

Revisiones temáticas seleccionadas por el Grupo Andaluz de Coloproctología

"Watch & Wait" o esperar y ver en el cáncer de recto

Watch and wait in rectal tumor

S. Mera-Velasco

Hospital Regional Universitario de Málaga.

RESUMEN

El cáncer de recto supone un 30% de todos los tumores colorrectales y su incidencia aumenta con la edad. El tratamiento estandarizado para el cáncer de recto localmente avanzado es la quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intención curativa. Ésta no está exenta de morbi-mortalidad, lo que lleva a sopesar otras opciones más conservadoras.

La opción de no operar y realizar un seguimiento o "Watch & Wait" se basa en el diagnóstico de una respuesta clínica completa tras la neoadyuvancia, en la que no hay evidencia de tumor detectable en la reevaluación clínica, endoscópica y radiológica.

Revisamos los inicios de este procedimiento, las principales series publicadas y una aproximación de seguimiento según este esquema.

Palabras clave: *Watch & Wait*, cáncer de recto, respuesta clínica completa, respuesta patológica completa.

ABSTRACT

Rectal cancer accounts for 30% of all colorectal tumors and its incidence increases with age. The standardized treatment for locally advanced rectal cancer is neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery of curative intent. This is not exempt from morbidity and mortality, which leads to weighing other more conservative options.

The option of not operating and monitoring or "Watch & Wait" is based on the diagnosis of a complete clinical response after neoadjuvant, in which there is no evidence of tumor detectable in the clinical, endoscopic and radiological re-evaluation.

We review the beginnings of this procedure, the main series published and a follow-up approach according to this scheme.

Keywords: *Watch & Wait*, rectal cancer, complete clinical response, complete pathological response.

WATCH & WAIT

El cáncer de recto supone un 30% de todos los tumores colorrectales y su incidencia aumenta con la edad, alcanzando su pico a los 80 años. El tratamiento estandarizado para el cáncer de recto localmente avanzado (estadios II y III) es la quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intención curativa en un plazo que oscila entre los grupos y que depende también de la modalidad elegida¹.

CORRESPONDENCIA

Santiago Mera Velasco
Hospital Regional Universitario de Málaga
29010 Málaga
s.meravelasco@gmail.com

XREF

CITA ESTE TRABAJO

Mera Velasco S. "Watch & Wait" o esperar y ver en el cáncer de recto. *Cir Andal.* 2018;29(4):525-29.

La quimio-radioterapia preoperatoria se administra habitualmente en "ciclo largo" y se asocia la quimioterapia con la radioterapia, esto es, habitualmente capecitabina concomitante con 50,4 Gy en 5-5,5 semanas, administradas en tres fracciones: 45 Gy a la pelvis, con dos cargas adicionales de 450 cGy para el tumor primario y los ganglios regionales. Tras esta terapia debe esperarse de seis a veinte semanas antes de realizar la cirugía. Este periodo permite la regresión tumoral y en ocasiones la remisión clínica completa de la lesión, aumentando así las posibilidades de llevar a cabo una cirugía óptima con mayores tasas de conservación de esfínteres.

La radioterapia preoperatoria de "ciclo corto", esto es, 25 Gy en cinco días y cirugía a partir de la semana del fin de la terapia puede conseguir también tasas no despreciables de regresión tumoral y remisión completa, aunque el tratamiento de ciclo largo ha demostrado mayores tasas de involución tumoral en las piezas quirúrgicas.

La cirugía de intención curativa abarca desde la resección anterior (RA) hasta la amputación abdominoperineal de Miles (AAP) con exéresis total del mesorrecto (TME). La morbilidad de estas intervenciones es significativa, según las diferentes series situada entre un 6% y un 35%, incluyendo el sangrado, la sepsis y la dehiscencia anastomótica, y una mortalidad a los noventa días de aproximadamente el 4%². Estas cifras, como cabe esperar, se incrementan en pacientes cada vez más ancianos y con la reserva fisiológica disminuida³.

Las citadas intervenciones pueden realizarse por vía laparotómica (también denominado acceso convencional) o por técnicas mínimamente invasivas o laparoscópicas. El papel de estas técnicas mínimamente invasivas, tales como la laparoscopia y la robótica, aún está en entredicho como para establecer con rotundidad el descenso significativo de la morbilidad a largo plazo con su empleo⁴.

Además, la suma de irradiación en la pelvis seguida de cirugía puede conllevar un deterioro funcional a largo plazo tanto a nivel genitourinario como intestinal en aquellos pacientes en los que tiene lugar un procedimiento restaurativo⁵. Finalmente, hay que destacar que la preservación de esfínter es solo posible en aproximadamente la mitad de los pacientes con cáncer rectal bajo, presentando el resto de los pacientes un estoma definitivo, con frecuentes consecuencias psicológicas y una calidad de vida muchas veces deteriorada⁶.

La suma de estos condicionantes negativos lleva a pensar en tratamientos conservadores de órganos, que se consideran una opción atractiva siempre y cuando se puedan lograr resultados oncológicos equivalentes.

La primera opción sería la escisión transanal endoscópica (TEM, TEO o TAMIS, según tecnología empleada en función de la logística de cada centro). Dicha escisión transanal para el cáncer de recto tiene resultados comparables con la cirugía TME solo en un grupo selecto de pequeños tumores pT1 con condiciones favorables en su estadiaje (uT0/uT1, uN0), con altas tasas de recidiva local en aquellas lesiones que exceden estos parámetros. Combinando quimiorradioterapia con escisión local, no se ha podido reducir el nivel de recurrencia local a niveles aceptables, con la advertencia adicional de que el éxito de la cirugía de rescate puede verse comprometida⁷.

Un enfoque alternativo sería el concepto de no operar y realizar vigilancia, o lo que comúnmente se denomina "Watch & Wait" (WW). Esta estrategia se basa en el diagnóstico de una respuesta clínica

completa (RCC) tras la neoadyuvancia, en la que no hay evidencia de tumor detectable en la reevaluación clínica, endoscópica y radiológica.

Conceptualmente, se trataría de establecer el paralelismo entre la RCC y la respuesta patológica completa (RPC), que según los trabajos de Ryan⁸ podemos encontrar hasta en un 15% de las piezas de resección estudiadas tras neoadyuvancia de ciclo largo (Tabla 1).

Tabla 1. Grados de regresión tumoral.

Grado 0 (respuesta completa)	No hay células neoplásicas viables
Grado 1 (respuesta moderada)	Hay células neoplásicas aisladas o en pequeños grupos
Grado 2 (respuesta mínima)	Hay cáncer residual incluido dentro de la fibrosis
Grado 3 (respuesta pobre o ausencia de respuesta)	Cáncer residual extenso

La respuesta patológica completa, definida por la ausencia de tumor o de células tumorales en la pieza tras la cirugía o la respuesta patológica "casi" completa, que son aquellas piezas de resección donde sólo se identifican pequeños grupos de células tumorales, se produce entre el 10-40% de los pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante⁹.

Esta regresión tumoral, total o parcial, en respuesta al tratamiento neoadyuvante es un importante indicador pronóstico de los resultados a largo plazo. Se asocia con la reducción del volumen tumoral, mejora del estadiaje de la lesión principal en el recto, esterilización de los ganglios, etc. Pero, además, la regresión del estadio del tumor a nivel local puede evitar un estoma definitivo tras la escisión mesorrectal total o incluso puede evitar, en los casos de remisión completa, la necesidad de cirugía. Esta estrategia de "no cirugía" o también llamada "preservación de órgano", en el recto en este caso, es lo que se conoce como "esperar y ver" o "Watch & Wait".

Habr-Gama *et al.*^{10,15} fueron los primeros en publicar que en pacientes cuidadosamente seleccionados que muestran criterios definidos de RCC y escrupulosamente seguidos en un programa de WW, la supervivencia general y libre de enfermedad a cinco años fue superior al 90%, resultado éste superior al de pacientes que habían sufrido cirugía en los que se había demostrado una RPC.

El concepto de observar y esperar en el cáncer de recto resulta, por tanto, de la estimación que se hace tras la neoadyuvancia y la cirugía ulterior de que entre un 15% a un 25% de las piezas de recto no tienen tumor residual, y que plantea la hipótesis de si hubiera sido posible no operar a estos enfermos, y como objetivo más ambicioso, si es posible predecir en qué enfermos podríamos encontrar una RPC.

Para tomar la decisión de llevar a cabo esta tendencia conservadora, es importante observar la respuesta al tratamiento neoadyuvante, ya que tras completar la quimiorradioterapia preoperatoria, hasta el 50% de los pacientes experimentará una remisión clínica completa¹¹, que viene definida por la sustitución de la úlcera tumoral por una cicatriz o por mucosa normal en el examen clínico y endoscópico (Figura 1).

Con el objetivo de evaluar esta respuesta antes de llevar a cabo la cirugía, han aparecido numerosos sistemas donde se valora desde el

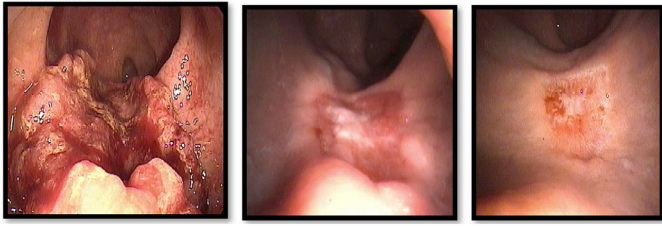


Figura 1

Caso en el que se aprecia la regresión tumoral, desde la lesión inicial (1a), a la lesión plana con pequeña ulceración y nódulos (1b) hasta terminar en una lesión plana, con telangiectasias y sin nódulos (1c).

volumen residual del tumor, el porcentaje de fibrosis o la presencia o ausencia de componente mucoso. Sin embargo, a falta de un sistema diagnóstico certero, algunos investigadores han abogado por una combinación de la exploración digital, la visualización de la lesión o cicatriz residual y métodos de imagen que valoren la posibilidad de la extensión locorregional¹² (Tabla 2).

Datos que apoyan la remisión completa son la ausencia de nodularidad, ulceración, estenosis o de una masa residual, junto con la presencia de una mucosa suave, sin irregularidades y con la presencia de telangiectasias o zonas blanquecinas.

Tras completar la neoadyuvancia se realiza una reevaluación tras un intervalo de tiempo que puede variar entre las ocho y las doce semanas. Si el paciente presenta una respuesta incompleta y por lo tanto aún existe tumor residual en la localización primaria, se debe proceder a realizar una cirugía TME y el seguimiento debe realizarse de acuerdo a las guías de NCCN, aunque la escisión local también puede considerarse en casos seleccionados.

Si existe una remisión clínica completa y decidimos llevar a cabo un WW debemos realizar un seguimiento estrecho del paciente con seguimientos trimestrales durante el primer año, con determinación de los marcadores tumorales y endoscopia y RMN cada seis meses. Durante el segundo año el seguimiento debe ser cada cuatro meses con marcadores tumorales y endoscopia en cada visita y una RMN cada seis meses. Finalmente, durante el tercer y siguientes años hasta el quinto, el seguimiento recomendado es cada seis meses, con determinación de marcadores tumorales, endoscopia y RMN en las visitas¹².

Precisamente uno de los desafíos en aquellos pacientes que presentan una remisión completa es qué tipo de seguimiento estrecho debe efectuarse para identificar posibles recidivas de la lesión. Algunos grupos proponen la monitorización trimestral con examen digital y endoscópico y con marcadores tumorales asociando la biopsia de cualquier nueva lesión de nueva aparición. La mayoría de los recrecimientos aparecerán en los primeros doce meses, periodo en el cual el paciente podría ser aún candidato a una cirugía de rescate con reconstrucción del tránsito incluso en aquellos tumores en los que exista afectación esfinteriana parcial.

Distintos autores¹³ han publicado las tasas de fracaso tras realizar un "Watch & Wait". Desde el 3% inicial reportado por Dr. Habr-Gama en su primer trabajo¹³ hasta el 50-60% publicado por otros autores, muy superior a las tasas publicadas por el grupo brasileño. Probablemente esto sea debido a que los pacientes incluidos en el primer estudio

Tabla 2. Criterios endoscópicos, clínicos y radiológicos para el diagnóstico de respuesta clínica completa, casi completa e incompleta tras terapia neoadyuvante.

	Respuesta completa	Respuesta casi completa	Respuesta incompleta
Endoscopia	<ul style="list-style-type: none"> • Cicatriz plana, blanca • Telangiectasia • Ausencia de ulceración • No nódulos 	<ul style="list-style-type: none"> • Mucosa irregular • Pequeños nódulos en la mucosa o mínimas rugosidades • Úlcera superficial • Leve y persistente eritema de la cicatriz 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor visible
Examen rectal digital	<ul style="list-style-type: none"> • Normal 	<ul style="list-style-type: none"> • Suave induración o mucosa con leves alteraciones 	<ul style="list-style-type: none"> • Nódulos tumorales palpables
RMN T2W	<ul style="list-style-type: none"> • Señal oscura en T2 no señal intermedia Y • No ganglios visibles 	<ul style="list-style-type: none"> • Señal oscura en T2 y en parte señal intermedia Y/O • Regresión parcial de los ganglios. 	<ul style="list-style-type: none"> • Más intermedio que una señal oscura en T2, no cicatriz en T2 • Y/O • No regresión de las adenopatías
RMN DW	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor no visible con señal B800-B1000 • Y/O • Señal baja o ausente en el mapeo • Señal lineal y uniforme en la pared sobre el tumor es OK 	<ul style="list-style-type: none"> • Regresión significativa de la señal en B800-B1000 • Y/O • Señal mínima o residual en ADC map 	<ul style="list-style-type: none"> • Regresión insignificante de la señal en B800-B1000 • Y/O • Obvia señal baja en ADC map

excluyeron los primeros doce meses de seguimiento, por lo que los re-crecimientos en el primer año quedaron excluidos del análisis del grupo observacional.

Estudios más recientes, señalan a cifras de recidiva locorregional en torno al 30% como las más aproximadas a la realidad¹⁴. Este recrecimiento puede ocurrir profundo a la mucosa y por este motivo puede ser difícil de detectar antes de que exista una mayor afectación del complejo esfinteriano.

Si los pacientes con respuesta clínica completa pueden beneficiarse del "Watch & Wait" y preservar su recto, es lógico que todos los esfuerzos vayan encaminados a mejorar la tasa de RCC (respuesta clínica completa) con la neoadyuvancia. Esto puede conseguirse mediante tres modalidades:

1. Aumentar la dosis de radioterapia preoperatoria, incluyendo las modalidades de contacto: esta tendencia tiene la ventaja de aumentar la cantidad de radioterapia local sobre la zona del tumor, disminuyendo los efectos adversos sobre los tejidos circundantes. Sin embargo, por este mismo motivo, aunque la respuesta local del tumor puede ser muy favorable, es posible que los ganglios permanezcan sin tratamiento y por tanto afectos.

2. Uso de regímenes de quimioterapia más activos, esto es, con una combinación de agentes, tratamientos de inducción quimioterápica o de consolidación, etc.: sabemos que un régimen de quimioterapia neoadyuvante sin radioterapia puede asociarse hasta un 25% de RPC (respuesta patológica completa) en estadios iniciales. Sin embargo, estos hallazgos han sido reportados por estudios aislados y no se han podido comprobar en trabajos prospectivos. Otras estrategias adicionales como la inducción (estudio EXPERT y EXPERT-C) muestran tasas más altas de RO en la cirugía aunque sin mayores porcentajes de RPC.
3. Aumento del intervalo desde la terapia neoadyuvante hasta la cirugía: aunque sabemos que un mayor intervalo entre la neoadyuvancia y la cirugía se asocia con mayores tasas de RPC, no está claro si este retraso en la cirugía favorece el pronóstico de los pacientes. Numerosos estudios que trabajan en estas líneas se encuentran en estos momentos en fase de inclusión de pacientes: El estudio RAPIDO que intenta dilucidar si la radioterapia a corto plazo con quimioterapia concomitante seguido de cirugía tiene los mismos efectos que la quimio-radioterapia habitual, el estudio PROSPECT que intenta demostrar la necesidad de radioterapia preoperatoria, etc.

Existen aún numerosas incógnitas por desvelar. Los resultados oncológicos a largo plazo del "Watch & Wait" requieren aún una validación formal, ya que, aunque parece que la cirugía en el re-crecimiento es factible, aún no sabemos si este retraso en el procedimiento quirúrgico podría jugar en contra de pacientes que hubieran sido susceptibles de cirugía radical del tumor con anastomosis coloanal. Del mismo modo, el método para predecir esta remisión completa es actualmente la RMN, que, aunque en manos de un radiólogo entrenado, es un buen método, probablemente no es perfecto¹⁵.

En este contexto de selección de pacientes, determinar el mejor seguimiento de cada uno de ellos, el papel de la biología molecular y los marcadores será importante para decidir en qué pacientes podremos aplicar un "Watch & Wait" y en cuáles no. Además, no debemos olvidar que el riesgo potencial de una mayor tasa de recurrencia sistémica con este "esperar y ver" debe ser analizado.

En estos momentos la decisión debe ser personalizada, y de acuerdo mutuo entre el cirujano y el paciente, y en el contexto de ensayos clínicos, dado que el "Watch & Wait" es un tratamiento no-estandarizado que puede suponer un riesgo potencial para la cura del paciente y asociar cirugías extendidas o radicales en el caso de un re-crecimiento de la lesión.

Por último, estas estrategias de "esperar y ver" se basan aún en estudios no aleatorizados y muchos de ellos prospectivos. No obstante, la evidencia que apoya el "Watch & Wait" está creciendo (**Tabla 3**) aunque la heterogeneidad de los trabajos no permite extraer aún conclusiones firmes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Medich D, Mc Ginty J, Parda D et al. Preoperative chemoradiotherapy and radical surgery for locally advanced distal rectal adenocarcinoma: pathologic findings and clinical implications. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1123-1128.
2. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage II or III rectal cancer on pathologic outcomes: the ACOSOG Z6051 randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 1346-1355.

Tabla 3. Resultados remisión clínica completa del cáncer de recto.

	Pacientes con W&W	Re-crecimiento	Rescate tras re-crecimiento	Metástasis a distancia	Supervivencia	Supervivencia libre de enfermedad
Habr-Gama 2014	90	(31%)	28 (93%)	13 (14%)	3 años 88%	3 años 78%
Araujo 2015	42	8 (19%)	4 (50%)	7 (17%)	5 años 72% vs 90%*	5 años 61% vs 83%*
Li 2015	30	2 (7%)	2 (100%)	1 (3,3%)	5 años 100% vs 96%*	5 años 90% vs 94%*
Renehan 2015	129	44 (34%)	37 (84%)	5 (4%)	3 años 88% vs 78%*	3 años 96% vs 87%*
Martens 2016	85	12 (14%)	12 (100%)	3 (3,5%)	85,8%	96%
Smith 2017	113	22 (19%)	20 (91%)	13 (10%)	73% vs 94%*	75% vs 90%*
Dattani 2018	692	21,6%	88%	8,2%	3 años 93,5%	
Van der Valk 2018	1.000	25%	86%	8%	5 años 85%	

[fn] * Pacientes con RPC tras ETM.

3. Manceau G, Karoui M, Werner A et al. Comparative outcomes of rectal cancer surgery between elderly and non-elderly patients: a systematic review. *Lancet Oncol* 2012; 13: e525-e536.
4. Shearer R, Gale M, Aly OE et al. Have early postoperative complications from laparoscopic rectal cancer surgery improved over the past 20 years? *Colorectal Dis* 2013; 15 (10): 1211-1226.
5. Lange MM, van de Velde CJ. Urinary and sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Nat Rev Urol* 2011; 8: 51-57.
6. Vonk Klaasen SM, de Vocht HM, den Ouden ME. Ostomy-related problems and their impact on quality of life of colorectal cancer ostomates: a systematic review. *Qual Life Res* 2016; 25: 125-133.
7. Borstlap WA, Coeymans TJ, Tanis PJ et al. Meta-analysis of oncological outcomes after local excision of pT1-2 rectal cancer requiring adjuvant chemoradiotherapy or completion surgery. *Br J Surg* 2016; 103: 105-1116.
8. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005; 47 (2): 141-146.
9. Agarwal A, Chang GJ, Hu CY et al. Quantified pathological response assessed as residual tumor burden is a predictor of recurrence free survival in patients with rectal cancer who undergo resection after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Cancer* 2013; 119: 4231-41.
10. Habr-Gama A, Gama Rodrigues J, Sao Juliao GP et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88: 822-8.
11. Smith JJ, Chow OS, Gollub MJ et al. Rectal Cancer Consortium. *BMC Cancer* 2015. Doi: 10.1186/s12885-015-1632-z.
12. Dalton RS, Velineni R, Osborne ME et al. A single center experience of chemoradiotherapy for rectal cancer: is there potential for non-operative Management? *Colorectal Dis* 2012; 14: 567-71.
13. Habr-Gama A, Oliva R, Nadalin W et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy. *Ann Surg* 2004; 240: 711-718.
14. Dattani M, Heald RJ, Goussous G et al. Oncological and survival outcomes in watch and wait patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. A systematic review and pooled analysis. *Ann Surg* 2018; doi 10.1097/SLA.
15. On J, Aly EH. Watch and wait in rectal cancer: summary of the current evidence. *Int J Colorectal Dis* 2018; 33: 1159-1168.