

Novedades en cáncer colorectal

Dr. Andrés Larach K.
Instituto Oncológico.
Clínica Las Condes.

Resumen

Revisamos las novedades y damos cuenta de los importantes avances que se han estado produciendo en los aspectos de detección precoz, medios de etapificación y tratamiento quirúrgico del cáncer colorectal.

PESQUISA DEL CÁNCER COLORECTAL

La pesquisa o screening para cáncer colorectal continúa siendo un tema debatible desde el punto de vista poblacional: Si bien el test de sangre oculta en deposiciones (FOBT) se ha demostrado útil en la reducción de la mortalidad atribuible a cáncer colorectal [1, 2], la colonoscopia tradicional con fibra óptica tiene mayor rendimiento en el diagnóstico de pólipos y cáncer, al compararla con sigmoidoscopia flexible [3, 4] y enema baritado de doble contraste [5]. Existen varios estudios que han sugerido que la colonoscopia es un medio útil para pesquisa [6]. Sin embargo, persisten las dudas de factibilidad de programas masivos de pesquisa con esta técnica, debido a su alto costo y potencial morbilidad [7].

En los últimos años se ha desarrollado de manera progresiva la tecnología para reconstrucción de imágenes en radiología, lo que junto con la adquisición de imágenes de alta resolución han permitido recrear una visión

radiológica del colon (Colonoscopia Virtual, CV), que permite “navegar” por el interior del intestino grueso y detectar irregularidades de la mucosa como pólipos y tumores. Además, permite estudiar lesiones extracolónicas, a diferencia de la colonoscopia tradicional. La CV requiere preparar el colon de manera similar a una colonoscopia normal. El principal artefacto es la presencia de líquido y deposiciones, la que en los últimos años ha sido superado mediante la “marcación” de las deposiciones y la sustracción de ellas en el procesamiento digital. El día del examen, el colon se distiende mediante insuflación con CO₂, hasta que el paciente refiera discomfort. La mayoría de los estudios han comparado la CV a colonoscopia normal en grupos de alto riesgo como poliposis adenomatosa familiar y/o en pacientes con cáncer colorectal. Los resultados de la CV la detección de pólipos colónicos son variables. No sólo existe alta variabilidad inter observador, sino que además su sensibilidad en la detección de pólipos pequeños (<5mm) es claramente inferior a la de la colonoscopia normal [8]. Sin embargo, los resultados con equipos de última generación son más prometedores, y sugieren sensibilidades de 93.8%, 93.9%, y 88.7%, para pólipos adenomatosos de

10 mm, 8 mm y 6 mm respectivamente, en comparación a 87.5%, 91.5%, y 92.3%, respectivamente para colonoscopia tradicional [9]. La especificidad de CV para pólipos de 10 mm, 8 mm y 6 mm ha sido estimada en 96.0%, 92.2% y 79.6% respectivamente. Estos resultados son prometedores.

Esta técnica, sin embargo, es cara y su tolerancia no es mucho mejor para el paciente que la colonoscopia normal, lo que hasta ahora ha sido un impedimento para su uso masivo. Actualmente se reserva para pacientes de alto riesgo para sedación en colonoscopia normal, o en aquellos en que ésta no ha sido completa.

La falta de especificidad de las pruebas para sangre oculta en deposiciones ha llevado a desarrollar nuevas técnicas que incluyan la detección de mutaciones en células exfoliadas del colon y presentes en las deposiciones. La confirmación de la factibilidad de detectar mutaciones en k-ras en deposiciones impulsó la búsqueda de múltiples mutaciones, ya que k-ras alterado sólo está presente en 30-50% de los cánceres de colon [10, 11]. Paulatinamente se han introducido otros marcadores como APC y p53, por su frecuente alteración en el cáncer colorectal esporádico, y BAT-26, pues es el marcador más frecuentemente alterado para inestabilidad microsatelital.

Estudios que han usado múltiples marcadores sugieren sensibilidades entre 63-91% y 57-82% para cánceres y pólipos respectivamente [12-14].

Al comparar la búsqueda de sangre versus marcadores moleculares o mutaciones, un estudio observó que un panel para mutaciones detectó 16 de 31 (52%) cánceres avanzados, mientras que FOBT detectó cuatro de 31 (12.9%), ambos con especificidades similares (datos no publicados, www.exactsciences.com).

Actualmente, el elevado costo de los paneles de pesquisa de mutaciones en deposiciones los hace prohibitivos para su aplicación masiva en poblaciones de riesgo habitual.

ETAPIFICACIÓN

La etapificación preoperatoria en el cáncer colorectal es fundamental para un adecua-

do planteamiento terapéutico. Esto tiene mayor relevancia en el recto bajo y medio, especialmente para planificar neoadyuvancia con radioterapia o seleccionar pacientes para resecciones locales.

La endosonografía rectal fue introducida cerca de 1985 [15] y durante aproximadamente 10 años fue considerada el examen de elección en la etapificación locoregional del cáncer rectal. Sin embargo, los resultados más recientes de los grandes centros americanos han demostrado que su precisión en el diagnóstico de adenopatías y la penetración en la pared rectal se alejan de lo óptimo para planear adecuadamente el tratamiento.

El estudio de la Universidad de Minnesota sugiere que la precisión es baja (64%) en la detección de ganglios mesorectales comprometidos. Por otra parte, la penetración en la pared rectal es especialmente errática en los tumores superficiales (T1, precisión 47%), donde la endosonografía cobra especial importancia clínica en la decisión de resecciones locales transanales de cáncer rectal [16]. Este estudio sugiere además que existe una gran variabilidad en los resultados, según el operador.

En los últimos años, la aparición de nuevas tecnologías y mejores aplicaciones ha permitido aplicar estudios con resonancia magnética nuclear no sólo en cáncer rectal, sino además patología funcional de los órganos pelvianos mediante secuenciación dinámica de imágenes.

El uso de endocoil para "amplificar" la imagen pelviana, ha logrado elevar la precisión en el diagnóstico de la profundidad de invasión de la pared rectal a cifras cercanas al 90% [17, 18]. La etapificación del recto incluye además cifras variables en diagnóstico de adenopatías mesorectales, pero donde la RNM alcanza su máxima utilidad es en la visualización del compromiso mesorectal por el tumor, incluido el compromiso de la fascia mesorectal y órganos vecinos, lo que permite adecuar la terapia neoadyuvante y quirúrgica [19].

La Tomografía de Emisión de Positrones con 18-fluorodeoxiglucosa (PET) es una técnica que continúa en desarrollo como modalidad de etapificación y seguimiento en el cáncer

colorectal. Ha cobrado especial importancia en pacientes que se re-etapifican para cirugía con intención curativa en metástasis hepáticas, así como en la búsqueda de éstas en pacientes en seguimiento activo con CEA en aumento y TAC negativo o poco claro. En pacientes candidatos a resección de metástasis hepáticas, algunas series han demostrado que el uso rutinario de PET preoperatorio excluye pacientes con metástasis extrahepáticas y peritoneales, lo que produce una mejor selección del grupo a reseccionar, aumentando la sobrevida del grupo tratado [20, 21].

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Durante los últimos años hemos observado el auge de la cirugía laparoscópica en diferentes áreas de la cirugía digestiva. Los primeros reportes de cirugía laparoscópica de colon datan del comienzo de la década del 90, y ya en 1991 Jacobs y Verdeja reportaban una serie de colectomías segmentarias en cáncer de colon sigmoides [22]. La mejor recuperación del paciente en términos de menor dolor postoperatorio, alta precoz y rápida reincorporación a su vida normal motivó un auge transitorio en el uso de esta técnica en cáncer de colon. Sin embargo, durante los dos siguientes años se publicaron múltiples reportes de implantes tumorales en sitios de trócares [23-25]. En 1995, Wexner da cuenta de a lo menos 35 reportes de implantes en sitios de trócares [26], por lo que múltiples grupos académicos americanos y europeos deciden realizar ensayos clínicos controlados para comprobar la seguridad de la laparoscopia en el cáncer colorectal.

El primer estudio en ser publicado fue el ensayo de Antonio Lacy, de Barcelona [27] en el año 2002, sobre el seguimiento de 219 pacientes randomizados a cirugía laparoscópica o abierta en cáncer de colon ascendente, descendente y sigmoides. Los resultados sugieren que la sobrevida fue similar en ambos grupos. Incluso sugiere que el grupo laparoscópico tiene una mejor sobrevida en los pacientes en etapa III, probablemente debido al menor trauma y respuesta inmunosupresora de la laparoscopia. Este efecto no ha sido comprobado en otros ensayos clínicos. Además, el grupo laparoscópico presentó

menor morbilidad, dolor postoperatorio y estadía hospitalaria.

Ese mismo año aparecen publicados los resultados preliminares del estudio COST, un estudio prospectivo, randomizado, multicéntrico, realizado por el NIH, cuyo objetivo primario era demostrar la “no-inferioridad” oncológica de la cirugía laparoscópica versus cirugía abierta. Los resultados preliminares publicados por Weeks [28] demuestran beneficios moderados en la morbilidad postoperatoria, el dolor postoperatorio y la estadía hospitalaria. Sin embargo, la satisfacción de los pacientes con el procedimiento es similar en ambos grupos, y la calidad de vida a largo plazo es igual, por lo que se mantiene la recomendación de abstención de cirugía laparoscópica hasta la publicación de los resultados definitivos.

Dos años después, en 2004, Heidi Nelson publica los resultados definitivos del estudio COST [29] que demuestran en 872 pacientes randomizados que la sobrevida a 4.4 años y la tasa de recurrencia tumoral en sitios de trócares son similares en ambos grupos.

Aún faltan por publicar los resultados definitivos de un estudio multicéntrico europeo de 1200 pacientes (COLOR), cuyos resultados preliminares sugieren que la laparoscopia es una técnica segura [30], y los resultados del estudio multicéntrico inglés (CLASSIC) y el alemán LAMPKON de 1000 pacientes cada uno, iniciados en 1996 y 1998 respectivamente. Australia también comenzó un estudio en 1998, con 1000 pacientes proyectados.

Con estos resultados, la evidencia actual sugiere que la laparoscopia es una herramienta útil y válida en la resección curativa de cáncer colorectal, y las experiencias nacionales e internacionales están aumentando al amparo de estos resultados.

Se han hecho múltiples intentos para aumentar la sobrevida y disminuir las recurrencias locales en el cáncer rectal. Por otra parte, se mantiene vigente el desafío de conservación del aparato esfinteriano y su función, sin aumentar los riesgos oncológicos en el cáncer rectal bajo.

En los últimos años ha sido aceptado casi por todos los cirujanos colorectales la Escisión Total del Mesorecto (TME por sus siglas en inglés), introducida por Heald [31]. Esta

técnica consiste en la resección cuidadosa y cortante del recto y el tejido adiposo que lo rodea, en planos anatómicos bien definidos, que incluyen la irrigación del recto y su drenaje linfático, con preservación de la hoja visceral de la fascia endopélvica. La escisión del mesorecto debe ser completa en los cánceres de tercio medio y distal, y 5 cm. bajo el tumor para las lesiones de tercio superior. Esta técnica no sólo asegura la resección de los ganglios linfáticos de la zona comprometida, sino que además maximiza las posibilidades de obtener un margen radial libre de tumor. Además, la identificación cuidadosa de las estructuras pelvianas, incluyendo los nervios permite disminuir las secuelas funcionales sexuales. Llama la atención que el TME jamás ha sido comparado con la resección clásica. Sin embargo, la evidencia de tipo retrospectivo o prospectivo que existe para ambas técnicas favorece a tal punto el TME que algunos han considerado como poco ético la realización de tal estudio.

Inicialmente el TME fue considerado como una técnica que podría disminuir la necesidad de radioterapia preoperatorio en el cáncer rectal. Sin embargo, desde el punto de vista teórico constituye un complemento ideal. En la práctica, Kapiteijn et al [32] demostraron en un estudio prospectivo de 1861 pacientes operados en Holanda, randomizados a recibir o no recibir radioterapia preoperatorio y luego TME para cáncer rectal, que las tasa de recidiva local disminuían de 8.2 a 2.3% con el tratamiento combinado versus cirugía únicamente. Sin embargo, el seguimiento a largo plazo no fue capaz de demostrar diferencias en las tasas de sobrevida. Si bien el TME y la radioterapia se han convertido en herramientas esenciales en el control locoregional de la enfermedad, los esfuerzos actuales apuntan a preservar el aparato y la función esfinteriana.

La resección local transanal de tumores rectales continúa siendo una opción en casos seleccionados y muy bien definidos (tumores pequeños, a lo sumo T1, N0 por ultrasonografía o RNM, bien diferenciados y sin evidencias de invasión linfovascular en la biopsia). Sin embargo, reportes recientes han incluido estadios T2-3N0-1 en pacien-

tes tratados con quimioradioterapia preoperatorio [33-37]. Estos estudios han sugerido bajas tasas de recidiva local (cercas a 10%) con sobrevidas globales comparables a resecciones radicales (cerca del 85%). Sin embargo, todos estos estudios presentan un bajo número de pacientes (entre 26 y 100 pacientes cada estudio) y criterios variables de inclusión. No son considerados como terapia estándar actualmente.

Por otra parte, en tumores avanzados seleccionados del tercio distal, no candidatos a resección local, se está intentando conservar el aparato esfinteriano mediante la técnica de resección interesfintérica. Esta técnica, introducida por Schiessel [38] consiste en la resección de parte del canal anal y el esfínter anal interno, en un plano entre este último y el esfínter anal externo. En pacientes bien etapificados (con MRI) y sin compromiso del aparato esfinteriano externo, se puede conservar la función esfinteriana y resear tumores muy bajos con tasas de recurrencia local cercanas al 8%.

La resección del esfínter interno se asocia a incontinencia fecal, especialmente con ensuciamiento nocturno [39]. Sin embargo, la calidad de vida de los pacientes durante el día parece ser adecuada.

Esta técnica es totalmente compatible y complementable con el TME. Sin embargo, su aplicación en la práctica clínica habitual requiere aún de series más grandes y con mayor tiempo de seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- 1> Kronborg, O., et al., Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet*, 1996. 348(9040): p. 1467-71.
- 2> Mandel, J.S., et al., Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med*, 1993. 328(19): p. 1365-71.
- 3> Lieberman, D.A., et al., Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med*, 2000. 343(3): p. 162-8.
- 4> Imperiale, T.F., et al., Risk of advanced

proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med*, 2000. 343(3): p. 169-74.

5> Winawer, S.J., et al., A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med*, 2000. 342(24): p. 1766-72.

6> Winawer, S.J., et al., Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*, 1993. 329(27): p. 1977-81.

7> Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest Endosc*, 2000. 51(6): p. 777-82.

8> Johnson, C.D., et al., Prospective blinded evaluation of computed tomographic colonography for screen detection of colorectal polyps. *Gastroenterology*, 2003. 125(2): p. 311-9.

9> Pickhardt, P.J., et al., Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med*, 2003. 349(23): p. 2191-200.

10> Villa, E., et al., Identification of subjects at risk for colorectal carcinoma through a test based on K-ras determination in the stool. *Gastroenterology*, 1996. 110(5): p. 1346-53.

11> Ratto, C., et al., Detection of oncogene mutation from neoplastic colonic cells exfoliated in feces. *Dis Colon Rectum*, 1996. 39(11): p. 1238-44.

12> Ahlquist, D.A., et al., Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology*, 2000. 119(5): p. 1219-27.

13> Dong, S.M., et al., Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst*, 2001. 93(11): p. 858-65.

14> Tagore, K.S., et al., Sensitivity and specificity of a stool DNA multitarget assay panel for the detection of advanced colorectal neoplasia. *Clin Colorectal Cancer*, 2003. 3(1): p. 47-53.

15> Hildebrandt, U. and G. Feifel, Preoperative staging of rectal cancer by intrarectal ultrasound. *Dis Colon Rectum*, 1985. 28(1): p. 42-6.

16> Garcia-Aguilar, J., et al., Accuracy of

endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum*, 2002. 45(1): p. 10-5.

17> Zagoria, R.J., et al., Assessment of rectal tumor infiltration utilizing endorectal MR imaging and comparison with endoscopic rectal sonography. *J Surg Oncol*, 1997. 64(4): p. 312-7.

18> Vogl, T.J., et al., Accuracy of staging rectal tumors with contrast-enhanced transrectal MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 1997. 168(6): p. 1427-34.

19> Beets-Tan, R.G. and G.L. Beets, Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. *Radiology*, 2004. 232(2): p. 335-46.

20> Truant, S., et al., Prospective evaluation of the impact of [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography of resectable colorectal liver metastases. *Br J Surg*, 2005. 92(3): p. 362-9.

21> Fernández, F.G., et al., Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg*, 2004. 240(3): p. 438-47; discussion 447-50.

22> Jacobs, M., J.C. Verdeja, and H.S. Goldstein, Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc*, 1991. 1(3): p. 144-50.

23> Alexander, R.J., B.C. Jaques, and K.G. Mitchell, Laparoscopically assisted colectomy and wound recurrence. *Lancet*, 1993. 341(8839): p. 249-50.

24> Cirocco, W.C., A. Schwartzman, and R.W. Golub, Abdominal wall recurrence after laparoscopic colectomy for colon cancer. *Surgery*, 1994. 116(5): p. 842-6.

25> O'Rourke, N., et al., Tumour inoculation during laparoscopy. *Lancet*, 1993. 342(8867): p. 368.

26> Wexner, S.D. and S.M. Cohen, Port site metastases after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy. *Br J Surg*, 1995. 82(3): p. 295-8.

27> Lacy, A.M., et al., Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet*, 2002. 359(9325): p. 2224-9.

28> Weeks, J.C., et al., Short-term quality-

of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: a randomized trial. *Jama*, 2002. 287(3): p. 321-8.

29> A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med*, 2004. 350(20): p. 2050-9.

30> Veldkamp, R., et al., Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol*, 2005. 6(7): p. 477-84.

31> Heald, R.J., E.M. Husband, and R.D. Ryall, The mesorectum in rectal cancer surgery-the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*, 1982. 69(10): p. 613-6.

32> Kapiteijn, E., et al., Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*, 2001. 345(9): p. 638-46.

33> Bonnen, M., et al., Long-term results using local excision after preoperative chemoradiation among selected T3 rectal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. 60(4): p. 1098-105.

34> Chakravarti, A., et al., Long-term follow-up of patients with rectal cancer managed by local excision with and without adjuvant irradiation. *Ann Surg*, 1999. 230(1): p. 49-54.

35> Kim, C.J., et al., Local excision of T2 and T3 rectal cancers after downstaging chemoradiation. *Ann Surg*, 2001. 234(3): p. 352-8; discussion 358-9.

36> Lezoche, E., et al., Long-term results in patients with T2-3 N0 distal rectal cancer undergoing radiotherapy before transanal endoscopic microsurgery. *Br J Surg*, 2005. 92(12): p. 1546-1552.

37> Mohiuddin, M., G. Marks, and J. Bannon, High-dose preoperative radiation and full thickness local excision: a new option for selected T3 distal rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. 30(4): p. 845-9.

38> Schiessel, R., et al., Technique and long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 2005. 48(10): p. 1858-65; discussion 1865-7.

39> Yoo, J.H., et al., Long-term outcome of per anum intersphincteric rectal dissection with direct coloanal anastomosis for lower rectal cancer. *Colorectal Dis*, 2005. 7(5): p. 434-40.