

¿Hay algún lugar para la terapia adyuvante en la cirugía del cáncer colorrectal?

Dr. Gustavo Veirano

Resumen

"Reviendo la experiencia de los pasados 40 años en el tratamiento del cáncer colorrectal resulta evidente que no ha existido una notable mejoría en la mortalidad operatoria y en el porcentaje de curación". Corman.

Ante este panorama se analiza desde la óptica del cirujano las distintas posibilidades y modalidades de radioterapia, quimioterapia y de inmunoterapia en la adyuvancia del cáncer colorrectal así como sus resultados en centros especializados. Se discuten sus opciones y su secuencia así como su asociación.

Se concluye que luego de la estadificación preoperatoria del cáncer colorrectal se debería valorar en conjunto con los especialistas oncólogos la posibilidad de realizar la adyuvancia y de persistir en actitud alerta y expectante ante los avances científicos bien documentados en este aspecto del tratamiento.

Palabras clave: Colon. Neoplasmas. Recto

Summary

"When revising the experience of the last 40 years in the treatment of colorectal cancer it becomes evident that there has not been an improvement in operative mortality and percentage of cure". Corman.

Based on this, the authors analyse from the point of view of the surgeon different possibilities and modalities of radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy as adjuvant therapy for colorectal cancer as well as its results in specialized centers. Its options, sequence, and association are also discussed.

The authors come to the conclusion that after preoperative staging of colorectal cancer the possibility of adjuvant therapy should be evaluated together with onchologist and remain alert and expectant on the face of well-documented scientific progress on this aspect of treatment.

Cuando se le propone a un cirujano analizar el tema que es título de esta comunicación, la ansiedad quirúrgica que nos atribuyen a veces, se hace cierta. Uno se ve en la necesidad de dar una respuesta desde el inicio. Esta es sí. Hay un lugar importante para la terapia adyuvante en la cirugía del cáncer colorrectal.

La evidencia científica expresada en una innumerable serie de publicaciones, a veces de mucho valor científico y otras de protocolos ingeniosamente ideados, tienden desde hace muchos años a afirmar el valor de la radio, quimio e inmunoterapia como tratamientos adyuvantes en la cirugía del cáncer colorrectal.

"La cirugía del cáncer colorrectal va seguida de una tasa de recurrencia globalmente considerada de 50% aún cuando se haya realizado una resección curativa" según afirma Gill ⁽¹⁾.

Los resultados del tratamiento quirúrgico son difíciles de establecer entre diferentes centros hospitalarios. La interpretación de los resultados depende de considerar tasas crudas o discriminadas por sexo, edad, etc. Mayor complejidad se agrega si se toman en cuenta parámetros como: clasificación de Dukes o TNM, número de ganglios positivos en la pieza de exéresis, invasión de vasos sanguíneos, grado histológico, invasión directa a órganos vecinos, etc.

Las dificultades son grandes para comparar los resultados de la cirugía en series distintas de pacientes.

Más complejas y difíciles de interpretar son, si comparamos sumados diferentes modalidades de tratamientos quirúrgicos y adyuvantes.

Con estos ejemplos creemos que el tema de la adyuvancia es complejo y de gran actualidad e interés y genera numerosas publicaciones que se deben interpretar cautelosamente.

"Reviendo la experiencia de los pasados 40 años en el tratamiento del cáncer colorrectal resulta evidente que no ha existido una notable mejoría en la mortalidad operatoria y en el porcentaje de curación" Corman ⁽²⁾. Parecería que la cirugía ha aportado todo

Profesor Adjunto de Cirugía
Presentado a la Sociedad de Cirugía el 4 de noviembre de 1992.
Correspondencia: Dr. Gustavo Veirano.
J.H. y Obes 977/104. Montevideo. CP 11100.

lo que puede dar en el tratamiento de estos pacientes y que por lo tanto debe ser bienvenido todo lo que signifique diagnóstico precoz o efectividad de otras modalidades de terapia para mejorar los resultados en el tratamiento de esta enfermedad.

Por otra parte los cirujanos nos vemos enfrentados a diario a tener que tratar distintas etapas de la enfermedad de cáncer colorrectal. Entre estas formas en que se nos pueden presentar los pacientes están: el cáncer colorrectal con invasión local mínima, o por el contrario el cáncer localmente avanzado. También se puede tratar de una recidiva local en una etapa tardía en una enfermedad que ya fue tratada, o un paciente con metástasis a distancia. Las distintas modalidades de terapia adyuvante pueden adecuarse al tratamiento de la enfermedad en sus diferentes etapas evolutivas.

Por último la terapia adyuvante y sobre todo la radioterapia puede ser utilizada como tratamiento exclusivo en la paliación de determinados síntomas o por el contrario como tratamiento curativo exclusivo en casos seleccionados.

Este tratamiento exclusivo sigue siendo rechazado aún hoy por calificados cirujanos que sostienen que el mejor tratamiento para el cáncer colorrectal sigue siendo la cirugía.

Intentaremos analizar algunos de los aspectos de este vasto tema desde la óptica del cirujano y sabiendo que los distinguidos colegas oncólogos y radioterapeutas son los que dominan los puntos específicos de estos tratamientos y es con quienes corresponde el tratamiento conjunto de estos pacientes.

Desarrollaremos primero las posibles modalidades de la radioterapia y luego la quimio e inmunoterapia en la adyuvancia del cáncer colorrectal.

Radioterapia

El uso de la radiación externa en el tratamiento adyuvante del cáncer de recto ha tomado gran importancia en los últimos años.

La experiencia inicial de 20 años de radioterapia en el cáncer de recto en el Memorial Hospital and Sloan-Kettering Institute de New York ⁽³⁾ inició una serie de publicaciones con diferentes técnicas de radioterapia externa en cuanto a dosis y tiempo durante el cual se recibió la adyuvancia.

Esta se puede realizar pre, intra o postoperatoria, **o en los tres tiempos**; teóricamente el tratamiento preoperatorio puede disminuir el tamaño y la extensión del tumor como para permitir su resección completa. También podría disminuir la posibilidad de diseminar células tumorales viables durante la cirugía, es decir impedir su capacidad de implantación local.

Los trabajos iniciales muy entusiastas parecían

demostrar un aumento en la supervivencia de los pacientes ⁽⁴⁾. Los estudios prospectivos y randomizados demostraron luego que si bien la supervivencia no aumentaba significativamente sí se lograba una disminución en el porcentaje de recidiva local. Desde entonces se conocen varios trabajos que demuestran la reducción del tamaño tumoral así como una reducción en los casos de estadios C de Dukes y del número de ganglios positivos en los pacientes sometidos a radioterapia preoperatoria ⁽⁵⁾. Todas estas ventajas se traducen en un aumento de la resecabilidad ^(6,7).

Trabajos aún en curso que aplican las modernas modalidades de diagnóstico de la extensión locoregional de los tumores rectales como la ultrasonografía endorrectal, la TAC y la IRM parecen poder confirmar estos hechos.

Desde hace tiempo se sospechaba este efecto positivo de la radioterapia preoperatoria produciendo la disminución de tamaño y de ganglios locoregionales pero era imposible de afirmar con bajo margen de error.

Objeciones a este tipo de tratamiento adyuvante de especial interés para el cirujano son el eventual aumento de las dificultades técnicas para realizar la cirugía de exéresis posradioterapia. También se ha dicho que podría existir un aumento en las fallas de sutura en las anastomosis realizadas en tejidos irradiados.

Con respecto al primer punto se considera en la actualidad que el tiempo transcurrido desde la finalización de la radioterapia y la cirugía es de fundamental importancia para permitir realizar la cirugía en tejidos en los que haya disminuido la agresión de la irradiación ⁽⁸⁾, que estén bien irrigados y sin congestión. Este lapso se estima adecuado entre 6 a 8 semanas luego de la dosis completa de radioterapia, tendiéndose últimamente más a las 8 semanas.

En cuanto al riesgo aumentado de falla de sutura se cree que esté más en relación con la cantidad de irradiación. No es riesgosa en este sentido una dosis de hasta 5.000 Rads o 50 Gr realizada en 6 semanas ⁽⁹⁾.

En una serie publicada ⁽⁵⁾ se atribuye incluso una disminución de las fallas de sutura, que la explican por un mayor cuidado por parte del cirujano por el antecedente de la irradiación y quizás por la reducción del tamaño y extensión tumoral que muchas veces ha permitido la realización de una cirugía con conservación de esfínteres evitando una colostomía definitiva.

La radioterapia preoperatoria puede ser realizada como adyuvante en el tratamiento de la enfermedad localmente avanzada. La radioterapia seguida de cirugía permitiría en estos pacientes una mejor paliación al permitir una resección quirúrgica ⁽¹⁰⁾.

Recientemente se viene discutiendo la posibilidad del tratamiento local de casos seleccionados de cáncer de recto. Existe un porcentaje de 5% actual-

mente de tumores que pueden ser tratados de este modo. El desarrollo de nuevos procedimientos de diagnóstico precoz, la mejor definición de las imágenes ultrasonográficas, el desarrollo de marcadores tumorales por anticuerpos monoclonales apropiados, seguramente aumentarán el número de pacientes que puedan ser tratados localmente.

Entre estos tratamientos locales se incluye la resección quirúrgica. Esta se puede realizar por vía transanal por cirugía convencional o con el equipo endoscópico desarrollado por Buess ⁽¹¹⁾. La otra forma de tratamiento es la radioterapia endocavitaria descrita por Papillon. Siguiendo los criterios de selección de estos pacientes para la cirugía ha propuesto una técnica de radioterapia endocavitaria que presenta como tratamiento exclusivo, curativo ^(12,13).

Se argumenta como ventajas: evitar la colostomía de una amputación abdominoperineal, los pacientes hombres no padecen disfunción sexual, se evitan los trastornos urinarios, la morbilidad es mínima vinculada al tratamiento, es de menor costo, no requiere hospitalización (se realiza como tratamiento ambulatorio), toda la altura del recto es accesible a este tratamiento, el *follow up* es sencillo por examen rectoscópico. Con los modernos equipos de radiación la penetración de ésta es baja y conocida y no interfiere con la cirugía de requerirse en el futuro.

La radioterapia posoperatoria tiene la ventaja de que se conoce, en el momento de requerirse, el estadio de Dukes de los pacientes operados y permite realizarla en los casos menos favorables. Es sabido que los estadios B y sobre todo C de Dukes tienen una recidiva local más alta luego de la resección. Esta se estima en 27% y puede ser reducida a un 8% aplicando una dosis de 5000 Rads posoperatoria ⁽¹⁴⁾.

La radioterapia posoperatoria no está exenta de complicaciones. Las alteraciones del delgado así como las del colon descendido son posibles. Se pueden disminuir apreciablemente mediante la colocación en la pelvis luego de la cirugía de exéresis, del epiplón mayor pediculizado o de otros procedimientos más sofisticados como la colocación de materiales protésicos ⁽¹⁵⁾.

Este tratamiento puede alterar también la cicatrización de los tejidos por lo que no se debería comenzar antes de transcurrido un mes de la cirugía. Tampoco se debe dilatar su comienzo más de dos meses después de la cirugía ya que justamente lo que se pretende evitar es la diseminación neoplásica inicial que generará luego la recidiva local.

En Estados Unidos hay alrededor de 40 instituciones que siguen un plan de radioterapia intraoperatoria. Esta técnica radioterapéutica se aplica a pacientes con tumores que luego de resecados dejan la sospecha de que persistan células tumorales viables en la zona operatoria. Los criterios para su aplicación serían los siguientes: el tumor debe estar localizado

al órgano, debe situarse en un lugar donde se pueda acceder con el instrumento para aplicar la radiación y los tejidos sanos deben poder ser excluidos del campo a irradiar. Por último el tumor debe ser potencialmente curable.

Se debe contar con una sala de operaciones en que se pueda realizar la radioterapia o de lo contrario trasladar al enfermo con la herida abierta a la sala de radioterapia. Todos estos inconvenientes hacen poco práctico este tipo de tratamiento ⁽¹⁶⁾.

Quimioterapia

El cáncer colorrectal fue siempre considerado como extremadamente resistente a los agentes quimioterápicos. A pesar de que casi todas las drogas han sido probadas sólo el antimetabolito 5 FU ha demostrado buenos resultados. También la nitrosurea mitomicina C se utiliza con éxito en algunos protocolos.

El tratamiento estándar consiste en una dosis i/v durante 5 días y un tratamiento de mantenimiento una vez por semana durante 6 meses.

Lo que se ha demostrado con claridad en protocolos randomizados y prospectivos es que esta terapéutica adyuvante proporciona un aumento en el período libre de enfermedad y tal vez un ligero aumento de la supervivencia a 5 años estimado actualmente en no más de 10% ⁽¹⁷⁾.

Tan valioso se estima su uso que publicaciones del American College of Surgeons del año 1991 consideran en las actualizaciones del tratamiento del cáncer colorrectal que es poco ético no tratar a los enfermos estadios C de Dukes con 5 FU levamisol en el posoperatorio. Asimismo se recomienda su uso en los estadios B.

Un estudio realizado en Estados Unidos, prospectivo y randomizado, a tal efecto, debió ser suspendido ante el resultado parcial tan favorable al grupo tratado con dicha adyuvancia versus el grupo control.

Entre las distintas modalidades de aplicar la quimioterapia ésta puede ser pre, intra o posoperatoria o ambas sola o combinada con radio e inmunoterapia.

Se ha utilizado esta forma de adyuvancia en infusión portal continua con el fin de reducir la posibilidad de metástasis hepáticas metacrónicas luego de la cirugía.

También son numerosas las asociaciones intentadas con otras drogas con lo que se pretende disminuir el implante de células tumorales en otros lugares de la economía. Entre estas asociaciones se destacan las de 5 FU y heparina y 5 FU y urokinasa ⁽¹⁸⁾.

El lavado de la cavidad peritoneal con 5 FU ha sido utilizado en el i/o y posoperatorio inmediato para dis-

minuir el eventual implante peritoneal de células tumorales.

Recientemente, se ha agregado a esta técnica el aumento de la temperatura del baño de lavado llevándola a 45 grados (quimioterapia "caliente") para aumentar la efectividad del mismo.

El lavado del muñón rectal con 5 FU antes de realizar la anastomosis también pretende disminuir el porcentaje de recidiva local y a nivel de la línea de sutura.

Haremos breve mención a la otra forma de adyuvancia que es la inmunoterapia.

En el estudio realizado por Windle en Leicester ⁽¹⁷⁾ con un grupo randomizado de pacientes seguido durante 5 años tratado con 5 FU, 5 FU levamisol y control, se demuestra la eficacia de agregar este inmunostimulante al tratamiento quimioterápico.

Es conocido el efecto inmunostimulante del levamisol no sólo en pacientes portadores de cáncer de pulmón, su primera indicación, sino en otras patologías. Su mecanismo de acción es favorecer en el posoperatorio inmediato la velocidad con que se recupera la inmunidad celular deprimida por la cirugía.

Este tipo de adyuvancia con levamisol o con ácido folínico viene siendo utilizado en varios protocolos con muy buen resultado en estudios prospectivos y randomizados.

En conclusión parece que luego de la estadificación preoperatoria del cáncer colorrectal se debería valorar la posibilidad de realizar la adyuvancia.

Intentando esquematizar las distintas posibilidades se podrían seguir los siguientes criterios.

Los estadios precoces A o B1 o en el cáncer de recto abdominal deberían ser sometidos a cirugía sola y control evolutivo.

Los estadios avanzados B2, C1 y C2 a radioterapia preoperatoria (más adyuvancia con 5 FU levamisol) durante 6 semanas. Luego **esperar** 8 semanas y realizar la cirugía.

Realizar la reevaluación con los datos de la estadificación anatomopatológica para la eventual realización de radio e inmunquimioterapia posoperatoria.

Creemos que de los datos aquí aportados se puede deducir que de la existencia de centros especializados en el tratamiento del cáncer colorrectal y del seguimiento de un protocolo y un tratamiento

sistematizado quirúrgico y combinado dependerá en el futuro la mejor evolución de esta enfermedad.

Así se puede lograr un aumento de la resecabilidad y de la curabilidad y una disminución de la recidiva local y de la morbilidad.

Se debe además estar alerta y "abierto" a recibir los nuevos conceptos terapéuticos que seguramente continuarán dándonos otras posibilidades.

Bibliografía

1. **Gill PG, Morris PJ.** The survival of patients with colorectal cancer treated in a regional hospital. *Br J Surg* 1978; 65: 17-20.
2. **Corman ML.** Colon and rectal Surgery. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1989.
3. **Stearns MW, Deddish MR, Quan SH.** Preoperative roentgen therapy for cancer of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1959; 109: 225-9.
4. **Stearns MW, Deddish MR, Quan SH.** Preoperative roentgen therapy for cancer of the rectum and rectosigmoid. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 138: 584-6.
5. **First report of an MRC working party.** A trial of preoperative radiotherapy in the management of operable rectal cancer. *Br J Surg* 1982; 69: 513-9.
6. **Cummings BJ.** A critical review of adjuvant preoperative radiation therapy for adenocarcinoma of the rectum. *Br J Surg* 1986; 73: 332-8.
7. **Cummings BJ, Rider WD, Harwood AR et al.** Radical external beam radiation therapy for adenocarcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 30-6.
8. **Friedmann P, Garb JL, McCabe DP et al.** Intestinal anastomosis after preoperative radiation therapy for carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 164: 257-60.
9. **Roberson SH, Heron HC, Kerman HD et al.** Is anterior resection of the rectosigmoid safe after preoperative radiation? *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 254-9.
10. **James RD, Schofield PF.** Resection of "inoperable" rectal cancer following radiotherapy. *Br J Surg* 1985; 72: 279-81.
11. **Buess G, Mentges K, Manncke M.** Minimal invasive surgery in the local treatment of rectal cancer. *Int J Color Dis* 1991; 6: 77-81.
12. **Papillon J.** Present status of radiation therapy in the conservative management of rectal cancer. *Radiother Oncol* 1990; 17: 275-83.
13. **Sischy B.** The role of endocavitary irradiation for limited lesions of the rectum. *Int J Color Dis* 1991; 6: 91-4.
14. **Romsdahl M, Withers H.** Radiotherapy combined with curative surgery. Its use as therapy for carcinoma of the sigmoid colon and rectum. *Arch Surg* 1978; 113: 446-53.
15. **De Luca FR, Ragins H.** Construction of an omental envelope as a method of excluding the small intestine from the field of postoperative irradiation to the pelvis. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160: 365-6.
16. **Sischy B.** Intraoperative electron beam radiation therapy with particular reference to the treatment of rectal carcinomas primary and recurrent. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 714-8.
17. **Windle PR, Bell PRF, Shaw D.** Five year result of a randomized trial of adjuvant 5 FU and levamisol in colorectal cancer. *Br J Surg* 1987; 74: 569-72.
18. **Jack CJ, Wereldsma MD et al.** Adjuvant Portal liver infusion in colorectal cancer with 5 FU/heparina vs. urokinasa vs. control. *Cancer* 1990; 65: 425-32.