

Resúmenes Seleccionados – Oncología

Cristian Ariel Rodríguez MSACP

1. **Magnetic resonance imaging defined mucinous rectal carcinoma is an independent imaging biomarker for poor prognosis and poor response to preoperative chemoradiotherapy.**

Yu SK, Chand M, Tait DM, Brown G. Eur J Cancer. 2014 Mar; 50(5):920-7. doi: 10.1016/j.ejca.2013.12.007.

Propósito: Los adenocarcinomas mucinosos representan un subgrupo de tumores con un pronóstico potencialmente pobre que pueden ser identificados con métodos de imágenes. Se comparó los resultados entre tumores mucinosos y adenocarcinomas, detectados por resonancia magnética nuclear (RMN). Se evaluó también el rendimiento diagnóstico de la RMN vs la biopsia preoperatoria en la detección de los tumores mucinosos.

Métodos: Se comparó la proporción de pacientes con disminución del estadio (downstaging) entre tumores mucinosos y no mucinosos diagnosticados por RMN. Se utilizaron modelos de riesgo proporcional de Cox (Regresión de Cox) para evaluar la independencia de la condición mucinoso o no mucinoso, la RMN basal y variables clínicas, en la sobrevida. Las diferencias en la sobrevida, de aquellos pacientes con tumores mucinosos vs adenocarcinomas no mucinosos, fueron evaluadas usando la prueba de Mantel-Cox (Logrank test).

Resultados: 60/330 (18%) de los pacientes fueron correctamente diagnosticados como tumores mucinosos en la RMN pre tratamiento comparado con 15/330 (5%) en la biopsia inicial (odds ratio = 4,67 p < 0.05). Todos los pacientes 60 (100%), a los que se los interpretó como portadores de tumores mucinosos en la RMN pre operatoria, fueron corroborados luego con el análisis final de la pieza quirúrgica. Significativamente menos tumores mucinosos tuvieron una disminución del estadio luego de la neoadyuvancia (ypT downstaging) en comparación con aquellos tumores no mucinosos (14/60 (23%) versus 111/270 (40%), p=0.01). Los resultados en la sobrevida a 3 años fueron significativamente peores en aquellos pacientes con tumores mucinosos. Tiempo libre de enfermedad (DFS) 48% vs 71%, p= 0.006. Sobrevida global fue del 69% vs 79%, p= 0.04. Los tumores mucinosos identificados por RMN fueron una variable independiente de pobre DFS (hazard ratio (HR) 0.58). Intervalo de confianza 95% (CI) (0.38-0.89).

Conclusiones: El diagnóstico de adenocarcinoma mucinoso por resonancia magnética es superior a la biopsia pre operatoria. Esto sucede casi en el 20% de los pacientes con cáncer de recto. Es un marcador imagenológico independiente en la evaluación de la respuesta a la quimioradioterapia como también un marcador pronóstico. La presencia de mucina en la RMN permitirá en un futuro seleccionar el tratamiento más adecuado para este subgrupo de pacientes con pobre pronóstico.

Comentarios: En el último tiempo el manejo del cáncer de recto ha variado sustancialmente. Los estudios de imagen para la estadificación del cáncer rectal, han pasado de centrarse exclusivamente en la determinación del TNM tumoral, a tratar de definir una serie de factores pronósticos que tradicionalmente se obtenían del análisis anatomopatológico. Entre ellos destacan: la profundidad de la afectación tumoral mural/extramural, la distancia al margen mesorrectal y la presencia de afectación ganglionar, vascular, peritoneal o del complejo esfinteriano. La valoración conjunta de estos elementos permite establecer tanto la necesidad de terapia neoadyuvante como el tipo de cirugía a realizar. En este contexto, el grupo de Gina Brown, realiza este interesante trabajo, describiendo el valor diagnóstico de la resonancia magnética de alta resolución en el estudio de los tumores mucinosos como factor de riesgo en el cáncer de recto.

2. **Can a Biomarker-Based Scoring System Predict Pathologic Complete Response After Preoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer?**

Hur H, Kim NK, Min BS, Baik SH, Lee KY, Koom WS, Ahn J, Kim H. Dis Colon Rectum. 2014 May; 57(5):592-601. doi: 10.1097/DCR.000000000000109.

Antecedentes: Numerosos marcadores moleculares han sido investigados como potenciales predictores de respuesta tumoral a la quimioradioterapia preoperatoria (pre CRT) para el cáncer de recto.

Objetivo: desarrollar un sistema en el cual los biomarcadores son usados para predecir la probabilidad de una respuesta patológica completa (pCR) a la pre CRT.

Diseño y Método: Este es un análisis retrospectivo de especímenes tumorales recolectados previo a la pre CRT, de 81 pacientes quienes fueron sometidos a resección curativa por padecer adenocarcinoma primario de recto, entre Junio de 2008 y Febrero de 2012.

Principales medidas de resultados: Usando chips de ADN (microarrays) e inmunohistoquímica, la expresión del nivel de doce biomarcadores (p53, p21, Bcl2, Bax, EGFR, Cox-2, MLH-1, MSH-2, Ku70, VEGF, TS, Ki-67) fueron evalua-

dos de muestras de tumores incluidas en parafina recolectadas previamente a la pre CRT. La correlación entre los niveles de expresión de los biomarcadores y la respuesta patológica a la pre CRT fue evaluada basada en la clasificación pTNM y en el grado de regresión tumoral (TRG).

Resultados: El nivel de expresión de 4 biomarcadores (p53, VEGF, p21, Ki67) se correlacionó con la pCR. Aquellos pacientes que mostraron baja expresión de p53 y/o alta expresión de VEGF, p21 y Ki67 exhibieron significativamente mayor tasa de pCR. Un sistema de puntuación ideado para que se asigne un punto para cada biomarcador cuyo nivel de expresión se correlacione con la PCR (escala de puntuación: 0-4) mostró que 1 de 26 pacientes con puntuaciones de 0 a 1 consiguió una pCR, mientras que 26 de 55 pacientes con puntuaciones de 2 a 4 lograron una pCR (3,8% frente a 47,3%, $p < 0,001$). Para la predicción de pCR, el sistema de puntuación mostró una sensibilidad 96,3%, una especificidad de 46,3%, un valor predictivo positivo de 47,3% y un 96,2% de valor predictivo negativo.

Limitantes: La inmunohistoquímica tiene limitaciones relacionadas a la reproducibilidad y a la habilidad para proveer información cuantitativa. Además, este estudio carece de pruebas y sets de validación.

Conclusiones: El nivel de expresión de 4 biomarcadores se correlaciona con pCR después de pre CRT para el cáncer de recto. Un sistema de puntuación basado en los niveles de expresión de los biomarcadores demostró tener una buena sensibilidad y valor predictivo negativo para la pCR.

Comentarios: Estudio retrospectivo, con una cantidad algo escasa de pacientes enrolados, que intenta desarrollar un sistema predictivo de respuesta a la neoadyuvancia en pacientes con cáncer de recto extraperitoneal, utilizando la información proporcionada por marcadores moleculares para identificar a aquellos pacientes que se beneficiarían con un enfoque no quirúrgico. Basándose en el hecho de que es improbable que un solo factor por sí solo determine la respuesta al tratamiento neoadyuvante, los autores crearon un sistema de puntuación utilizando 12 biomarcadores para correlacionar la presencia de los mismos con la respuesta a dicho tratamiento.

3. Circumferential resection margin (CRM) positivity after MRI assessment and adjuvant treatment in 189 patients undergoing rectal cancer resection

Simpson GS, Eardley N, Mcnicol F, Healey P, Hughes M, Rooney PS. Int J Colorectal Dis. 2014 May; 29(5):585-90. doi: 10.1007/s00384-014-1846-6.

Propósito: El manejo del cáncer de recto depende de una adecuada estadificación por resonancia magnética (MRI). Los tratamientos multi modales pueden disminuir el estadio del cáncer rectal previo a la cirugía y podría tener algún efecto en la precisión de la MRI. Nuestro objetivo es correlacionar los hallazgos de la estadificación por MRI del cáncer rectal con el análisis histopatológico, los efectos de la terapia neoadyuvante sobre la MRI, y las implicancias del compromiso del margen circunferencial de resección (CRM) luego de la terapia neoadyuvante.

Métodos: Análisis de los datos histológicos y estadificación radiológica de todos los casos de cáncer de recto, en una sola institución, entre 2006 and 2011.

Resultados: 241 pacientes con confirmación histológica de cáncer rectal fueron incluidos durante el período de estudio. 182 pacientes fueron resecados. Edad media 66,6 años, relación hombre/mujer 13:5. Tasa de resecciones R1 11,1%. La valoración del margen circunferencial de resección por MRI en pacientes sin radioterapia neoadyuvante fue 93,6% y 88,1% en pacientes con radioterapia neoadyuvante. En dieciocho pacientes se habían observado márgenes positivos después de la quimioradioterapia, de las cuales 38,9% tenían un CRM involucrado en el análisis histológico.

Conclusiones: La evaluación del margen de resección circunferencial en cáncer de recto se asocia con una alta precisión. La radioquimioterapia neoadyuvante tiene un efecto perjudicial en esta precisión, aunque esta aún continúa siendo alta. En presencia de márgenes positivos pronosticados previamente, la resección completa sigue siendo factible pero puede requerir un abordaje más radical.

Comentarios: Como es sabido, la resonancia magnética de alta resolución (RM AR), se ha transformado en un elemento de diagnóstico indispensable para el manejo terapéutico del cáncer de recto extraperitoneal. El éxito terapéutico de estos pacientes está directamente relacionado con la obtención de márgenes libres en la histopatología, el llamado margen circunferencial de resección (MCR), siendo la resonancia magnética de alta resolución el mejor método para determinar la relación del tumor con la fascia mesorectal. Como se puede observar en los resultados del trabajo presentado, si bien este método pierde algo de precisión diagnóstica secundario al proceso de fibrosis producido luego de la radioquimioterapia, esta continúa siendo elevada.

4. Prognostic subdivision of ypT3 rectal tumours according to extension beyond the muscularis propria

Merkel S, Weber K, Schellerer V, Göhl J, Fietkau R, Agaimy A, Hohenberger W, Hermanek P. Br J Surg. 2014 Apr; 101(5):566-72. doi: 10.1002/bjs.9419.

Antecedentes: La subdivisión del estadio T3 de cáncer de recto, en base al grado de invasión en profundidad dentro de la grasa perirectal ha sido recomendada en el Suplemento TNM desde 1993. Este estudio evalúa el impacto pronóstico de esta clasificación patológica en aquellos tumores resecaados luego de recibir quimioradioterapia neoadyuvante (ypT3).

Métodos: Fueron analizados los datos de aquellos pacientes con cáncer de recto ypT3 (menos de 12 cm desde el margen anal) tratados con quimioradioterapia neoadyuvante y excisión total del mesorecto. ypT3 fue subdividido en ypT3a (5mm o menos) y ypT3b (más de 5 mm), basados en la medición histológica de la máxima invasión tumoral más allá del borde exterior de la muscular propia.

Resultados: Se encontraron diferencias importantes entre ypT3a (81 pacientes) y ypT3b (43 pacientes) en las tasas a 5 años de: recurrencia locoregional (7% versus 18%; p =0,049), metástasis a distancia (20% versus 41%; p =0,002), sobrevida libre de enfermedad (73% versus 47%; p =0,001), sobrevida global (79% versus 74%; p =0,036) y sobrevida relacionada al cáncer (81% versus 74%; p =0,007). En el análisis de regresión de Cox, la subclasificación ypT3 fue identificada como un factor pronóstico independiente para sobrevida libre de enfermedad (ypT3b: HR 2,13, 95% IC 1,16 a 3,89; p =0,014), sobrevida observada (ypT3b: HR 2,02, 95% IC 1,05 a 3,87; p =0,035) y sobrevida relacionada al cáncer (ypT3b: HR 2,46, 95% IC 1,20 a 5,04; p =0,014). La invasión venosa extramural fue valorada como un factor pronóstico adicional, no así el estado de los ganglios luego de la quimioradioterapia (ypN), que no influyó en la sobrevida.

Conclusiones: En carcinomas rectales ypT3, la subclasificación propuesta es superior a ypN en la predicción pronóstica.

Comentarios: Si bien está demostrado en diversos estudios, incluyendo uno publicado por los autores en el año 2001, el impacto pronóstico de la subclasificación de los pT3 en base a la profundidad de invasión del tumor dentro de la grasa perirectal, no es conocido que sucede con esta clasificación luego de la neoadyuvancia (ypT3). Los autores diseñan para ello este estudio retrospectivo, donde concluyen que la subclasificación ypT3 es útil, demostrando ser esta un factor pronóstico independiente de sobrevida relacionada al cáncer y sobrevida libre de enfermedad.

5. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases

Lykoudis PM, O'reilly D, Nastos K, Fusai G. Br J Surg. 2014 May; 101(6):605-12. doi: 10.1002/bjs.9449

Antecedentes: El manejo óptimo del cáncer colorectal con metástasis hepáticas sincrónicas todavía no ha sido resuelto. El objetivo del presente estudio fue realizar una revisión sistemática de la evidencia actual con respecto al momento y secuencia de la intervención quirúrgica: colon primero, hígado primero o simultáneo.

Métodos: Una revisión sistemática de la literatura se llevó a cabo comparando el tiempo y secuencia de la intervención quirúrgica en pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas. Se incluyeron estudios retrospectivos, pero fueron excluidos reportes de casos y pequeñas series de pacientes. Fueron comparados datos preoperatorios e intraoperatorios, estadía hospitalaria, mortalidad perioperatoria, morbilidad, y sobrevida a 1, 3 y 5 años. Los estudios fueron evaluados de acuerdo a los criterios del índice metodológico para estudios no-randomizados (MINORS).

Resultados: Dieciocho estudios fueron incluidos y 21 entradas analizadas. Cinco favorecían el abordaje simultáneo independientemente de la duración del procedimiento, mientras que tres no mostraron diferencias. Cinco favorecieron el tratamiento simultáneo en lo que respecta a pérdida sanguínea, mientras que en cuatro no hubo diferencias. Todos los estudios que compararon la estadía hospitalaria favorecieron al abordaje simultáneo. Cinco estudios favorecieron el abordaje simultáneo en términos de morbilidad, y 8 no encontraron diferencias. Ningún estudio demostró diferencias significativas en cuanto a mortalidad perioperatoria. Un estudio sugirió una mayor tasa de sobrevida a 5 años luego del abordaje en etapas, y otro demostró peor tasa de sobrevida a 1 año, pero mayor sobrevida a 3 y 5 años luego de la cirugía combinada. La puntuación promedio de MINORS fue de 10, con un seguimiento incompleto y falta de información de los resultados principalmente en los estudios de bajo Score.

Conclusión: Ninguna de las tres estrategias quirúrgicas para el tratamiento de las metástasis hepáticas colorectales sincrónicas parece ser inferior a las otras.

Comentarios: Las metástasis hepáticas colorectales sincrónicas se presentan en 15 – 25 % de los casos. Las modalidades terapéuticas actuales para el manejo de estos pacientes son múltiples: quimioterapia, radioterapia, técnicas mínimamente invasivas (radiofrecuencia), y/o resección quirúrgica. El objetivo de los autores fue realizar una revisión exhaustiva de la bibliografía en busca de la mejor evidencia científica para el tratamiento de estos pacientes. No encontrando ningún ensayo clínico controlado randomizado. Para la evaluación de calidad de los estudios incluidos, dos revisores evaluaron en forma independiente a estos últimos, de acuerdo con los criterios del índice metodológico para estudios no-randomizados (MINORS). Concluyendo que, a excepción de aquellos pacientes con tumores colorectales sintomáticos en los que el tratamiento primario del hígado no es adecuado, ninguno de los enfoques demostró mejores resultados a corto o largo plazo, y no hay subgrupos de pacientes que, claramente se beneficien de un enfoque particular.