, Liska D, Gorgun E, Veniero J, Plesce T, Amarnath S, Khorana AA, Kalady MF: Multidisciplinary conference and clinical management of rectal Cancer. *J Am Coll Surg* 2018;226(5):874-880.
110. Karagkounis G, Thai L, Mace AG, Wiland H, Pai RK, Steele SR, Church JM, Kalady MF. Prognostic Implications of Pathological Response to Neoadjuvant Chemoradiation in Pathologic Stage III Rectal Cancer. *Ann Surg* 2019;269(6):1117-23.
111. Kariv Y, Kariv R, Hammel JP, Lavery IC. Postoperative radiotherapy for stage IIIA rectal cancer: is it justified? *Dis Colon Rectum* 2008;51(10):1459-66.
112. Kasi A, Abbasi S, Handa S, Al-Rajabi R, Saeed A, Baranda J, et al. Total Neoadjuvant Therapy vs Standard Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020;3(12):e2030097.
113. Kennedy E, Simunovic M, Jhaveri K, Kirsch R, Brierley J, Drolet Sébastien, et al. Safety and feasibility of using magnetic resonance imaging criteria to identify patients with "good prognosis" rectal cancer eligible for primary surgery. The phase 2 nonrandomized QuickSilver clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5(7):961-966.
114. Kim DW, Kim DY, Kim TH, Jung KH, Chang HJ, Sohn DK, et al. Is T classification still correlated with lymph node status after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer? *Cancer* 2006;106(8):1694-700.
115. Kim DW, Lim B, Kim DY, Kim TH, Jung KH, Kim DH, et al. Preoperative chemo-radiotherapy improves the sphincter preservation rate in patients with rectal cancer located within 3 cm of the anal verge. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(2) 162-7.
116. Kim HS., Kim NK. Challenges and shifting treatment strategies in the surgical treatment of locally advanced rectal cancer *Ann Gastroenterol Surg.* 2020;4(4):379-85.
117. Kim JW, Kim YB, Kim NK, Min B-S, Shin SJ, Ahn JB, et al. The role of adjuvant pelvic radiotherapy in rectal cancer with synchronous liver metastasis: a retrospective study. *Radiat Oncol* 2010;5:75.
118. Kim SH, Lee JM, Hong SH, Kim GY, Lee JW, Han JK, et al. Locally advanced rectal cancer: added value of diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of tumor response to neoadjuvant chemo- and radiation therapy. *Radiology* 2009;253 1)116-25.
119. Klos CL, Shellito PC, Rattner DW, Hodin RA, Cusack JC, Bordeianou L, et al. The effect of neoadjuvant chemoradiation therapy on the prognostic value of lymph nodes after rectal cancer surgery. *Am J Surg* 2010;200(4):440-5.
120. Köckerling F, Reymond MA, Altendorf-Hofmann A, Dworak O, Hohenberger W. Influence of surgery on metachronous distant metastases and survival in rectal cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(1):324-9.
121. Krdzalic J., Beets-Tan RGH., Engelen SME., van Griethuysen J., Lahaye MJ., Lambregts DMJ., Bakers FCH., Vliegen RFA., Beets GL., Maas M. MRI predicts increased eligibility for sphincter preservation after CRT in low rectal cancer. *Radiother Oncol* 2020;1454:223-228.
122. Kristiansen C, Loft A, Berthelsen AK, Graff J, Lindebjerg J, Bisgaard C, et al. PET/CT and histopathologic response to preoperative chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2008;51(1):21-5.
123. 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):709-15.
124. Kulaylat AS, Hollenbeak CS, Stewart DB Sr. Adjuvant Chemotherapy Improves Overall Survival of Rectal Cancer Patients

- Treated with Neoadjuvant Chemoradiotherapy Regardless of Pathologic Nodal Status. *Ann Surg Oncol* 2017;24(5):1281-8.
125. Lambregts DM, Maas M, Riedl RG, Bakers FCH, Verwoerd JL, Kessels AGJ, et al. Value of ADC measurements for nodal staging after chemoradiation in locally advanced rectal cancer—a per lesion validation study. *Eur Radiol* 2011;21(2):265-73.
126. Lambregts DM, Vandecaveye V, Barbaro B, Bakers FCH, Lambrecht M, Maas M, et al. Diffusion-weighted MRI for selection of complete responders after chemoradiation for locally advanced rectal cancer: a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2011;18(8):2224-31.
127. Lan YT, Jiang JK, Chang SC, Yang SH, Lin CC, Lin HH, Wang HS, Chen WS, Lin TC, Lin JK. Improved outcomes of colorectal cancer patients with liver metastases in the era of the multidisciplinary teams. *Int J Colorectal Dis* 2016;31(2):403-11.
128. Latkauskas T, Pauzas H, Gineikiene I, Janciauskiene R, Juozaityte E, Saladzinskas Z, et al. Initial results of a randomized controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long-term chemo-radiotherapy, both with delayed surgery. *Colorectal Dis* 2012;14(3):294-8.
129. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, Rullier R, Rouanet P, de Chaisemartin, C, et al. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol* 2016;34(31):3773-80.
130. Leiro F, Roca E, Mospañe C, Barugel M, Labiano S, Méndez G, et al. Respuesta clínica y patológica luego del tratamiento neoadyuvante en el cáncer de recto. *Rev Argent Ciruj* 2010;99(3-4):83-94.
131. Lezoche E, Baldarelli M, Lezoche G, Paganini AM, Gesuite R, Guerrieri M. Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total meso-rectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy. *Br J Surg*. 2012;99(9):1211-8.
132. Loos M, Quentmeier P, Schuster T, Nitsche U, Gertier R, Keerl A, et al. Effect of preoperative radio(chemo)therapy on long-term functional outcome in rectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013;20(6):1816-28.
133. Lundby L, Krogh K, Jensen VJ, Gandrup P, Qvist N, Overgaard J, et al. Long-term anorectal dysfunction after postoperative radiotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48(7):1343-9.
134. Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ, Haijnen LA, Martens MH, Leijtens JWA, et al. 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* 2015;22(12):3873-80.
135. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo L-J, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11(9):835-44.
136. Madbouly, KM., Hussein AM. Changing Operative Strategy from Abdominoperineal Resection to Sphincter Preservation in T3 Low Rectal Cancer after Downstaging by Neoadjuvant Chemoradiation: A Preliminary Report Poster presentation (p354) at the ASCRS annual meeting 2014, Hollywood, FL World J Surg Published online 06 Jan 2015 DOI 10.1007/s00268-014-2930-3.
137. Maffione AM, Marzola MC, Capirci C, Colletti PM, Rubello D. Value of 18F-FDG PET for Predicting Response to Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:1261-68.
138. Marco M, Zhou L, Patil S, Marcet JE, Varma MG, Oommen S, et al. Consolidation mFOLFOX6 Chemotherapy After Chemoradiotherapy Improves Survival in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of a Multicenter Phase II Trial. *Dis Colon Rectum* 2018; 61(10):1146-55.
139. Maretto I, Pomerri F, Pucciarelli S, Mescoli C, Belluco C, Burzi S, et al. The potential of restaging in the prediction of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):455-61.
140. Marijnen CA, Kapiteijn E, van de Velde CJ, Martijn H, Steup WH, Wiggers T, et al. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20(3):817-25.
141. Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H, van den Brink M, Maas CP, Martijn H, et al. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23(9):1847-58.
142. Markovina DS., Youssef F., Roy A., Aggarwal S., Khwaja S, DeWees T, et al. Improved Metastasis- and Disease-Free Survival with Preoperative Sequential Short-Course Radiotherapy and FOLFOX Chemotherapy for Rectal Cancer Compared to Neoadjuvant Long Course Chemoradiotherapy; Results of a Matched Pair Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(2):417-26.
143. Marks JH, Valsdottir EB, Rather AA, Nweze IC, Newman DA, Chernick MR. Fewer than 12 lymph nodes can be expected in a surgical specimen after high-dose chemoradiation therapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2010;53(7):1023-9.
144. Martin JR, Kodaman P, Oktay K, Taylor HS. Ovarian cryopreservation with transposition of a contralateral ovary: a combined approach for fertility preservation in women receiving pelvic radiation. *Fertil Steril*. 2007 Jan;87(1):189.e5-7.
145. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *British Journal of Surgery* 2012;99(7):918-28.
146. McCarthy K, Pearson K, Fulton R, Hewitt J. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD008368.
147. Memon S, Lynch AC, Akhurst T, Ngan SY, Warriner ST, Michael M, et al. Systematic review of FDG-PET prediction of complete pathological response and survival in rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21(11):3598-607.
148. Merkel S, Mansmann U, Siassi M, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:298-304.
149. Meterissian S, Skibber J, Rich T, Roubein L, Ajani J, Cleary K, et al. Patterns of residual disease after preoperative chemoradiation in ultrasound T3 rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 1994;1(2):111-6.
150. Minsky BD, Coia L, Haller D, Hoffman J, John M, Landry J, et al. Treatment systems guidelines for primary rectal cancer from the 1996 patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(1):21-7.
151. Minsky BD. Preoperative combined modality treatment for rectal cancer. *Oncology (Williston Park)*. 1999;8:53-8.
152. Mohiuddin M, Paulus R, Mitchell E, Hanna N, Yuen A, Nichols R et al. Neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: 5-year updated results of a randomized phase 2 study of neoadjuvant combined modality chemoradiation for distal rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(3):523-8.
153. Mohiuddin M, Regine WF, John WJ, Hagihara PF, Mc Grath PC, Kenady DE, et al. Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: dose time factors for pathological complete response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(4):883-8.
154. Morice P, Castaigne D, Haie-Meder C, Pautier P, El Hassan J, Duvillard P, et al. Laparoscopic ovarian transposition for pelvic malignancies: indications and functional outcomes. *Fertil Steril* 1998;70(5):956-60.
155. Morice P, Thiam-Ba R, Castaigne D, Haie-Meder C, Gerbaulet A, Pautier P, et al. Fertility results after ovarian transposition for pelvic malignancies treated by external irradiation or brachytherapy. *Hum Reprod* 1998;13(3):660-3.
156. Moriya Y., Sugihara K., Akasu T, Fujita S. Importance of Extended Lymphadenectomy with Lateral Node Dissection for Advanced Lower Rectal Cancer *World Journal of Surgery* 1997;21(7):728-32.

157. Myerson R., Tan B, Hunt S., Olsen J., Birnbaum E, Fleshman J, Gao F, et al. Five Fractions of Radiation Therapy Followed by 4 Cycles of FOLFOX Chemotherapy as Preoperative Treatment for Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(4):829–36.
158. Myerson RJ, Singh A, Birnbaum EH, Fry RD, Fleshman JW, Kodner JJ, et al. Pretreatment clinical findings predict outcome for patients receiving preoperative radiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(3):665–74.
159. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (Accessed on May 06, 2021).
160. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3827–33.
161. Nissan A, Stojadinovic A, Shia J, Hoos A, Guillem JG, Kimstra D, et al. Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone. *J Clin Oncol* 2006;24(25):4078–84.
162. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264(11):1444–50.
163. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, et al.: Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331(8):502–7.
164. Ogura A, Konishi T, Cunningham Ch, Garcia Aguilar J, Iversen H, Toda S, et al. Neoadjuvant (Chemo)radiotherapy With Total Mesorectal Excision Only Is Not Sufficient to Prevent Lateral Local Recurrence in Enlarged Nodes: Results of the Multicenter Lateral Node Study of Patients With Low cT3/4 Rectal Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(1):33–43.
165. Onaitis MW, Noone RB, Fields R, Hurwitz H, Morse M, Jowell P, et al. Complete response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer does not influence survival. *Ann Surg Oncol* 2001;8(10):801–6.
166. Onaitis MW, Noone RB, Hartwig M, Hurwitz H, Morse M, Jowell P, et al. Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer: analysis of clinical outcomes from a 13-year institutional experience. *Ann Surg* 2001;233(6):778–85.
167. Onaitis MW, Noone RB, Fields R, Hurwitz H, Morse M, Jowell P, et al. Complete response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer does not influence survival. *Ann. Surg. Oncol.* 2001;8(10):801–6.
168. Park IJ, You YN, Agarwal A, Skibber JM, Rodriguez Bigas MA; Eng C, et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1770–6.
169. Pastor C, Subtil J, Sola J, Baixauli J, Beorlegui C, Arba L, et al. Accuracy of endoscopic ultrasound to assess tumor response after neoadjuvant treatment in rectal cancer: can we trust the findings? *Dis Colon Rectum* 2011;54(9):1141–6.
170. Patel UB, Blomqvist LK, Taylor F, George C, Guthrie A, Bees N, et al. MRI After Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer: How to Report Tumor Response. The MERCURY Experience. *AJR* 2012;199(4):486–5.
171. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol* 2011;29(28):3753–60.
172. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Klein Kranemberg E, Putter H, Wiggers T, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007;246(5):693–701.
173. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, Martijn H, Junggeburst JM, Klein Kranemberg E, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients--a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005;23(25):6199–206.
174. Perez RO, Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, Proscurshim I, Sao Juliao, GP, Lynn P, et al. Accuracy of positron emission tomography/computed tomography and clinical assessment in the detection of complete rectal tumor regression after neoadjuvant chemoradiation: long-term results of a prospective trial (National Clinical Trial 00254683). *Cancer* 2012;118(14):3501–11.
175. Perez RO, Habr-Gama A, São Julião GP, Proscurshim I, Fernandez L, de Azevedo RU, et al. Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) Following Neoadjuvant Chemoradiation for Rectal Cancer: Outcomes of Salvage Resection for Local Recurrence. *Ann Surg Oncol* 2016;23(4):1143–8.
176. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille Jorgensen P, Mocellin S. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD004078.
177. Pettersson D, Holm T, Iversen H, Blomqvist L, Glimelius B, Martling A. Preoperative short-course radiotherapy with delayed surgery in primary rectal cancer. *Br J Surg* 2012;99(4):577–83.
178. Pettersson D., Lörinc E., Holm T., Iversen H., Cedermark B., Glimelius B., Martling A. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* 2015;102(8):972–8.
179. Polanco PM, Mokdad AA, Zhu H, Choti MA, Huerta S. Association of Adjuvant Chemotherapy With Overall Survival in Patients With Rectal Cancer and Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Chemotherapy and Resection. *JAMA Oncol* 2018;4(7):938–43.
180. Porter GA, Soskolne CL, Yakimets WW, Newman SC. Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. *Ann Surg* 1998;227(2):157–67.
181. Pucciarelli S, Toppan P, Friso ML, Russo V, Pasetto L, Urso E, et al. Complete pathologic response following preoperative chemoradiation therapy for middle to lower rectal cancer is not a prognostic factor for a better outcome. *Dis Colon Rectum* 2004;47(11):1798–807.
182. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986;328(8514):996–9.
183. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009;373(9666):821–8.
184. Radu C, Berglund A, Pahlman L, Glimelius B. Short-course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer - a retrospective study. *Radiother Oncol* 2008;87(3):343–9.
185. Rau B, Hunerbein M, Barth C, Wust P, Haensch W, Riess H, et al. Accuracy of endorectal ultrasound after preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Surg Endosc* 1999;13(10):980–4.
186. Rengan R, Paty P, Wong WD, Guillem J, Weiser M, Temple L, et al. Distal cT2N0 rectal cancer: is there an alternative to abdominoperineal resection? *J Clin Oncol* 2005;23(22):4905–12.
187. Richardson B, Preskitt J, Lichliter W, Peschka S, Carmack S, de Prisco G, Fleshman J: The effect of multidisciplinary teams for rectal cancer on delivery of care and patient outcome: Has the use of multidisciplinary teams for rectal cancer affected the utilization of available resources, proportion of patients meeting the standard of care, and does this translate into changes in patient outcome? *Am J Surg* 2016;211(1):46–52.
188. Rödel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally

- advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):979-89.
189. Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, Fuzesi L, Klimpfing M, Fietkau R, et al. Prognostic Significance of Tumor Regression After Preoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8688-96.
190. Rosenberg R, Nekarda H, Zimmermann F, Becker K, Lordick F, Hofler H, et al. Histopathological response after preoperative radiochemotherapy in rectal carcinoma is associated with improved overall survival. *J Surg Oncol* 2008;97(1):8-13.
191. Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, Valverde A, Lelong B, Rivoire M, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10093):469-79.
192. Rullier E, Vendrely V, Asselineau J, Rouanet P, Tuech JJ, Valverde A, et al. Organ preservation with chemoradiotherapy plus local excision for rectal cancer: 5-year results of the GRECCAR 2 randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):465-74.
193. Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS, Minsky BD, Saltz L, Mazumdar M, et al. Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* 2002;236(1):75-81.
194. Ruppert R, Kube R, Strassburg J, Lewin A, Baral J, Maurer CA, et al. Avoidance of Overtreatment of Rectal Cancer by Selective Chemoradiotherapy: Results of the Optimized Surgery and MRI-Based Multimodal Therapy Trial. *J Am Coll Surg* 2020;231(4):413-25.
195. Ryan EJ, O'Sullivan DP, Kelly ME, Syed AZ, Neary PC, O'Connell PR, et al. Meta-analysis of the effect of extending the interval after long-course chemoradiotherapy before surgery in locally advanced rectal cancer. *Br J Surg* 2019;106(10):298-310.
196. Saglam S, Bugra D, Saglam EK, Asoglu O, Balik E, Yamaner S, et al. Fourth versus eighth week surgery after neoadjuvant radiochemotherapy in T3-4/N0+ rectal cancer: Istanbul R-01 study. *J Gastrointest Oncol* 2014;5(1):9-17.
197. Sainato A, Cernusco Luna Nunzia V, Valentini V, De Paoli A, Maurizi ER, Lupatelli M, et al. No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol* 2014;113(2):223-9.
198. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731-40.
199. Schaffzin DM, Wong WD. Endorectal ultrasound in the preoperative evaluation of rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2004;4(2):124-32.
200. Schmoll HJ, Stein A, Van Cutsem E, Price T, Hofheinz RD, Nordlinger B, Daisne J-F, et al. Pre- and Postoperative Capecitabine Without or With Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: PETACC 6 Trial by EORTC GITCG and ROG, AIO, AGITG, BGDO, and FFCO. *J Clin Oncol* 2021;39(1):17-29.
201. Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, Gonen M, Hollywood E, Cercek A, et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol* 2014;32(6):513-8.
202. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373(9666):811-20.
203. Shin SJ, Yoon HI, Kim NK, Lee KY, Min BS, Ahn JB, et al. Upfront systemic chemotherapy and preoperative short-course radiotherapy with delayed surgery for locally advanced rectal cancer with distant metastases. *Radiat Oncol*. 2011;6:99.
204. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7-30.
205. Simunovic M, Sexton R, Rempel E, Moran BJ, Heald RJ. Optimal preoperative assessment and surgery for rectal cancer may greatly limit the need for radiotherapy. *Br J Surg* 2003;90(8):999-1003.
206. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, Robertson JM, Estes NC, Maher T, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol* 2006;24(22):3542-7.
207. Smith JJ, Chow OS, Gollub MJ, Nash GM, Temple LK, Weiser MR, et al. Organ Preservation in Rectal Adenocarcinoma: a phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, and total mesorectal excision or nonoperative management. *BMC Cancer* 2015;15:767.
208. Smith JJ, Strombom P, Chow OS, Roxburgh CS, Lynn P, Eaton A, et al. Assessment of a Watch-and-Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients With a Complete Response After Neoadjuvant Therapy. *JAMA Oncol* 2019;5:e185896.
209. Snelgrove RC, Subendran J, Jhaveri K, Thippavong S, Cummings B, Brierley J, Kirsch R, Kennedy ED. Effect of multidisciplinary cancer conference on treatment plan for patients with primary rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2015;58(7):653-8.
210. Socha J, Kairevice L, Kepka L, Michalski W, Spalek M, Paciorek K, Bujko K. Should Short-Course Neoadjuvant Radiation Therapy Be Applied for Low-Lying Rectal Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Randomized Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108(5):1257-64.
211. Sprenger T, Rothe H, Conradi LC, Beissbarth T, Kauffels A, Kitz J, et al. Stage-Dependent Frequency of Lymph Node Metastases in Patients With Rectal Carcinoma After Preoperative Chemoradiation: Results from the CAO/ARO/AIO-94 Trial and From a Comparative Prospective Evaluation With Extensive Pathological Workup. *Dis Colon Rectum* 2016;59(5):377-85.
212. Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P, Steele R, Grieve R, Couture J, et al. Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients' quality of life: data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4233-9.
213. Stijns RCH, de Graaf EJR, Punt CJA, Nagtegaal ID, Nuyttens JJ, van Meerten E, et al. Long-term Oncological and Functional Outcomes of Chemoradiotherapy Followed by Organ-Sparing Transanal Endoscopic Microsurgery for Distal Rectal Cancer: The CARTS Study. *JAMA Surg* 2019;154(1):47-54.
214. 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 downstaging on the basis of preoperative endorectal ultrasonography. *Ann Surg Oncol* 2006;13(8):1047-53.
215. Stipa F, Zerneck A, Moore HG, Minsky BD, Wong WD, Weiser M, et al. Residual mesorectal lymph node involvement following neoadjuvant combined-modality therapy: rationale for radical resection? *Ann Surg Oncol* 2004;11(2):187-91.
216. 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 downstaging on the basis of preoperative endorectal ultrasonography. *Ann Surg Oncol* 2006;13(8):1047-53.
217. Swedish Rectal Cancer Trial. Cedermark B, Dahlberg M, Climelius B, Pahlman L, Rutqvist LE, Wilking N. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336(14):980-7.
218. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Brendan M, Lennart B, Ian S, et

- al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg* 2011;253(4):711-9.
219. Taflampas P, Christodoulakis M, Gourtsoyianni S, Leventi K, Melissas J, Tsiatsis DD. The effect of preoperative chemoradiotherapy on lymph node harvest after total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009;52(8):1470-4.
220. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, Hollis DR, Benson 3rd AB, Cummings B, et al.: Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control-final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1744-50.
221. Thomas J, George Jr TJ, Allegra CJ, Yothers G. Neoadjuvant Rectal (NAR) Score: a New Surrogate Endpoint in Rectal Cancer Clinical Trials. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2015;11(5):275-80.
222. Thomas PR, Lindblad AS. Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Radiother Oncol* 1988;13(4):245-52.
223. Tinga DJ, Dolsma WV, Tamminga RY, van der Zee AG. Preservation of ovarian function in 2 young women with Hodgkin disease by laparoscopic transposition of the ovaries prior to abdominal irradiation. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143(6):308-12.
224. Treisman MJ, Miller D, McComb PF. Laparoscopic lateral ovarian transposition. *Fertil Steril* 1996;65(6):1229-31.
225. Trotsyuk L, Sparschuh H, Müller AJ, Neumann K, Kruschewski M, Horst D. Elezkurtaj S. Tumor budding outperforms ypT and ypN classification in predicting outcome of rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *BMC Cancer* 2019;19(1):1033.
226. Tulandi T, Al-Took S. Laparoscopic ovarian suspension before irradiation. *Fertil Steril* 1998;70(2):381-3.
227. Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, Klausner JM, Rabau M. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15(10):2661-7.
228. Turner MC, Keenan JE, Rushing CN, Gulack BC, Nussbaum DP, Benrashid E, et al. Adjuvant Chemotherapy Improves Survival Following Resection of Locally Advanced Rectal Cancer with Pathologic Complete Response. *J Gastrointest Surg* 2019;23(8):1614-22.
229. Tyc-Szczepaniak D, Wyrwicz L, Kepka L, Michalski W, Olszyna-Serementa M, Palucki J, et al. Palliative radiotherapy and chemotherapy instead of surgery in symptomatic rectal cancer with synchronous unresectable metastases: a phase II study. *Ann Oncol* 2013;24(11):2829-34.
230. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Ishiguro M, Miyoshi M, Kajiwara Y, et al. Potential Prognostic Benefit of Lateral Pelvic Node Dissection for Rectal Cancer Located Below the Peritoneal Reflection. *Ann Surg*. 2007;245(1):80-7.
231. Ueno M, Oya M, Azekura K, Yamaguchi T, Muto T. Incidence and prognostic significance of lateral lymph node metastasis in patients with advanced low rectal cancer. *Br J Surg* 2005;92(6):756-63.
232. Valentini V, Glimelius B, Minsky BD, van Cutsem E, Bartelink H, Beets-Tan RG, et al. The multidisciplinary rectal cancer treatment: main convergences, controversial aspects and investigational areas which support the need for an European Consensus. *Radiother Oncol* 2005;76(3):241-50.
233. Valentini V., van Stiphout RGPM., Lammering G., Gambacorta MA, Barba MC, Bebenek M, et al. Nomograms for Predicting Local Recurrence, Distant Metastases, and Overall Survival for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer on the Basis of European Randomized Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2011;29(23):3163-72.
234. van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, Stoker J, Bipat S, et al. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2013;269(1):101-12.
235. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, Meershoek-Klein Kranenberg E, Beets GL, Figueiredo NL, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWWD): an international multicentre registry study. *Lancet* 2018;391(10139):2537-45.
236. van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B, Dijkstra EA, Hilling DE, Meershoek-Klein Kranenberg E, et al. Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer - Results of the international randomized RAPIDO-trial. *Radiother Oncol* 2020;147:75-83.
237. Van de Velde CJH, Boelens PG, Borras JM, Coebergh JW, Cervantes A, Blomqvist L, et al. EURECCA colorectal Multidisciplinary management European consensus conference colon & rectum. *Eur J Cancer* 2014;50(1):1.e1-1.e34.
238. van Dijk TH, Tamas K, Beukema JC, Beets GL, Gelderblom AJ, de Jong KP, et al. Evaluation of short-course radiotherapy followed by neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin and subsequent radical surgical treatment in primary stage IV rectal cancer. *Ann Oncol* 2013;24(7):1762-9.
239. Vanagunas A, Lin DE, Stryker SJ. Accuracy of endoscopic ultrasound for restaging rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 2004;38(1):35-40.
240. Vaughan-Shaw PG, Wheeler JM, Borley NR: The impact of a dedicated multidisciplinary team on the management of early rectal cancer. *Colorectal Dis* 2015;17(8):704-9.
241. Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, Padula GD, Venkatraman ES, Balducci M, et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(3):752-60.
242. Verhoef C, van der Pool AE, Nuyttens JJ, Planting AS, Eggermont AM, de Witt JH. The "liver-first approach" for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. *Dis Colon Rectum* 2009;52(1):23-30.
243. Verseveld M, de Graaf EJ, Verhoef C, van Meerten E, Punt CJ, de Hingh IH, et al. Chemoradiation therapy for rectal cancer in the distal rectum followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery (CARTS study). *Br J Surg* 2015;102(7):853-60.
244. Virginillo JM, Dieguez A, Leiro FO. Estadificación de pacientes con cáncer de recto por resonancia magnética de pelvis de alta resolución: relación entre hallazgos positivos de invasión vascular extramural y la presencia de metástasis hepáticas sincrónicas. Congreso Argentino de Cirugía 2011.
245. Wasserberg N., Kundel Y., Purim O., Keidar A., Kashtan H., Sadot E., Fenig E. Sphincter preservation in distal CT2N0 rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Radiation Oncology* 2014;9:233.
246. Weiser MR, Quah HM, Shia J, Guillem JG, Paty P, Temple L, et al. Sphincter preservation in low rectal cancer is facilitated by preoperative chemoradiation and intersphincteric dissection. *Ann Surg* 2009;249(2):236-42.
247. Wexner SD, Berho ME: The rationale for and reality of the New National Accreditation Program for Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 2017;60(6):595-602.
248. Wijesuriya RE, Deen KI, Hewavisenthi J, Balawardana J, Perera M. Neoadjuvant therapy for rectal cancer down-stages the tumor but reduces lymph node harvest significantly. *Surg Today* 2005;35(6):442-5.
249. Willett CG, Badizadegan K, Ancukiewicz M, Shellito PC. Prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer: do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy? *Dis Colon Rectum* 1999;42(2):167-73.
250. Willett CG. Intraoperative radiation therapy. *Int J Clin Oncol* 2001;6(5):209-14.
251. Wiltink LM, Chen TY, Nout RA, Meershoek-Klein Kranenberg E, Fiocco M, Laurberg S, et al. Health-related quality of life 14 years

- after preoperative short-term radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomised trial. *Eur J Cancer* 2014;50(14):2390-8.
252. Wu AW, Cai Y, Li YH, Wang L, Li ZW, Sun YS, Ji JF. Pattern and management of recurrence of mid-low rectal cancer after neoadjuvant intensity-modulated radiotherapy: Single-center results of 687 Cases. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17: e307-e313.
253. Xiao L., Yu X., Deng W., Feng H., Chang H, Xiao W, et al. Pathological Assessment of Rectal Cancer after Neoadjuvant Chemoradiotherapy: Distribution of Residual Cancer Cells and Accuracy of Biopsy. *Sci Rep* 2016;6:34923.
254. Yeo SG, Kim DY, Kim TH, Chang HJ, Oh JH, Park W, et al. Pathologic complete response of primary tumor following preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: long-term outcomes and prognostic significance of pathologic nodal status (KROG 09-01). *Ann Surg* 2010;252(6):998-1004.
255. You YN, Hardiman KM, Bafford A, Poylin V, Francone TD, Davis K, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 2020;63(9):1191-222.
256. Yothers G, George TJ, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Beart RW, Allegra CJ, et al. Neoadjuvant rectal cancer (RC) score predicts survival: potential surrogate endpoint for early phase trials. *J Clin Oncol* 2014;32(5s):abstr 3533.
257. Zhang C, Tong J, Sun X, Liu J, Wang W, Huang G. 18F-FDG-PET evaluation of treatment response to neo-adjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2012;131(11):2604-11.
258. Zhao L, Liu R, Zhang Z, Li T, Li F, Liu H, et al. Oxaliplatin/fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Colorectal Dis* 2016;18(8):763-72.
259. Zhao RS, Wang H, Zhou ZY, Zhou Q, Mulholland MW. Restaging of locally advanced rectal cancer with magnetic resonance imaging and endoluminal ultrasound after preoperative chemoradiotherapy: a systemic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2014;57(3):388-95.
260. Zmora O, Dasilva GM, Gurland B, Pfeffer R, Koller M, Noguera JJ, et al. Does rectal wall tumor eradication with preoperative chemoradiation permit a change in the operative strategy? *Dis Colon Rectum* 2004;47(10):1607-12.