

Resúmenes Seleccionados – Oncología

Cristian Ariel Rodriguez, MAAC, MSACP

1. Transanal endoscopic microsurgery versus standard transanal excision for the removal of rectal neoplasms: a systematic review and meta-analysis.

Clancy C, Burke JP, Albert MR, O'Connell PR, Winter DC. Dis Colon Rectum. 2015 Feb;58(2):254-61. doi: 10.1097/DCR.0000000000000309.

Antecedentes: La microcirugía endoscópica transanal es la excisión intraluminal de lesiones rectales con la utilización de instrumentos para mantener un neumoperitoneo estable, permitiendo una vista magnificada de la lesión. A pesar de los beneficios sugeridos sobre la excisión transanal tradicional, no existe consenso sobre cuál técnica es superior.

Objetivo: El objetivo de este estudio es la utilización de técnicas metaanalíticas para comparar la microcirugía transanal endoscópica con la excisión transanal tradicional.

Fuente de Datos: Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura en Pubmed, Embase, y Cochrane.

Selección de Estudios: Se incluyeron todos los estudios que compararon microcirugía endoscópica transanal con excisión transanal.

Intervenciones: La microcirugía transanal endoscópica fue comparada con la excisión transanal utilizando métodos randomización para combinar los datos. Los datos fueron presentados como ORs con IC 95%.

Principales Medidas de Resultados: Las principales medidas de resultados fueron tasa de complicaciones postoperatorias, tasa de margen microscópico negativo, tasa de fragmentación de espécimen, recurrencia.

Resultados: Se incluyeron seis estudios que comparaban los resultados de 927 excisiones locales. No hubo diferencias entre ambas técnicas en la tasa de complicaciones postoperatorias (OR, 1.018; 95% CI, 0.658–1.575; $p = 0.937$). La microcirugía transanal endoscópica tuvo una mayor tasa de márgenes microscópicos negativos en comparación con la excisión transanal (OR, 5.281; 95% CI, 3.201–8.712; $p < 0.001$). La microcirugía transanal endoscópica tuvo una tasa reducida de fragmentación del espécimen (OR, 0.096; 95% CI, 0.044–0.209; $p < 0.001$) y una recurrencia (OR, 0.248; 95% CI, 0.154–0.401; $p < 0.001$) comparada con la excisión transanal.

Limitantes: La mayoría de los estudios fueron retrospectivos, y además hubo variaciones en las poblaciones y duración del seguimiento.

Conclusiones: Los datos disponibles son limitados por una falta de estudios controlados randomizados. Sin embargo, basados en la evidencia actual, la cirugía transanal endoscópica es oncológicamente superior a la excisión anal en el tratamiento de las lesiones rectales.

Comentario: La implementación de programas de pesquisa de cáncer colorectal conlleva a un mayor diagnóstico de casos en estadio I. Es por eso de vital importancia determinar cuál es el mejor método para la resección de este tipo de tumores. Los autores realizan una exhaustiva revisión y análisis de la literatura siguiendo los criterios PRISMA (Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-analysis statement) de aquellos artículos que comparan 2 de las vías de resección más utilizadas, la microcirugía Transanal Endoscópica (TEM) y la Resección transanal (TAE). Como muestran los resultados, este estudio sugiere que el TEM es superior a la resección transanal, sin embargo debemos tener en cuenta algunos sesgos del mismo como por ejemplo la falta de estudios prospectivos, randomizados, y la mayor indicación de la resección transanal en tumores rectales bajos.

2. Lymph node yield after colectomy for cancer: is absence of mismatch repair a factor?

Samdani T, Schultheis M, Stadler Z, Shia J, Fancher T, Misholy J, Weiser MR, Nash GM. Dis Colon Rectum. 2015 Mar;58(3):288-93. doi: 10.1097/DCR.0000000000000262.

Antecedentes: La estadificación ganglionar es trascendente en el uso de quimioterapia adyuvante para el cáncer de colon. El número de ganglios linfáticos metastásicos ha sido correlacionado positivamente con el

número de ganglios examinados. Las guías actuales recomiendan que se evalúen un mínimo de 12 a 14 ganglios linfáticos. En algunos estudios, la deficiencia de los genes reparadores (mismatch repair genes) se ha asociado con el recuento de ganglios.

Objetivo: El propósito de este trabajo fue determinar si la deficiencia de los genes reparadores está asociada con un incremento del recuento de ganglios linfáticos en los tumores colorectales.

Diseño: Se creó una base de datos para analizar las piezas de colectomía con inmunohistoquímica para genes reparadores en pacientes tratados por cáncer colorectal entre 1999 y 2012. Antes de 2006, la inmunohistoquímica fue realizada por pedido de un patólogo o cirujano. Luego de 2006, fue realizado rutinariamente para pacientes < 50 años. Se midió la asociación de factores clínicos y patológicos con la cantidad de ganglios linfáticos. Catorce predictores y confundidores fueron analizados conjuntamente en un modelo de regresión lineal.

Lugar: El estudio fue realizado en una sola institución terciaria.

Pacientes: Se reevaluaron 256 especímenes de pacientes.

Principales Medidas de Resultado: Fue medida la correlación de variables del tumor, paciente, y operativas para la obtención de ganglios linfáticos mesentéricos.

Resultados: De 256 muestras de colectomía, 94 tuvieron deficiencia de genes reparadores. En el análisis univariado, la deficiencia de genes reparadores se asoció con baja obtención de ganglios linfáticos, pacientes más añosos, tumores derechos, y pobre diferenciación. El modelo de regresión lineal, identificó 5 variables independientes relacionadas con el recuento ganglionar, incluyendo edad del paciente, longitud del espécimen, la proporción de ganglios, invasión perineural y tamaño tumoral. Una correlación positiva se observó con el tamaño del tumor, longitud del tumor, e invasión perineural. La localización del tumor tuvo una relación más compleja, no lineal, y cuadrática con el recuento ganglionar; los tumores proximales se relacionan con una mayor obtención de ganglios que los distales. La deficiencia de genes reparadores no fue asociada en forma independiente con el recuento ganglionar.

Limitantes: La inmunohistoquímica de los genes reparadores basados en la edad del paciente, historia familiar, y características patológicas puede reducir la generalización de los resultados. El tamaño de nuestra muestra fue demasiado pequeño para identificar variables con medidas de efecto. La naturaleza retrospectiva del estudio no permite una verdadera evaluación de la extensión de la resección mesentérica.

Conclusiones: La edad del paciente, longitud del intestino resecado, proporción de ganglios, invasión perineural, tamaño del tumor, y localización fueron predictores significativos de recuento ganglionar. Sin embargo, cuando se controla por factores quirúrgicos y patológicos, la expresión de la proteína de genes reparadores no predice el recuento ganglionar.

Comentarios: Se conoce la relación existente entre múltiples factores asociados a la cantidad de ganglios linfáticos recuperados luego de una colectomía. Los autores intentan demostrar, a través de un excelente análisis estadístico, si la deficiencia de alguno de los genes reparadores (Mismatch Repair Genes) influye en la misma. Esto se debería a un mayor infiltrado linfocitario, mayor índice de apoptosis y menos mutaciones del gen p53, DCC y Kras en aquellos pacientes que presentan un déficit de alguno de ellos. Concluyendo, que a diferencia de muchas otras series que si relacionaban estas variables, la asociación era negativa y esto se debe a un análisis erróneo por parte de los diferentes estudios previamente publicados.

3. Local resection compared with radical resection in the treatment of T1N0M0 rectal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis.

Kidane B, Chadi SA, Kanters S, Colquhoun PH, Ott MC.

Dis Colon Rectum. 2015 Jan;58(1):122-40. doi: 10.1097/DCR.0000000000000293.

Antecedentes: La resección local para los tumores rectales tempranos es considerada menos invasiva pero oncológicamente inferior a la resección radical.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue comparar la resección local con la radical en términos de control oncológico (sobrevida y recurrencia local), complicaciones postoperatorias, y la necesidad de una ostomía permanente en pacientes adultos con adenocarcinoma de recto T1N0M0.

Fuente de Datos: Los datos fueron obtenidos de Medline, Embase, Central, www.clinicaltrials.gov, y actas de conferencias.

Selección de estudios: Dos revisores seleccionaron independientemente los estudios y evaluaron el riesgo de sesgos.

Intervenciones: Fueron consideradas las resecciones locales (procedimientos transanales, excluyendo polipectomias endoscópicas) versus las resecciones radicales.

Medidas Principales de Resultados: El objetivo primario fue la sobrevida global, complicaciones postoperatorias mayores, y la “necesidad de un ostoma permanente”.

Resultados: Un estudio randomizado controlado y 12 estudios observacionales aportaron 2855 pacientes para análisis. El estudio randomizado controlado fue inadecuadamente potenciado. El metanálisis de los estudios observacionales demostró que la resección local estaba asociada significativamente con una menor sobrevida global a 5 años (72 fallecimientos más cada 1000 pacientes; 95% CI 30–120). Sin embargo, el subgrupo conformado por la resección transanal endoscópica microquirúrgica no produjo una menor sobrevida global que la resección radical. La resección local se asoció con más alta recurrencia local pero con menor mortalidad perioperatoria (RR 0.31, 95% CI 0.14–0.71), complicaciones postoperatorias mayores y necesidad de un ostoma permanente (RR 0.17, 95% CI 0.09–0.30). Los resultados fueron consistentes con los análisis de sensibilidad. El análisis de regresión sugiere que la mayor sobrevida global asociada con la resección radical puede ser explicada por un aumento del uso de la resección local en tumores del tercio inferior del recto, los cuales tienen un peor pronóstico.

Limitantes: Esta revisión sistemática de estudios no randomizados tiene sesgos propios que pueden mantenerse a pesar de nuestro uso riguroso de la metodología de revisión sistemática y análisis de sensibilidad.

Conclusiones: La resección local no ofrece un control oncológico comparable con la cirugía radical. Sin embargo, estos hallazgos pueden deberse a una alta prevalencia de tumores con pobre pronóstico en los grupos de resección local. La resección local se asocia con menores complicaciones postoperatorias, mortalidad y la necesidad de un ostoma permanente. La resección local con microcirugía endoscópica transanal parecería ofrecer un control oncológico similar a la resección radical, ofreciendo los beneficios de una resección local.

Comentarios: Aunque las guías de recomendaciones americanas sugieran la resección local para algunos tumores de recto T1N0M0, estas están basadas en evidencia de baja calidad; es por eso que los autores intentan dilucidar esta cuestión a través de este metaanálisis. Si bien existen metaanálisis previamente publicados en 2009 y 2011, estos carecen de la rigurosidad metodológica que muestra esta publicación. El artículo concluye, que con la evidencia actual la indicación de una u otra técnica dependerá de las características y preferencias del paciente; si lo que se pretende es lograr una mayor sobrevida global a 5 años deberá indicarse la resección radical, en cambio, si se pretende evitar las complicaciones postoperatorias y la creación de un ostoma sin sacrificar significativamente la sobrevida global, se podría realizar una resección local con microcirugía endoscópica transanal.

4. Rectal Outcomes After a Liver-First Treatment of Patients with Stage IV Rectal Cancer.

Buchs N, Ris F, Majno P, Andres A, Cacheux W, Gervaz P, Roth A, Terraz S, Rubbia-Brandt L, Morel P, Menthaand G, Toso C. *Ann Surg Oncol* (2015) 22:931–937. doi 10.1245/s10434-014-4069-8

Antecedentes: El tratamiento de los pacientes con cáncer rectal metastásico es aún controversial.

Nosotros desarrollamos una estrategia reversa, “abordaje hígado-primero”, para optimizar las chances de una resección curativa. El objetivo de este estudio fue evaluar los resultados luego del tratamiento reverso en pacientes con cáncer rectal metastásico.

Métodos: Desde Mayo de 2000 a Noviembre de 2013, un total de 34 pacientes consecutivos con diagnóstico histológico de adenocarcinoma del recto y metástasis hepáticas fueron incluidos prospectivamente en una base de datos específica. Todos los pacientes fueron tratados con la vía reversa. Fueron analizadas sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad.

Resultados: La mayoría de los pacientes presentaba enfermedad avanzada (score promedio de riesgo clínico de Fong = 3; rango 2-5). Un paciente no completó el tratamiento (3%). La cirugía rectal fue realizada luego de una media de 3,9 meses (rango 0.4 – 17.8 meses). Un total de 73,3 % de los pacientes recibió radioterapia preoperatoria. La mortalidad perioperatoria y la morbilidad fue en promedio 0 y 27,3 % respectivamente luego de la cirugía rectal. Complicaciones severas fueron halladas en dos pacientes (6.1 %): una dehiscencia

anastomótica y una respuesta inflamatoria sistémica. La estadía hospitalaria media fue de 11 días (rango 5–23 días). Respuesta patológica completa local fue observada en tres pacientes (9.1 %). El promedio de ganglios linfáticos evaluados fue de 14. El rango de resecciones R0 fue de 93.9 %. No hubo compromiso del margen circunferencial. Luego de un seguimiento de 36 meses posteriores a la resección rectal, la sobrevida global a 5 años fue de 52.5 %. Cinco pacientes tuvieron recidiva pélvica.

Conclusiones: En nuestra cohorte de pacientes seleccionados con cáncer rectal estadio IV, la estrategia reversa es no solo segura y efectiva, sino también oncológicamente prometedora, con una baja morbilidad y alta sobrevida a largo plazo.

Comentarios: Un 15–25 % de los pacientes presentan metástasis hepáticas al momento del diagnóstico. Es aún hoy motivo de debate que debemos tratar primero si el tumor primario o el secundarismo hepático. Los autores intentan demostrar mediante una cohorte de 13 años, los resultados obtenidos; principalmente aquellos relacionados con la resección del tumor rectal. Presenta como limitantes el prolongado período de tiempo donde los esquemas quimioterápicos han evolucionado y la baja tasa de pacientes T4, por lo cual resulta difícil generalizar sus conclusiones.

5. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo) radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data.

Brugom AJ, Swets M, Bosset JF, Collette L, Sainato A, Cionini L, Glynne-Jones R, Counsell N, Bastiaannet E, van den Broek CB, Liefers GJ, Putter H, van de Velde CJ. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):200–7. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71199-4. Epub 2015 Jan 12.

Antecedentes: El rol de la quimioterapia adyuvante para pacientes con cáncer rectal luego de quimiorradioterapia y cirugía es aún incierto. Se realizó un meta-análisis de datos individuales de pacientes para comparar quimioterapia adyuvante con observación para aquellos pacientes con cáncer rectal.

Métodos: Se buscó en PubMed, Medline, Embase, Web of Science, Cochrane, y resúmenes de conferencias para identificar estudios randomizados, controlados, fase III Europeos comparando observación con quimioterapia adyuvante luego de quimiorradioterapia preoperatoria y cirugía para pacientes con cáncer rectal no metastásico. El objetivo primario de interés fue la sobrevida global.

Resultados: Analizamos los datos de 4 estudios, que incluyeron 1196 pacientes con (y)pTNM estadio II o III, quienes tuvieron una resección R0, tuvieron una resección anterior baja o una amputación abdominopereineal, y un tumor localizado dentro de los 15 desde el margen anal. No se encontraron diferencias significativas en la sobrevida global entre los pacientes en observación y los que recibieron quimioterapia adyuvante (OR 0,97, 95% CI 0,81–1,17; p=0,775); no hubo diferencia significativa en sobrevida global en los subgrupos de análisis. La quimioterapia adyuvante no mejoró significativamente el tiempo libre de enfermedad (OR 0,91, 95% CI 0,77–1,07; p=0,230) o recurrencia a distancia (0,94, 0,78–1,14; p=0,523) comparado con observación. Sin embargo, en el análisis por subgrupos, los pacientes con tumores entre 10–15 cm del margen anal tuvieron mayor sobrevida libre de enfermedad (0,59, 0,40–0,85; p=0,005) y menor recurrencias a distancia (0,61, 0,40–0,94; p=0,025) cuando fueron tratados con quimioterapia adyuvante comparados con pacientes que solamente fueron observados.

Interpretación: La quimioterapia basada en 5-fluorouracilo no mejora la sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, recurrencias a distancia. Sin embargo, podría beneficiar a pacientes con tumores entre los 10–15 cm del margen anal en términos de sobrevida libre de enfermedad, y recurrencia a distancia. Son necesarios mayores estudios de tratamiento pre y postoperatorio para este subgrupo de pacientes.

Comentarios: A pesar de las mejoras tanto en el diagnóstico como en el tratamiento del cáncer rectal, las tasas de recidivas a distancia no han mejorado. Es por eso, que actualmente es motivo de controversia la indicación de quimioterapia adyuvante luego de radio y quimioterapia pre operatoria. Los autores realizan un análisis pormenorizado de los estudios europeos, concluyendo que no existen diferencias significativas en cuanto a sobrevida global y libre de enfermedad, salvo en el subgrupo de tumores rectales por encima de las 10 cm del margen anal. Pero debemos ser cautos en esta conclusión ya que no se incluyeron los estudios en los que se utilizó quimioterapia combinada (por no poseer grupo control), cuyos resultados son más alentadores.