

Opciones Terapéuticas en el Cáncer de Recto Inferior. Actualización

Juan Carlos Albertengo

Ex Jefe del Departamento Quirúrgico. Hospital Nacional Alejandro Posadas.

RESUMEN

Motiva esta presentación el hecho que desde el Relato "Opciones terapéuticas del Cáncer de Recto Inferior" en el año 2008 han pasado 10 años y por supuesto aparecieron algunos progresos y cambios. Se conoce gran heterogeneidad genética debido que puede desarrollarse por diferentes vías. Nuevos fármacos han aparecido para lograr terapia eficiente. La clasificación clínica TNM fue actualizada en el año 2018. Los métodos de diagnóstico siguen teniendo vigencia. La resección local endoanal se presenta como una conducta factible con resultados favorables debido al progreso instrumental. Combinado con R/T y Q mostró excelentes resultados ("Watch and Wait"). La escisión total de mesorecto sigue ocupando un lugar importante. En la amputación abdomino perineal debemos incluir la resección de ambos músculos elevadores del ano. La cirugía laparoscópica ocupa cada vez más lugar siendo tan segura como la convencional. Se adjuntan los algoritmos terapéuticos. Continuarán las investigaciones para mejorar los resultados.

Palabras clave: Cáncer de recto; Tratamiento

ABSTRACT

The aim of this presentation is to update the one written in 2008 "Low rectal cancer therapeutic options" since some progress and changes have appeared after ten years. Great genetic heterogeneity is known because it can develop in different pathways. New drugs have appeared to achieve efficient therapy. The TNM clinical classification was updated in 2018. The diagnosis methods are still in effect. Endoanal local resection is presented as feasible behavior with favorable results due to instrumental progress. Combined with R/T and Ch showed excellent results (Watch and Wait). The total mesorectal continues to occupy an important place. The resection of both elevator muscles of anus must be included in the abdominoperineal amputation. Laparoscopic surgery is increasingly in place, being as safe as the conventional. Therapeutic algorithms are attached. Research will continue to improve results

Key words: Low Rectal Cancer; Treatment

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del cáncer de recto inferior ha evolucionado desde la cirugía al tratamiento multidisciplinario. Como es de esperar algunos cambios y progresos han aparecido desde el Relato del 33° Congreso Argentino de Coloproctología del año 2008. Por este motivo el Presidente y la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Coloproctología ha solicitado su actualización.

En Argentina se presentan 13.500 casos nuevos por año: 7.000 hombres (51,85%) y 6.500 mujeres (48,15%). Tercero en incidencia después del cáncer de mama y del cáncer de próstata. Segundo en mortalidad después del cáncer de pulmón con más de 7000 fallecimientos en el año.

El cáncer colorectal se produce en más de 90% de los casos en mayores de 50 años. El 75% son esporádicos y se desarrollan en personas sanas sin antecedentes personales o hereditarios.¹

En Estados Unidos hay 97.220 nuevos casos de cáncer de colon y 43.030 de recto. Se espera que causen 50.630 muertes durante 2018. La tasa de mortalidad ha ido disminuyendo. Se debe probablemente al hecho de que ac-

tualmente los pólipos se descubren con más frecuencia y se extirpan antes de que sea un cáncer. Como resultado existen más de 1.000.000 de sobrevivientes de cáncer colorectal en Estados Unidos.²

El 75% de los cánceres colorectales son esporádicos, el resto se relacionan con historia familiar y/o enfermedad inflamatoria. De los familiares el 5% tienen un patrón hereditario bien definido.

Los factores de riesgo son:

- Historia familiar.
- Desarrollo de pólipos.
- Enfermedades inflamatorias intestinales.
- Obesidad.
- Abuso de tabaco, alcohol.
- Stress.

El cáncer colorectal presenta una gran heterogeneidad genética debida a que puede desarrollarse por diferentes vías (supresora, mutadora y la metilación). La vía por la cual se produce el cáncer colorectal dependerá del gen alterado inicialmente. Surge a través de una serie de cambios histopatológicos como resultado de mutaciones genéticas específicas en algunos oncogenes, genes supresores de tumores. Aproximadamente presentan el 85% inestabilidad cromosómica o mutaciones, mientras que el 5% restante presenta inestabilidad microsatelital. Tumores con elevada estabilidad microsatelital poseen pocas mutaciones en los

Juan Carlos Albertengo

jalber@intramed.net.ar

Recibido: 27 de Julio de 2019. **Aceptado:** 14 de Agosto de 2019. **Publicado:** 13 de Septiembre de 2019.

genes APC, RAS Y P53.^{3,4} Hay más componentes hereditarios en colon que en recto (síndrome de Lynch y Poliposis Familiar).

La implementación de un mejor diagnóstico genético para detección temprana de familias con alto riesgo favorece el desarrollo de nuevos fármacos antineoplásicos con el objeto de lograr una terapia más eficiente.⁵

INFORME DE LA AJCC Y DE LA UICC DEL AÑO 2018

La American Joint Commission of Cancer (AJCC) y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) publicaron en agosto del año 2018 la 8ª Edición de la clasificación Clínica TNM para el cáncer de colon y recto. Esta edición presenta algunos cambios y agregados motivo por el cual es relatado en esta actualización.⁶

T: Tumor primario.

- T_x* Tumor primario no puede ser evaluado.
- T₀* No hay evidencia de tumor primario.
- T_{is}* Carcinoma in situ. Invasión lámina propia.
- T₁* Tumor invade submucosa.
- T₂* Tumor invade muscular propia.
- T₃* Tumor invade subserosa o tejido perirectal.
- T₄* Tumor que invade órganos y estructuras o perfora peritoneo visceral.
- T_{4a}* Tumor que perfora peritoneo visceral.
- T_{4b}* Tumor que invade órganos o estructuras.

N: Ganglios linfáticos regionales.

- N_x* Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados.
- N₀* Ganglios linfáticos sin metástasis.
- N₁* Metástasis en 1 a 3 ganglios regionales.
- N_{1a}* Metástasis en 1 ganglio regional.
- N_{1b}* Metástasis en 2 ó 3 ganglios regionales.
- N_{1c}* Depósitos de tumor satélites en la subserosa, tejido pericólico o perirectal. Sin peritoneo, tejidos blandos sin ganglios metastásicos.
- N₂* Metástasis en 4 o más ganglios regionales.
- N_{2a}* Metástasis en 4 a 6 ganglios regionales.
- N_{2b}* Metástasis en 7 ó más ganglios regionales.

M: Metástasis a distancia.

- M₀* No hay metástasis.
- M₁* Hay metástasis.
- M_{1a}* Metástasis confirmadas en órgano (hígado, pulmón, ovario) no ganglios, regionales. Sin metástasis peritoneales.
- M_{1b}* Metástasis en 2 ó más sitios u órganos sin metástasis peritoneales.
- M_{1c}* Metástasis en la superficie peritoneal solamente.

La subclasificación de cáncer rectal T3 muestra la profundidad de invasión a través de la muscular propia medida en mm. Se usa en Resonancia Magnética.

- T_{3a}* Invade menos de 5 mm.
- T_{3b}* Invade entre 1 y 5 mm.
- T_{3c}* Invade entre 6 y 15 mm.
- T_{3d}* Invade más de 15 mm.

Además, debemos usar la clasificación de Kudo/Kikuchi que marca el grado de invasión de la submucosa:

- sm1 cuando invade el tercio superior de la misma,
- sm2 tercio medio,
- sm3 tercio inferior.

El riesgo de invasión ganglionar aumenta con la profundidad: sm1, 3%; sm2, 8%; sm3, 25%.⁷

El agregado de una “u” delante se utiliza para la estadiación clínica preoperatoria con ecografía endorectal (ERUS). Con el agregado de una “p” delante de TNM esta clasificación se transforma en histopatológica. Una “y” precediendo a TNM significa una pieza quirúrgica tratada con neoadyuvancia. Con una “v” delante se trata de una pieza de recidiva local.

Para diagnosticar y estadificar una lesión rectal haremos el examen físico donde incluimos el tacto rectal que nos ofrece datos sobre movilidad, distancia y tamaño. Lo mismo sigue teniendo vigencia la rectosigmoidoscopia y videofibrocolonoscopia.⁸

Los métodos auxiliares de diagnóstico como la ultrasonografía endorectal (ERUS), la tomografía (TAC), la resonancia magnética nuclear (RMN) conservan su vigencia compitiendo entre ellos. Por supuesto con instrumental más moderno como es la ecoendoscopia 3D, TAC multisllice, y la RMN de alta resolución. El PET/TAC ocupa su lugar para evaluar metástasis, recidiva y en algunas oportunidades estadiación preoperatoria.

La ecografía diferencia con precisión entre tumores T1 y T2. Sin embargo, en los T3 no permite ver la distancia del tumor a la fascia mesorectal ni identifica ganglios mesorectales porque el campo visual está limitado por el transductor.

El objetivo principal de la RMN es definir si la escisión total del mesorecto es posible o si el tumor está avanzado y el paciente debería recibir tratamiento neoadyuvante.^{9,10}

TRATAMIENTO

Hablaremos primero de la resección local endoanal. Se utiliza la técnica de Parks con limitaciones debido a un reducido campo quirúrgico y una mala visualización de la mucosa rectal. Método de difícil manejo y con una recurrencia habitual de alrededor de 19%.

En 1985, Buess desarrolló la microcirugía transanal endorectal (TEM, Transanal Endorectal Microsurgery) para

lesiones del recto medio y alto. El TEM proporciona una mejor visión tridimensional con alcance mayor del campo operatorio, mantiene la distensión rectal con la insuflación del CO₂, consigue una resección de mayor calidad y un mejor cierre del defecto quirúrgico, estando limitado por la altura del pólipo y extensión de la lesión, así como por el tiempo de instalación de la plataforma y el elevado costo de materiales.^{11,12}

Las indicaciones se amplían debido a las mejoras instrumentales. Se aplica para lesiones benignas no resecables por videofibrocolonoscopia, estadios tempranos de tumores rectales malignos T1 N0 M0 con factores pronósticos favorables, como tratamiento paliativo en estadios tumorales avanzados y en pacientes que rechazan la cirugía radical, el ostoma o con alto riesgo quirúrgico y/o anestésico. En los T2 el tratamiento con TEM es controvertido habiendo encontrado buenos resultados con los que recibieron RT preoperatoria.^{13,14}

En cuanto a los resultados con TEM no hay complicaciones excesivas o sexuales; incontinencia anal es mínima; la recurrencia es escasa; menos bordes de resección positivos; exéresis sin fragmentos y la morbilidad y supervivencia similar a la resección convencional.

Recidiva, según la literatura es de 5 a 7.5% en lesiones no fragmentadas y márgenes negativos. En caso de recurrencia se hace cirugía de rescate con AR o APR.

No se ha extendido su uso entre los cirujanos colorectales por la curva de aprendizaje, por dificultades técnicas y alto costo.

En tecnología avanzada se usan instrumentos para varias aplicaciones como los NOTES o el uso de un puerto laparoscópico por vía transanal como es el TAMIS. Así nació la técnica "Transanal Minimally Invasive Surgery" (TAMIS) desarrollada en 2009. Es un híbrido entre TEM y la técnica de puerto único TAMIS. Facilita el acceso al recto medio y alto permitiendo reseccionar pared rectal completa y mesorecto posibilitando completar el muestreo de ganglios linfáticos. Usa los conceptos de la cirugía laparoscópica. Las indicaciones para TAMIS son similares a las de TEM.¹⁴

Desde hace varios años comenzó el tratamiento del cáncer de recto inferior con Radioterapia y Quimioterapia seguido por control con observación estricta evaluando la desaparición de la lesión tumoral clínica y anatomopatológica. Numerosos trabajos muestran estos resultados. Cuando la lesión recidiva se hace cirugía de rescate por vía endoanal o cirugía radical (resección anterior, AR; o amputación abdominoperineal, APR).

Angelita Habr Gama demostró sus buenos resultados. Comparó "Watch and Wait" con operación de rescate demostrando en 90 pacientes sobre un total de 183; 49% de respuesta clínica completa (cCR); en 28 pacientes hubo

recidiva (31%). A 26 pacientes se hizo operación de rescate con una sobrevida total a los 5 años sin enfermedad de 69% y 94% en el grupo después de la cirugía de rescate.^{15,16}

La conducta "Watch and Wait" fue primeramente propuesta por Angelita Habr Gama en Brasil en 2009. Los pacientes con cCR fueron seguidos con examen físico, endoscópico e imágenes. La cirugía de rescate se hizo en 90% de recidivas con 94% de control local y 78% de preservación de órgano.^{17,18}

El estudio holandés y alemán mostró también el beneficio de la CRT más cirugía. Supervivencia entre 63% y 77.4%. Estos resultados hicieron que en la actualidad rotemos a tratamientos sin cirugía.¹⁹

Múltiples trabajos han demostrado la ausencia de células malignas en las piezas operatorias después de CRT, llamado respuesta patológica completa "pCR" entre 18% y 28% de los casos tratados. Estos pacientes evolucionan en forma equivalente desde el punto de vista oncológico con reducción de mortalidad y morbilidad.

No hay ningún factor que pueda predecir que pacientes responderán a CRT basado en estudios preoperatorios. Todavía no está aceptado como tratamiento standard. Más estudios se necesitarán para validar la conducta. Técnicas moleculares permitirán identificar pacientes de alto riesgo y crear genéticamente grupos selectos de pacientes para "Watch and Wait". Con las técnicas de preservación del órgano se comprobaron buenos resultados funcionales. Los no operados tuvieron mejor función que los operados.²⁰

Usando estudios secuenciales con PET/CC se puede demostrar y dar información de alta probabilidad de desarrollar regresión tumoral completa después de CRT.

La microcirugía transanal puede ofrecer una buena alternativa como tratamiento para pacientes que tienen tumores residuales después de la quimioterapia.

La cirugía transanal seguido con "Watch and Wait" está contraindicada en lesiones T3.²¹

La escisión total del mesorecto sigue ocupando un lugar importante en el tratamiento del cáncer de recto. Lo mismo sucede con las cirugías por vía abdominoperineal respetando sus indicaciones. En la amputación abdominoperineal el tiempo perineal debe completar la resección de los músculos elevadores del ano o sea pasando a suficiente distancia del aparato esfinteriano. En caso de propagación del cáncer de recto corresponde hacer la resección del recto y luego las metástasis.^{22,23,24}

En 2005, el estudio CLASSIC demostró 12% de MRc positivo para el abordaje laparoscópico en comparación con 6% para cirugía abierta. El COLOR publicado en 2013 mostró MRc positivo en 9% en laparoscopia mientras que en cirugía abierta 22%. La visualización y acceso a la pelvis menor permiten mejores resultados.²⁵

TABLA 1: ALGORITMO TERAPÉUTICO

Grupo de riesgo	Estadio TNM	Opciones posibles
Muy Temprano	cT1 sm1 No (ERUS y MRI)	Resección Local (TEM) si es pT1 y no características adversas, TEM suficiente (sm>2, G3, VI, LI) requiere Resección radical (TME Standard)
Temprano	cT1-cT2-cT3 a/b si medio o alto No	Cirugía (TME) sólo standard si tiene signos histopatológicos pobres (CRM +, extranodal) N2 Considerar postop. CRT
Intermedio	cT3a/b localización muy baja, elevadores limpios, MRF limpios o cT3a/b en Medio recto, cN1-N2 (no Extranodal) nEMVI	Cirugía (TME) sólo es standard si se hace una resección de meso recto segura. Recidiva local menor a 0.5%. Si no SCPRT preop. seguido de TME
Malo	cT3c/d o muy baja localización con elevadores amenazados MRF limpio cT3c/d recto medio, cN1 EMM+ limitado cT4aN0	SCPRT preoperatorio (5*5cGy) o CRT seguido de TME
Avanzado	CT3 con algún MRF compromiso cT4a/b, nódulo lateral +	CRT preoperatorio seguido de cirugía TME y cirugía más extendida si es necesario SCPRT más Folfox y más tarde cirugía

Otros factores, aparte de los estadios T y N, son relevantes. Tales como EMM (compromiso extramural), MRF (fascia mesorectal), EMVI (distancia entre el ano y el esfínter), medidas del mesorecto y las características del paciente. Las preferencias del paciente son también importantes.
 cCr respuesta clínica completa, CRM margen circunferencial de resección, CRT quimioradioterapia, CT tomografía computarizada, EMM invasión vascular extramural, ERUS ecografía endorectal, FOLFOX Leucovorinafluoruracilo, Oxalplatino, MRF mesorectal fascia, MRI resonancia magnética, SCPRT curso breve de preoperatoria radioterapia, TEM microcirugía transanal endoscópica, TME escisión total de mesorecto, TNM tumor, nódulo, metástasis.²⁷

Hasta el momento ningún estudio ha analizado cuál es la influencia de la altura del tumor en los resultados de la cirugía laparoscópica. Los pacientes con tumores de recto medio e inferior sometidos a TME poseen similares resultados en términos de morbilidad quirúrgica. El tratamiento del cáncer de recto por laparoscopia es controvertido por su complejidad técnica. Estudios prospectivos y aleatorizados han demostrado claras ventajas para el paciente con resultados oncológicos equiparables a cirugía abierta. En la curva de aprendizaje puede existir un aumento de complicaciones y peor pronóstico. La cirugía laparoscópica es tan segura como la convencional.²⁶

RECOMENDACIONES

Conforme las Guías de ESMO para el tratamiento del cáncer inferior, de acuerdo a la clasificación TNM y sin metástasis, se sintetizan las recomendaciones en la tabla 1.

CONCLUSIONES

El tratamiento de cáncer de recto inferior, sin ninguna duda, es multidisciplinario. El objetivo sigue siendo lograr conservar el órgano sin sacrificar los logros oncológicos. Evidentemente seguirá la investigación para obtener estos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

- Programa Nacional de Prevención y Detección Temprana del Cáncer Colorectal (PNCCR) Instituto Nacional del Cáncer (INC), 2015.
- Last Medical Review. Cancer - American Cancer Society - February 21 (2018).
- Juárez Clara, Vázquez J, Rosales MA, Reynoso L. Cáncer Colorectal: Alteraciones Genéticas y Moleculares. Gaceta Médica de México. 2014; 150; 154-64.
- Archivos de Medicina. Julio/diciembre 2013; Vol. 3 N° 2.
- Morales Cristina, Peinado Miguel. Inestabilidad de microsátelites. American Cancer Society; Febrero 21 2016; Vol. 1 N° 1.
- Weinsberg, Elliot. Pathologic TNM staging of colorectal carcinoma (AJCC) 8th edition. Agosto 2018.
- Albertengo, Juan Carlos. Relato Oficial del 33° Congreso Argentino de Coloproctología. Opciones terapéuticas en el cáncer de recto inferior. Rev Argent Coloproct. Septiembre 2008; 19: 131-184.
- Ídem 6.
- Vaccaro C, Peralta N, Varela E, et al. Cáncer Colorectal. 2ª Edición Hospital Italiano de Buenos Aires 2013: 464.
- García Cabezas Sonia, Rodríguez Liñán M, et al. Response to treatment on interval to surgery after preoperative shot course radiotherapy in rectal cancer. Cir. Esp. Octubre 2016; 94 (8): 460-6.
- Moraes RS, Malafoia O, Teler J, et al. Transanal endoscopic microsurgery in the treatment of rectal tumors; a prospective study in 50 patients. Arch. Gastroenter Oct-Dec 2008; 45(4): 268-74.
- Meddleton PF, Sutherland LM, Madden GJ. Transanal endoscopic microsurgery: A systematic review; Dis Colon Rectum 2005; 48: 270-284.
- Melgren A, Suivongs DA, et al. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer. Mayo Clinic Foundation. Dis Colon Rectum; 1999; 43: 1064-1071.
- Moore JS; Cataldo PA, et al. Transanal endoscopic microsurgery is more effective than traditional transanal excision for resection of rectal mass. Di Colon Rectum 2008; 51: 1026-1030.
- Pozo M, Fong S. Watch and wait approach to rectal cancer: a review. World Journal of Gastrointestinal Surgery. Nov 17 2015; 7 (11): 306-312.
- Habr Gama A, et al. Local Recurrence after complete clinical response and Watch and Wait. Int J Radiant Oncol Biol Phys. Mar 2014; 88 (4): 822-8.
- Rey RO, et al. Optimal timing for assessment of tumor response

- to neoadjuvant CRT in patients with rectal cancer: do all patients benefit from waiting longer than 6 weeks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Dec 1 2012; 84 (5): 1159-1165.
18. Habr Gama A, et al. Impact on Organ: Preserving Strategies on Anorectal Function in Patients with Distal Rectal Cancer Following Neoadjuvant Chemoradiation. *Dis Colon Rectum.* Apr 2016; 59(4): 264-9.
 19. CAO/ARO/AIO. Oxaliplatin added to 5FU in chemotherapy preop. of local advanced rectal cancer. 04 Study. Resultados finales, multicéntrico. *Lancet* August 2015; 16(8): 979-989.
 20. Araujo RO, Valadao M; Borges D, et al. Non operative management of rectal Cancer after neoadjuvant chemoradiation. *BJS.* 2015; 96(2):1456-83.
 21. Stornes T, Wibe A, et al. National Early Cancer Treatment. *Dis Colon Rectum* Jul 2016 59(7): 623-9.
 22. Carballo L, Navascues, et al. Total pelvic exenteration for the treatment of advanced primary or recurrent pelvic neoplasia. *Cir. Esp.* Mar 2015; 93(3): 174-80.
 23. Cigo Lozano, et al. Oncological results according to type of resection (AR-APR) for rectal cancer. *Cir. Esp.* Apr 2015; 93(4): 29-35.
 24. Flor Llorente B, et al. Extraelevador abdominoperineal resection in prone position. *Cir. Esp.* Mar 2014; 92(1): 30-9.
 25. Luján J, González A, Alinquite J, et al. Aprendizaje de la Cirugía del Cáncer de Recto por laparoscopia sin aumento de la morbilidad. *Cir. Esp.* Ago-Set 2014; 92(7): 451-506.
 26. Schlothman F. Cáncer de Recto: Impacto de la altura del cáncer en los resultados postoperatorios y oncológicos en Cirugía Laparoscópica. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 2017; 47(2): 110-116.
 27. Glynne R, Jones L, Wyrwig L, Tiet E, et al. Rectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology* Jul 2017; 28(4): 2-40.