

Cáncer de recto. El manejo está cambiando

Dr. Manuel Muñoz Juárez

Introducción

Las neoplasias colorrectales constituyen una de las principales causas de fatalidad neoplásica a nivel mundial y aproximadamente un tercio de estos tumores se localizan en el recto. Las modalidades diagnósticas y terapéuticas empleadas en el manejo del cáncer rectal han evolucionado muy notoriamente a través de las últimas décadas. El presente escrito resume puntos destacados en relación con el cambiante manejo del cáncer rectal y su futura evolución.

Previo a la década de los ochenta, generalmente el cáncer rectal (CR) se trataba de manera exclusiva mediante resección quirúrgica y existían altas tasas de recurrencia local con elevadas complicaciones y mortalidad.

Estudios realizados en los años ochenta y noventa mostraron que la administración de quimiorradioterapia postoperatoria disminuía la falla local pélvica e incrementaba la sobrevida, motivo por el cual su uso se incorporó como rutinario en el tratamiento del CR en etapas II y III.^{1,2} Paralelamente se demostró que la proctectomía con escisión mesorrectal total (EMT) por sí sola producía altas tasas de control local y se enfatizó en la importancia de la técnica quirúrgica metódica en la reducción de fallas pélvicas; se cuestionó la necesidad de radioterapia.³

Un estudio aleatorio publicado en 2001 mostró que la radioterapia previa a EMT disminuía significativamente la recurrencia pélvica al comparar con pacientes no radiados⁴ y un análisis posterior mostró una recurrencia local mayor a 20% en CR con ganglios positivos al tratarse con EMT y sin radiación.⁵ Posteriormente se mostró que la quimiorradioterapia preoperatoria era mejor tolerada y proporcionaba mejor control local con incremento en la preservación del esfínter anal.⁶ Esta información originó un nuevo estándar en el manejo del CR en etapa II, III y algunos en etapa IV. Estudios más recientes han corroborado el beneficio de control local mediante la quimiorradioterapia.^{7,8} Actualmente, el uso de quimiorradioterapia y EMT resulta en tasas de falla pélvica menores a 10%. En los últimos cinco años han surgido avances importantes en el tratamiento médico y quirúrgico del cáncer rectal.

Actualmente, el patrón dominante de falla terapéutica en CR es sistémico y al existir quimioterapias nuevas [capecitabina (Xeloda), oxaliplatino (Eloxatin), bevacizumab (Avastin), cetuximab (Erbix), panitumumab (Vectibix)] y

más efectivas en el tratamiento de enfermedad metastásica, la incorporación de estos agentes en tratamiento neoadyuvante parece lógica. La mayoría de estos agentes combinados con radioterapia son seguros y producen mejores tasas de respuesta patológica.⁹ Un metaanálisis publicado en el 2010, que incluye 14 estudios (un total de 3,105 pacientes) de cáncer rectal tratado con terapia neoadyuvante y escisión mesorrectal total mostró una prevalencia de respuesta patológica total del 16% (rango de 8 a 24%). El análisis demostró que los pacientes con respuesta patológica total a cinco años tienen una tasa de recurrencia local menor que los pacientes sin respuesta patológica total. Las tasas libres de enfermedad y sobrevida a cinco años también son mejores al existir una respuesta patológica total.¹⁰ El año pasado un estudio de 725 pacientes con cáncer rectal avanzado (UT3-4, N+) mostró que con tratamiento neoadyuvante y EMT se logró un 18% de respuesta patológica completa, un 29% de respuesta patológica intermedia y 53% de respuesta pobre. Los primeros dos grupos de pacientes presentaron una mejor sobrevida que los pacientes con pobre respuesta al tratamiento y se demostró una correlación estratificada entre la respuesta patológica al tratamiento y el pronóstico a largo plazo.¹¹ Un estudio de pacientes con cáncer colorrectal etapa IV, encabezado por Cercek, mostró respuesta patológica de tumor primario del 100% en 36% de los pacientes y respuesta mayor a 80% en 29% de los pacientes. El 85% de los pacientes con cáncer rectal tuvo una respuesta patológica mayor a 90%.¹² Actualmente, las cifras de control local en cáncer rectal son muy buenas y la mayor parte de los pacientes sucumben debido a enfermedad metastásica distante originada en micrometástasis que se diseminó un par de años antes de ser clínicamente evidente. Como se ha mencionado antes, el esquema actual de tratamiento para cáncer rectal avanzado involucra inicialmente tratamiento neoadyuvante (quimioterapia con 5FU y radioterapia) por 5.5 semanas, seguido de un intervalo de espera (6 a 12 semanas) previo a cirugía con escisión mesorrectal total, seguido de un lapso de recuperación postoperatoria (aproximadamente 6 semanas) antes de iniciar quimioterapia adyuvante moderna. Es decir, existe un retraso de cinco a siete meses en la administración de quimioterapia moderna, que es, paradójicamente, el tratamiento más efectivo en el combate de metástasis a

*Cirujano General y Cirujano Colorrectal PHE ABC Medical Center, I.A.P.
Miembro Fundador Sociedad Quirúrgica, S.C.

nivel sistémico. En un estudio piloto (MSKCC 07-21) de 32 pacientes con seguimiento promedio a 44 meses, se utilizó un esquema distinto, tratando de individualizar el tratamiento. El régimen se inició con la administración de quimioterapia moderna (FOLFOX y BEV) con la subsecuente evaluación de la respuesta y administración selectiva de radioterapia con 5FU en pacientes sin respuesta, esto previo a realizar proctectomía con EMT, y se encontró que en los 30 pacientes que completaron la fase inicial de quimioterapia ninguno requirió radioterapia. Se documentó una respuesta patológica completa en 27% y una respuesta mayor de 80% en el 63% de los pacientes. Actualmente, la alianza para ensayos clínicos en oncología está enlistando pacientes para un estudio aleatorio prospectivo y comparativo entre el esquema de tratamiento actual y un esquema similar al del estudio previamente mencionado. El estudio multicéntrico PROSPECT (*Preoperative Radiation Or Selective Preoperative radiation and Evaluation before Chemotherapy and TME*) compara la administración neoadyuvante de FOLFOX (Oxaliplatino, Leucovorin y 5-FU) con uso selectivo de quimiorradiación (5-Fluorouracil y radiación pélvica) contra el estándar actual de quimiorradiación preoperatoria (5-Fluorouracil y radiación pélvica) en pacientes con cáncer rectal (etapa IIA, IIIA y IIIB), previo a la realización de proctectomía con EMT.

Pocas técnicas quirúrgicas han sido evaluadas con el rigor aplicado al tratamiento quirúrgico del cáncer rectal. Una técnica quirúrgica metódica con escisión mesorrectal total (sitio específico) realizada por manos expertas constituye el fundamento más importante en el tratamiento del CR. Aunque la cirugía laparoscópica o técnica de invasión mínima (TIM) fue rápidamente adoptada para tratar entidades colorrectales benignas, el uso de dicha técnica para tratar neoplasias generaba una gran incertidumbre oncológica.¹³ Eventualmente, cuatro estudios compararon de manera metódica la técnica abierta contra la técnica de invasión mínima en el tratamiento del cáncer de colon y se demostraron resultados oncológicos (a corto y largo plazo) equivalentes entre ambas técnicas. También se mostró que ambas técnicas tenían perfiles de morbilidad y mortalidad similares. Los estudios COST (del inglés, *Clinical Outcomes of Surgical Therapies*), CLASICC (*Conventional versus Laparoscopic-Assisted Surgery in Colorectal Cancer*), COLOR (*Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection*) y otros¹⁴⁻²⁰ han demostrado contundentemente que la TIM aplicada al tratamiento del cáncer de colon es segura, con beneficio oncológico equiparable a la cirugía abierta, y adicionalmente tiene ciertas ventajas. La técnica de invasión mínima reduce la pérdida sanguínea, ileo postoperatorio, dolor, requerimiento analgésico y la estancia hospitalaria del paciente. Sin embargo, la TIM incrementa el tiempo quirúrgico y costo de las operaciones. El estudio CLASICC fue el único, en el pasado, que evaluó la TIM en tratamiento de cáncer rectal; actualmente, varios estudios prospectivos aleatorios multicéntricos (ACOSOG Z6051, COLOR II y JCOG 0404) están en proceso y definirán el papel de la TIM en el tratamiento del CR.²¹ Aunque el beneficio de la TIM en el tratamiento del

cáncer rectal no está plenamente establecido (ausencia de evidencia nivel 1), múltiples estudios han mostrado resultados promisorios con cirugía laparoscópica²²⁻²⁸ y laparoscopia robótica.²⁹⁻³³

Conclusiones

El tratamiento considerado estándar en cáncer rectal de hace tan sólo algunos años actualmente resulta obsoleto y, gracias al continuo avance científico, el tratamiento actual seguramente será anticuado en poco tiempo.

Referencias

1. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. *N Engl J Med* 1985; 312: 1465-1472. [No author listed]
2. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-715.
3. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery -The clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69: 613-616.
4. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646.
5. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al: 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: 693-701.
6. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740.
7. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-1123.
8. Gerard 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.
9. Czito BG, Willett CG, Bendell JC. Combined-modality therapy for rectal cancer: Future prospects. *Clin Colorectal Cancer* 2007; 6: 625-633.
10. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, 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: 835-844.
11. Park IJ, You YN, Agarwal A, et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1770-1776.
12. Cercek A, Weiser MR, Goodman KA, et al. Complete pathologic response in the primary of rectal or colon cancer treated with FOLFOX without radiation. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15s.
13. Berends FJ, Kazemier G, Bonjer HJ, et al. Subcutaneous metastases after laparoscopic colectomy. *Lancet* 1994; 344: 58.
14. Nelson H, Sargent DJ, Wieand HS, et al. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050-2114.
15. Braga M, Vignali A, Gianotti L, et al. Laparoscopic versus open colorectal surgery: a randomized trial on short-term outcome. *Ann Surg* 2002; 236: 759-767.
16. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1718-1726.
17. Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of

- non-metastatic colon cancer: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2224-2229.
18. Liang JT, Huang KC, Lai HS, et al. Oncologic results of laparoscopic versus conventional open surgery for stage II or III left-sided colon cancers: a randomized controlled trial. *Annals of Surgical Oncology* 2007; 14: 109-117.
 19. Milsom JW, Böhm B, Hammerhofer KA, et al. A prospective, randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. *Journal of the American College of Surgeons* 1998; 187: 46-57.
 20. Heikkinen T, Msika S, Desvignes G, et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomized trial. *Lancet Oncology* 2005; 6: 477-484.
 21. Nandakumar G, Fleshman JW. Laparoscopy for rectal cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America* 2010; 19: 793-802.
 22. KL Leung, Kwok Y, Lam W, et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 1187-1192.
 23. Leung KL, Lee JFY, et al. Long-term morbidity and oncologic outcomes of laparoscopic-assisted anterior resection for upper rectal cancer: ten-year results of a prospective, randomized trial. *Diseases of the Colon and Rectum* 2009; 52: 558-566.
 24. Leung KL, Lee JFY, et al. Laparoscopic-assisted versus open abdominoperineal resection for low rectal cancer: a prospective randomized trial. *Annals of Surgical Oncology*; 15: 2418-2425.
 25. Laurent C, Leblanc F, Wütrich P, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: longterm oncologic results. *Ann Surg* 2009; 250: 54-61.
 26. Bretagnol F, Lelong B, Laurent C, et al. The oncological safety of laparoscopic total mesorectal excision with sphincter preservation for rectal carcinoma. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* 2005; 19: 892-896.
 27. Araujo SE, et al. Conventional approach x laparoscopic abdominoperineal resection for rectal cancer treatment after neoadjuvant chemoradiation: results of a prospective randomized trial. *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo* 2003; 58: 133-140.
 28. Aziz O, Constantinides V, Tekkis PP, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Annals of Surgical Oncology* 2006; 13: 413-424.
 29. Baek JH, McKenzie S, García-Aguilar J, Pigazzi A. Oncologic outcomes of robotic-assisted total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Ann Surg* 2010; 251: 882-886.
 30. Baek JH, Pastor C, Pigazzi A. Robotic and laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a case matched study. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* 2011; 25: 521-525.
 31. Baik SH, Kwon HY, Kim JS, et al. Robotic versus laparoscopic low anterior resection of rectal cancer: short-term outcome of a prospective comparative study. *Annals of Surgical Oncology* 2009; 16: 1480-1487.
 32. Bianchi PP, Ceriani V, Locatelli A, et al. Robotic versus laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a comparative analysis of oncological safety and short-term outcomes. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* 2010; 24: 2888-2894.
 33. JS Park, GS Choi, KH Lim. "Robotic-assisted versus laparoscopic surgery for low rectal cancer: case-matched analysis of short-term outcomes", *Ann Surg Oncol*. 2010 Dec; 17(12): 3195-202.