

CANCER DE COLON Y RECTO: CIRUGIA ¿HAY ALGO MAS?

MARIA CLAUDIA MILANO, RAUL C. WAINSTEIN, CARMEN A. GARCIA OTERO, ADRIANA E. TOMADONI

Servicios de Gastroenterología y Oncología, Hospital Nacional Alejandro Posadas, Haedo

Resumen En el tratamiento del cáncer colorrectal la cirugía es, sin lugar a dudas, la modalidad «standard» en aquellos pacientes potencialmente curables. El concepto de quimioterapia precaucional, utilizada en tumores de otras localizaciones, ha impulsado ensayos clínicos que demostraron efectividad y mejoría de la sobrevida. En este artículo analizamos la utilización de dos modalidades (quimioterapia y radioterapia) junto con la cirugía como parte de un tratamiento multidisciplinario en pacientes portadores de cáncer colorrectal.

Palabras clave: cáncer de colon, cáncer de recto, adyuvancia y neo-adyuvancia

La mortalidad por cáncer colorrectal sigue siendo un problema en nuestro medio. Si bien carecemos de cifras exactas provenientes de Registros Nacionales de Tumores, las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal del año 1980 fueron: para cáncer de colon, tasa cruda 9,8 y ajustada 9,6 y, para cáncer de recto, tasa cruda y ajustada 3,8 (datos extraídos de los listados de certificados de defunción provistos por la Dirección de Estadísticas en Salud del Ministerio de Salud y Acción Social)¹.

Sabemos del papel de la cirugía en el tratamiento del cáncer colorrectal pero queremos, en este artículo, señalar que la asociación de quimioterapia y radioterapia en algún momento del tratamiento podría: disminuir la recidiva local, favorecer una cirugía más conservadora y mejorar la sobrevida global.

Factores pronósticos:

La estadificación del tumor resecado es el factor más importante para evaluar después de la

cirugía, el tiempo libre de enfermedad y la sobrevida en pacientes portadores de tumores resecables.

El método más utilizado fue la clasificación original de Dukes modificada por Astler y Coller. Sin embargo, se recomienda la clasificación TNM definida por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Unión Internationale Contre Le Cancer (UICC).

La extensión tumoral se correlaciona directamente con la sobrevida. Aquellos pacientes que presentan lesiones clasificadas como estadios I (Dukes A y B1) pueden ser considerados probablemente curados con una cirugía oncológica, mientras que aquellos en los que el tumor penetra en la pared más allá de la muscular propia y/o presentan compromiso de los ganglios, tienen una notoria disminución de la sobrevida a 5 años con respecto a los primeros.

Quimioterapia precaucional:

Los primeros trabajos que demostraron la eficacia del tratamiento adyuvante en cáncer colorrectal fueron los iniciados por Laurin y Moertel quienes demostraron que el uso de Cinco-fluorouracilo (5FU) y Levamisol mejoraba la sobrevida global en aquellos pacientes que presentaban compromiso ganglionar.^{2, 3, 4} Pero real-

Recibido: 23-VIII-1995

Aceptado: 6-III-1996

Dirección postal: Dra. María Claudia Milano, Servicio de Oncología, Hospital Nacional Alejandro Posadas, Martínez de Hoz y Marconi, Villa Sarmiento, 1706 Provincia de Buenos Aires, Argentina

mente, ¿cuál fue la historia y el costoso camino de la adyuvancia?

Un tratamiento adyuvante se define como aquél que es brindado luego del tratamiento locorregional (generalmente la cirugía) con el propósito de eliminar las células malignas residuales clínicamente indetectables. Su concepción se conoció en los tempranos 70 a partir de los ensayos de Fisher y luego el National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) demostró que la quimioterapia adyuvante mejoraba la sobrevida de las pacientes operadas por cáncer de mama en ciertas y determinadas circunstancias clínicas.

Sin embargo, dentro de la población de pacientes que reciben un tratamiento adyuvante, existe un subgrupo que está curado con el tratamiento inicial. La toxicidad del tratamiento a corto o largo plazo es también un elemento por considerar a la hora de la evaluación de los resultados.⁵

En condiciones ideales, los tratamientos adyuvantes deberían ser propuestos a aquellos pacientes que presentan un riesgo elevado de enfermedad residual subclínica luego de haberse aplicado el tratamiento locorregional. Si el riesgo de presentar recidiva y/o progresión es, por ejemplo del 20% a los 5 años (es decir, un bajo riesgo) debe asumirse que se está tratando inútilmente a un 80% de los pacientes. Si tomamos como ejemplo un tratamiento de baja toxicidad (como sería la administración de tamoxifeno) la decisión no es tan difícil. Sí lo es en los casos en que debe indicarse una quimioterapia agresiva y tóxica. Todo tratamiento quimioterápico debería iniciarse en forma temprana; un retraso mayor de 2 a 3 meses podría disminuir la eficacia y facilitar la aparición de clones quimio-resistentes.

La definición de los verdaderos factores de riesgo es, sin lugar a dudas, lo que justifica y decide la indicación de quimioterapia adyuvante, previo balance entre la toxicidad y la eficacia.

Todo tratamiento quimioterápico precaucional está basado sobre un criterio estadístico. Su eficacia se evaluará también con el mismo criterio ya que estará dado por un porcentaje menor de recaída de la enfermedad.

Sin embargo y pese a que los ensayos clínicos demostraron la efectividad de los tratamientos post-operatorios, fue difícil conseguir el consenso de los médicos generalistas, cirujanos y gastroenterólogos para aceptar el tratamiento adyuvante con quimio y/o radioterapia como

«standard» para pacientes operados de cáncer colorrectal con riesgo elevado de recidiva.

Algunas cifras estadísticas asustaron a los médicos tratantes, como las presentadas en 1987 por Buyse y colaboradores, quienes aseguraron que para obtener beneficios estadísticamente significativos era necesario tratar 1000 pacientes.

A pesar de los trabajos de Laurin, en 1989, el National Cancer Institute negó el tratamiento adyuvante y recién en 1992 se lo declaró tratamiento «standard». La propuesta de la asociación de Cinco-fluorouracilo y Levamisol parecía atractiva, pero en ese mismo año, un artículo publicado en la revista *Annals of Neurology* demostró que, en el 4,5% de los pacientes, el Levamisol producía desmielinización, cuadro que cedía con la interrupción de la droga y la administración de corticoides. Nuevamente los cirujanos resintieron las prescripciones.

Previo a las indicaciones de quimioterapia sistémica dos estudios randomizados demostraron que la quimioterapia intraluminal con 5FU no mostraba eficacia⁶.

La quimioterapia intraperitoneal efectuada con 5FU permitía obtener concentraciones portales importantes con poco pasaje sistémico hecho que la convertía en una opción conveniente porque aunque no aumentaba la sobrevida, disminuía significativamente la tasa de recidivas peritoneales⁷.

La vía intraportal de administración post-operatoria de quimioterapia demostró ser eficaz. El primer estudio randomizado⁸ presentó un plan de quimioterapia sobre la base de la administración de 5FU en dosis de 1000 mg/día durante 7 días, con heparina, en la vía portal y en el post-operatorio inmediato. La sobrevida a 5 años fue significativamente superior en el grupo tratado que en el grupo control.

Comenzaron luego los estudios con quimioterapia administrada en forma prolongada, durante 12 o 24 meses. De estos trabajos, sólo el efectuado por Fisher en el NSABP en 1988 en un grupo de 1166 pacientes, mostró un aumento de la sobrevida a favor del grupo tratado con 5FU + MetilCCNU (Semustine) + Vincristina durante 18 meses, pero la tasa de leucemias ligadas al empleo de metilCCNU fue considerable. Otro ejemplo más que demostró que los inconvenientes y las toxicidades provocadas por el tratamiento impedían tomar una decisión firme en cuanto a la adyuvancia.

El siguiente paso fue la asociación de 5FU y leucovorina (utilizado en cáncer de colon metastásico). El análisis de los resultados de tres estudios (uno francés, uno italiano y otro canadiense) mostró que la asociación de 5FU + LV a altas dosis durante 6 meses mejoraba la sobrevida: 84% vs 77% de sobrevida a 3 años ($p:0,03$).^{9, 10, 11}

¿Cuál sería el mejor tratamiento adyuvante? La propuesta más fuerte defendida por Moertel que consiste en administrar 5FU más Levamisol durante un año, parecía tambalear frente a un estudio randomizado sobre 1160 pacientes que recibieron Levamisol sólo o 5FU semanal por 3 días cada 2 semanas durante un año. El aumento de la sobrevida fue del 30% para los pacientes con adenocarcinoma estadio Dukes C: en contra de esto los pacientes sin invasión ganglionar no parecían beneficiarse. En ese ensayo el mecanismo de acción del Levamisol no está bien dilucidado y su acción inmunológica es algo débil.

Con respecto a costos, Moertel aseguró que un tratamiento con 5FU + Levamisol durante un año significa 1500 dólares, mientras que la asociación 5FU / Leucovorina (LV) llega a 4000 dólares y la infusión de 5FU + heparina + Mitomicina C (MMC) sólo 250 dólares. Entonces... ¿habrá diferencias estadísticamente significativas?

Varios ensayos clínicos que se desarrollan en EEUU y en Europa tratan de encontrar la mejor combinación en adyuvancia para los estadios B2 y C de Dukes. Se está comparando la asociación de 5FU + Levamisol vs 5FU + LV vs 5FU + LV + Levamisol, así como también cuál es el tiempo adecuado de administración: 6 meses vs 12 meses.

El European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC) está estudiando si el agregado de quimioterapia locoregional temprana (intraperitoneal o intraportal) mejora lo obtenido por la quimioterapia sistémica mientras que el estudio CO5 del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) compara la asociación 5FU + LV + interferón vs 5FU + Levamisol. Los resultados aún se aguardan.

Cáncer de recto

Con respecto al tratamiento adyuvante del cáncer de recto, la indicación de tratamiento radiante administrado en el pre o en el post-operatorio a una dosis del orden de entre los 4000 y 5000

cGy está universalmente aceptada porque disminuye la tasa de recidivas locales.

Según Cumming el estadio A tiene, a los 5 años, una tasa de sobrevida de entre el 75 y el 85% con un porcentaje de recidiva que va desde el 1 hasta el 10%. En el estadio B2 la sobrevida es entre el 60 y el 80% y el porcentaje de recidiva aumenta a un rango de 5 a 35. Finalmente, el estadio C presenta una sobrevida del 25 al 55% a 5 años con un porcentaje de recidiva de entre el 15 y 50%.

Los primeros ensayos históricos coincidieron en la administración post-operatoria de tratamiento radiante: así en 1988 un estudio randomizado del NSABP demostraba un 25% de recidivas locales en el grupo control contra 16% en el grupo tratado¹¹.

En 1988 el EORTC publicó los resultados finales de un estudio que incluyó 459 pacientes. El grupo control mostró 34% de recidivas frente al 22% del grupo tratado ($p: 0,05$). Con respecto a la sobrevida, el 66% de los tratados vs el 52% de los pacientes del grupo control estaban libres de enfermedad.

Queda todavía por dilucidar cuál es el mejor momento para administración de la radioterapia. Un estudio multicéntrico escandinavo randomizado trató 236 pacientes con cirugía más radioterapia vs cirugía sólo. A pesar de que la dosis fue relativamente baja (2550 cGy), la tasa de recidivas fue del 12% para el grupo tratado vs 21% para el grupo control ($p: 0,02$).¹²

El estudio hecho por el Sweden Rectal Cancer Trial Group incorporó 1168 pacientes portadores de cáncer rectal potencialmente resecable que habían recibido tratamiento radiante a una dosis de 2500 cGy y que luego fueron sometidos a cirugía resectiva. La tasa de mortalidad post-operatoria fue 4% en el grupo irradiado frente al 3% del grupo control. El grupo irradiado también presentó más infecciones aunque no hubo mayor cantidad de dehiscencias de anastomosis¹³.

Si analizamos las ventajas de la radioterapia administrada en el pre-operatorio no sólo debemos considerar la integridad de la pelvis, la correcta oxigenación tisular y la no modificación del ciclo celular (que se producen durante la cirugía) sino también la mayor posibilidad de efectuar cirugías conservadoras del esfínter. En contra de lo expuesto se reconoce el aumento de la mortalidad quirúrgica, el retraso en la cicatrización del

periné, los trastornos en las anastomosis y la casi obligatoriedad de una colostomía temporaria sin olvidar el hecho de que se sobretrata a un 10 a 15% de pacientes T1-T2, incorrectamente pre-estadificados que, en definitiva, no requerían tratamiento adyuvante (la correcta estadificación se hace solamente con el estudio de la pieza quirúrgica). Deberá determinarse si los tratamientos precaucionales son más o menos tóxicos en el pre o en el post operatorio.

La radioterapia administrada en el post-operatorio podría afectar la función rectal si las dosis superan los 4500 cGy y provoca aumento de complicaciones en el intestino delgado (obstrucción, perforación) o bien producir mayor intolerancia si se utiliza la misma dosis durante 5 semanas antes de la cirugía.

De entre los trabajos randomizados que utilizaron radioterapia adyuvante, el efectuado por el GITSG (Gastrointestinal Tumor Study Group) comparó 58 pacientes tratados con cirugía sola frente a 50 pacientes con cirugía y radioterapia post-operatoria (4000-4800 cGy). No hubo diferencias en la sobrevida ni en el porcentaje de falla local pero el protocolo presentaba fallas criticables en la metodología como, por ejemplo, la dosis total (establecida por el investigador)¹⁴. El ensayo de la Mayo Clinic NCCTG 79-47-51 Trial comparó radioterapia sola (5040 cGy) y encontró menor porcentaje de falla local que en el grupo tratado con 4500 cGy (18 vs 24%).

Aunque no hubo diferencia en la sobrevida, los pacientes que recibieron radioterapia en el ensayo de la NSABP RO-1 tuvieron una disminución de la falla local comparada con cirugía sola (16 vs 25% p: 0,06). Este estudio presentado por Fisher es el único administrado a dosis plenas, con técnicas modernas que mostró diferencia estadística.

Estudios posteriores compararon radioterapia pre-operatoria vs post-operatoria. El único estudio randomizado fue el reportado por Pahlman y Glimelius que compara 2550 cGy en el pre-operatorio vs 6000 cGy en el post-operatorio (limitado a estadios T3 N1 N2). Los estadios T1-2 NO no fueron randomizados al brazo de radioterapia post-operatoria.

Los que recibieron radioterapia pre-operatoria presentaron menos falla local (13% vs 22% p:0,02). Aunque las diferencias no son estadísticamente significativas se registró un aumento

importante de sepsis de origen pelviano (33 vs 18% p:0,01) y mayor porcentaje de obstrucción de delgado (5% vs 11% post-operatoria). Con respecto al grupo control, la incidencia fue del 6%. La toxicidad grado 3 fue 20% en el pre-operatorio vs 41% en el post-operatorio (23% en el grupo histórico).¹²

La adición de quimioterapia en el post-operatorio parece aún más atractiva. El GITSG randomizó 202 pacientes con radioterapia más 5FU + MCCNU vs cirugía sola y demostró que la asociación quimio-radioterapia aumenta el control local (54 vs 27% p: 0,05) aunque no hubo diferencias en la sobrevida.

Actualmente el Intergroup Adjuvant Trial (INT 0114) compara cuatro ramas distintas de quimioterapia post-operatoria más radioterapia pelviana concurrente. El objetivo de este estudio es determinar si las distintas combinaciones de 5Fu + LV (a altas o bajas dosis) + Levamisol son superiores al 5Fu sólo. Aún se aguardan los resultados.

Si bien las cirugías radicales como modalidad única han ofrecido históricamente buenas tasas de curación, se asocian con complicaciones tales como disfunción urológica, impotencia sexual y colostomía permanente. El actual concepto de calidad de vida del paciente, el intento de conservación de órganos (en este caso de la función esfinteriana), la mayor indicación de anastomosis bajas han impulsado los protocolos de quimio y radioterapia neoadyuvantes.

Los primeros ensayos de ambas modalidades combinadas (aplicadas antes que el tratamiento principal) se efectuaron con el fin de convertir aquellos tumores de mayor tamaño, inicialmente irresecables, en resecables. El objetivo de «down staging» demostrado en el trabajo de Minsky y colaboradores¹⁴ impulsó, sin lugar a dudas, muchos ensayos de investigación clínica. Pese a que la población de pacientes incorporados en el protocolo, llevado a cabo en el Memorial Sloan Kettering Hospital estaba compuesta en su mayoría por pacientes locorregionalmente avanzados, la tasa de respuestas completas patológicas (analizando la pieza quirúrgica) fue del 13% y el total de respuestas clínicas del 30%. Los pacientes fueron tratados con 5FU y Leucovorina a bajas dosis más radioterapia concurrente. Luego de la cirugía una subpoblación de pacientes recibió 2 ciclos de quimioterapia adyuvante. La toxicidad grado 3 global del esquema fue del 18%.

Actualmente el EORTC PREOP RECTAL TRIAL ofrece cuatro ramas de tratamiento neoadyuvante, dos de las cuales incluyen también quimioterapia post-operatoria. El INTERGROUP R 940 y el NSABP están trabajando en un estudio randomizado de quimioterapia preoperatoria seguida de cirugía más quimioterapia post-operatoria vs cirugía más quimio post-operatoria. Los tres ensayos clínicos incorporan pacientes portadores de tumores T3-T4 (en el caso del 1er grupo citado) y T3 los 2 grupos restantes.

En nuestro medio, el IATTGI (Intergrupo Argentino para el tratamiento de los Tumores Gastrointestinales) está trabajando desde enero de 1993 en una modalidad combinada de radioquimioterapia concurrente seguida de cirugía resectiva. El protocolo incluye pacientes con cáncer de recto con riesgo aumentado de recidiva y/o pérdida de la función esfinteriana. Hasta la fecha se incorporaron 49 pacientes, 36 fueron evaluables y se observó respuesta patológica completa (ausencia de tumor en la pieza quirúrgica) en el 11%.¹⁵

En conclusión

Los tratamientos adyuvantes en el cáncer colorrectal son efectivos y han demostrado repercusión en la sobrevida.

En el tratamiento del cáncer de colon, la quimioterapia intraportal post-operatoria parece ser de fácil implementación, bajo costo y escasa toxicidad. La asociación de 5FU + Levamisol en los casos de estadíos Dukes B2 y C parecería útil aunque la utilización de LV, en vista de los resultados de los estudios preliminares indicaría una mejor respuesta.

En cáncer de recto se demostró la utilidad de la asociación de la quimio-radioterapia: parecería que la modalidad pre-operatoria logra mejores resultados que la post-operatoria aunque se necesitan más estudios randomizados para establecer fehacientemente cuál es el mejor momento de su indicación. Está claro que la posibilidad de mayores complicaciones quirúrgicas debidas al tratamiento neo-adyuvante merece que se investiguen las verdaderas causas y los posibles tratamientos preventivos.

En países desarrollados la «no indicación» de un tratamiento adyuvante en el grupo de alto ries-

go de recidiva es interpretado como «mala praxis».

Se necesitan más estudios de investigación clínica, más tiempo de seguimiento y más experiencia en el campo de la oncología clínica, de la radioterapia y de la cirugía oncológica conservadora para dilucidar cuál es el mejor tratamiento, la modalidad más efectiva, y la posibilidad de brindar una mejor calidad de vida al paciente portador de un cáncer colorrectal en vistas de lograr una mejor tasa de sobrevida a largo plazo.

Summary

Colorectal cancer: surgery or is there anything else?

The standard modality to treat colorectal cancer in potentially curable patients is, undoubtedly, surgery. The concept of precautional chemotherapy used in tumors located elsewhere, has put forward a clinical trial that proved its effectiveness and improved survival. We report the use of two modalities (chemotherapy and radiotherapy) along with surgery as part of a multidisciplinary treatment of patients with colorectal cancer.

Bibliografía

1. Matos EL, Loria DI, Vilensky K. Mortalidad por cáncer en la Argentina. *Tumor* 1989; 3: 79-83.
2. Gérard JP, Trillet-Lenoir V, Thalabard JC. Traitements adjuvants des cancers digestifs. *Gastrol Clin Biol* 1994; 18: 710-3.
3. Laurie JA, Moertel CG. Surgical adjuvant therapy of large bowel carcinoma: an evaluation of Levamisol and the combination of Levamisol and Fluoruracil. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1447-56.
4. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, et al. Levamisol and Fluoruracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322: 352-8.
5. Seitz JF. La chimiothérapie dans les cancers du colon. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17 (suppl 2): 2-12.
6. Grossi CE, Wolf WI, Nealon TF, Pasternack B, Ginzburg L, Roussel LM. Intraluminal fluoruracil chemotherapy adjuvant to surgical procedure of resectable carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 145: 549-54.
7. Sugarbaker PH, Gianola FG, Spejer et al. Prospective, randomized trial of intravenous versus intraperitoneal 5 Fluoruracil in patients with advanced primary colon and rectal cancer. *Surgery* 1985; 98: 414-21.
8. Taylor I, Machin D, Mullee M, Trotter G, Cooke T, West C.A randomized controlled trial of adjuvant

- portal vein cytotoxic perfusion in colorectal cancer. *Br J Surg* 1985; 72: 359-63.
9. Zaniboni A, Erlichman C, Seitz JF, et al. Fufa increases disease free survival (DFS) in resected B2 -C colon cancer (CC): results of a prospective pooled analysis of 3 randomised trial (RCTS) *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 191.
 10. O'Connell M, Mailliard J, MacDonald J, Haller D, Mayer R, Weiland H. An intergroup trial of intensive course 5 Fu and low dose leucovorin as surgical adjuvant therapy for high risk colon cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1993; 12: 190.
 11. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy of radiotherapy for rectal cancer: results from NSABP prolot R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 21-9.
 12. Pahlman L, Glimelius B. Pre or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. *An Surg* 1990; 211: 187-95.
 13. Swedish Rectal Cancer trial Group, *Br J Surg* 1993; 80: 1333-6.
 14. Minsky B, Cohen A, Enker Warren, Kelsen D, Kemeny N. Preoperative 5 Fluorouracil, low dose leucovorine and Concurrent Radiation Therapy for Rectal Cancer. *Cancer* 1994; 73: 273-80.
 15. Pennella E, Carraro S, Milano MC, et al. Quimioterapia y Radioterapia concurrentes pre operatoria en el tratamiento del cáncer de recto. Experiencia del IATTGI. Sociedad Argentina de Oncología Clínica, Junio 1995.

- - - -

(Franz J. Ingelfinger was) a staunch defender of professional independence, he inveighed against ethical decisions made by committees of laymen (the "God squad") and against undue reliance upon the legal profession for the solution of medical problems.

(Franz J. Ingelfinger era) un incondicional defensor de la independencia profesional, arremetió contra las decisiones éticas propuestas por comités de profanos ("el escuadrón de Dios") y contra la indebida dependencia de los abogados para la solución de los problemas médicos.

Claude E. Welch

Chairman, Committee on Publications, Massachusetts Medical Society.
N Engl J Med 1977; 296: 1475-6.