

Terapia neoadyuvante en el manejo del cáncer de recto

M.C. Rogelio Ricardo Sepúlveda Castro,* Tte. Cor. M.C. Carlos Belmonte Montes**

Hospital Central Militar. Ciudad de México

RESUMEN

Introducción. La frecuencia del cáncer de recto en nuestro país aumenta después de los 35 años, el riesgo de recurrencia y muerte se incrementa si el tumor penetra la pared rectal. Existen estudios que demuestran que la terapia neoadyuvante mejora el control local, aumenta la supervivencia, permite una resección del tumor adecuada, y puede usarse como medida paliativa en enfermedad avanzada o recurrente.

Objetivo. Analizar los resultados obtenidos en el HCM con el uso de la terapia neoadyuvante, comparándolo con un control histórico.

Método. Estudio retrospectivo, longitudinal y comparativo. Revisando expedientes de los pacientes que se sometieron a radioterapia preoperatorio y/o cirugía del 1/o. de enero de 1996 al 1/o. de enero del 2001.

Resultados. Fueron evaluados 31 enfermos, 15 (48%) que recibieron terapia neoadyuvante, y 16 (52%) radioterapia postoperatoria, encontramos seis enfermos en estadio II para TN y TP, cinco en estadio III para TN y seis para TP, cuatro enfermos por grupo en estadio IV. Del Grupo TN, cuatro (27%) presentaron un grado de regresión tumoral 1 (ausencia de células tumorales). En el grupo de TN recurrieron tres enfermos y en el de TP cuatro.

Conclusiones. La tendencia inicial con el uso de la terapia neoadyuvante es hacia mejorar el control local del tumor, la morbilidad operatoria es menor. Se observó que las complicaciones, la recurrencia del tumor son similares para ambos tipos de terapia.

Palabras clave: cáncer de recto, terapia neoadyuvante, radioterapia.

Neoadjuvant therapy in the rectal cancer management

SUMMARY

Background. Rectal cancer incidence in our country is growing up after 35 years old, recurrence and mortality risk increases if tumor goes into the rectal wall. Some studies show neoadjuvant therapy gives a best local control, increases survival, allows adequate resection tumor and may use as a palliative measure in advanced or recurrent disease.

Objective. To analyze obtained results from the Military Central Hospital using neoadjuvant therapy as compared with a historic control.

Method. A retrospective, longitudinal and comparative study, reviewing clinical charts of patients undergone to preoperative radiotherapy and/or surgery from January 1996 to January 2001.

Results. A total of 31 patients were evaluated, 48% had neoadjuvant therapy (NT) and 52% postoperative therapy (PT). Six patients were in stage II for NT and PT, five in stage III for NT and six for PT, as well as four patients to each group in stage IV. Four patients (27%) had tumoral regression 1 (absence of tumor cells). There were three recurrences for the NT group and four for the PT group.

Conclusions. Initial tendency using NT leads toward improve local control tumor with a less operatory morbidity. Complications as well as recurrences are similar to both therapy modalities.

Key words: Rectal cancer, neoadjuvant therapy, radiotherapy.

* Residente de Cirugía General. Escuela Militar de Graduados de Sanidad. ** Jefe de la Clínica de Colon y Recto del Hospital Central Militar.

Correspondencia:

Dr. Rogelio Ricardo Sepúlveda Castro

Hernando Alvarado de Tezozómoc # 3183 Jard. de la Paz. C.P. 44860, Guadalajara, Jalisco, México.

Correo electrónico: rsepulveda14@hotmail.com

Recibido: Enero 14, 2003.

Aceptado: Marzo 12, 2003.

Introducción

La frecuencia del cáncer de recto en nuestro país aumenta de manera gradual después de los 35 años de edad, desde uno a 120 por cada 100,000 habitantes, hacia los 80 años de edad; siendo el sexo masculino el más afectado en una relación de 1.7 a 1, sobre el sexo femenino. El tiempo promedio de aparición de los síntomas al momento del diagnóstico es de 11 meses.¹

El riesgo de recurrencia y muerte aumenta si el tumor penetra la pared rectal o ha desarrollado diseminación hacia los ganglios linfáticos regionales, por lo que nos vemos en la necesidad de clasificar la invasión tumoral de la pared del recto, mediante ultrasonido transrectal, que tiene una sensibilidad de 94% y una especificidad de 91%; (*Cuadro 1*), además de estadificar el tumor con la ya conocida clasificación TNM para el cáncer de recto.¹⁻⁵

El cáncer de recto puede ser manejado dependiendo su estadio clínico con cirugía, que cura hasta 45% de los casos, radioterapia, quimioterapia o una combinación de éstas tanto en el preoperatorio como en el postoperatorio; dependiendo del estadio clínico del tumor. Existen estudios que demuestran que la terapia neoadyuvante (radioterapia preoperatoria) mejora el control local, aumenta la supervivencia, permite una resección del tumor adecuada con el fin de preservar la función del esfínter anal, además de que puede usarse como medida paliativa en enfermedad avanzada o recurrente.^{1,3,4}

Las ventajas de la radioterapia preoperatoria son las siguientes:⁶

1. Administración precisa de la dosis máxima al tumor y a los tejidos en riesgo.
2. Necesidad de reducir las dosis en las lesiones más pequeñas no avanzadas.
3. Extirpación completa de todo el tejido radiado salvo el segmento postanastomótico distal del intestino.
4. Menor probabilidad de bordes alterados si ocurre reducción del tamaño tumoral, y también la resectabilidad aumentada.
5. Menos posibilidad de fijación del intestino delgado en la pelvis con lesión subsecuente por las radiaciones.
6. Fracaso locorregional menor.
7. Posiblemente supervivencia a largo plazo (mejorada en especial si se administra con quimioterapia por vía general).

Una vez utilizada la radioterapia como alternativa de manejo preoperatorio, la cirugía debe llevarse a cabo después de un periodo de seis a 11 semanas posteriores a la última sesión de radiaciones. Gerard, en Francia, concluye en su estudio que mientras más prolongado sea el intervalo de tiempo entre la radioterapia y la intervención quirúrgica favorece que el tumor disminuya su estadio clínico. Además disminuye el índice de recurrencia local, utilizando de 45 Gy como dosis total en 25 sesiones, siendo de aproximadamente 180 cGy por sesión, observando una marcada respuesta

hasta en 57%, disminuye el número de ganglios linfáticos con actividad tumoral en la pieza quirúrgica y las metástasis son menores, al igual que las recidivas. El uso de 5-fluoracilo y 45Gy en 25 sesiones de manera preoperatoria, disminuye el estadio del tumor en 70% de los casos, tolerando adecuadamente la terapia sin presentar mayores complicaciones e incluso puede desaparecer la actividad tumoral, de acuerdo con el estudio hecho por Meade.^{3-5,7,8}

El grado de regresión tumoral (TRG) para el cáncer de recto posterior al tratamiento con quimiorradioterapia se estadifica según el *cuadro 2*.³

La resección curativa puede ser facilitada mediante la disminución del estadio del tumor (*Cuadro 3*), teniendo como resultado que los tumores del recto que eran inoperables se tornen quirúrgicos.³

Las complicaciones relacionadas con la radioterapia aumentan de manera directamente proporcional al incremento del número de radiaciones, acrecentando la morbilidad en forma temprana, como bloqueo intestinal y fístulas intestinales; sin embargo, el que se presenten estas complicaciones no es tan frecuente, lo que nos permite utilizar la radioterapia en forma preoperatoria con cierta tranquilidad.^{3-5,7,8}

Material y métodos

Tipo de estudio

Retrospectivo, longitudinal y comparativo.

Cuadro 1. Clasificación ultrasonográfica de la invasión tumoral de la pared rectal.^{2,4}

UT1	Invade la mucosa y la submucosa
UT2	Invade la muscularis propia
UT3	Invade la pared intestinal hacia la grasa perirrectal
UT4	Invade estructuras adyacentes

UT = Ultrasonido transrectal.

Cuadro 2. Clasificación de la regresión tumoral.

TRG1	No se encuentran células residuales
TRG2	Escasas células tumorales residuales con una fibrosis marcada
TRG3	Fibrosis marcada con implantes de células tumorales distribuidas en grupos
TRG4	Abundantes células tumorales con escasa fibrosis
TRG5	No existe regresión

TRG = Grado de regresión tumoral.

Cuadro 3. Comparación de estadio y clasificación.⁹

Estadio	Dukes	T	N	M
0	-	Tis	N0	M0
I	A	T1,2	N0	M0
II	B	T3,4	N0	M0
III	C	Cualquier T	N1,2,3	M0
IV	D	Cualquier T	Cualquier N	M1

Población de estudiados

Pacientes con diagnóstico de cáncer de recto que fueron sometidos a terapia neoadyuvante y/o cirugía en el Hospital Central Militar.

Lugar de trabajo

Clínica de Colon y Recto del Hospital Central Militar.

Diseño de modelo experimental

- Grupos de trabajo. Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de cáncer de recto que fueron sometidos a terapia neoadyuvante y/o cirugía en el Hospital Central Militar, en el periodo comprendido del 1/o. de enero de 1996 al 1/o. de enero del 2001, se analizaron dos grupos de estudio.
 - Pacientes con cáncer de recto que recibieron radioterapia preoperatoria, la cual consiste en 25 sesiones de radiaciones, con una dosis de 180 cGy por sesión, siendo una sesión cada 24 horas, distribuida en cuatro campos pélvicos (AP, PA, lateral derecho y lateral izquierda). (Grupo TN).
 - Pacientes con cáncer de recto sometidos a tratamiento quirúrgico más radioterapia postoperatoria (Grupo TP). Todos los pacientes se estudiaron preoperatoriamente para su clasificación con tomografía computada abdominopélvica, radiografía de tórax, ultrasonido transrectal, determinación del antígeno carcinoembrionario, así como estudios laboratoriales de rutina.
- Criterios de inclusión. Pacientes con diagnóstico de cáncer de recto como patología única manejados con radioterapia pre y/o postoperatoria en el Hospital Central Militar, del 1/o. de enero de 1996 al 1/o. de enero del 2001.
- Criterios de exclusión. Pacientes con cáncer de recto cuyo expediente esté incompleto. Se analizan y se comparan la edad, sexo, estadio inicial del tumor, estadio tumoral patológico, grado de regresión tumoral, tiempo transcurrido de la última sesión de radiaciones al momento de la cirugía, morbilidad y mortalidad quirúrgica, recurrencia, sobrevida actual y complicaciones asociadas.

Resultados

Fueron evaluados un total de 31 enfermos, 15 (48%) que recibieron terapia neoadyuvante, y 16 (52%) que recibieron

radioterapia postoperatoria, de los cuales nueve fueron mujeres (29%) y 22 hombres (71%); asimismo, en cuanto al estadio tumoral inicial para ambos grupos no se reportaron pacientes en estadio I, se encontraron seis enfermos en estadio II tanto para TN como para TP, cinco pacientes en estadio III para TN y 6 para TP; por último, cuatro enfermos por grupo en estadio IV. Todos los pacientes del grupo de TN recibieron un total de 25 sesiones con una dosis total de 45 Gy; mientras que el grupo de TP recibió en promedio 16 sesiones y 28.8 Gy como dosis promedio total (*Cuadro 4*).

De los 15 pacientes que recibieron TN, cuatro (27%) presentaron una TRG1, cinco (33%) con TRG2, y tres (20%) enfermos para TRG3 y TRG4 (*Cuadro 5*). Comparando el estadio inicial tumoral con el TRG posterior a la TN, encontramos que seis pacientes en estadio II, cuatro mostraron un TRG1 y dos un TRG2; de cinco en estadio III, tres presentaron un TRG2 y dos un TRG3; de los cuatro en estadio IV, uno mostró un TRG3 y tres un TRG4 (*Cuadro 6*). Los pacientes que se sometieron a TN, después de su última dosis de radiación, transcurrió en promedio 12 semanas para el procedimiento quirúrgico, variando en algunas ocasiones de entre 11 y 13 semanas, los cuales para el grupo de TN se realizaron cinco RAP y 10 RAB, de estos últimos todos se sometieron a una ileostomía en asa para derivar el contenido intestinal y

Cuadro 4. Comparación de estadio tumoral, edad y sexo por grupos.

	TN	TP
Edad	59 (22 – 87)	65 (26 – 90)
Sexo	M 10 F 5	M 12 F 4
Estadio I	0	0
Estadio II	6	6
Estadio III	5	6
Estadio IV	4	4

Cuadro 5. Grado de regresión tumoral en el grupo de TN.

Regresión tumoral	Pacientes
TRG1	4 (27%)
TRG2	5 (33%)
TRG3	3 (20%)
TRG4	3 (20%)
Total	15 (100%)

Cuadro 6. Comparación del estadio inicial tumoral con el grado de regresión tumoral posterior a TN.

Estadio tumoral		Grado de regresión tumoral	
Estadio	Pacientes	TRG	Pacientes
I	0		0
II	6	TRG1	4
		TRG2	2
III	5	TRG2	3
		TRG3	2
IV	4	TRG3	1
		TRG4	3

proteger la anastomosis primaria, cerrando la ileostomía en forma electiva tres meses después. Los procedimientos quirúrgicos en el grupo de TP fueron siete RAB y nueve RAP, uno de ellos se sometió a CT un año después por presentar bloqueo intestinal complicado (*Cuadro 7*).

Tres enfermos presentaron complicaciones en ambos grupos; en el grupo de TN, un enfermo con bloqueo intestinal, que se resolvió médicamente, y dos con proctitis postradiación más estenosis, que se manejaron con aplicación de formol y dilataciones; en el grupo de TP, uno con diarrea y dos con obstrucción intestinal, de los cuales uno se manejó médicamente y otro requirió manejo quirúrgico (*Cuadro 8*). Posterior a un seguimiento de cinco años, se encontró que seis pacientes recurrieron con el tumor un año después de haber completado su terapia, tres pacientes para cada grupo, y un solo enfermo del grupo de TP recurrió a los dos años (*Cuadro 9*). Cuatro pacientes desarrollaron metástasis, dos cerebrales y dos inguinales, correspondientes al grupo de TP; hasta el momento el grupo de TN no ha mostrado desarrollo de metástasis. La mortalidad fue de cinco enfermos en el grupo de TP, tres de ellos por actividad tumoral y

metástasis, dos murieron por causas distintas al cáncer (uno por infarto agudo del miocardio siete meses después del procedimiento quirúrgico y un paciente más que en la intervención quirúrgica inicial se le realizó una RAP complicando un año después con bloqueo intestinal con compromiso isquémico del colon sometiéndose a una colectomía total pasando a la unidad de Terapia Intensiva donde cuatro meses después fallece por sepsis más falla orgánica múltiple). Ninguna defunción se ha reportado hasta el momento para el grupo de TN (*Cuadro 10*). En la actualidad los pacientes de ambos grupos de terapia que terminaron con un estoma definitivo, han logrado adaptarse a su nuevo estilo de vida con el apoyo de su familia, superando los problemas que un estoma desarrolla, como lo son el cuidado de la piel, la placa, cambios en la vestimenta habitual, entre otros.

Discusión

El cáncer de recto en nuestro país es una enfermedad que tiene una incidencia de uno a 120 por cada 100,000 habitantes, donde se afecta más frecuentemente el sexo masculino. Estudios recientes mencionan que esta enfermedad puede ser manejada con cirugía, radioterapia, quimioterapia o alguna combinación de éstas tanto en el preoperatorio como en el postoperatorio.^{1,3,4} En nuestro estudio realizamos la comparación de los enfermos que recibieron terapia neoadyuvante y los que recibieron radiaciones en el postoperatorio, encontrando que esta patología es más común en el sexo masculino concordando por lo reportado en la literatura y la edad promedio fue de 62 años en ambos grupos.

Se reporta en la literatura que una vez utilizada la radioterapia como alternativa de manejo preoperatorio, la cirugía debe llevarse a cabo después de un periodo de seis a 11 semanas posteriores a la última sesión de radiaciones. En relación con esto, los pacientes en estudio que se operaron, la cirugía se llevó a cabo, en promedio, 12 semanas después de la última sesión de radiaciones variando de entre 11 y 13 semanas. Existen estudios en Francia que concluyen que

Cuadro 7. Procedimientos quirúrgicos por grupo.

Procedimiento quirúrgico	Procedimientos quirúrgicos por grupo	
	TN	TP
RAB	10	7
RAP	5	9 – (CT)

Cuadro 8. Complicaciones por grupo.

Complicaciones	TN	TP
Obstrucción intestinal	1	2
Diarrea	0	1
Proctitis + estenosis	2	0
Total	3	3

Cuadro 9. Comparación de la recurrencia entre ambas terapias.

Terapia	Tiempo de recurrencia			Total
	No	1 año	2 años	
Postoperatoria	12 (75%)	3 (18.8%)	1 (6.2%)	16 (100%)
Neoadyuvante	12 (80%)	3 (20%)	0 (0%)	15 (100%)
Total	24 (77.4%)	6 (19.4%)	1 (3.2%)	31 (100%)

Cuadro 10. Comparación de la mortalidad por actividad tumoral entre ambos grupos.

Terapia	Defunción		Total
	No	Sí	
Postoperatoria	*13 (81.25%)	3 (18.75%)	16 (100%)
Neoadyuvante	15 (100%)	0	15 (100%)
Total	28 (90.3%)	3 (9.7%)	31 (100%)

* = 2 de estos enfermos murieron por causas diferentes al cáncer).

mientras más prolongado sea el intervalo de tiempo entre la radioterapia y la intervención quirúrgica se favorece la disminución del estadio clínico del tumor; utilizando 45 Gy como dosis total en 25 sesiones, observando una marcada respuesta hasta en 57%.^{3-5,7,8} Los pacientes que se sometieron a cirugía posterior a radiaciones, todos completaron la dosis establecida, que en este caso fue igual a lo que la literatura sugiere (45 Gy), lo que nos dice que fue tolerable para el enfermo; logrando una marcada respuesta en 60% de los casos que se colocaron en los dos mejores grupos de regresión, TRG1 y TRG2, 27% y 33%, respectivamente; asimismo, se reportó 20% de los enfermos para TRG3 y TRG4, siendo de esta manera la terapia neoadyuvante un factor que sí disminuye el estadio inicial del tumor.

Se dice que las complicaciones relacionadas con la terapia neoadyuvante aumentan directamente proporcional con el número de radiaciones, presentando en forma temprana bloqueo intestinal y fístulas.^{3-5,7,8} No siendo así en lo que encontramos al analizar nuestros resultados, ya que ambos grupos presentaron tres enfermos complicados, sólo un paciente del grupo TN con bloqueo intestinal y dos con proctitis, que no requirieron de un manejo quirúrgico agresivo que aumentara la morbilidad del paciente; en cambio, los pacientes de TP (tres enfermos), uno complicó con diarrea que se manejó médicamente con loperamida y dos complicaron con bloqueo intestinal, uno se manejó médicamente y el otro enfermo que previamente se le había realizado una RAP, se sometió a una colectomía total de urgencia, ya que complicó con un bloqueo intestinal que desarrolló isquemia colónica llegando finalmente a la muerte cuatro meses después en la unidad de Terapia Intensiva. Se hace mención que en contra de lo reportado en la literatura donde se presenta principalmente la obstrucción intestinal y las fístulas como complicaciones por radioterapia, en nuestro estudio no se presentó ningún caso con fístula; únicamente con bloqueo intestinal con una incidencia discretamente mayor en los pacientes que recibieron TP.

La recurrencia del tumor con la radioterapia preoperatoria es menor, al igual que las metástasis, según lo que se reporta en estudios europeos.^{3-5,7,8} Hasta el momento el índice de recurrencia es discretamente menor para TN (20%) que para TP (25%), habiendo recurrido tres enfermos al año de terminada la terapia en ambos grupos, y un enfermo que recibió TP recurrió a los dos años. No se han reportado enfermos con metástasis en el grupo de TN, y sí se reportaron cuatro pacientes con metástasis del grupo de TP, dos con metástasis cerebrales y dos inguinales, lo que nos indica que las radiaciones en el preoperatorio sí disminuyen el desarrollo de las metástasis.

El procedimiento quirúrgico más utilizado en TN fue la RAB y en el TP la RAP; y esto se decidió en relación con el tamaño del tumor y la localización del margen anal; siempre se trabajó en desarrollar cirugías que conservaran el esfínter anal para no privar al enfermo del acto de evacuar.

La mortalidad fue de cinco enfermos en el grupo de TP, tres (18.75%) de ellos por actividad tumoral y metástasis,

dos murieron por causas distintas al cáncer (uno por infarto agudo del miocardio siete meses después del procedimiento quirúrgico y un paciente más que en la intervención quirúrgica inicial se le realizó una RAP complicando un año después con bloqueo intestinal con compromiso isquémico del colon sometiéndose a una colectomía total pasando a la unidad de Terapia Intensiva donde cuatro meses después fallece por sepsis más falla orgánica múltiple). Ninguna defunción se ha reportado hasta el momento para el grupo de TN, lo que nos dice que en nuestro estudio los pacientes que recibieron TN mostraron un menor número de complicaciones y la morbilidad operatoria no fue mayor; sin embargo, no podemos establecer una relación directa entre el tipo de terapia y la recurrencia en virtud de que la cantidad de pacientes estudiados con esta modalidad terapéutica en nuestra población es reducida.

Conclusiones

En virtud de la muestra en nuestro estudio, se necesita realizar la investigación con un mayor número de casos y dar más tiempo de seguimiento a los enfermos para poder tener determinaciones concluyentes, sin embargo, podemos mencionar que:

1. La tendencia inicial con el uso de la terapia neoadyuvante es hacia mejorar el control local del tumor.
2. Se observa una tendencia de que la morbilidad operatoria en los pacientes radiados preoperatoriamente es menor.
3. Se observó que las complicaciones, la recurrencia del tumor son similares para ambos tipos de terapia.

Referencias

1. Instituto Nacional de Cancerología. Manual de Oncología, Procedimientos Médico-Quirúrgicos. McGraw Hill Interamericana, 2000.
2. Belmonte MC, García-Aguilar J. Estadificación preoperatoria en cáncer de recto. *Cirujano General* 2000; 22: 2.
3. Wheeler JMD, Warren BF, Jones ACN. Preoperative radiotherapy for rectal cancer: Implications for surgeons, pathologists and radiologists. *Br J Surg* 1999; 86.
4. John L. Current surgical therapy. Sixth Edition. Cameron Mosby, 1998.
5. Cari RS, Tyler DS. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Annals of Surgery* 1995; 22: 6.
6. Fleshman J, Myerson R. Radioterapia coadyuvante para el adenocarcinoma del recto. *Clin. Quirúrgicas de Norteamérica* 1. Aspectos nuevos y controvertidos en el tratamiento de las enfermedades colorrectales. McGraw-Hill Interamericana; 1997.
7. Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L. Improved survival and reduction in local failure rates after preoperative radiotherapy. Evidence for the generalizability of the results of swedish rectal cancer trial. *Ann Surg* 1999; 229: 4.
8. Newer approaches to rectal cancer. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology's 41st Tony Eng. Annual Meeting 1999. www.medscape.com
9. National Medical Series for Independent Study "Surgery" 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
10. John S. Mac Donald, www.medscape.com. Advances in staging and treatment of colorectal cancer. American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting, Day 3 – May 22, 2000.