

TRABAJOS CIENTÍFICOS

Radioquimioterapia preoperatoria y resección radical del cáncer localmente avanzado del recto: análisis de los hallazgos histopatológicos y su repercusión clínica

Drs. ALEX ESCALONA P, ALVARO ZÚÑIGA D, FRANCISCO LÓPEZ K, ALEJANDRO RAHMER O

*División de Cirugía. Departamento de Cirugía Digestiva. Facultad de Medicina.
Pontificia Universidad Católica de Chile*

RESUMEN

La radioquimioterapia (RtQt) preoperatoria, seguida de resección radical (resección anterior o resección abdominoperineal) es actualmente el tratamiento de elección en el cáncer del recto (CaR) localmente avanzado. La respuesta del tumor primario a la RtQt podría identificar una respuesta similar en los ganglios linfáticos del mesorrecto. Esto permitiría seleccionar pacientes con respuesta favorable a la RtQt (*downstaging*) para una resección local como tratamiento definitivo. En forma prospectiva, entre marzo 1993 y octubre de 2001, 58 pacientes con CaR localmente avanzado fueron sometidos a un protocolo de tratamiento con RtQt (45 Gy y 5 FU por 5 semanas en infusión continua), siendo operados 4 a 6 semanas después de terminada la RtQt y sometidos a resección radical con extirpación total del mesorrecto. Se incluyeron pacientes con adenocarcinoma del recto bajo 15 cm., fijos al examen rectal digital, con compromiso de estructuras vecinas por TAC y/o con endosonografía rectal (uT3 o uT4). Se definió como respuesta favorable la regresión total de la lesión (pT0) o una lesión menor o igual a 3 cm. La edad promedio es de 58 años, 32 son hombres. En total 30 pacientes (52%) tuvieron una respuesta favorable a la RtQt. Diez pacientes presentan respuesta completa (pT0), y 29 pacientes presentan tumores menores o iguales a 3 cm. Uno (10%) de los 10 pacientes con respuesta completa (pT0) y 4 (14%) de los 29 pacientes con lesiones residuales menores o iguales a 3 cm presentan compromiso ganglionar metastásico en la pieza operatoria. La respuesta tumoral a la RtQt en la pared rectal no asegura una respuesta similar a nivel ganglionar linfático, por lo tanto, el tratamiento quirúrgico curativo de CaR luego de RtQt, debe ser la resección radical.

PALABRAS CLAVES: *Cáncer, recto, radioterapia, quimioterapia, recidiva local, resección radical*

SUMMARY

Preoperative Chemoradiation (CRT) followed by radical resection (low anterior resection or abdominoperineal resection) is currently the treatment of choice in locally advanced rectal cancer (RC). It would be expected to obtain a similar response on the tumor and lymph nodes. This would allow to select patients with favorable response to CRT (*downstaging*) for local resection as definitive treatment. Prospectively, from march 1993 to October 2001, 58 patients with locally advanced RC were included in a protocol with CRT (45 Gy and 5 FU by 5 weeks continued infusion). Radical resection with total mesorectal excision was performed 4 to 6 weeks after CRT. All patients included had rectal adenocarcinoma, within 15 cm of the anal verge, fixed

according digital examination, at least T3 by computed tomography or endorectal ultrasound (uT3 o uT4). Favorable response was defined as total regression of tumor (pT0) or tumor 3 cm. or less. The mean age was 58 years, 32 were men. Thirty patients (52%) obtained a favorable response to CRt. Ten patients obtained a total response (pT0), and 29 patients had tumor 3 cm. or less. One (10%) of 10 patients with complete response (pT0) and 4 (14%) of 29 patients with tumor 3 cm. or less had lymph nodes metastasis in the histopathological study of the surgical specimen. In this study, the tumoral response to CRt on the rectal wall do not correlates with a similar response on lymph nodes. Therefore, the curative surgical treatment for RC after CRt must be radical resection.

KEY WORDS: Cancer, rectum, radiotherapy, chemotherapy, local recurrence, radical resection

INTRODUCCIÓN

La radioquimioterapia (RtQt) preoperatoria, seguida de resección radical (resección anterior o resección abdominoperineal) es actualmente el tratamiento de elección en el cáncer del recto (CaR) localmente avanzado del tercio medio e inferior. Así se puede lograr una disminución en la frecuencia de recidiva local, al ser comparada con pacientes operados sin RtQt preoperatoria.^{1,2} Algunos autores también han demostrado una mejoría en las cifras de sobrevida global y libre de enfermedad.³ En general, el uso de RtQt preoperatoria no aumenta en forma significativa la morbilidad ni la mortalidad operatoria, como ha sido comunicado por varios autores.^{4,5}

En un grupo importante de pacientes, la RtQt preoperatoria produce una reducción del tamaño del tumor primario y del grado de invasión en la pared rectal (*downstaging*). La respuesta completa del tumor en la pared rectal se observa entre el 8 y 29% de los pacientes sometidos a RtQt preoperatoria.⁶

Los cánceres rectales con baja probabilidad de presentar compromiso ganglionar (T1-T2) pueden ser tratados a través de una resección local. Este es un procedimiento bien tolerado, con baja morbilidad, pero no permite una adecuada etapificación ni tratamiento de la enfermedad ganglionar, de tal forma que de existir metástasis linfáticas, éstas permanecen *in situ*, manifestándose posteriormente como "recidiva local". Efectivamente, la frecuencia de recidiva local después de resecciones locales varía entre 10 a 20%.

Basado en estos resultados, se ha planteado la posibilidad de someter a resección local, como tratamiento definitivo, a los pacientes con respuesta favorable a la RtQt preoperatoria,⁷⁻⁹ confiando así que la RtQt haya logrado "esterilizar" de células tumorales los ganglios linfáticos. En esta forma se evitaría la resección anterior baja o la resección abdominoperineal. Por lo tanto, sería de mucho

interés conocer la respuesta a la RtQt a nivel de los ganglios linfáticos y su correlación con la respuesta del tumor primario, a nivel de la pared rectal, para seleccionar así, a pacientes candidatos para resección local tumoral como tratamiento definitivo.

En el año 1993 se inició en nuestro hospital un protocolo de RtQt preoperatoria en los pacientes con CaR localmente avanzado. Los resultados quirúrgicos de los pacientes sometidos a este protocolo han sido publicados anteriormente.⁵ El objetivo de esta presentación es analizar los hallazgos histopatológicos de las piezas operatorias de los pacientes ingresados a este protocolo y correlacionar el efecto de la RtQt a nivel de la pared rectal con el de los ganglios linfáticos contenidos en la pieza operatoria.

MATERIAL Y MÉTODO

En forma prospectiva, entre marzo 1993 y octubre de 2001, pacientes con CaR localmente avanzado fueron sometidos a un protocolo de tratamiento con RtQt (45 Gy y 5 FU por 5 semanas en infusión continua), siendo operados 4 a 6 semanas después de terminada la RtQt.

Se incluyeron pacientes con adenocarcinoma del recto bajo 15 cm, fijos al examen rectal digital, con compromiso de estructuras vecinas por TAC y/o endosonografía rectal (uT3 o uT4). La distancia entre el margen anal y el borde inferior del tumor se determinó con un rectoscopio rígido. La evaluación preoperatoria incluyó, además, perfil bioquímico, hemograma, antígeno carcinoembrionario (ACE), radiografía de tórax, tomografía axial computada (TAC) de abdomen y pelvis, colonoscopia o enema baritado (o ambos).

El esquema de RtQt preoperatoria consiste en la administración de 5 FU 750 mg/m²/día por 5 días, seguido de una semana de descanso, antes de iniciar la Rt programada para administrar 45 Gy dividido en 25 fracciones, en 3 o 4 campos junto a 5 FU 200 mg/m²/día en infusión continua. Los pa-

cientes son operados 4 a 6 semanas después de terminada la RtQt.

Los tumores fueron clasificados de acuerdo a la clasificación TNM.¹⁰ Se consideró como respuesta favorable clínicamente a los pacientes con desaparición completa del tumor (cT0) y los pacientes con tumor residual menor o igual a 3 cm. En el estudio histopatológico de las piezas operatorias se definió como respuesta favorable (*downstaging*) la regresión total de la lesión (pT0) o una lesión menor o igual a 3 cm que no sobrepasa la capa muscular propia (pT1 o pT2).

RESULTADOS

La serie esta compuesta por 58 pacientes. La edad promedio es de 58 años (i: 27 a 78 años), 32 son hombres (55%). Los tumores se ubicaron en los tercio superior, medio e inferior en 4 (7%), 13 (22%) y 41 (71%) pacientes respectivamente.

Se practicó una resección anterior baja en 34 pacientes (58%), en 25 de ellos con ileostomía de protección. En 23 pacientes (40%) se realizó una resección abdominoperineal y en un paciente (2%) portador de cáncer colorrectal no poliposo hereditario una proctocolectomía total con reservorio ileal y anastomosis reservorio anal.

El estudio histopatológico de las piezas operatorias demostró que de acuerdo a la etapificación TNM, 17 pacientes (29%) se encontraban en etapa I, 16 (28%) en etapa II, 12 (21%) en etapa III y 4 (7%) en etapa IV.

En 10 pacientes (17%) no se encontró neoplasia en la pared rectal (pT0), sin embargo, uno de ellos (10%) tenía compromiso ganglionar (pN1). Los pacientes con lesiones pT1 y pT2 no presentan metástasis linfática. Compromiso tumoral ganglionar se demostró en el 48 y 20% de los pacientes con tumor rectal clasificado como pT3 y pT4 respectivamente (Tabla 1).

En total 30 pacientes (52%) tuvieron una respuesta favorable a la RtQt. Diez pacientes presentan respuesta completa (pT0), y 29 pacientes presentan tumores menores o iguales a 3 cm. Uno (10%) de los 10 pacientes con respuesta completa (pT0) y 4 (14%) de los 29 pacientes con lesiones residuales menores o iguales a 3 cm presentan compromiso ganglionar metastásico en la pieza operatoria (Tabla 2).

DISCUSIÓN

La RtQt preoperatoria seguida de resección radical es actualmente el tratamiento de elección en el CaR localmente avanzado del tercio medio e

Tabla 1
COMPROMISO GANGLIONAR DE ACUERDO AL GRADO DE INVASIÓN EN LA PARED RECTAL EN LA PIEZA OPERATORIA (pT)

pT	n pacientes	pN 1-2 (%)
pT0	10	1 (10)
pT1	1	0
pT2	17	0
pT3	25	12 (48)
pT4	5	1 (20)
Total	58	14 (24)

inferior. Múltiples estudios controlados han demostrado una disminución en la recidiva local a largo plazo, al ser comparado con pacientes operados sin RtQt preoperatoria.^{1,2} Algunos trabajos también muestran una mejoría en la sobrevida y, en general, no aumenta en forma significativa la morbilidad ni la mortalidad operatoria.^{3,4}

En un porcentaje importante de pacientes, la radioterapia preoperatoria produce una reducción del tamaño del tumor primario y del grado de invasión en la pared rectal y en 8 a 29% de los pacientes se ha descrito la desaparición completa del tumor (*downstaging*).⁵ En este grupo de pacientes se ha planteado la posibilidad de realizar una resección local como tratamiento quirúrgico definitivo, evitando así la resección abdominoperineal o la resección anterior baja.⁸

Es sabido que el tamaño del tumor, el grado de invasión en la pared rectal y la presencia de enfermedad metastásica ganglionar son factores de riesgo de recidiva tumoral y de sobrevida a largo plazo. Estos elementos, además de otras características histológicas, deberían permitir seleccionar pacientes candidatos a resección local con un bajo riesgo de desarrollar recidiva local.¹¹ Estos serían tumores iguales o menores a 3 cm y aquellos con invasión hasta la submucosa o muscular (pT1 o pT2) con factores histológicos favorables.¹²

En un estudio reciente de los pacientes sometidos RtQt preoperatoria con tumores residuales menores o iguales a 3 cm se observó que el 36%

Tabla 2
COMPROMISO GANGLIONAR EN LOS PACIENTES CON RESPUESTA FAVORABLE A LA RtQt

pT	n pacientes	pN 1-2 (%)
pT0	10	1 (10)
Menores < 3 cm	29	4 (14)

presentaba compromiso ganglionar (pN1-pN2) en la pieza operatoria. El 40% con lesiones pT1 y 41% con lesiones pT2 presentaban compromiso ganglionar metastásico (pN1-pN2).¹³ En este estudio no fue posible encontrar elementos que permitieran predecir la existencia de compromiso tumoral a nivel ganglionar.

En nuestra serie estas cifras son algo menores, presentando compromiso ganglionar el 14% de los pacientes con tumores residuales menores o iguales a 3 cm y ningún paciente con lesión pT1 o pT2. Sin embargo, uno (10%) de los 10 pacientes sin lesión tumoral en la pared rectal presenta compromiso linfático. Basado en estos elementos, no es posible conocer claramente si existe o no compromiso ganglionar tumoral, resultando difícil reconocer cuáles pacientes podrían ser sometidos a resección local sin aumentar el riesgo de recidiva tumoral a largo plazo.

La incorporación de la endosonografía transrectal en la evaluación de los pacientes con CaR ha permitido definir más claramente cuáles son los pacientes que se benefician de RtQt antes de ser operados. En la evaluación de la profundidad del compromiso tumoral la endosonografía tiene un rendimiento de 72 a 94%,¹⁴⁻¹⁶ siendo mejor su correlación con la anatomía patológica en tumores menos avanzados.¹⁷ Sin embargo, en la evaluación de pacientes que han sido sometidos a RtQt su rendimiento disminuye casi en un 50% al ser comparado en la evaluación de pacientes no sometidos a RtQt preoperatoria.¹⁸ La correlación de la endosonografía transrectal con el compromiso ganglionar tumoral es de 73 a 86%^{19,23} siendo también menor en pacientes que han sido sometidos a RtQt preoperatoria.²⁰

Existen comunicaciones de series de pacientes que han sido sometidos a resección local luego de RtQt.^{6,8} Habitualmente corresponden a casos seleccionados para resección local, por rechazo a la resección radical para evitar una colostomía o por indicación médica debido a un alto riesgo quirúrgico que contraindica una resección radical. Con seguimiento de 2 a 4 años se han comunicado cifras de recidiva local de 0 a 6% para lesiones pT0-pT1; 25% para pT2 y 30 a 67% para lesiones pT3. La sobrevida global en el mismo periodo de seguimiento ha sido de 83%, siendo de 50% para los pacientes con tumores pT3. Hasta el momento no existen estudios controlados que comparen resección local con resección radical en pacientes con RtQt previa.

La información actualmente disponible no permite asegurar la eficacia del tratamiento local luego de la RtQt en pacientes con respuesta favorable.

Algunas comunicaciones sugieren que podría ser una alternativa en pacientes con respuesta completa o lesiones residuales pT1, pero estos resultados no han sido validados en estudios controlados. Por lo tanto, mientras la respuesta tumoral a la RtQt en la pared rectal no asegure una respuesta similar a nivel ganglionar linfática, el tratamiento quirúrgico curativo del CaR luego de RtQt, debe ser la resección radical.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kapiteijn E, Marijnen C, Nagtegaal I *et al*: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-46.
2. Horn A, Halvorsen J, Dahl O *et al*: Preoperative radiotherapy in operable rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 823-8.
3. Swedish Rectal Cancer Trial: Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-7.
4. Pucciarelli S, Toppan P, Friso M *et al*: Preoperative combined radiotherapy and chemotherapy for rectal cancer does not affect early postoperative morbidity and mortality in low anterior resection. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1276-84.
5. Zúñiga A, Escalona A, López F *et al*: Cáncer del recto localmente avanzado: impacto de un protocolo de radioquimioterapia preoperatoria en los resultados quirúrgicos inmediatos. *Rev Chil Cir* 2001; 53: 551-6.
6. Onaitis M, Noone R, Hartwig M *et al*: Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer: analysis of clinical outcomes from a 13-year institutional experience. *Ann Surg* 2001; 233: 778-85.
7. Kim C, Yeatman T, Coppola D *et al*: Local excision of T2 and T3 rectal cancers after downstaging chemoradiation. *Ann Surg* 2001; 234: 352-9.
8. Lezoche E, Guerrieri M, Paganini A *et al*: Long-term results of patients with pT2 rectal cancer treated with radiotherapy and transanal endoscopic microsurgical excision. *World J Surg* 2002; 26 (en prensa).
9. Sengupta S, Tjandra J: Local excision of rectal cancer: what is the evidence? *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1345-61.
10. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Handbook*. Lippincott: Williams and Wilkins 1998.
11. Zaheer S, Pemberton J, Farouk R *et al*: Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1998; 227: 800-11.
12. Nivatvongs S, Wolf B: Technique of per anal excision for carcinoma of the low rectum. *World J Surg* 1992; 16: 447-50.
13. Medichal D, McGinty J, Parda D *et al*: Preoperative chemoradiotherapy and radical surgery for locally advanced distal carcinoma. Pathologic findings and clinical implications. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1123-8.

14. Hildebrandt U, Fiefel G: Preoperative staging of rectal cancer by intrarectal ultrasound. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 42-6.
15. Beynon J, Mortensen N, Foy D et al: Preoperative assesment of local invasion in rectal cancer: digital examination, endoluminal sonography or computed tomography? *Br J Surg* 1986; 73: 1015-7.
16. Glaser F, Schlag P, Herfarth C: Endorectal ultrasonography for the assessment of invasion of rectal tumours and lymph node involvement. *Br J Surg* 1990; 77: 883-7.
17. Saitoh N, Okui K, Sarashina H: Evaluation of echographic diagnosis of rectal cancer using intrarectal ultrasonic examination. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 234-42.
18. Napoleon B, Pujol B, Berger F *et al*: Accuracy of endosonography in the staging of rectal cancer treated by radiotherapy. *Br J Surg* 1991; 78: 785-8.
19. Beynon J, Mortensen N, Foy D et al: Preoperative assesment of mesorectal lymph node involvement in rectal cancer. *Br J Surg* 1989; 76: 276-9.
20. Fleshman J, Myerson R, Fry R *et al*: Accuracy of transrectal ultrasound in predicting pathologic stage of rectal cancer before and after preoperative radiation therapy. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 823-9.