

Capítulo 11

¿Qué hay de nuevo en cáncer de colon?

Andrés Felipe Ocampo Cortés

Residente de Cirugía General, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Juan Camilo Correa Cote

Cirujano General, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, cirujano Oncólogo, Profesor del Departamento de Cirugía General, Universidad de Antioquia

Actualización en CIRUGÍA GENERAL



Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) representa aproximadamente el 10 % de todos los cánceres diagnosticados anualmente, es la tercera malignidad en el mundo con más casos (1,8 millones de casos anualmente) y la segunda causa de muerte por cáncer (1).

Es la segunda patología maligna más comúnmente diagnosticada en mujeres y la tercera más frecuente en hombres. En países en desarrollo existe una tendencia estabilizadora y decreciente, pero con un aumento preocupante en los pacientes menores de 50 años (sobre todo cáncer de recto y colon izquierdo) (1).

Colombia aún en desarrollo no es la excepción, el CCR es el tercer tipo de cáncer más frecuente en el país. Solo en 2018 hubo 19.258 personas diagnosticadas con CCR de novo; el 55,2 % eran hombres, con una edad promedio de 62,87 años; lo más preocupante es que casi el 50 % fueron diagnosticados en estadios tardíos (III y IV) y un 26,2 % no tenían una adecuada estadificación (2).

Factores de riesgo

En estudios epidemiológicos, el sexo masculino y el aumento de la edad (>60 años) han mostrado consistentemente una fuerte asociación. El 10-20 % son adjudicables a la herencia familiar. Varios factores asociados al estilo de vida (muchos modificables) aumentan el riesgo de CCR como fumar, alta ingesta de alcohol, obesidad, consumo de carnes rojas y procesadas (3). Últimamente, la investigación de la microbiota colónica sugiere que la infección con especies bacterianas específicas, como *Fusobacterium nucleatum* y *Bacteroides fragilis* podría aumentar el riesgo de cáncer colorrectal (4).

Metástasis linfática

El examen patológico de los ganglios linfáticos (GL) en pacientes con cáncer sigue siendo crucial para el tratamiento posoperatorio y la predicción del pronóstico.

Los GL son el sitio más común de metástasis. El tumor se disemina por lo general en orden de proximidad al sitio primario. Según las ediciones 7° y 8° del American Joint Committee on Cancer (AJCC) es importante obtener al menos 12 ganglios linfáticos en las resecciones destinadas a la curación.

Hay muchos factores que pueden afectar la recuperación de los GL, incluida la edad, el sexo y el hábito corporal del paciente, respuesta inmune, sitio del tumor, tamaño y longitud del colon resecado, la experiencia del cirujano, y la diligencia y experiencia del personal de patología.

Recientemente, *Lisovsky et al.* informaron que el énfasis en el número de GL examinados de la cuenca ganglionar primaria (<5 cm de distancia del borde del tumor) y un protocolo de "segunda mirada" —una segunda búsqueda realizada en casos que eran NO ([N cero] estadificación donde no se encuentran ganglios linfáticos positivos) NO (después de la primera búsqueda)— mejoran la estadificación ganglionar.

Aunque no se incluye en la estadificación AJCC muchos estudios han demostrado que la proporción de ganglios linfáticos proporciona una estratificación pronóstica útil además del número de ganglios linfáticos positivos. *Isik et al.* definió una razón (ganglios comprometidos/ganglios resecados) de 0,25 como el valor de corte pronóstico para pacientes con cáncer de colon en estadio III.

Abordajes quirúrgicos

La cirugía laparoscópica es actualmente el tratamiento estándar dada su superioridad sobre la cirugía abierta, incluida la disminución del dolor, mejoría de la función pulmonar postoperatoria, íleo posoperatorio reducido, mejoría de la incidencia de infección de la herida, recuperación más rápida y estancia hospitalaria más corta, sin dejar a un lado que los resultados a largo plazo son comparables con ambas técnicas.

Actualmente es de amplio conocimiento que la ligadura alta de vasos sanguíneos en el nivel D3 y la escisión mesocólica completa (EMC) son dos puntos críticos de la hemicolecotomía derecha para el cáncer de colon derecho (CCR). Hasta ahora no han sido ampliamente aceptados como estándar de atención debido a la naturaleza técnicamente desafiante de los procedimientos, junto con complicaciones intraoperatorias marginalmente más altas y morbilidad postoperatoria.

¿Tiene alguna ventaja la realización de linfadenectomía tipo D3 en colectomías por CCR?

La técnica de disección D3 consiste en la disección anatómica de los ganglios linfáticos en la raíz de la arteria que nutre el tumor y la longitud del intestino grueso a

resecar, con extracción de los ganglios linfáticos principales, intermedios y pericólicos; puesto que hasta el 4 % de los cánceres de colon derecho hacen metástasis a los ganglios linfáticos mesocólicos centrales (5). Por el contrario, la técnica de escisión mesocólica completa implica la extirpación de un mesocolon intacto mediante disección dentro del plano avascular entre la fascia retroperitoneal y mesocólica, ligadura vascular central (sección en la raíz del mesenterio, aórtico o esplenomesaraicas), resección de una longitud suficiente del intestino y extirpación adecuada de los ganglios linfáticos apicales, con conservación de las estructuras linfovascuales. Los beneficios de esta última, supuestamente, serían la posibilidad de obtener un mayor número de ganglios en las piezas de colectomía, unas menores tasas de recidiva locoregional, una menor morbi-mortalidad y, finalmente, un aumento de la supervivencia global (6).

Ambas técnicas deberían ser equivalentes, en teoría, ya que los principios de ambos son iguales. Todo el tejido linfático, vascular y neural del área de drenaje del tumor colónico se escinde como una muestra completa de tejido mesocólico. Si se compara con la linfadenectomía D2 convencional, la D3 reduce la recurrencia de la enfermedad y mejora la supervivencia general de los pacientes con tamaño del tumor en estadio avanzados es decir T3/4 (tamaño del tumor estadio 3 o 4, cuando se habla de TNM [estadificación del tamaño nódulos positivos y metástasis]) o enfermedad nodal positiva.

En cuanto al medio de laparoscopia o técnica abierta, *Kitano et al.* con 1.057 pacientes con CCR estadio II y III, donde se comparó disección D3 en cirugía abierta y laparoscópica, encontraron que la supervivencia global a 5 años fue equiparable (90,4 % vs 91,8 %), sin diferencias en la mortalidad ni las complicaciones, con lo que demostraron que la cirugía laparoscópica D3 no fue inferior a la cirugía abierta D3 en términos de supervivencia general para los pacientes, por lo que es una opción aceptable (6).

Finalmente, *Zachariach Gene et al.* en su revisión sistemática concluyen que la disección D3 no generó una tasa de complicaciones peri o postoperatorias mayor en comparación con el D2, o la ECM; hecho adjudicado a la ganancia de experiencia en los cirujanos, mejoría tecnológica y el protocolo ERAS (recuperación acelerada después de cirugía por sus siglas en inglés). A largo plazo se concluyó que la disección D3 mejoró la supervivencia general y la supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años, en comparación con EMC y D2,

lo cual enfatiza que es un procedimiento seguro y requiere tiempo para su adopción (7).

¿Qué estrategia existe actualmente para combatir la recaída a distancia en el cáncer de recto?

Actualmente el manejo del cáncer de recto localmente avanzado (estadios T3, T4 o N+) incluye quimiorradioterapia seguida de escisión mesorrectal total; pues a pesar del buen control local de la enfermedad existe hasta un 30 % de recurrencia a distancia. Una solución controvertida ha sido la quimioterapia adyuvante después de la quimiorradioterapia preoperatoria, pero esto no ha demostrado mejoría en la supervivencia, sobre todo por la baja adherencia. Es por eso que una de las propuestas actuales es la quimioterapia neoadyuvante inicial seguida de quimiorradioterapia preoperatoria, también conocida como terapia neoadyuvante total, que en teoría permitiría el control de las micrometástasis de manera temprana; la quimioterapia llegaría al sitio primario donde la vasculatura se encuentra intacta y podría mejorar el cumplimiento del tratamiento y hasta ahora los ensayos han sido prometedores.

La radioterapia preoperatoria de ciclo corto o la quimiorradioterapia de ciclo largo reducen las tasas de recurrencia local de 25 a 40 % a aproximadamente 5 %; sin embargo, no se ha observado ningún aumento en la supervivencia general y las recurrencias sistémicas siguen siendo un problema importante que se presenta en el 25 al 35 % de los pacientes a los 5 años.

En el ensayo PRODIGE 23(8), la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia sin metástasis fueron significativamente más prolongadas en los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado tratados con el esquema FOLFIRINOX, comparados con los tratados con quimiorradioterapia estándar y quimioterapia adyuvante. La terapia de inducción con seis ciclos de FOLFIRINOX no comprometió el cumplimiento de la radioterapia ni la calidad quirúrgica, redujo significativamente la tasa de morbilidad (Clavien-Dindo) y no aumentó las recaídas locales ni alteró la calidad de vida.

También hubo una mejora significativa en la supervivencia sin metástasis con la quimioterapia neoadyuvante, lo que proporciona evidencia de que cambiar la quimioterapia sistémica a una etapa más temprana de la secuencia de

Actualización en CIRUGÍA GENERAL



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina

tratamiento podría mejorar el control de las metástasis a distancia sin aumentar la probabilidad de falla locorregional, y esto podría cambiar la práctica clínica en algunos años (9).

¿En qué va la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) en CCR avanzado?

Con respecto al CCR avanzado se ha encontrado que las metástasis peritoneales (MP) son sincrónicas en aproximadamente el 7 % de los casos de CCR, y la primera y única localización de metástasis en más del 4 % de los casos; además, el riesgo acumulado a 5 años de metástasis peritoneales metacrónicas puede llegar a ser hasta del 6 % (10).

Las MP repercuten en una supervivencia global reducida; incluso el 30-40 % de los casos cuando se comparan con las metástasis no peritoneales, la muerte sucede de manera más temprana.

En pacientes con enfermedad irreseccable, el uso de quimioterapia sistémica mejora la supervivencia de manera leve, con una mediana de 16,3 meses (11). Actualmente hay conductas novedosas para los pacientes con enfermedad potencialmente reseccable: la HIPEC se ha agregado a la cirugía citorreductora, con altas concentraciones locales de fármacos antineoplásicos cuyos efectos citotóxicos se ven potenciados por la hipertermia. Hay varios estudios que han alentado e incentivado dicha conducta, hasta 40 meses en algunos pacientes (12); y en un ensayo controlado holandés, la cirugía citorreductora más HIPEC fue superior a la quimioterapia sistémica en términos de supervivencia general, que incluso ha demostrado ser curativa en centros especializados en el 16 % de los pacientes en los que la resección es macroscópicamente completa (13).

En contraposición, el estudio PRODIGE 7 (14) sugiere que el régimen HIPEC no confiere ningún beneficio adicional a la cirugía citorreductora debido a que en el grupo de solo cirugía citorreductora la mediana de supervivencia general fue de 41 meses (más de lo esperado), similar al grupo comparativo que adicionaba HIPEC; a lo que debe sumarse la mayor frecuencia de complicaciones tardías postoperatorias en este último grupo, sin mejorar la supervivencia libre de metástasis peritoneales. Este hallazgo sugiere que la integridad de la resección citorreductora es el factor más importante que determina la supervivencia después del tratamiento quirúrgico de las metástasis peritoneales de origen colorrectal, lo que pone en duda la eficacia del HIPEC (14).

Conclusiones

La disección D3 es segura, requiere tiempo para su aprendizaje, hasta ahora muestra ventajas significativas en cuanto a la supervivencia y similar tasa de complicaciones, pero aún faltan ensayos clínicos de buena calidad que justifiquen su uso.

La supervivencia libre de enfermedad ha mejorado significativamente en los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, la quimioterapia neoadyuvante y la neurotoxicidad disminuida indican que el enfoque perioperatorio (neoadyuvancia total) es más eficiente y mejor tolerado que la quimioterapia adyuvante lo que podría cambiar la práctica clínica.

En pacientes con estadios T4 o cáncer de colon perforado, el tratamiento con HIPEC adyuvante con oxaliplatino no mejora la supervivencia libre de metástasis peritoneales a los 18 meses y presenta mayores tasas de complicaciones.

Bibliografía

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424.
2. Ministerio de salud y protección social, República de Colombia. Boletín de información técnica especializada de la Cuenta de Alto Costo Volumen 4, número 05, Bogotá D. C. · Marzo 31 de 2018. En línea: https://cuentadealtocosto.org/site/categoria_investigaciones/cancer/
3. E D, PJ T, JLA V, PM K, MB W. Colorectal cancer. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2019 Oct 19 [cited 2021 Aug 2];394(10207):1467–80.
4. G N, X L, H Z, J S, SH W, WK W, et al. Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis. *Nat Commun* [Internet]. 2015 Oct 30 [cited 2021 Aug 2];6.
5. Liang J-T, Lai H-S, Huang J, Sun C-T. Long-term oncologic results of laparoscopic D3 lymphadenectomy with complete mesocolic excision for right-sided colon cancer with clinically positive lymph nodes. *Surg Endosc* 2014 298 [Internet]. 2014 Nov 11 [cited 2021 Aug 3];29(8):2394–401. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00464-014-3940-9>
6. S K, M I, J M, H K, M W, S Y, et al. Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): a phase 3, randomised controlled trial. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr;2(4):261–8.
7. ZGW O, W S, KRY N, CH N, FH K, NW W, et al. Comparing complete mesocolic excision versus conventional colectomy for colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2021 Aug 4];47(4):732–7.
8. T C, JF B, PL E, E R, É F, N M-N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Aug 4];22(5):702–15.
9. T C, JF B, PL E, E R, É F, N M-N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 May;22(5):702–15.
10. Segelman J, Granath F, Holm T, Machado M, Mahteme H, Martling A. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* [Internet]. 2012 Apr 4 [cited 2021 Aug 5];99(5):699–705.
11. J F, Q S, JP M, TS M, RAA, MT S, et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol*. 2016 Dec;17(12):1709–19.
12. F Q, D G, SS M, L R, F D, M H, et al. Results of two bi-institutional prospective studies using intraperitoneal oxaliplatin with or without irinotecan during HIPEC after cytoreductive surgery for colorectal carcinomatosis. *Ann Surg* [Internet]. 2011 Aug [cited 2021 Aug 5];254(2):294–301.
13. Goéré D, Malka D, Tzani D, Gava V, Boige V, Eveno C, et al. Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg* [Internet]. 2013 Jun [cited 2021 Aug 5];257(6):1065–71. Available from: https://journals.lww.com/annalsurgery/Fulltext/2013/06000/Is_There_a_Possibility_of_a_Cure_in_Patients_With.13.aspx
14. F Q, D E, L R, D G, L G, M P, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Aug 5];22(2):256–66.