

CAPITULO III-369
Carcinoma de recto. Estudio, estadificación y
Planificación del tratamiento
Enciclopedia Cirugía Digestiva
F. Galindo y colab.

CARCINOMA DE RECTO

ESTUDIO, ESTADIFICACIÓN CLÍNICA Y PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO.

Carlos A. Vaccaro

Jefe Sección Coloproctología (*)
Director del Programa de Cáncer Hereditario (*)
Profesor del Instituto Universitario (*)

Nadia C. Peralta

Médica Cirujana Zonal General Alvear
Docente asociada del Programa Cáncer Hereditario (*)

Marcos González

Médico cirujano
Becario de Perfeccionamiento en Coloproctología (*)

(*) Hospital Italiano de Buenos Aires

Sumario

1. Introducción
- 2, Diagnostico y estadificación preoperatoria
 - a. Anamnesis y examen físico
 - b. Evaluación endoscópica
 - c. Evaluación esfinteriana
 - d. Evaluación imagenológica
- 3, Evaluación metástasis a distancia
Tomografía computada
PET – PET-TC
4. Marcadores tumorales
5. Tratamiento multimodal
Neoadyucancia
6. Tratamiento no operatorio
- 7, Bibliografía

VACCARO CA, PERALTA C, GONZALEZ M:
Carcinoma de recto. Estudio, estadificación
clínica y planificación del tratamiento. En
Galindo F. Enciclopedia Cirugía Digestiva.
www.sacd.org.ar. 2020;Tomo III-369, pág. 1-23

***Este material es en parte extraído del libro:
Clínicas Quirúrgicas del Cáncer Colorrectal. 3ª
Edición, de C. A. Vaccaro y N. C. Peralta***

1. INTRODUCCIÓN

El manejo del cáncer de recto es un paradigma del manejo multidisciplinario. Los nuevos desarrollos en la técnica quirúrgica, los avances de los métodos por imágenes y los constantes cambios en las estrategias de neoadyuvancia y adyuvancia, requieren que esta patológica sea evaluada por especialista de distintas áreas.

En el presente capítulo se brindan los elementos que el cirujano moderno debe conocer para el correcto manejo de los pacientes con cáncer de recto.

2. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN PREOPERATORIA

a) Anamnesis y examen físico

Mediante la anamnesis, se deben detectar los síntomas más típicos: proctorragia, alteraciones del ritmo evacuatorio (Constipación o diarrea), pujo y tenesmo rectal. Además, es importante identificar pacientes con factores de riesgo tales como la edad (mayores de 50 años), historia familiar de Cáncer colorrectal o poliposis, o antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal¹⁶. La oclusión, el dolor, la pérdida de peso y la presencia de alteraciones en la micción son síntomas tardíos habitualmente asociados a invasión de órganos vecinos y a veces asociados a irresecabilidad.

En muchos casos, el diagnóstico puede realizarse en el consultorio a través del examen físico o de una rectoscopia. Las lesiones ubicadas a menos de 10 cm del Margen Anal externo son pasibles de evaluación a través del tacto rectal. Este, efectuado por cirujanos

entrenados, ha demostrado ser seguro para evaluar la distancia al margen anal, el grado de movilidad, el patrón de crecimiento, el tamaño y la ubicación¹⁶. En la mujer el tacto vaginal permite evaluar el compromiso de la pared posterior de vagina.

La Rectoscopia es un estudio sencillo y accesible que nos permite medir exactamente la distancia del tumor al Margen anal y que además nos permite tomar biopsia. Igualmente, es importante destacar que no reemplaza a la Videocolonoscopia ya que como veremos más adelante, el estudio completo del colon es fundamental.

b) Evaluación Endoscópica

La videocolonoscopia es el estudio más seguro para el diagnóstico de tumores rectales en pacientes con sospecha y el más efectivo para el screening ya que Idealmente los pacientes deben tener evaluado la totalidad del colon para descartar lesiones sincrónicas (eventualidad presente en el 3% de los casos) o pólipos (hasta 15% de los pacientes) que en ocasiones pueden determinar un cambio en la estrategia quirúrgica³⁸.

Es el método de primera elección en pacientes sintomáticos y con el cual se puede obtener la biopsia para realizar el estudio histopatológico y así llegar al diagnóstico definitivo. En lesiones de pequeño tamaño que podrían ser de difícil localización para el cirujano, es de gran utilidad el tatuaje de la zona para la individualización operatoria.

La colonoscopia tiene mayor sensibilidad que el colon por enema y es el estudio ideal, sin embargo cuando el grado de estenosis impide la progresión del endoscopio el estudio radiográfico es mandatorio así como también la Colonoscopia Virtual. Debido a que por su

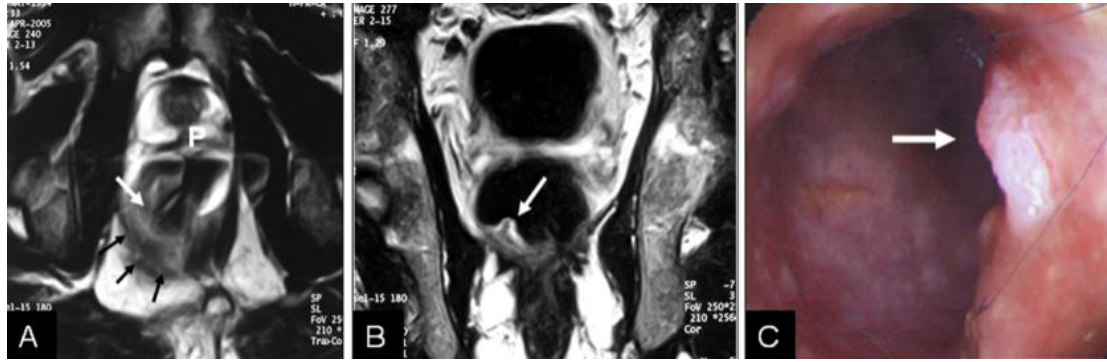


Figura Nro. 1

Resonancia Magnética Nuclear A) Imagen axial T2 que muestra el engrosamiento parietal (flecha blanca) sobre el sector posterior y lateral derecho del recto, el proceso impresiona exceder la pared rectal con cambio en la intensidad de señal del tejido adiposo mesorrectal y haz puborrectal vecinos (flechas negras) compárese con el mismo sector contralateral (P: Próstata) **B)** Imagen T2 coronal de la misma lesión (flecha) que demuestra mejor la extensión extraparietal. Correspondió a un estadio tumoral T3. **C)** Vista endoscópica de la misma lesión (flecha).

flexibilidad el colonoscopio no es fiable para establecer con certeza la distancia desde el tumor al margen del ano es importante determinar la localización de la lesión con la rectosigmoidoscopia rígida.

c) Evaluación de la función esfinteriana

Se establece en general sólo por el interrogatorio dirigido y el tacto digital. Si existen dudas y la opción quirúrgica es una resección con anastomosis ultra baja, puede complementarse con manometría anal.

d) Evaluación imagenológica

Evaluación Locorregional

Resonancia Magnética Nuclear:

La RM es el mejor estudio para evaluar la invasión locorregional del cáncer de recto¹⁹. No solo es un método excelente para determinar el grado de penetración tumoral, sino que nos permite medirlo en forma milimétrica

en el mesorrecto, la invasión a órganos vecinos y/o al peritoneo visceral en estadios

avanzados, brindando imágenes anatómicas que el cirujano puede reconocer fácilmente. Adicionalmente, permite valorar importantes factores pronósticos como el compromiso ganglionar (N), el compromiso del margen de resección circunferencial (MRC) y la presencia de signos de invasión vascular extramural (anacrónico anglosajón: EMVI).

Estadificación T (Figura 1):

Si bien, como se mencionó anteriormente, es un método seguro para determinar la invasión parietal, su mayor limitación se presenta en la diferenciación entre las lesiones T1 (invasión limitada a submucosa), y T2 (invasión de la muscular propia), siendo de gran importancia, en estos casos, la evaluación clínica y la Ecografía-endoscopia/ecografía endorrectal⁵⁴. En los estadios T3, la RM cumple un papel primordial ya que determina los grados de invasión hacia la grasa mesorrectal, diferenciando 4 estadios: T3a (extensión extramural < 1mm), T3b (1-5 mm), T3c (>5 -15) y T3d (>15mm), los cuales son muy

importantes para determinar la sobrevida global.- Por último, en los estadios T4 (invasión de órganos adyacentes, compromiso de la reflexión peritoneal o el complejo esfinteriano), la RM no solo permite una estadificación que determine la necesidad de neoadyuvancia sino también facilita el planeamiento quirúrgico.

Estadificación N:

La RM permite evaluar el compromiso ganglionar según determinados criterios basados en las características de sus bordes y de la intensidad de señal. Así, la evidencia de adenopatías que presentan bordes irregulares y /o con intensidad de señal heterogénea, indican sospecha (ninguno es altamente específico) de compromiso ganglionar.

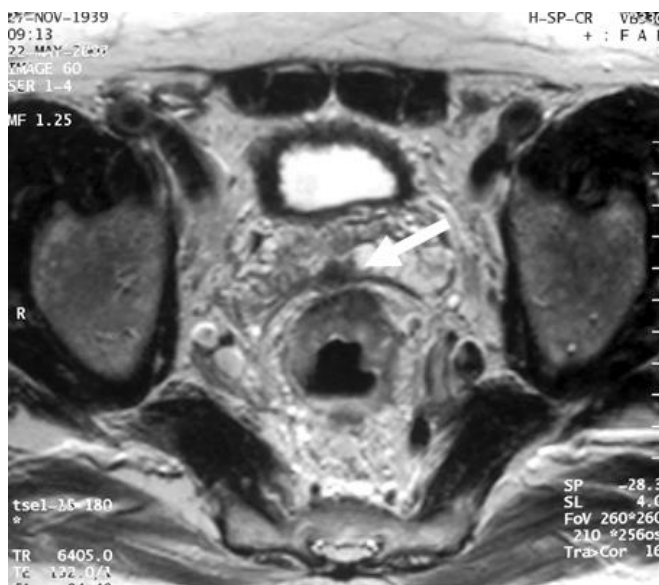


Figura Nro. 2

Resonancia Magnética Nuclear: Tumor bajo de recto con crecimiento anterior e infiltración del margen circunferencial (flecha), que se manifiesta con un engrosamiento focal en la pared del recto

Margen de resección circunferencial (MRC):

La RM nos permite evaluar la necesidad de neoadyuvancia y determinar el plano de resección quirúrgica. Se considera que el MRC está comprometido (Figura 2) cuando tanto el tumor primario, un ganglio linfático comprometido, invasión vascular extramural o un depósito tumoral mesorrectal se encuentra a menos de 1mm del mismo.

Invasión vascular extramural (EMVI):

Está determinada por la presencia de células tumorales en el endotelio de los vasos que se encuentran por fuera de la capa muscular propia de la pared del recto. Su presencia hace sospechar la existencia de tumor localmente avanzado (T3/T4) y enfermedad a distancia, resultando un factor pronóstico importante (se asocia a una pobre sobrevida global en el corto y mediano plazo).

Evaluación postneoadyuvancia:

Si bien la RM de alta resolución permite reconocer las lesiones tumorales, evaluar su extensión al mesorrecto y el compromiso de la fascia mesorrectal, presenta, no obstante, limitaciones en cuanto a la diferenciación de tumor residual versus fibrosis post neoadyuvancia. En esta dirección y con el fin de suplir esta debilidad de la RM, ha emergido en los últimos años la Resonancia magnética de alta resolución con técnica de difusión²⁷ (Figura 3) como una herramienta útil, dado que posibilita monitorear la respuesta tumoral en estos pacientes permitiendo diferenciar tumor viable de fibrosis en pacientes con Cáncer Rectal avanzado tratados con QRT.

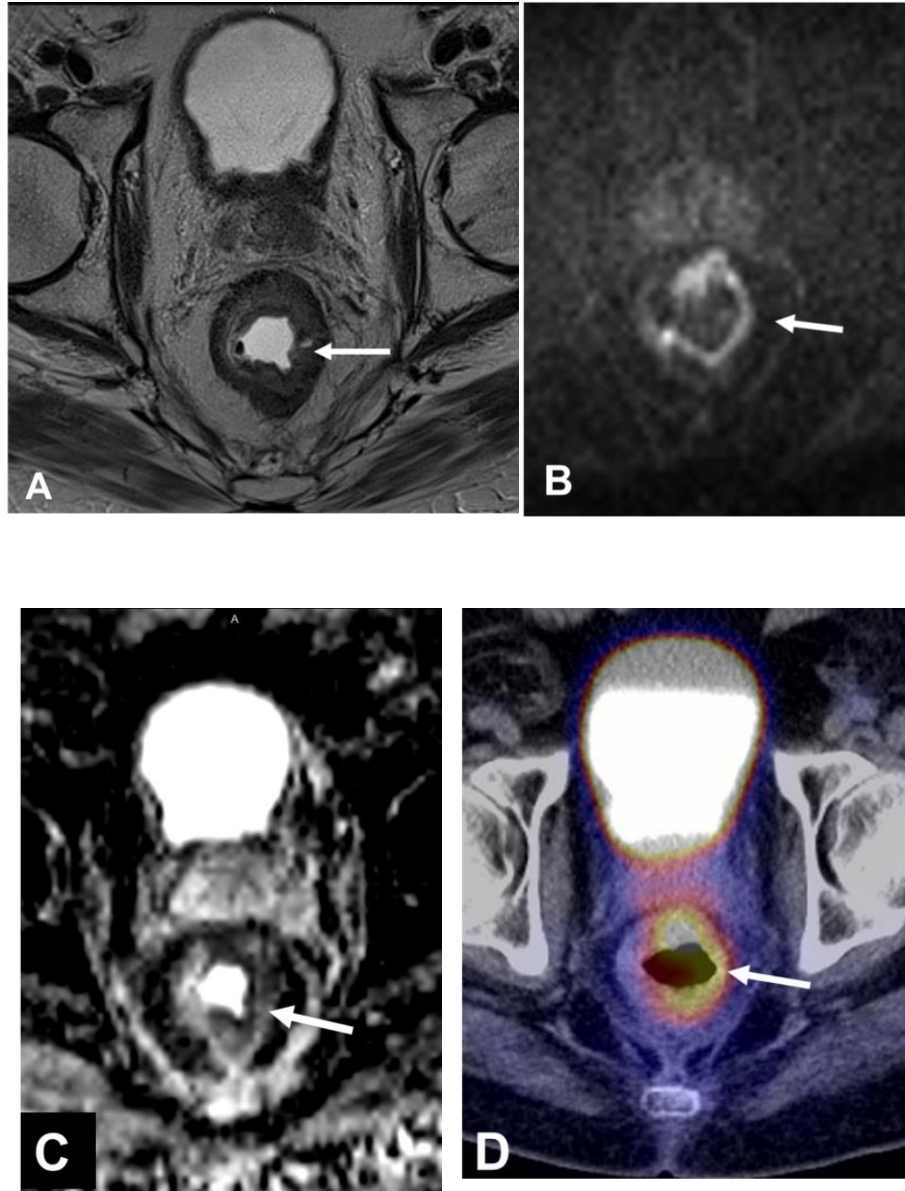


Figura Nro. 3

Resonancia Magnética con Técnica de Difusión: Tumor de recto medio control post neoadyuvancia. A. Engrosamiento de la pared rectal con áreas con señal iso-hipointensas en hemirrecto izquierdo, desde horas 12 a 7 (flecha). B. Difusión: señal hiperintensa reflejando hiper celularidad lesional y tumor residual (flecha). C. Caída de la señal en el mapa ADC (coeficiente de difusión aparente por sus siglas en inglés)(flecha). D. Correlato en el estudio PET expresando hipermetabolismo (color naranja) en las áreas de persistencia tumoral (flecha)

La ecografía endorrectal(ER)/ Ecoendoscopia rectal (EUS):

La ER/EUS (Figura 4), junto a la resonancia magnética, es el método estándar para la

estadificación preoperatoria del cáncer de recto⁸. Este método es especialmente útil para definir el grado de invasión de las capas más superficiales del recto (diferenciar lesiones T1 y T2), seleccionar tumores de recto tempranos

pasibles de ser tratados con una resección local y distinguir si el tumor es mucoso o no lo es^{54 34}. En los tumores avanzados, su utilidad se ve limitada (el mesorrecto dificulta la evaluación de la invasión de estructuras pélvicas y la fascia mesorrectal).

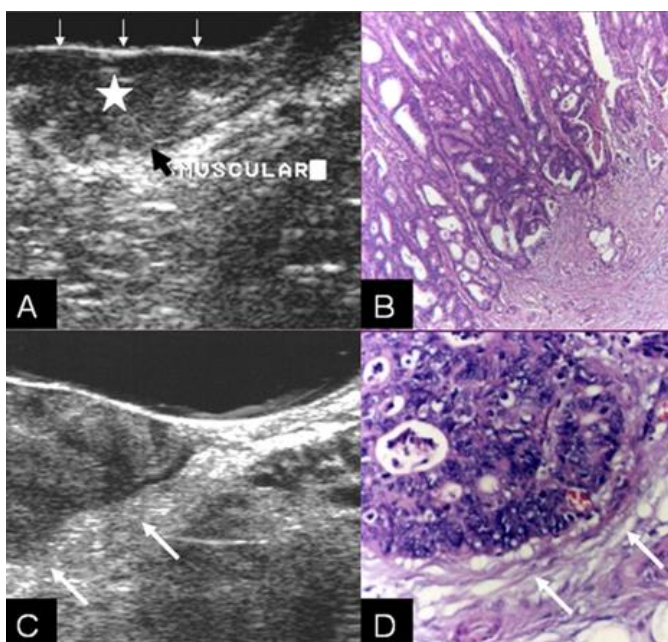


Figura Nro. 4

Ultrasonografía endoscópica (USE): A) Masa tumoral (estrella) interpuesta entre la capa mucosa (flechas blancas) y la capa muscular sin producir interrupción en la misma (flecha negra), Estadio tumoral T2 B) Histopatología de la misma lesión, la flecha señala componente invasor C) Otro paciente con masa tumoral que infiltra la capa muscular produciendo engrosamiento de la misma y alteración de su ecoestructura (flechas) D) Histopatología: Infiltración tumoral que alcanza la serosa sin comprometerla. Las flechas señalan nidos tumorales.

Este escenario justifica que las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica¹⁹ sugieran el uso de ER/EUS o RM en la estadificación T temprana (T1), y la RM para la estadificación locorregional intermedia/avan-

zada y ganglionar. Por su parte, las guías de la National Comprehensive Cancer Network 2018⁵, sugieren la EUS para estadificación solo si la RM está contraindicada.

Colonoscopia Virtual

La colonoscopia virtual (Figura 5) es un estudio por imágenes no invasivo y seguro que mediante una TC permite obtener imágenes endoluminales de todo el colon y, en el mismo examen, evalúa además las estructuras extracolónicas. El término “virtual” se refiere a la posibilidad de visualizar un órgano hueco a través de un software específico que permite ver su interior.

El rendimiento de la CV evidencia clara superioridad sobre el colon por enema en la detección de pólipos colónicos y tumores colorectales, resultando el método radiológico de elección en programas de rastreo, como reemplazo del colon por enema y también en los casos de videocolonoscopia convencional incompleta o de contraindicaciones para su realización. Su sensibilidad y especificidad rondan un 95% para pólipos mayores a 7mm y el valor predictivo negativo cercano al 100% para pólipos mayores a 6 mm⁴⁴.

3. Evaluación de las Metástasis a distancia

a) Tomografía axial Computada (TC)

Se utiliza para estadificar a los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Recto confirmado. Sin embargo, puede ser el primer estudio en pacientes con dolor abdominal u otros síntomas.

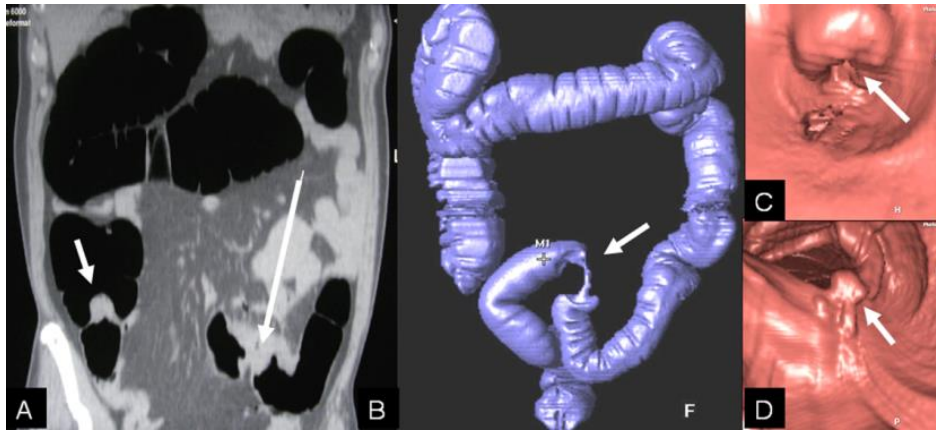


Figura Nro. 5

Colonoscopia Virtual: Paciente con VCC incompleta por lesión neoplásica estenosante en colon sigmoide **A)** Reconstrucción multiplanar que muestra la lesión del colon sigmoide ya conocida (flecha larga) , observándose además una lesión polipoidea en ciego (flecha corta) **B)** La reconstrucción tridimensional evidencia el área de estenosis (flecha) **C)** Vista de endoscopia virtual de la estenosis, donde se observa como la lesión tumoral crece hacia la luz (flecha) **D)** Vista endoscópica del pólipo detectado en ciego (flecha).

La tomografía computada con contraste endovenoso de Tórax, abdomen y pelvis permite determinar la progresión de la enfermedad, el tamaño del tumor, así como también la invasión de otros órganos. Las localizaciones más frecuentes de metástasis a distancia son la hepática y la pulmonar.

Las metástasis sincrónicas hepáticas ocurren en 12-24% de los pacientes, y un 30% adicional desarrollan metástasis hepáticas metacrónicas³⁰. Típicamente, la metástasis hepática (Figura 6) se observa como una imagen focal hipodensa de límites mal definidos y pobre interfase con el parénquima circundante. Con el contraste EV muestra realce (en

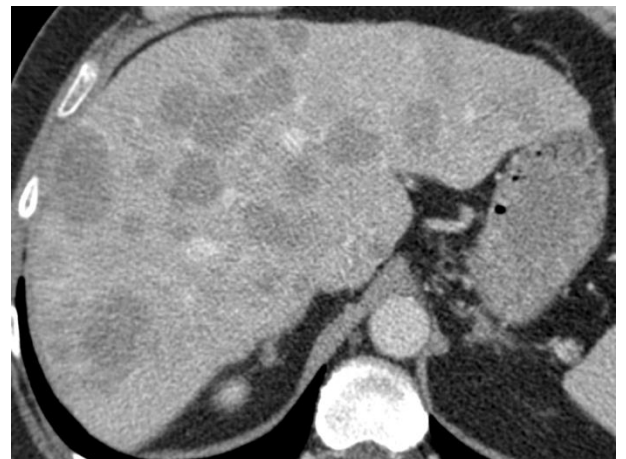


Figura Nro.6

Tomografía computada del hígado con fase portovenosa mostrando imágenes hipodensas múltiples correspondientes a metástasis de cáncer de recto.

fase arterial y portal) con mayor realce central en los cortes más tardíos. Los diagnósticos diferenciales más frecuentes son los quistes pequeños, hemangiomas y hamartomas biliares, siendo especialmente difícil diferenciarlos cuando su tamaño es menor de 1 cm. En casos dudosos o indeterminados, la RM (con utilización de secuencias de difusión y eventualmente contraste hepático específico) aporta datos adicionales que habitualmente permiten una correcta diferenciación de dichas entidades.

Las metástasis pulmonares se desarrollan en 11-30% de los pacientes^{11 31}. En cáncer de recto bajo, pueden presentarse metástasis en pulmón sin desarrollar metástasis hepáticas, esto se debe al drenaje venoso del recto a ese nivel a través de las venas hemorroidales a las venas ilíacas internas y de la vena cava (saltando el hígado). Mucho menos frecuentes son las metástasis a las glándulas suprarrenales, las estructuras óseas y del peritoneo.

La sensibilidad de la Tomografía Computada para detectar enfermedad metastásica es de aproximadamente 75-87%⁵⁵. La Tomografía es preferible a la ecografía porque detalla la situación de partida para un seguimiento posterior.

b) Tomografía de emisión de positrones (PET-TC)

La **PET-TC** es un método molecular funcional capaz de detectar el alto metabolismo que poseen muchos tumores, como ocurre en el cáncer de rectal. Este estudio consiste en un equipo con anillos de detectores capaces de localizar la acumulación de radiofármacos emisores de positrones como es el caso de la flúor 18 deoxiglucosa (FDG).

El mayor rendimiento del PET/TC se encuentra en la detección de lesiones a distancia no sospechadas clínicamente o no visibles por otros métodos. La sensibilidad y especificidad para la detección de metástasis hepática ronda valores entre el 80 y 90%⁴ mientras que para lesiones extrahepáticas alcanza valores del 91 y 98%¹⁰, mejorando de esta forma la supervivencia global y evitando cirugías innecesarias para el caso de metástasis en múltiples órganos. Otra utilidad del método se encuentra en la detección de adenopatías regionales vecinas al tumor, aunque debido a la captación intensa de la FDG por el tumor primario pueden ser enmascaradas (en este caso la RM muestra mayor rédito diagnóstico). Este estudio tiene su mayor utilidad en el diagnóstico de adenopatías a distancia (iliacas, retroperitoneales, supraclaviculares y mediastinales entre otras) y para la detección de metástasis en órganos sólidos, mencionando que detecta más lesiones a distancia con respecto a la TC en aproximadamente un 30% principalmente en hígado y pulmones⁴⁰.

Ante la sospecha de recurrencia ya sea por laboratorio (aumento del CEA) o por imágenes dudosas por otros métodos, se recomienda la realización de un estudio de PET/TC. Este método muestra mayor sensibilidad que la TC en la detección de metástasis en pacientes con tratamiento quirúrgico previo de CCR y elevación del CEA (71% versus 55%) modificando la conducta en el 50 % de los pacientes³⁷. Este examen es más sensible y específico que los métodos convencionales ante la sospecha de recurrencia local ya que permite diferenciar tejido fibroso secuelar de tumor viable y la detección de metástasis a distancia e implantes peritoneales. En relación a la evaluación de respuesta al tratamiento neoadyuvante (Figura 7), los resultados de reportes recientes muestran un amplio rango de especificidad y sensibilidad en

la predicción de respuesta post neoadyuvancia^{39 33 25}. El examen debe realizarse entre seis a ocho semanas luego de finalizado el tratamiento de neoadyuvancia a fin de evitar falsos positivos por el proceso inflamatorio subyacente.

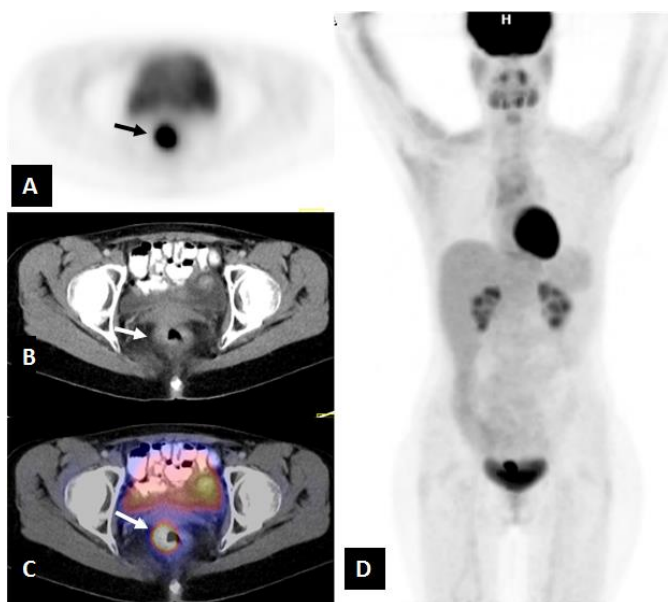


Figura Nro. 7

Mujer de 55 años con antecedente de cáncer de recto inferior tratada con quimio y radioterapia concurrente: A, B y C) PET axial, TC y fusión PET-TC, respectivamente. Persistencia de enfermedad con marcado hipermetabolismo en lesión (flechas) ubicada entre horas 6 y 12; D) Imagen MIP (máxima intensidad de proyección) sin evidencia de enfermedad a distancia.

4. Marcadores tumorales

El dosaje de los marcadores tumorales CEA y CA 19-9 complementan la rutina preoperatoria. Debido a su baja sensibilidad en estadios tempranos y la posibilidad de elevarse ante patologías no oncológicas, no se sugiere su uso para rastreo. Se utiliza principalmente

para seguimiento posoperatorio y como marcador pronóstico¹⁶.

5. HISTOPATOLOGÍA

El estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica es de vital importancia tanto para predecir el pronóstico como para determinar la estrategia de tratamiento más beneficiosa para cada paciente. Más del 90% de los tumores colorrectales son adenocarcinomas (en su mayoría bien o moderadamente diferenciados)¹⁵. El 2 a 5 % restante lo conforman los linfomas, sarcomas, carcinoides, el carcinoma escamoso y el carcinoma adenoescamoso¹⁵.

Una característica frecuente de los adenocarcinomas de recto es la sobreproducción de moco. Cuando este es intracelular da lugar a las células en anillo de sello, factor este que se asocia a un pésimo pronóstico.

La sobre-producción de moco extracelular es mucho más frecuente y su resultado es el adeno-carcinoma mucinoso, coloide o mucoscretor (denominaciones que sólo se deben utilizar cuando más del 50 % del área total del tumor tiene dichas características). Entre un 15 y un 18 % de los adenocarcinomas corresponden a esta variedad, esta proporción es mayor en los pacientes jóvenes, llegando al 30% en los menores de 45 años³². Se considera que el pronóstico del adenocarcinoma mucinoso es peor, especialmente por su mayor tendencia a dar metástasis.

6. Vías de diseminación linfática y márgenes de resección

Clásicamente el recto ha sido dividido en tercios, considerándose que la lesión asienta en el tercio superior cuando su borde inferior está a más de 11 y hasta 15 cm del margen anal, en el tercio medio cuando está entre 7 y 11 cm y en el tercio inferior cuando está a 7 cm o menos.

El drenaje linfático difiere para cada localización. En el tercio superior se da en sentido proximal siguiendo a los vasos hemorroidales superiores hacia el pedículo mesentérico inferior. En el tercio medio, el drenaje proximal sigue siendo preponderante y se le agrega el drenaje lateral siguiendo los vasos hemorroidales medios y de allí a los vasos ilíacos internos. En el tercio inferior a las dos vías mencionadas se agrega (cuando la lesión asienta a nivel del anillo ano-rectal o más abajo) la posibilidad de drenaje linfático distal siguiendo los vasos hemorroidales inferiores. En base a estas características el vértice proximal de la resección linfática para cualquier localización del tumor en el recto, debe situarse a nivel del origen de la mesentérica inferior o inmediatamente por debajo del nacimiento de la cólica izquierda. Ello implica la resección de la mayor parte del sigma o aun del colon descendente para lograr un cabo proximal adecuadamente irrigado.

Los vaciamientos ganglionares extramesentéricos (pre-cavo-aórtico y pelviano), no forman parte de las resecciones convencionales por su mayor morbilidad y por no haber demostrado claros beneficios en los resultados oncológicos. Varios estudios han demostrado la fuerte asociación entre ciertos aspectos

macroscópicos del espécimen resecado con la incidencia de recaídas locales y sistémicas en pacientes con Cáncer de recto. El rol del patólogo en la evaluación de la pieza quirúrgica es de gran importancia ya que actúa como una especie de auditor sobre la resección que realiza el cirujano. Los tres aspectos más importantes que debe tener en cuenta para considerar una resección oncológicamente adecuada son:

a. Integridad del mesorrecto:

1. Completa (mesorrecto intacto con mínimas irregularidades en la superficie y defectos en la grasa mesorrectal que no superan los 5 mm en profundidad),
2. Casi Completa (defectos en la grasa mesorrectal superiores a los 5 mm pero sin exposición de la capa muscular),
3. Incompleta (defectos en la grasa mesorrectal superiores a los 5 mm pero con exposición de la capa muscular).

b. Distancia del tumor a los márgenes de resección:

Un factor fundamental por su influencia en el tipo de resección, es conocer cuál es el margen distal mínimo (extensión de pared rectal distal al borde macroscópico del tumor), que debe incluirse en la resección, para evitar el riesgo de una resección incompleta. Durante muchos años rigió la “regla de los 5 cm”. Posteriormente quedó demostrado que la diseminación intramural microscópica distal superior a 1 cm es sumamente infrecuente, y que si supera los 2 cm, el paciente es incurable cualquiera sea el procedimiento quirúrgico que se utilice. Varios estudios han demostrado que la recurrencia local es similar con márgenes de resección mayor o menor a 1 cm, siempre y cuando el margen esté libre de células tumorales.

c. Número de Ganglios Disecados:

Organizaciones de alta envergadura como el Colegio Americano de Cirujanos y el Colegio Americano de Patología han adoptado el número "12" como la mínima cifra de ganglios disecados que se considera aceptable^{35 13}. En pacientes que han sido tratados previamente con Neoadyuvancia, el número de ganglios puede reducirse notoriamente¹⁵. El hallazgo de ganglios positivos impacta fuertemente tanto en el pronóstico del paciente así como también en las decisiones terapéuticas postquirúrgicas. La presencia de ganglios metastásicos en el mesorrecto distal al tumor se produce por drenaje retrógrado cuando los linfáticos proximales se encuentran totalmente bloqueados por metástasis.

Se ha descrito sin embargo la presencia de micrometástasis en el mesorrecto hasta varios centímetros por debajo del tumor, por lo que se sugiere que en los tumores de los tercios medio e inferior del recto, se efectúe la resección completa del mesorrecto. Quirke y cols.⁴³ destacaron la importancia del "margen lateral", término que definen como la distancia entre la superficie circunferencial de la pieza de resección y el punto donde la invasión tumoral es más profunda.

En 27% de las piezas reseçadas con criterio curativo encontraron invasión microscópica a nivel del margen lateral y el 85% de esos pacientes presentaron recurrencia local. En los casos con margen negativo el índice de recidiva local solo fue del 3%. Las características óseas de las paredes pelvianas, impiden la obtención de márgenes laterales mayores y explican la mayor frecuencia de recidivas locales en los tumores del recto extraperitoneal, que en las otras localizaciones.

7. ESTADIFICACIÓN POST-OPERATORIA

Tumor primario (T)

- Tx Tumor primario no puede ser evaluado
- T0 Sin evidencia de tumor primario
- Tis Carcinoma in situ (intraepitelial o Intramucoso)
- T1 Tumor invade la submucosa
- T2 Tumor invade la muscular propia
- T3 tumor invade a través de la capa muscular Hasta tejido adiposo pericolónico
- T4a Tumor penetra la superficie del peritoneo Visceral
- 14b Tumor invade directamente otro órgano o estructura vecina

Ganglios linfáticos regionales (N)

- Nx ganglios regionales no pueden evaluarse
- N0 ganglios sin metástasis
- N1 Metástasis en 1-3 ganglios regionales
 - N1a Metástasis en 1 ganglio regional
 - N1b Metástasis en 2-3 ganglios regionales
 - N1c Depósitos tumorales
- N2 Metástasis en 4 o más ganglios regionales
 - N2a Metástasis en 4-6 ganglios regionales
 - N2b Metástasis en 7 o más ganglios regionales

Metástasis a distancia (M)

- M0 Sin metástasis a distancia
- M1 Metástasis a distancia
 - M1a Metástasis confinada a un órgano o Sitio
 - M1b Metástasis en más de un órgano o Sitio o compromiso peritoneal
 - M1c Metástasis en la superficie peritoneal Únicamente o junto con otros órganos

Cuadro Nro. 1

TNM: Tumor, Nódulos linfáticos, Metástasis.

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
II	IIA	T3	N0
	IIB	T4a	N0
	IIC	T4b	N0
III	IIIA	T1-T2	N1/N1c
		T1	N2a
	IIIB	T3-T4a	N1/N1c
		T2-T3	N2a
	IIIC	T1-T2	N2b
		T4a	N2a
		T3-T4a	N1b
	T4b	N1-N2	
IV			
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
IVB			M1b
IVC			M1c

Cuadro Nro. 2
Estadificación de acuerdo al tumor primario, estado ganglionar y presencia de metástasis

La correcta estadificación histopatológica post-operatoria permite establecer las estrategias de manejo de los pacientes así como comparar diferentes tratamientos. Existe un sistema utilizado universalmente, exigido por las revistas internacionales, es el denominado TNM propuesto por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Union Internationale Contre Cáncer (UICC) ¹. De acuerdo a la 8ª edición del Cáncer Staging Manual¹ publicado en el año 2018 por la AJCC del sistema TNM, el estadio III se estratifica en base al número de ganglios afectados y la presencia de Nódulos tumorales, mientras que el estadio IV se estratifica según la localización de las metástasis a distancia. (Cuadro 1 y 2).

8. TRATAMIENTO MULTIMODAL

El tratamiento de los pacientes con tumores de recto cambió significativamente en las últimas décadas con el desarrollo de nuevas estrategias multimodales. La incorporación de la neoadyuvancia asociada a la escisión total del mesorrecto (TME) mejoró el pronóstico oncológico (aumentando la sobrevida y disminuyendo las tasas de recurrencia local) y la calidad de vida (preservación esfinteriana). El rol de la discusión en ateneos multidisciplinarios ha demostrado ser igual o más importante que la técnica misma. El cirujano moderno hoy no solo debe ser hábil quirúrgicamente sino que tiene que tener el conocimiento suficiente para participar de forma protagónica en la toma de decisiones.

Existen numerosas guías para orientar el tratamiento de los pacientes con cáncer de recto. Las dos más utilizadas son la guía Americana de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁵ y las guías de la European Society for medical Oncology (ESMO)¹⁹. Los principales centros de referencia, incluido el de los autores, utilizan esta última como base para la toma de decisiones por lo que se detallaran a continuación:

Tumores de muy bajo riesgo: (cT1, sm1, cN0, de bajo grado)

Dada la baja probabilidad de metástasis ganglionar, la neoadyuvancia no está indicada siendo la resección local el tratamiento de elección, sobre todo cuando la lesión es menor a 4 cm. La distancia al margen anal determina el abordaje quirúrgico: cuando la ubicación es muy cercana al margen anal, el abordaje directo con separadores continúa siendo el mejor. Para lesiones más proximales, las técni-

cas transanales permiten una mejor exposición y calidad de resección.

Tumores de bajo riesgo: (cT1-cT2; cT3a/b de recto medio o superior, cN0 o cN1 en tumores de recto alto, MRC libre y ausencia de invasión vascular extramural (EMVI))

El uso rutinario de Radioterapia preoperatoria (curso corto o largo) no está indicado dado el bajo riesgo de recaída local, siendo una adecuada TME el tratamiento de elección. En los casos de los tumores de recto medio y bajo la resección debe ser de todo el mesorrecto. En los tumores de recto alto, un margen de 5 cm. con preservación distal del mesorrecto es aceptable.

La conducta descrita en el párrafo anterior es la más utilizada. Sin embargo, existen dos circunstancias en las que la neoadyuvancia ha sido sugerida. En primer lugar, cuando la experiencia de equipo quirúrgico es limitada en este tipo de cirugía y no puede asegurarse que el riesgo de recidiva sea tan bajo como en los centros de referencia, es recomendable seguir las guías norteamericanas e irradiar a todas las lesiones de recto medio e inferior independientemente del grado de invasión de la grasa (incluyendo T3a/b) y el estado ganglionar (incluyendo los N0). Otra indicación de neoadyuvancia en tumores tempranos son las lesiones cT2 con compromiso o amenaza esfinteriana. En estos casos la opción a una TME (con una operación de Miles o una resección anterior) es la resección local luego de la radio-quimioterapia. Si bien el riesgo de recurrencia es algo mayor, se asocia a mejores resultados funcionales y menor morbimortalidad siendo una buena alternativa en pacientes frágiles con alto riesgo quirúrgico. Asimismo, cuando a la respuesta clínica es completa, puede obviarse el tratamiento

quirúrgico implementando la estrategia de “**Watch-and-Wait**”.

Tumores de riesgo intermedio: (tumores cT3a/b ultrabajos, elevadores y MRC libres, o tumores cT3a/b de recto medio/alto, cN1-2 (no extranodal), sin EMVI)

El uso rutinario de Radioterapia preoperatoria (curso corto o largo asociado con Quimioterapia) es controversial. La indicación debe tomarse en el marco de la discusión multidisciplinaria y tomando en cuenta la experiencia del grupo tratante y otros factores asociados al tumor (ej. tamaño) y pacientes (edad, fragilidad, etc.). En este marco debe tenerse en cuenta que la exactitud de la RM para determinar el estado ganglionar suele ser baja y los informes suelen sobrevalorarlo.

Tumores de riesgo alto: (cT3c/d o ultrabajo, elevadores libres, MRC libre, cT3c/d en recto medio, cN1-2, presencia de EMVI)

El uso de la neoadyuvancia es mandatoria siendo la Radioterapia de curso corto y largo igualmente efectivas. La guía ESMO recomienda el uso de curso corto (con cirugía inmediata o demorada) basado en los estudios que demuestran menor toxicidad que con el curso largo de Quimioterapia y Radioterapia. Nuestra preferencia es por esta última estrategia, no solo por la mayor experiencia con este esquema, sino que, potencialmente la administración concomitante de quimioterapia podrá ser efectiva en el control de las eventuales metástasis ocultas asociadas a la presencia de la EMVI.

Tumores de muy alto riesgo: (MRC amenazado o comprometido, tumores cT4b, ganglios laterales positivos)

En este grupo la posibilidad de efectuar una resección R0 es baja o implica una resección multivisceral o del compartimento lateral. La neoadyuvancia es necesaria para aumentar las posibilidades de una resección con márgenes adecuados. En estos casos se ha demostrado que la Quimiorradioterapia (QRT) aumenta significativamente la posibilidad de realizar una resección R0 en comparación con Radioterapia sola.

Neoadyuvancia

La neoadyuvancia es la administración de quimioterapia y radioterapia solas o combinadas antes de la cirugía. Es la estrategia de elección en todo el mundo cuando la evaluación clínica e imagenológica establece que la lesión es de alto riesgo. Se utiliza principalmente en lesiones localmente avanzadas de recto medio y bajo (T3, T4 o con ganglios positivos, sin metástasis a distancia) por el riesgo de compromiso del margen de resección durante la cirugía o ante compromiso esfinteriano^{50 52 3}.

El objetivo principal es mejorar el control locorregional de la enfermedad y finalmente impactar en la supervivencia a largo plazo. Los beneficios de esta estrategia se han establecido a principios de los años noventa a través del consenso del National Health Institute de EE.UU. Durante más de una década el tratamiento estándar era la administración postoperatoria (adyuvancia) basada en los hallazgos quirúrgicos y anatomopatológicos. A partir de un trabajo publicado por Sauer y col.⁴⁹ que demostró que la administración preoperatoria de quimioterapia y radioterapia era superior para el control local y la toxicidad aguda y tardía, la indicación de la neoadyuvancia pasó a ser determinada por grupos multidisciplinarios que tienen en consideración las caracte-

rísticas e imágenes preoperatorias. Sin embargo, existen fuertes divergencias entre las sociedades científicas (especialmente entre EE. UU., Europa y Oriente) en la forma de administrarla y en sus indicaciones. En este escenario se suman innumerables protocolos que se llevan a cabo en los centros de referencia.

Uno de los hallazgos no previstos con la implementación de la Neoadyuvancia fue la respuesta patológica completa (RPC). Un trabajo reciente comunicó un promedio de RPC de entre 10 y 30%⁴⁵. Este hallazgo, además de asociarse a un mejor pronóstico alejado, replantea la necesidad de resección sistémica en pacientes con buena respuesta y da sustento al tratamiento no operatorio (Watch and Wait).

Esquemas de Neoadyuvancia:

Existen principalmente 2:

- Radioterapia de curso corto: 25 Gy aplicados en 5 días sin quimioterapia.
- Quimiorradioterapia de curso largo: 45-50.4 Gy aplicadas en 5 semanas y asociados a dos ciclos de quimioterapia en base a 5-FU en las semanas 1 y 4.

Se recomienda la quimiorradioterapia larga en pacientes con tumores T4 con invasión de órganos vecinos, con margen circunferencial amenazado y para tumores distales donde se busca una respuesta completa.

La radioterapia corta es una opción válida para todos los otros tumores, y también para pacientes con un estado general regular en los que se prevé una mala tolerancia con el tratamiento largo, en pacientes con importantes comorbilidades, y en el contexto de

enfermedad metastásica con el fin de no retrasar un tratamiento sistémico completo.

Un meta-análisis de 11 estudios que incluyó 1984 pacientes no encontró diferencias entre la neoadyuvancia con radioterapia corta en comparación con la larga en cuanto a la recurrencia local, metástasis a distancia, mortalidad y toxicidad grave tardía ⁵⁷.

Drogas quimioterápicas utilizadas

Las fluoropirimidinas (5-FU endovenoso y capecitabina vía oral) son las drogas de elección ⁵⁶. En lo que respecta al 5-FU endovenoso se puede administrar en forma de bolo o en infusión continua. Ambas modalidades son útiles, pero algunos autores argumentan a favor de la infusión continua extrapolando mejores resultados obtenidos con esta estrategia en los estudios de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de recto previamente operados.

Numerosos estudios han evaluado el agregado de otras drogas (Irinotecan, Cetuximab, bevacizumab) ^{28 24 26 53} para aumentar la respuesta patológica completa y mejorar los resultados a largo plazo, pero la mayoría de ellos dieron resultados negativos. En varias de esas investigaciones, el oxaliplatino ^{51 46} aumentó la respuesta patológica pero asociado a un considerable aumento de la toxicidad por lo que su uso debe decidirse por la condición general y la tolerancia del paciente. Su beneficio en los índices de supervivencia global no está comprobado.

Intervalo entre la neoadyuvancia y la cirugía

En base a la evidencia actual, el intervalo debería adecuarse al objetivo buscado y la respuesta obtenida inicialmente con el esquema

utilizado. En caso de utilizarse un esquema de quimioradioterapia larga, los pacientes deben ser evaluados a las 4-6 semanas de finalizada la radioterapia con un examen físico y una RM ⁵⁸.

En los tumores resecables con margen circunferencial libre y que no muestran buena respuesta inicial o progresión local, la cirugía debería realizarse a las 6-8 semanas ya que prolongar la espera se asocia a mayor morbilidad y peor calidad de cirugía ²⁹. En tumores con márgenes amenazados, el intervalo puede extenderse a 8-12 semanas en búsqueda de una disminución del tamaño tumoral cuyo máximo se alcanza cerca de las 11 semanas de acuerdo a la mayoría de las series ^{41 14}. Por otro lado, en los tumores con buena respuesta y en los de preservación esfinteriana dudosa o cuando se busca una respuesta clínica completa, el tiempo de espera puede prolongarse hasta las 14-16 semanas ^{41 22}. En todos los casos que el intervalo supere las 6 semanas debería indicarse ciclos adicionales de quimioterapia a base de 5 FU con o sin oxaliplatino (quimioterapia de consolidación) ¹⁷.

Cuando el tratamiento neoadyuvante elegido es con radioterapia corta, el intervalo entre su finalización y el de la cirugía tampoco está claramente definido. La estrategia clásica es la cirugía inmediata (1 semana luego de finalizada la radioterapia). En los últimos años se ha propuesto extender este período ¹².

Terapia Neoadyuvante Total (TNT)

La terapia neoadyuvante total consiste en la administración de quimioterapia en dosis completas, además de quimioradioterapia neoadyuvante estándar, antes de la cirugía. Se justifica en que a pesar de que la Neoadyuvancia ha permitido disminuir los índices de recu-

rrencia local, la supervivencia a largo plazo permaneció prácticamente inalterada con tasas de metástasis a distancia altas (20 al 30%).

La ventaja potencial más prometedora de la TNT es la administración más temprana de dosis altas sistémicas de quimioterapia destinada a erradicar las micrometástasis ocultas. Otra ventaja potencial de TNT es que la optimización temprana de la terapia sistémica puede aumentar la regresión de la enfermedad y mejorar las tasas de respuesta patológica. Sin embargo, la relación entre la TNT y la pCR es controversial: si bien varios estudios con adherencia de al menos 94% no lograron aumentar la tasa de pCR, otros reportan tasas que alcanzan el 38% y 40%^{42, 7}. Por el contrario, hay teóricas desventajas asociadas con la TNT, incluyendo el retraso a la cirugía y un impacto negativo en el estado general del paciente resultando potencialmente en un intervalo prolongado a la resección y/o mayores tasas de morbimortalidad perioperatoria. El retraso además puede redundar en progresión de la enfermedad local, mayor dificultad quirúrgica y una menor supervivencia.

9. Tratamiento No Operatorio (Watch and Wait)

Esta estrategia fue propuesta inicialmente por Angelita Habr Gama hace más de 2 décadas. En uno de los primeros trabajos publicados en 2004²¹, Habr-Gama comparó los pacientes con respuesta clínica completa (RCC) que no fueron sometidos a cirugía radical con aquellos que presentaron respuesta patológica completa en la pieza quirúrgica. La sobrevida

global y libre de enfermedad a 5 años fue del 88% y 83%, respectivamente, en el grupo de resección y de 100% y 92% para el grupo de observación. Los autores concluyeron que la resección no conduce a mejores resultados cuando el tratamiento neoadyuvante produce una remisión clínica completa y se asocia a mayor morbilidad. Si bien esta estrategia fue muy criticada inicialmente, la evidencia surgida en los últimos años avala su uso e incluso se presenta como una alternativa en las guías europeas¹⁹.

Selección de pacientes

Podrían diferenciarse 2 grupos de tumores en los cuales esta estrategia podría implementarse: los tumores tempranos ultrabajos con amenaza esfinteriana y los tumores de recto bajo y medio localmente avanzados que requieren neoadyuvancia. En el grupo de tumores tempranos con amenaza esfinteriana, cuando se trata de lesiones T1 menores a 4 cm la mejor opción es la resección local. En lesiones T1 mayores o T2, la opción radical y estandarizada es la amputación abdominoperineal (AAP). La morbilidad y afectación de la calidad de vida asociado a este procedimiento justifica la alternativa de utilizar la neoadyuvancia. En caso de persistencia de la lesión, se puede proceder a una resección local¹⁸. En los casos de remisión clínica completa la estrategia de Watch and Wait tiene un lugar preferencial dado que las lesiones más tempranas son las que menor recrecimiento presentan (además considerando que la opción es la AAP).

En el grupo de tumores localmente avanzados (T3-4, o N+), la neoadyuvancia tiene indicación independientemente del compromiso esfinteriano¹⁹. En los pacientes con

respuesta clínica completa, la estrategia de Watch and Wait también es utilizada, aunque debe tenerse presente que los índices de recaída son mayores que en las lesiones T1-2. En este escenario, la recomendación de proceder o no con una resección radical se fundamenta en la posibilidad de conservar el aparato esfinteriano y de la preferencia y estado del paciente.

Factores predictores de respuesta a la neoadyuvancia

Pueden agruparse en dos grandes grupos: los relacionados al tumor primario y los relacionados al esquema de radioterapia.

Factores relacionados al tumor

Se ha encontrado que los factores clínicos, como el tamaño y los estadios T y N pretratamiento más altos, son predictores independientes de una respuesta deficiente⁵².³ Un gran estudio del MD Anderson⁴⁸ (562 casos) encontró que la extensión circunferencial tumoral >60%, el CEA >2.5, y la distancia desde el borde anal >5 cm son factores asociados a menores tasas de regresión tumoral. Además, se ha demostrado que la presencia de otras características patológicas, como la histología mucinosa, la mala diferenciación tumoral y la ulceración, están asociadas con una menor tasa de respuesta

Factores relacionados a la terapia neoadyuvante

Los distintos esquemas mencionados previamente, fueron evaluados para aumentar la regresión tumoral pero no para la implementación del Watch and Wait. La mayor parte de los centros que reportan los resultados con esta estrategia utilizan el esquema clásico de neoadyuvancia larga con un inter-

valo para la reevaluación de 6-8 semanas^{58 41}. La creciente evidencia de que los índices de respuesta clínica completa aumentan luego de ese intervalo, ha llevado a muchos grupos a diferir la evaluación hasta la 12-14 semanas complementando dicha espera con un ciclo más de fluoropirimidinas. Cuando se decide prolongar la espera, y eventualmente utilizar la estrategia de Watch and Wait, se deben completar los 6 ciclos de fluoropirimidinas¹⁷. Si bien esta estrategia de prolongar la espera demostró ser segura en varias series, el reciente ensayo GRECCAR-6²⁹ demostró que esperar 11 semanas luego de la neoadyuvancia no mejoró la tasa de RPC y además se asoció a peor calidad de resección del mesorrecto. Es por esta razón, que los pacientes que no son candidatos a la estrategia de Watch and Wait deberían ser operados dentro del intervalo clásico de 6-8 semanas.

Una alternativa utilizada desde 2006 por el grupo de Habr-Gama y Oliva-Perez, es utilizar una dosis incrementada de radiación (54Gy) y completar en forma sistemática los 6 ciclos de fluoropirimidinas extendiendo el tiempo de la evaluación clínica a la semana 14²⁰. Con este régimen lograron aumentar la tasa de respuesta clínica completa del 57% al 86% y la preservación de órgano del 30% al 67%.

Evaluación de la respuesta clínica

La evaluación de la respuesta debe realizarse con examen físico, endoscopia, RM con difusión y CEA. La clasificación más clara y práctica de los diferentes grados de respuesta fue publicada por el grupo del Memorial Sloan Kettering Center⁹. (Cuadro 3)

El examen físico con tacto rectal y rectoscopia practicados por un coloproctólogo experimentado es una pieza fundamental para la evaluación de la respuesta tumoral.

Estudio	Respuesta completa	Respuesta casi completa	Respuesta incompleta
Endoscopia	<ul style="list-style-type: none"> - Cicatriz plana blanquecina - Telangiectasia. - Ausencia de úlcera - Ausencia de nódulos 	<ul style="list-style-type: none"> Mucosa irregular Pequeño nódulo o anomalía de la mucosa Úlcera superficial Eritema en la cicatriz 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor visible
Tacto Rectal	<ul style="list-style-type: none"> - Normal 	<ul style="list-style-type: none"> Induración lisa o pequeña anomalía en la mucosa 	<ul style="list-style-type: none"> Nódulo tumoral palpable
RM secuencia T2	<ul style="list-style-type: none"> - Pared normal, sin fibrosis en el lecho tumoral - Solo señal hipointensa T2 (oscura), sin evidencia de señal intermedia en T2 - Sin adenopatías o muy pocas, menores de 5 mm. 	<ul style="list-style-type: none"> - Señal predominantemente oscura en T2 con algunos restos de señal intermedia visible - Reducción parcial de adenopatías. 	<ul style="list-style-type: none"> - Predominio de señal intermedia en T2 oscura, Sin cicatriz en T2 y/o Sin reducción de adenopatías.
RM con difusión	<ul style="list-style-type: none"> - Sin señal visible en B 800- B1000 y/o Señal lineal y uniforme en la pared por encima del tumor. 	<ul style="list-style-type: none"> - Reducción significativa de la señal en B800- B1000 	<ul style="list-style-type: none"> - Reducción insignificante de la señal en B800- B1000

Cuadro Nro. 3

Clasificación de los diferentes grados de respuesta tumoral a la neoadyuvancia del Memorial Sloan Ketterin center.

Cualquier lesión sospechosa se puede biopsiar aunque un resultado negativo no descarta la presencia de tumor.

El uso de la resonancia magnética nuclear con difusión mejora la interpretación de las imágenes diferenciando tejido fibroso post actínico y tumor residual.

El estudio MERCURY ² comparó los hallazgos histopatológicos con los hallazgos de la resonancia magnética luego de la neoadyuvancia. Han demostrado que el grado de regresión tumoral por resonancia magnética (mrTRG) identifica 10 veces más pacientes con respuesta patológica completa que la evaluación clínica y que tiene buen correlato

con la sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad y tasas de recurrencia local.

Si bien se ha visto que la combinación de PET con RM permite seleccionar mejor a los pacientes para la preservación de órgano, el rédito diagnóstico en la evaluación de la respuesta del PET es bajo cuando la RM es negativa³³.

Seguimiento y Resultados a largo plazo

Es de destacar que no existen ensayos clínicos controlados y randomizados que comparen adecuadamente la estrategia de Watch and Wait con las resecciones radicales. De la evidencia disponible surge un dato destacado: si bien el recrescimiento del tumor primario es elevado (entre el 10-30% en los estudios más importantes) la cirugía de rescate es efectiva en un alto porcentaje de casos³. En consecuencia, la mayoría de los metaanálisis, no encuentran diferencias significativas en la tasa de supervivencia libre de enfermedad y global comparado con pacientes que tuvieron respuesta clínica completa y se sometieron a cirugía. Además se comunican altas tasas de preservación de esfínteres (mayor al 70%) dado que muchas de las cirugías de rescate son resecciones locales o resecciones anteriores con anastomosis coloanales.

Estos resultados son solo posibles cuando el recrescimiento o recidiva local es detectado tempranamente. Es por esta razón, que es mandatario un seguimiento estricto (mensual durante el primer año, trimestral durante el segundo y tercer año y cada 6 meses luego) sobre todo durante los primeros 3 años, que es cuando se presenta el 80% de las recaídas.

Rol de la Adyuvancia

Así como los métodos por imágenes pueden sobreestadificar y redundar en que algunos pacientes reciban innecesariamente neoadyuvancia, también pueden sub estadificar, sobretodo en relación a la detección de ganglios positivos y nódulos tumorales. En estos casos, aunque la cirugía haya sido satisfactoria en general, los índices de recurrencia local ameritan complementarla con quimioradioterapia postoperatoria (una excepción podría ser la presencia aislada de una adenopatía). De acuerdo a la ESMO¹⁹, la QRT postoperatoria podría utilizarse selectivamente en pacientes con características histopatológicas adversas inesperadas después de la cirugía (ej. margen circunferencial positivo, perforación en el área tumoral, resección mesorrectal incompleta, depósitos extranodales o depósitos nodales con propagación extracapsular cerca del margen de resección) o en otros casos con alto riesgo de recurrencia local si no se ha administrado RT preoperatoria.

En caso de que el paciente haya realizado Neoadyuvancia, el uso de tratamiento adyuvante es controversial³⁶. En una revisión sistemática efectuada por Bujko y col.⁶ no se encontró beneficio en ninguno de los 4 trabajos randomizados analizados. La falta de evidencia puede deberse a la diferencia de protocolos evaluados que van desde ninguna aplicación hasta 10 ciclos postoperatorios y a la falta de adherencia a cumplir con el tratamiento (50% de pacientes que no completan los 4 ciclos y un 25% que no reciben ninguno). Probablemente por esta razón, a pesar de esta falta de evidencia, las guías del National Cancer Comprehensive Network (NCCN)⁵ del 2020 recomiendan completar 6 meses de tratamiento.

Tampoco es claro si el estadio clínico inicial o el patológico luego de la cirugía deba utilizarse para determinar el riesgo/beneficio del tratamiento adyuvante. En general, la disminución del estadio T o N ha sido reconocido más como un factor pronóstico de resultados favorables que un biomarcador predictivo para el tratamiento adyuvante. La estadificación postoperatoria patológica (ypTNM) puede predecir un alto riesgo de recurrencia local y a distancia, pero esto no implica una certeza de beneficio del uso de quimioterapia adyuvante.

En una reciente revisión sistemática y meta-análisis de Bin Ma et al. con un total de 6 estudios basado en 18 bases de datos involucrando 2948 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado (LARC) con pCR (grupo con quimioterapia adyuvante= 1324 vs grupo sin quimioterapia adyuvante= 1624) se demostraron resultados estadísticamente significativos en cuanto a la sobrevida global ($p= 0,01$) a favor de la quimioterapia adyuvante. Dentro de este grupo de pacientes, los que tenían ganglios positivos podrían ser los más beneficiados por el tratamiento adyuvante que potencialmente erradicaría la enfermedad residual micrometastásica.

El estudio ADORE²³ evaluó el rol del oxaliplatino como terapia adyuvante en pacientes con cáncer de recto que recibieron quimioradioterapia neoadyuvante con 5-FU y cirugía radical. En el análisis por subgrupos para la Sobrevida libre de enfermedad, se encontró una respuesta favorable del trata-

miento adyuvante con FOLFOX vs 5-FU en pacientes con estadio yp III, ypN1b, ypN2, alto grado, mínima regresión tumoral y con ausencia de invasión linfocelular o perineural. La sobrevida libre de enfermedad a 6 años fue de 68% en la rama que recibió FOLFOX y de 57% en la de 5-FU monodroga; sin embargo, la Sobrevida global a 6 años, no demostró tanta diferencia, siendo de 78.1% en la rama de FOLFOX vs 76.4% en la rama de 5-FU.

En resumen, las directrices siguen siendo poco claras y las guías suelen variar. Las guías americanas actuales recomiendan el uso de rutina de quimioterapia adyuvante en estos pacientes. Las europeas son más selectivas. Es razonable considerar la adyuvancia en pacientes que han recibido neoadyuvancia cuando los tumores resultaron ser estadio yp III o II de alto riesgo. El nivel de evidencia científica en cuanto al beneficio de esta terapéutica es mucho menor en comparación con el cáncer de colon y es probablemente limitado a Sobrevida libre de enfermedad y no la Sobrevida global. Por lo tanto, la utilización de fluoropirimidina sola o combinada con oxaliplatino debe valorarse teniendo en cuenta el equilibrio de riesgo y toxicidad para un paciente y debe ser decidido conjuntamente por el individuo y el equipo tratante.

10, Bibliografía:

1. **AMIN MB, EDGE S, GREENE F, BYRD DR, BROOKLAND RK, WASHINGTON MK, GERSHENWALD JE, COMPTON CC, HESS KR, SULLIVAN DC**, y col.: AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017. pp. 252–254.
2. **BATTERSBY NJ, HOW P, MORAN B**, y col.: Prospective validation of a low rectal cancer magnetic resonance imaging staging system and development of a local recurrence risk stratification model: The mercury II study. *Ann Surg.* 2016;263(4):751-760. doi:10.1097/SLA.0000000000001193
3. **BEETS GL, FIGUEIREDO NF, BEETS-TAN RGH.** Management of Rectal Cancer Without Radical Resection. *Annu Rev Med.* 2017;68(1):169-182. doi:10.1146/annurev-med-062915-021419
4. **BEIDERWELLEN K, GERALDO L, RUHLMANN V**, y col.: Accuracy of [18F]FDG PET/MRI for the detection of liver metastases. *PLoS One.* 2015;10(9):1-3. doi:10.1371/journal.pone.0137285
5. **BENSON AB, VENOOK AP, AL-HAWARY MM**, y col.: Rectal cancer, version 2.2018 clinical practice guidelines in Oncology. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2018;16(7):874-901. doi:10.6004/jnccn.2018.0061
6. **BUJKO K, GLYNNE-JONES R, BUJKO M.** Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomised trials. *Ann Oncol.* 2010;21(9):1743-1750. doi:10.1093/annonc/mdq054
7. **CERCEK A, ROXBURGH CSD, STROMBOM P**, y col.: Adoption of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. *JAMA Oncol.* 2018;4(6).
8. **CHAN BPH, PATEL R, MBUAGBAW L, THABANE L, YAGHOOBI M.** EUS versus magnetic resonance imaging in staging rectal adenocarcinoma: a diagnostic test accuracy meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2019;90(2):196-203.e1. doi:10.1016/j.gie.2019.04.217
9. **CHEMORADIATION AP, QUAH H, CHOU JF**, y col.: Pathologic Stage Is Most Prognostic of Disease-free Survival in Locally Advanced Rectal Cancer Patients. 2008;(April):57-64. doi:10.1002/cncr.23516
10. **CHIAOJUNG JILIAN TSA, PRAJNAN DAS.** Impact of PET/TC Base Radiation Therapy Planning in Gastrointestinal Malignancies. *PET Clin* 6 (2011) 185-193.
11. **CHINESE SOCIETY OF MULTIDISCIPLINARY TEAM**, Branch of Surgeons, Chinese Medical Doctor Association, The Committee of Colorectal Cancer, China Anti-Cancer Association. Expert consensus on multidisciplinary therapy of colorectal cancer with lung metastases (2018 edition). *J Pract Oncol.* 2018;33(6):487-501. doi:10.13267/j.cnki.syzlzz.2018.06.001
12. **ERLANDSSON J, HOLM T, PETERSSON D**, y col.: Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):336-346. doi:10.1016/S1470-2045(17)30086-4
13. **FAN L, LEVY M, AGUILAR CE**, y col.: Lymph node retrieval from colorectal resection specimens for adenocarcinoma: is it worth the extra effort to find at least 12 nodes? *Colorectal Dis* 2011;13:1377-83
14. **FIGUEIREDO N, PANTELEIMONITIS S, POPESKOU S**, y col.: Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer has no influence in surgical approach or short-term clinical outcomes. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(4):484-489.
15. **FLEMING M, RAVULA S, TATISHCHEV SF, WANG HL.** Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(3):153–173. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2012.030
16. **GAERTNER WB, KWAAN MR, MADOFF RD, MELTON GB.** Rectal cancer: An evidence-based update for primary care providers. *World J Gastroenterol.* 2015;21(25):7659-7671. doi:10.3748/wjg.v21.i25.7659
17. **GARCIA-AGUILAR J, GLYNNE-JONES R, SCHRAG D.** Multimodal Rectal Cancer Treatment: In Some Cases, Less May Be More. *Am Soc Clin Oncol Educ B.* 2016; 36:92-102.
18. **GARCIA-AGUILAR PJ, RENFRO LA, CHOW OS**, y col.: Local Excision: Results of a Multicenter Phase 2. 2016;16(15):1537-1546. doi:10.1016/S1470-2045(15)00215-6.ORGAN
19. **GLYNNE-JONES R, WYRWICZ L, TIRET E**, y col.: Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(Supplement 4):iv22-iv40. doi:10.1093/annonc/mdx224
20. **HABR-GAMA A, SABBAGA J, GAMA-RODRIGUES J**, y col.: Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: Are we getting closer to anal cancer management? *Dis Colon Rectum.* 2013;56(10):1109-1117. doi:10.1097/DCR.0b013e3182a25c4e
21. **HABR-GAMA, A.**, y col.: Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following

- chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004; 240(4): p. 711-7; discussion 717-8.
22. **HABR-GAMA, A., SÃO JULIÃO, G. P., FERNANDEZ, L. M.,** y col.: Achieving a Complete Clinical Response After Neoadjuvant Chemoradiation That Does Not Require Surgical Resection: It May Take Longer Than You Think! *Diseases of the Colon and Rectum*, 2019, 62(7),
 23. **HONG YS, NAM BH, KIM K,** y col.: 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):1245-1253. doi:10.1016/S1470-2045(14)70377-8
 24. **HUBER FT, STEPAN R, ZIMMERMANN F, FINK U, MOLLS M, SIEWERT JR.** Locally advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1996;39(7):774-779. doi:10.1007/bf02054443
 25. **HUH JW, MIN JJ, LEE JH.** The predictive role of sequential of FDG in presponse of locally advanced rectal cáncer to neoadyuvance chemoradiotherapy in locally advanced rectal cáncer. *Am J Clin Oncol*. 2012;35: 340-344).
 26. **JUNG M, SHIN SJ, KOOM WS,** y col.: A randomized phase 2 study of neoadjuvant chemoradiaton therapy with 5-fluorouracil/leucovorin or irinotecan/S-1 in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(5):1015-1022. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.08.037
 27. **KALISZ KR, ENZERRA MD, PASPULATI RM.** MRI evaluation of the response of rectal cancer to neoadjuvant chemoradiation therapy. *Radiographics*. 2019;39(2):538-556. doi:10.1148/rg.2019180075
 28. **LANDRY JC, FENG Y, PRABHU RS,** y col. : Phase II Trial of Preoperative Radiation With Concurrent Capecitabine, Oxaliplatin, and Bevacizumab Followed by Surgery and Postoperative 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin (FOLFOX), and Bevacizumab in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: 5-Year Clinical Outcomes ECOG-ACRIN Cancer Research Group E3204. *Oncologist*. 2015;20(6):615-616.
 29. **LEFEVRE JH, MINEUR L, CACHANADO M,** y col. : Does A Longer Waiting Period after Neoadjuvant Radio-chemotherapy Improve the Oncological Prognosis of Rectal Cancer?: Three Years' Follow-Up Results of the Greccar-6 Randomized Multicenter Trial. *Ann Surg*. 2019;270(5).
 30. **LI J, BARBOSA LER.** Rectal carcinoma with synchronous liver metastases. *J Coloproctology*. 2019;39(4):365-372. doi:10.1016/j.jcol.2019.06.001
 31. **LI J, YUAN Y, YANG F,** y col.: Expert consensus on multidisciplinary therapy of colorectal cancer with lung metastases (2019 edition). *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):16. Published 2019 Feb 14. doi:10.1186/s13045-019-0702-0
 32. **LUO C, CEN S, DING G, WU W.** Mucinous colorectal adenocarcinoma: Clinical pathology and treatment options. *Cancer Commun*. 2019;39(1):1-13. doi:10.1186/s40880-019-0361-0
 33. **MURCIA D, FRUTOS E, LUJAN J,** y col.: The value of PET-TC FDG for assessing the response to neoadjuvant therfapy in locally RC. *Eur J Nuclear Med Mol Imaging* 2013;40(1):91-7.
 34. **NAN GE SZ, , ZHENDONG JIN2, SIYU SUN AY, WANG B,** y col.: Clinical use of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration: Guidelines and recommendations from Chinese Society of Digestive Endoscopy Prepared. *Endosc ultrasound*. 2017;7(1):135-136. doi:10.4103/eus.eus
 35. **NELSON H, PETRELLI N, CARLIN A,** y col.: Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:583-96
 36. **NIH CONSENSUS CONFERENCE.** Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264:1444–50.
 37. **OZCAN E, SOYDAL, ARAS M.,** Serum carcinoembryonic antigen measurent abdominal contrast enhanced computed tomography ando FDG with PET-CT in the detection of recurrence. *Nucl Med Commun*, 2012 Sep;33(9): 940-4).
 38. **PAIK JH, JUNG EJ, RYU CG, HWANG DY.** Detection of Polyps After Resection of Colorectal Cancer. *Ann Coloproctol*. 2015;31(5):182–186. doi:10.3393/ac.2015.31.5.182
 39. **PEREZ RO, HABR-GAMA A, GAMA RODRIGUEZ J,** y col.: Accuracy of PET- TC and clinical assessment in the detection of complete rectal tumor regression after neodjuvant chemoradiation: long term results of a prospective trial. *National Clinical Trial . Cancer* 2012; 118: 3501-3511).
 40. **PETERSEN RK, HESS S, ALAVI A, HØILUND-CARLSEN PF.** Clinical impact of FDG-PET/CT on colorectal cancer staging and treatment strategy. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;4(5):471–482. Published 2014 Aug 15.
 41. **PETRELLI F, SGROI G, SARTI E,** y col.: 2016. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer: a meta-analysis of published studies. *Ann. Surg*. 263:458–64
 42. **PETRELLI F, TREVISAN F, CABIDDU M,** y col.: Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer. *Ann Surg*. 2020;271(3):440-448.

43. **QUIRKE P, DIXON MF, DURDEY P, 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):996-999. doi:10.1016/S0140-6736(86)92612-7
44. **REGGE D,** y col.: Diagnostic accuracy of computed tomographic colonography for the detection of advanced neoplasia in individuals at increased risk of colorectal cancer. *JAMA* 2009;301:2453-61.
45. **RÖDEL C, FOKAS E, GANI C.** Complete response after chemoradiotherapy for rectal cancer: What is the reasonable approach? *Innov Surg Sci.* 2020;3(1):47-53. doi:10.1515/iss-2017-0041
46. **RÖDEL C, GRAEVEN U, FIETKAU R,** y col.: 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):979-989.
47. **RULLIER E, ROUANET P, TUECH JJ,** y col.: Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10093):469-479.
48. **SAMMOUR T, PRICE BA, KRAUSE KJ, CHANG GJ.** Nonoperative Management or 'Watch and Wait' for Rectal Cancer with Complete Clinical Response After Neoadjuvant Chemoradiotherapy: A Critical Appraisal. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(7):1904-1915. doi:10.1245/s10434-017-5841-3
49. **SAUER R, LIERSCH T, MERKEL S,** y col.: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012; 30:1926-33
50. **SCHRAG D.** Evolving role of neoadjuvant therapy in rectal cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2013;14(3):350-364.
51. **SOBRERO A, LONARDI S, ROSATI G,** y col.: FOLFOX or CAPOX in Stage II to III Colon Cancer : Ef fi cacy Results of the Italian Three or Six Colon Adjuvant Trial. 2020;36(15).
52. **STIJNS RCH, TROMP MSR, HUGEN N, DE WILT JHW.** Advances in organ preserving strategies in rectal cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(2):209-219. doi:10.1016/j.ejso.2017.11.024
53. **TOMIDA A, UEHARA K, HIRAMATSU K,** y col.: Neoadjuvant CAPOX and bevacizumab alone for locally advanced rectal cancer: long-term results from the N-SOG 03 trial. *Int J Clin Oncol.* 2019;24(4):403-410. doi:10.1007/s10147-018-1372-6
54. **UBEROI AS, BHUTANI MS.** Has the role of EUS in rectal cancer staging changed in the last decade?. *Endosc Ultrasound.* 2018;7(6):366-370. doi:10.4103/eus.eus_36_18
55. **VAN CUTSEM E, VERHEUL HMW, FLAMEN P,** y col.: Imaging in colorectal cancer: Progress and challenges for the clinicians. *Cancers (Basel).* 2016;8(9). doi:10.3390/cancers8090081
56. **VAN DE VELDE CJH, BOELENS PG, BORRAS JM,** y col.: EURECCA colorectal: Multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *Eur J Cancer.* 2014;50(1):1.e1-1.e34. doi:10.1016/j.ejca.2013.06.048
57. **WANG X, ZHENG B, LU X,** y col.: Preoperative short-course radiotherapy and long-course radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: Meta-analysis with trial sequential analysis of long-term survival data. *PLoS One.* 2018;13(7):1-14. doi:10.1371/journal.pone.0200142
58. **WASSERBERG N.** Interval to surgery after neoadjuvant treatment for colorectal cancer. *World J. Gastroenterol* 2014;20:4256-62