

Tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado

Dr. Daniel Lussheimer

Resumen

Los objetivos en el tratamiento del cáncer localmente avanzado de recto han sido dirigidos en una primera instancia a reducir la tasa de recidiva locorregional, prolongando el intervalo libre de la enfermedad, mejorando la calidad de vida. Esto se ha logrado con la radioterapia preoperatoria. La posibilidad de combinar una quimioterapia efectiva con una radioterapia bien controlada en programas prospectivos y randomizados ofrece un potencial tentador para reducir la alta tasa de mortalidad que presentan estos pacientes para el año 2000.

Palabras clave: Neoplasmas. Recto

Summary

The objective of the treatment of the locally advanced rectum cancer aims, in the first instance, at the reduction of the rate of locoregional recurrence, thereby prolonging the free interval of the disease, thus improving the quality of life.

This has been attained by preoperative radiotherapy. The possibility of combining effective chemotherapy with well controlled radiotherapy in prospective randomized schedules, offer a tempting potential designed to curtail the high mortality rate entailed by these patients by year 2000.

Introducción

El empleo de tratamiento adyuvante complementario de la cirugía en uno de los pacientes de nuestro Servicio nos estimuló para realizar una revisión de este tema.

La historia del tratamiento del cáncer de recto ha mostrado que si bien durante mucho tiempo la cirugía fue considerada como el único tratamiento de elección en esta localización tumoral, diferentes grupos

de trabajo han intentado realizar tratamientos complementarios de la cirugía en el pre, intra y posoperatorio ⁽¹⁾.

Del análisis de este conjunto de trabajos se ha podido ver que los métodos de la terapia complementaria que se han mostrado más efectivos son la radioterapia y la quimioterapia. Lo que aún permanece discutido es cuál es la mejor secuencia terapéutica.

Historia

El cáncer colorrectal es en el momento actual uno de los tumores sólidos de mayor incidencia mundial, ocupando el segundo lugar en frecuencia en los países industrializados de Occidente ⁽²⁾. Nuestro país tiene la máxima incidencia para América Latina con una tasa de mortalidad por 100.000 habitantes de 27 para el sexo masculino y 21.4 para el femenino ⁽³⁾, representando 11.2% de las muertes según datos del período 1959–79 con una tendencia creciente en forma exponencial ⁽⁴⁾.

A pesar de que ciertos aspectos de su biología e historia natural son similares, los patrones de recidiva local, el tratamiento quirúrgico y los programas de tratamiento complementario, entre otros, son tan dispares que obviamente es necesario separar al cáncer de recto de los carcinomas de colon ⁽⁵⁾.

A pesar de la cirugía radical, que se realiza en 75% de los casos y de los avances tecnológicos logrados en los últimos años que mejoraron las tasas de complicaciones quirúrgicas y la mortalidad posoperatoria, la sobrevida de los pacientes portadores de cáncer rectal no ha podido ser modificada significativamente en los últimos 40 años ⁽¹⁾ y 50% de estos enfermos mueren por causa de este tumor ^(2,6).

Se sabe que en los tumores diagnosticados en etapa temprana la sobrevida luego del tratamiento quirúrgico tanto para las amputaciones abdomino-perineales como las técnicas conservadoras de la función esfinteriana llegan hasta 80% a los 5 años. En el caso de los *cánceres localmente avanzados* el tratamiento mediante cirugía radical se acompaña de 20 a 50% de sobrevida a 5 años ⁽⁷⁾, con 30 a 60%

Cirujano Asistente de Clínica Quirúrgica F. Prof. Dr. Bolívar Delgado. Facultad de Medicina. Hospital de Clínicas.

Correspondencia: Abadie Santos 923 (802). CP 11200. Montevideo, Uruguay.

Presentado a la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 1/9/93.

de recidivas, la mitad en pelvis o periné y aproximadamente 75% entre el segundo y tercer año luego de la cirugía ⁽⁸⁾.

Esta alta tasa de recidivas locales hace necesaria la identificación de tratamientos alternativos o complementarios de la cirugía que mejoren el control local de la enfermedad prolongando su intervalo libre y traten de mejorar la sobrevida ⁽⁹⁾.

Definición

Definir el cáncer de recto localmente avanzado sin antes analizar los factores básicos que pautan su evolución y pronóstico es prácticamente imposible. A pesar de que el adenocarcinoma de recto puede presentarse en cualquier zona del órgano, existe un ligero predominio de los tercios superior e inferior ⁽¹⁰⁾. Los tumores que están situados en el un tercio inferior a 6 cm o menos de la margen anal tienen la mayor incidencia de recidiva local ⁽⁸⁾ así como la diseminación primaria a los ganglios ilíacos internos y mesentéricos ⁽¹¹⁾ empeorando su pronóstico. El tema del tamaño tumoral es algo controvertido, Olson ⁽¹²⁾ afirma que la recidiva es más alta cuando los tumores son mayores de 4 cm.

Desde el punto de vista macroscópico el hallazgo de un tumor duro, ulcerado, poco móvil de bordes irregulares e infiltrante ya nos está hablando de una enfermedad localmente avanzada, lo que se ve en las dos terceras partes de los casos ⁽⁵⁾.

El estudio microscópico histológico complementario interesa fundamentalmente para valorar el grado de diferenciación tumoral, elemento orientador en la sobrevida. Dukes ⁽¹³⁾ los dividió en bien, pobres y medianamente diferenciados valorando la existencia de estructuras glandulares, el número de mitosis y el polimorfismo nuclear. Se debe considerar como un factor pronóstico independiente.

El diagnóstico de diferenciación histológica presenta ciertas dificultades, la existencia de grados diversos de diferenciación en un mismo tumor y la subjetividad de los criterios de clasificación por parte del patólogo. Es por ello que en los últimos años algunos autores ^(14,5), hayan comenzado a preconizar una medida más objetiva a través de la determinación semicuantitativa del ADN celular. Los tumores aneuploides tienen una población celular con un contenido de ADN completamente diferente del de las células normales, en cambio los tumores diploides presentan un ADN idéntico al de las células no malignas. Se ha comprobado que los pacientes con tumores aneuploides presentan un alto grado de recidiva local y muerte por la enfermedad. El ADN tumoral es un indicador independiente en el pronóstico del carcinoma de recto.

Otro estudio de gran valor es el de los marcado-

res biológicos ^(15,5), el análisis del Antígeno Carcinoembrionario (CEA) en las muestras de biopsia tumoral por inmunohistoquímica describe los patrones de distribución y permite evaluar si existen cambios luego de completado el tratamiento complementario. Concomitantemente se realiza la determinación regular y secuencial del CEA plasmático que permitirá el seguimiento valorando evolutividad y respuesta terapéutica del tumor.

Un elemento de gran valor predictivo y estadificador en el cáncer de recto es la *progresión lesional*. Desde el punto de vista de la extensión a nivel parietal recordamos que luego del crecimiento inicial en la mucosa del órgano existen múltiples direcciones hacia donde progresa el tumor.

El crecimiento en superficie se produce más rápidamente en sentido circular y perpendicular al eje del recto que en sentido longitudinal lo que explica la tendencia estenosante ⁽¹⁰⁾. La extensión submucosa más allá de los límites macroscópicos es en general mínima y si existe sólo excepcionalmente sobrepasa los 2 cm. Una vez superada la muscularis mucosa el cáncer infiltra la submucosa y es considerado invasor, comprometiendo finalmente la serosa en el sector intraperitoneal y la grasa perirrectal en el sector extraperitoneal. La progresión extrarrectal del tumor adhiere o invade las estructuras u órganos vecinos.

En forma paralela a su progresión parietal el tumor invade los linfáticos de la submucosa y de la capa muscular, produciendo embolización metastásica de los ganglios pararrectales. La diseminación continúa fundamentalmente por vía ascendente siguiendo el pedículo hemorroidal superior hasta los ganglios situados en la bifurcación de la mesenteria inferior. Se ha demostrado que existen de 10 a 20% de metástasis ganglionares en tumores limitados a la pared rectal ⁽¹¹⁾.

Según Dukes ⁽¹³⁾ la incidencia de metástasis por vía hematogena es paralela a la extensión local y linfática del tumor. La extensión por vía venosa se produce a partir de la permeación de las venas de la pared rectal, con la embolización de células tumorales que pueden llegar a la producción de metástasis a distancia. Se ha puesto de manifiesto la importancia del hallazgo de invasión tumoral de las venas perirrectales en el estudio histológico de la pieza, principalmente la invasión de las gruesas venas extrarrectales, como indicador de la posible incidencia de metástasis hematogénas.

La importancia de la *extensión lesional* del cáncer de recto en su tratamiento y en el pronóstico es indiscutible, esto llevó a clasificar en diversos sistemas de estadificación a este tumor a lo largo de los últimos 50 años.

Desde Dukes en 1932 pasando por la modificación de Astler-Coller 25 años después y actualmente el sistema TNM que trata de unificar los conceptos propuestos por la Unión Internacional contra el Cán-

Tabla 1. Estadificación patológica del cáncer colorectal. Comparación de los tres sistemas

Dukes (1932)	Astler Coller (1954)	TNM (1987)	
A	A	T ₁ N ₀	Lesión limitada a la mucosa. Ganglios (-).
	B ₁	T ₂ N ₀	Sobrepasa la mucosa pero no sale de la pared. Ganglios (-).
B	B ₂	T ₃ N ₀	Extensión fuera de la pared del recto. Ganglios (-).
	B ₃	T ₄ N ₀	
C	C ₁	T ₂ N ₁₋₂	Lesión limitada a la pared. Ganglios (+).
	C ₂₋₃	T ₃₋₄ N ₁₋₂	Extensión fuera de la pared. Ganglios (+).

El grado de extensión transmural: microscópico (m), macroscópico (g).

cer. Los 3 sistemas realizan una estadificación patológica (tabla 1) es difícil utilizarlos para tomar decisiones terapéuticas a priori.

En 1978 Gunderson y Sorin realizaron una modificación a la clasificación de Aster Coller agregando los estadios B₃ y C₃ adherido o invadiendo estructuras u órganos vecinos con y sin ganglios (+), elemento predictivo en el incremento de recidiva local y disminución de sobrevida a 5 años.

Es por ello que se ha considerado la utilización de sistemas de evaluación clínica preoperatoria, que nos permita realizar una predicción lo más acertada posible, seleccionando los casos de alto riesgo de recidiva local para poder plantear la mejor conducta terapéutica.

Se han relacionado diversos parámetros que pueden predecir el riesgo de recidiva previa a la operación^(8,5) por ejemplo: tamaño tumoral entre 3.5 y 6 cm, crecimiento con ulceración, grado de diferenciación, tumores fijos a menos de 6 cm de la margen anal, evidencias de compromiso extrarrectal entre otros.

Junto con estos parámetros existe en la actualidad el estudio ultrasonográfico del recto⁽¹⁶⁾ que resulta muy provechoso para el diagnóstico, desde que se puede utilizar la luz del órgano para obtener imágenes de contacto entre la estructura a examinar y el transductor. Se realizan cortes transversales y longitudinales siguiendo el eje mayor visceral, obteniendo imágenes que nos permiten distinguir todas las capas del órgano y por fuera de ellas los órganos y tejidos perirrectales (tabiques, próstata, útero y ganglios). Este procedimiento determina la profundidad en la pared del tumor, la presencia de adenopatías sospechosas y la extensión a órganos vecinos.

La estadificación ultrasonográfica para autores con series significativas⁽¹⁷⁾ ha resultado de mejor sensibilidad y especificidad que la TAC para determinar la presencia de ganglios y compromiso de la grasa perirrectal, elementos de importancia básicos

en el pronóstico. Podemos entonces estadificar las lesiones, considerando de gran valor el aporte a los estadios T₂, T₃ y T₄ tumores localmente avanzados o B₂, C₁ y C₂ de la clasificación de Astler Coller (tabla 1).

Papel de la cirugía

La cirugía sigue siendo el arma fundamental en el tratamiento de intención curativa en los estadios precoces del cáncer de recto.

La mayoría de las lesiones topografiadas por debajo de los 6 cm son resecables por la amputación abdominoperineal aunque es posible aplicar resecciones conservadoras del esfínter ya que muchos autores aceptan hoy como seguro un margen de 2 cm en la resección distal⁽³⁾.

Existen lesiones en las cuales se pueden aplicar tratamientos conservadores, como las resecciones locales⁽¹⁸⁾ la electrodestrucción⁽¹⁹⁾ y la radioterapia endocavitaria⁽²⁰⁾.

Las lesiones que se encuentran entre los 6 y 12 cm son candidatas a la resección anterior de recto y la decisión terapéutica está determinada por el tamaño, la extensión tumoral y la anatomía del paciente⁽²¹⁾.

En los cánceres localmente avanzados (B₂, C₁ y C₂ A C) es imposible el planteo inicial de cirugía conservadora en los tumores del tercio inferior, por lo tanto para hacer a estas lesiones resecables y pasibles de mejorar sus márgenes de resección, así como el control local de la enfermedad, se plantea el tratamiento complementario adyuvante de la cirugía.

Papel de la radioterapia

La combinación de radiación ionizante con el trata-

Tabla 2.

	Recidiva local	Metástasis a distancia	Sobrevida a 5 años	Nº Pacientes
Cirugía	26%	57%	34%	88
Rt. preoperatoria bajas dosis 500 Rd.	34%	24%	48%	29
Rt. posoperatoria 4.500 Rd.	11%	50%	29%	26
Rt. alternada	7%	13%	78%	31

Rt =radioterapia

miento quirúrgico del cáncer de recto no es un concepto nuevo, ya en 1914 Symond mostró sus resultados favorables ⁽²²⁾.

No fue sino hasta comienzo de la década del 60 que se examinó con interés y atención este procedimiento. Durante los últimos 20 años ha habido gran número de estudios que indican, que la radioterapia combinada con la cirugía mejora los resultados de esta última aislada. Existen modalidades en el tratamiento radiante del cáncer de recto y con ellas numerosas variables, las que se refieren a su uso: exclusivo o combinado y dentro de este preparatorio, posoperatorio o alternado "técnica sandwich"... Variables en la dosis total que debe utilizarse, la relación de tiempo y dosis, el tamaño, forma y localización de los sitios de radiación ⁽²³⁾.

El tratamiento de los tumores localmente avanzados con radioterapia exclusiva obtienen 70% de paliación de los síntomas más frecuentes, como son el dolor, síndrome rectal y el sangrado. Su control local es sólo de 10% y la sobrevida a 5 años de 2% ⁽²⁴⁾.

Cuando se asocia radioterapia (RT) externa pre o posoperatoria a la cirugía radical el control local se incrementa ^(25,26).

Radioterapia preoperatoria

Ha demostrado tener grandes ventajas ⁽²²⁾ y su uso se justifica plenamente por:

- las radiaciones se dan sobre tejidos bien vascularizados y oxigenados donde la radiosensibilidad es máxima, esto hace que se necesiten dosis menores que en la irradiación posoperatoria para lograr el mismo efecto.
- evita potenciales siembras del tumor durante la cirugía
- incrementa las condiciones de resecabilidad, disminuyendo la masa tumoral y sus posibles adherencias a estructuras vecinas ⁽²⁷⁾.
- destruye focos microscópicos de tumor más allá

de los límites quirúrgicos, sobre los márgenes tangenciales.

- reduce el número de ganglios metastásicos encontrados en la pieza operatoria ⁽²⁸⁾.
- su administración en esta etapa disminuye la injuria sobre las asas delgadas.
- un estudio reciente de Papillon ⁽²⁹⁾ demostró que la radioterapia preoperatoria juega un rol importante en la preservación del aparato esfinteriano en los tumores bajos del recto.

La mayor desventaja que presenta es que puede modificar la clasificación clínica y dificulta la definición del grado histopatológico, todo lo cual es una medida de su efectividad.

Los resultados globales de los diferentes trabajos revisados con estudios prospectivos y randomizados ^(6,21,25,27) para la Rt preoperatoria concluyen que sus efectos secundarios y toxicidad son tolerables y aceptables. Aumenta escasamente la morbilidad operatoria sin comprometer la mortalidad. La incidencia de recidivas local es el doble en los grupos control que en aquellos que recibieron tratamiento con radioterapia. Luego de resecciones curativas los índices de sobrevida a 5 años aumentaron más de 10%.

La radioterapia posoperatoria ofrece las siguientes ventajas:

- se realiza sabiendo exactamente el estadio tumoral y los hallazgos histopatológicos ⁽²⁾. Se puede seleccionar a los pacientes que realmente se beneficiarían de esta terapéutica adyuvante.
- la cirugía no es retrasada;
- la existencia de metástasis a distancia encontradas en el acto operatorio excluiría a estos pacientes del programa adyuvante ⁽⁵⁾.

La mayor desventaja es que el tratamiento muchas veces se ve postergado por semanas o meses después de la cirugía. Esto es desfavorable desde el punto de vista biológico ya que las células con tiempo de duplicación de 4 días que siguen su crecimiento durante un mes, con escasa o nula pérdida

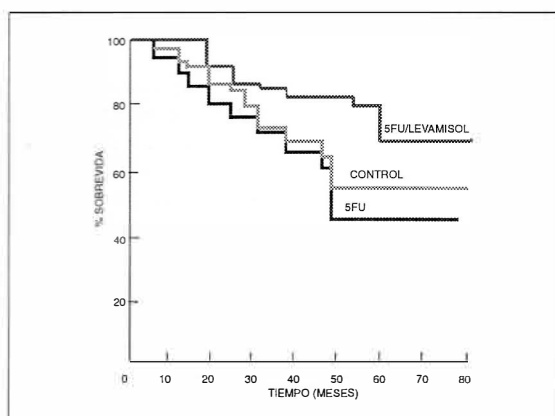


Figura 1 Supervivencia, comparación en 3 grupos: control, 5FU+ levamisol y 5FU.

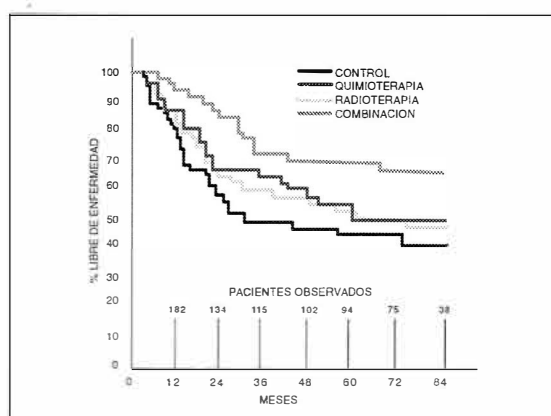


Figura 2 Tiempo de recurrencia de acuerdo al tratamiento.

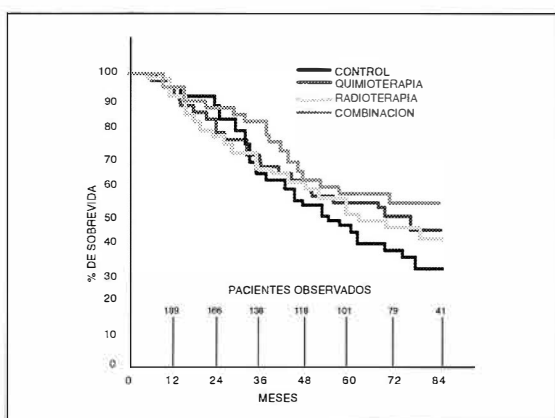


Figura 3 Supervivencia de acuerdo al tratamiento

celular, deben ser controladas con un tratamiento de radioterapia que produce una muerte celular porcentual nunca total, por lo cual las dosis de radioterapia deben ser mucho mayores, aumentando las complicaciones⁽³⁰⁾.

De estas, una de las graves es la fijación del intestino delgado deslizado en la pelvis dentro de los campos de radiación.

La radioterapia posoperatoria reduce la incidencia de recidiva locorregional^(20,26) pero no ha demostrado mejorar el intervalo libre de enfermedad ni la supervivencia.

Radioterapia alternada o "técnica sandwich"

Consiste en una irradiación preoperatoria a dosis bajas complementada con una irradiación posoperatoria con fines radicales, guiada por los hallazgos quirúrgicos y anatomopatológicos. Esta técnica

suma los beneficios de la irradiación pre y posoperatoria⁽²⁰⁾. En la experiencia de Mohiuddim⁽³¹⁾ combinando radioterapia pre y posoperatoria en cánceres localmente avanzados (B₂ C₁ C₂ A C), obtuvo excelentes resultados (tabla 2).

Papel de la quimioterapia

La combinación de resección quirúrgica y quimioterapia (QT) en el tratamiento de neoplasias malignas tiene una base biológica sólida, y la aplicación de este principio ha dado lugar a una mejoría notable de la supervivencia en numerosos tumores malignos⁽²⁾.

Se ha preconizado el uso de quimioterapia adyuvante en el cáncer de recto con el fin de realizar el tratamiento de la enfermedad subclínica oculta y remanente luego de la resección quirúrgica, limitando su indicación a los estadios localmente avanzados de la enfermedad. El fármaco más utilizado ha sido el 5 Fluoruracilo (5Fu) siendo el mejor agente aislado por su eficacia en el tratamiento de los carcinomas colorrectales avanzados^(32,33).

A pesar de que el 5 Fu ha producido una respuesta objetiva de hasta 15% en los tumores de recto localmente avanzados, no hay evidencias de incremento de la supervivencia⁽³⁴⁾. En los últimos años se han buscado combinar otros fármacos con el 5 Fu para mejorar estos resultados. Es así que se comenzaron a usar moduladores de la acción del 5 Fu como el levamisol y el leucovorin^(35, 36).

El primero de estos fármacos es usado como antihelmíntico desde hace más de 20 años, diferentes trabajos han mostrado su valor inmuno estimulador^(37,38). Su asociación con el 5 Fu mostró un descenso significativo en los índices de recidiva así como incrementos de la supervivencia en tumores avanzados (figura 1).

El leucovorin también ha demostrado en varios

estudios las ventajas terapéuticas cuando se combina con el 5 Fu. Esta asociación tiene una base bioquímica sólida que permite su uso en forma racional. La superioridad se ha visto reflejada en múltiples parámetros⁽³⁴⁾, mejorando el intervalo libre de enfermedad, así una respuesta tumoral efectiva disminuyendo la sintomatología de los pacientes y lo más importante aumentando la sobrevida.

Papel del tratamiento combinado

Las características anatómicas del cáncer de recto y su evolutividad hacen necesario lograr una acción dual, combinada que realice un control local y sistémico de la enfermedad al mismo tiempo. Como hemos visto, múltiples trabajos randomizados han demostrado que tanto la radioterapia como la quimioterapia incrementan el control local de la enfermedad y mejoran la sobrevida. Se ha planteado y se viene realizando desde hace varios años el tratamiento combinado que suma el beneficio de estas dos terapéuticas⁽³⁹⁾, con resultados que han demostrado ser favorables (figuras 2 y 3).

Análisis de la observación

Es cierto que un caso aislado no tiene validez para sacar conclusiones, pero en realidad el motivo por el cual vamos a referir nuestra observación no es éste, sino para ejemplificar un resultado que algunos grupos de investigación extranjeros señalan como frecuente^(1,2,9) y que es posible lograr en nuestro medio gracias a un protocolo de⁽⁴⁰⁾ investigación que se viene llevando a cabo desde hace un año en el Dpto. de Oncología del Hospital de Clínicas que incluye a aquellos tumores considerados a priori no reseables por su compromiso locorregional y pasibles sólo de tratamiento paliativo, así como los cánceres localmente avanzados que tienen chances altas de recidiva local con cirugía exclusiva, la enfermedad residual posquirúrgica y las propias recidivas.

Historia clínica

H.R., 34 años. Sexo masculino.

Fecha de ingreso: VIII.91

Antecedentes personales: fumador.

Motivo de ingreso: cuadro de 2 meses de evolución caracterizado por pujos y tenesmos rectales, dolor perineal, rectorragias y repercusión general.

Tacto rectal: a 5 cm. de la margen anal se taca borde inferior de tumoración vegetante, firme e irregular que se extiende por tres cuartos de circunferencia predominando en cara posterior y lateral iz-

quierda que impresiona adherido a planos profundos.

Rectosigmoidoscopia: Confirma lesión a 5 cm, que sangra al mínimo contacto y que se extiende hasta los 9 cm en sentido proximal no estenotando la luz. La mucosa por encima de la lesión es endoscópicamente normal. Se biopsia: adenocarcinoma infiltrante bien diferenciado de arquitectura papilar predominante. Uno de los fragmentos muestra invasión de la muscularis mucosa.

Ecografía transrectal: Lesión de recto medio e inferior que va desde los 6 cm hasta los 11 cm de la margen que ocupa predominantemente los cuadrantes posteriores de hora 3 a hora 9. La lesión es infiltrante y estenosante, hay zonas con evasión hacia la grasa perirrectal con algunas adenopatías pequeñas de tipo secundario epicólicos. No hay infiltración de los cuadrantes interiores, el tabique recto prostático y la fascia de Denoviller están íntegras. No hay elementos de invasión prostática. La exploración del abdomen no mostró adenomegalias a nivel de la mesentérica inferior ni secundarismo hepático macronodular (figuras 1, 2 y 3). En suma: ecográficamente corresponde a T₃N₁No.

Por tratarse de un paciente joven con un cáncer de recto localmente avanzado con bajas chances de resección curativa, elevada tasa de recurrencia y baja sobrevida, se ingresó en el protocolo de tratamiento complementario combinado preoperatorio.

Objetivos del protocolo

- Evaluar la factibilidad de tratamiento de los cánceres localmente avanzados de recto mediante radio y quimioterapia preoperatoria.
- Valorar el grado de respuesta tumoral obtenido.
- Evaluar las complicaciones agudas y crónicas del tratamiento.

Criterios para la selección de casos

Criterios de inclusión

- De los pacientes menores de 70 años
 - performance status (PS) 0–1 (actividad normal o levemente restringida)
 - creatinina < 120 mg %
 - glóbulos blancos > 2000 elementos/mm³ y plaquetas > 130.000 elementos/mm³
- De los tumores
 - certificación histopatológica o imagen de TAC evidentes
 - primario irresecable, enf. residual o recurrente después de cirugía radical.
 - primario resecable pero:
 - localizado a menos de 5 cm del orificio anal

- tamaño mayor de 4 cm
- clínicamente fijo.

II) Criterios de exclusión

- De los pacientes
 - mayores de 70 años
 - radioterapia o quimioterapia previa
 - cirugía mayor en las últimas 4 semanas
 - arteritis previa/diabetes
 - glóbulos blancos < 2000 elementos/mm³
 - plaquetas < 130.000 elementos/mm³
 - creatininemia > 120 mg%
- De los tumores
 - metástasis extrapelvianas
 - tumores malignos concomitantes

Exámenes pre tratamiento

- Examen físico completo, con determinación de peso, altura y P.S.
- Hemograma/ Funcional hepático/ Creatininemia
- C.E.A.
- Rectosigmoidoscopia
- Ecografía endoluminal
- TAC abdomino pélvica
- Colon por enema
- Biopsia o citología del tumor, con inmunomarcación con C.E.A.

Tratamiento

- Irradiación externa: durante 5 semanas hasta una dosis tumor de 45 Gy. con aplicaciones diarias de lunes a viernes y dosis fracción de 1.8 Gy/día.
 - volumen tumoral definido por TAC o colon por enema (CxE).
 - volumen blanco que incluye por lo menos 3 cm del margen lateral y cm del margen superior o inferior.

Se suspende el tratamiento sólo en caso de:

- diarrea tercer grado, se suspende la RT por 2 semanas y si no mejora se suspende definitivamente
- suspender la QT definitivamente

2. Quimioterapia

Dos series durante la primera y quinta semana. La segunda serie se realiza ajustando la dosis según tolerancia hematológica.

5 FU i/v en perfusión durante 30' a una dosis de 370 mg/m² durante días. Se realiza 2 horas antes de la RT.

Leucovorin: i/v a dosis 20 mg/m² administrada antes 5 FU.

Se suspende el tratamiento sólo en caso de:

- Diarrea grado 3
- Tratamiento ineficiente de la diarrea.

Clasificación de diarreas

- Grado 0: No tiene
- Grado 1: < 2 días
- Grado 2: Tolerable > 2 días < 10 deposiciones/día
Tratamiento por vía oral eficiente
- Grado 3: > 10 deposiciones/día.
Necesidad de tratamiento i/v.

Evaluación de la respuesta

Se realizará 4 semanas después de finalizado el tratamiento en base a:

- examen clínico
- examen ecografía endorrectal o TAC
- R.C.: Respuesta completa, no hay tumor demostrable.
- R.T.: Respuesta parcial disminución de 50% del tumor.
- S.C.: Sin cambios. Igual. Aumento (-) del 25%, disminución menor del 50.
- Progresión: Aumentó más 25%
- Muerte: temprana (durante el tratamiento). Por la toxicidad clara contribución del tratamiento.

Cirugía

Luego de 4 semanas de finalizado el tratamiento preoperatorio. Se realizará en todos los casos de primario resecable y en los primarios irresecables evaluados como respondedores.

Irradiación externa

A los que continúan siendo considerados irresecables se les administrará un "Boost" de radioterapia hasta completar una dosis tumor de 55–60 Gy en función de encontrarse el intestino delgado dentro o fuera del volumen de irradiación.

Seguimiento

- Antes de la cirugía: examen clínico, rectosigmoidoscopia, ecografía endoluminal, CEA, TA o C x E.
- Luego de la cirugía controles mensuales.
- En caso de R.C.:
CEA cada 4 meses durante 2 años
TAC abdomino pélvica y
radiografía de tórax
- En la descripción operatoria debe constar: tipo de cirugía, intento del procedimiento, resultados del tratamiento preoperatorio, remisión completa o

incompleta, descripción del tumor, ganglios colonizados.

Comentario

Nuestro paciente comenzó el tratamiento complementario combinado en agosto de 1991 en forma ambulatoria con excelente tolerancia, completando los lapsos fijados sin complicaciones.

Se realizó nueva ecografía transrectal que informó: Hemos revisado el estudio anterior, los cambios en el aspecto parietal son importantes, hay disminución del volumen del tejido patológico y aunque persisten elementos de alteración la infiltración es menor, hay engrosamiento de las capas y algunas pequeñas adenopatías que aunque es muy difícil de valorarlas para diagnóstico de lesión secundaria, tienen semiológicamente el aspecto de inflamatorias.

Realizada la evaluación de la respuesta se comprobó:

1. La sintomatología por la cual había consultado el paciente desapareció en forma completa.
2. Tanto por el examen clínico como por la TAC y ecografía endorrectal se logró una respuesta parcial o incompleta con una disminución de 50% de tumor.

Se discutió la posibilidad de conservar el esfínter, pero finalmente se realizó una amputación abdominal perineal. El estudio anatómo patológico demostró que se trataba de un carcinoma mucosecretante que infiltra en profundidad hasta la serosa inclusive, ulcerado, con modificaciones histopatológicas debidas a la radioterapia, con marcada disminución del componente celular neoplásico. No observándose metástasis ganglionares 0/20.

Los hallazgos en la pieza operatoria ponen de manifiesto la acción de la radioterapia. Es importante destacar que existió una esterilización casi total del tumor con un componente celular neoplásico despreciable.

Otro hecho de significación es la ausencia de metástasis ganglionares en 20 ganglios examinados.

Podemos entonces decir que existió un descenso entre la estadificación ultrasonográfica previa al tratamiento combinado preoperatorio con relación a la valoración US posterior y el resultado anatómo-patológico;

US T₃N₁M₀ (C₂ A.C.) a un T₃N₀M₀ (B₂ A.C.)

Dada la estadificación mínima de Dukes B se planteó completar el tratamiento con adyuvancia de quimioterapia con 5 Fu y levamisol en el posoperatorio durante 8 a 12 meses con tratamiento general o 5 días seguidos durante 1 mes, para mejorar la supervivencia⁽³⁵⁾.

La experiencia en nuestro país recién comienza, es prematuro todavía hablar de resultados, ya que el

seguimiento mínimo es de 3 años. Sabemos que el tratamiento combinado con radioterapia y quimioterapia modulada sensibilizante ha demostrado ser óptimo en estudios de fase III con índices bajos de toxicidad y rangos de respuesta que llegan a 50%⁽⁹⁾.

La Conferencia de Consenso del Instituto Nacional de Salud Americano en 1990 realizó las siguientes recomendaciones⁽²⁾:

1. El carcinoma de colon y el de recto deben ser examinados en forma separada.
2. En los pacientes con Estadios I de cáncer de recto no está indicado el tratamiento posoperatorio.
3. Los pacientes en estadios II (T₃₋₄ N₀) y III de cáncer rectal, tienen una alta tasa de recidivas y necesitan terapia adyuvante.
4. La quimioterapia y radioterapia posoperatorias aumentan la supervivencia y el control local en pacientes con estadios II y III.
5. Una combinación de radioterapia y 5 Fu con moduladores debe ser elegida.
6. La toxicidad aguda o crónica de estos tratamientos combinados, limita su valor fuera de estudios clínicos prospectivos.
7. La búsqueda de factores de riesgo que sean relevantes para el pronóstico deben ser definidos para lograr la selección de la mayor población que se beneficie con el tratamiento complementario.

Bibliografía

1. Douglass HD Jr. Adjuvant treatment in colorectal cancer. An Update. World J Surg 1987; 11:478-92.
2. Metzger U. Adjuvant therapy for colorectal carcinoma. World J Surg 1991; 1: 576-82.
3. Carriquiry L, Piñeyro A. Cáncer de recto. Actualizaciones en Cirugía. 1987; 2(4).
4. Vassallo JA. El cáncer colorrectal en el Uruguay. Acta Oncol 1983; (2):3-5.
5. Cohen A, Shank B, Friedman M. Colorectal cancer. In: Devita J. Cancer Principles and Practice of Oncology 3rd. ed. 1991; 895-964.
6. Duncan W et al. Preoperative radiotherapy in rectal cancer. World J Surg 1987; 11: 439-45.
7. Gastrointestinal tumor study group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. N Engl J Med 1985; 312 (23):1465-72.
8. Jeekel J. Can radical surgery improve survival in colorectal cancer? World J Surg 1987; 11:412-7.
9. Gunderson LL et al. Adjuvant treatment of rectal cancer randomized preoperative study of irradiation and chemotherapy. International J Radiother Oncol Biol Phys 1986; 12:169.
10. Goligher JC. Surgery of the colon, rectum and anus. London: Bailliere-Tindell, 1980.
11. Astler V, Coller F. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. Ann Surg 1954; 139:86-1.
12. Olson RM et al. Patterns of recurrence following curative resection of adenocarcinoma of the colon and rectum. Cancer 1980; 45:2969.
13. Dukes CE, Bussey HJR. The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. Br J Cancer 1958; 12: 309-20.
14. Kokal V et al. Tumor DNA content in primary and metastatic colorectal carcinoma. Arch Surg 1986; 121: 1434-9.

15. **Lasalvia S.** Marcadores biológicos en la clínica oncológica. *Acta Oncol* 1983; (2):61-5.
16. **Fernández W et al.** Estadificación de los tumores de recto por ecografía endoluminal. Trabajo presentado en la Soc. de Cirugía del Uruguay. 12 junio 1991.
17. **Hildebrandt V et al.** Preoperative staging of rectal cancer by intrarectal ultrasound. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 42-6.
18. **Bermúdez J, Falconi L, Rompani O, Veirano G.** Tratamientos conservadores en el cáncer de recto. *Cir Uruguay* 1985; 55(1):1-9.
19. **Harretche M, Cagno C, Armand Ugon A, Leborgne JM, Besengoni RA.** Fulguración, marcaje y radioterapia dirigida en el tratamiento paliativo del cáncer de recto. *Cir Uruguay* 1980; 50(5):454-6.
20. **Gunderson LL.** Principles and practice of radiation oncology. *Colorectal cancer CH* 41 813-828.
21. **Fortier G et al.** Preoperative radiation therapy for rectal cancer. *Arch Surg* 1986; 121:1380-8.
22. **Higgins GA et al.** Preoperative radiotherapy for colo-rectal cancer. *Ann Surg* 1975; 181: 624-31.
23. **Tasaende B, Luongo A et al.** Radioterapia del cáncer colo rectal. *Acta Oncol* 1983; (2):39-45.
24. **Buyse M et al.** Adjuvant therapy of colorectal cancer. *JAMA* 1988; 259(24):3571-7.
25. **Gerard A et al.** Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. *Ann Surg* 1988; 208(5):606-14.
26. **Fisher B et al.** Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer. *J Nat Cancer Inst* 1988; 80(1):21-9.
27. **Kodner I et al.** Preoperative irradiation for rectal cancer. *Ann Surg* 1989; 209(2): 194-9.
28. **Sarashina H.** Preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. *Staahlenthen Oukal* 1991; 167(6):361-5.
29. **Papillon J. et al.** Role de la radiothérapie preopératoire dans la preservation anal e pour les cancers du bas rectum. *Bull Cancer* 1991; 77:15-21.
30. **Kinsella T et al.** Integration of citostatic agents and radiation therapy. *Int J Radiother Oncol Biol* 1991; 20(29):302.
31. **Mohiuddin M et al.** Results of adjuvant radiation therapy in cancer of the rectum. *Cancer* 1985; 55: 350-3.
32. **Higgins CA Jr.** Adjuvant chemotherapy in the surgical treatment of Large Bowel Cancer. *Cancer* 1967; 1461-7.
33. **Carlevaro T et al.** Tratamiento quimioterápico en el cáncer colorectal. *Acta Oncol* 1983; (2):48-55.
34. **Poom M et al.** Biochemical modulation of fluorouracil; Evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J. Clin. Oncol* 1989; 7:1407-17.
35. **Arbuck S.** Overview of Clinical trial using 5 Fu and Leucovorin for the treatment of colorectal cancer. *Cancer* 1989; 63: 1036-44.
36. **Departamento de Oncología.** Facultad de Medicina. Estudio Multidisciplinario. Tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado. Protocolo de Investigación. *Cir Uruguay* 1993; 63: 150-3.
37. **Laurie J et al.** Surgical adjuvant therapy of large bowel carcinoma: an evaluation of Levamisole and the combination of levamisole and Fluoruracil. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1447-56.
38. **Windle R et al.** Five year results of a randomized trial of adjuvant 5 Fu and Levamisole in colorectal cancer. *Br J Surg* 1987; 74:569-72.
39. **The gastrointestinal tumor Study Group Survival.** The postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 1986; 315:1294.
40. **Moertel Ch.** Surgical Adjuvant treatment of large bowel cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6(6):934-6.