

# CAPÍTULO 1

## Introducción

De acuerdo a estadísticas de EEUU, se diagnostican cada año más de 43.000 nuevos cánceres de recto solo en ese país.<sup>204</sup> Si bien el cáncer de recto comparte muchas características con el cáncer de colon, su ubicación en el interior de la pelvis ósea, le otorga características muy especiales, ya que hace más dificultosa su exéresis con márgenes libres. Pero también se diferencia en el doble drenaje linfático, especialmente en el recto bajo, con una diseminación directa hacia la circulación sistémica, a través de las cadenas ilíacas internas, la que se agrega a la circulación portal. Más aún, al estar el recto rodeado de estructuras nerviosas que juegan un papel importante en las funciones esfinteriana, urinaria y sexual, el tratamiento de sus tumores implica un especial desafío. En particular, cuando no se siguen los recaudos necesarios para la preservación de los nervios pelvianos, el tratamiento quirúrgico de los tumores del recto puede generar trastornos funcionales de todas las esferas mencionadas.

Todas estas diferencias han provocado regulares resultados a través del tratamiento quirúrgico, lo cual motivó el interés en asociarlo a quimioterapia y radioterapia. Por otro lado, específicamente en los tumores del recto bajo, se agrega a las dificultades anteriores la necesidad de recurrir a una ostomía, para lo cual juegan un rol las resecciones locales en los tumores más tempranos y el manejo multimodal en los avanzados.

Afortunadamente, el tratamiento del cáncer de recto ha tenido una indudable evolución en los últimos años, con una notable reducción en la incidencia de recurrencias locales. Este cambio se atribuye tanto al refinamiento de las técnicas quirúrgicas como a la mejora en los métodos de estadificación y la introducción de tratamientos adyuvantes y neoadyuvantes (preoperatorios), en los que la radioterapia (RT) y la quimioterapia (QT) se combinan de acuerdo a diferentes protocolos.

Para tener una idea de la complejidad que ha adquirido el tratamiento del cáncer de recto, basta con enumerar las variantes en las que es posible combinar algunas o todas estas modalidades terapéuticas, considerando que la QT y la RT pueden aplicarse por separado y en forma simultánea o concurrente denominada quimiorradioterapia (QRT):

- Cirugía
- Cirugía – RT
- Cirugía – QRT
- Cirugía – RT – QT

- Cirugía – QRT – QT
- RT – Cirugía
- RT – Cirugía – QT
- RT – QT – Cirugía
- QRT – Cirugía
- QRT – Cirugía – QT
- QRT – QT – Cirugía
- QT – QRT – Cirugía
- QT – RT – Cirugía
- QT – QRT – QT – Cirugía
- QT – Cirugía
- QT – Cirugía – QT
- QRT
- QRT – QT
- RT – QT
- QT – QRT
- QT – RT

Sin embargo, la complejidad no termina aquí, ya que debe tenerse en cuenta que existen variantes para cada una de estas formas de tratamiento.

La cirugía, por ejemplo, puede tomar en casos diagnosticados en etapas tempranas la forma de una resección local transanal (RLT), ya sea de la manera convencional o a través del abordaje endoscópico microquirúrgica, conocido en sus comienzos como TEM (del inglés, *Transanal Endoscopic Microsurgery*), pero que con el tiempo fue objeto de cambios y variantes que permitieron ampliar su aceptación. En casos más avanzados, sin embargo, se hace necesaria la escisión total del mesorrecto (ETM), la que inevitablemente requiere del abordaje abdominal. Este puede tomar la forma de una resección anterior, una resección interesfintérica o una amputación abdominoperineal (AAP), ya sea por vía laparotómica, laparoscópica o con asistencia robótica. Pero, más recientemente, este abordaje abdominal se ha complementado con el acceso transanal, conocido como taTME (TransAnal Total Mesorectal Excision), con el fin de completar la parte más dificultosa de la ETM, particularmente en pacientes obesos, del sexo masculino, con hipertrofia prostática, en los que ni siquiera los más avanzados métodos miniminvasivos permiten una buena visión o facilidad de maniobra. Todas estas técnicas han sufrido modificaciones y cambios en tiempos recientes, los que han permitido no solo mejorar los resultados oncológicos, sino que, y tan importante como aquello, han logrado mejorar los resultados funcionales. Por todo ello, es clave que los cirujas

nos que operan estos tumores estén entrenados y actualizados.

La RT, por su parte, y como se verá más adelante, puede aplicarse por diferentes vías. Pero si solo consideramos la RT externa, se puede seguir un esquema de curso largo o de curso corto. Existen nuevas modalidades como la RT tridimensional apoyada en las imágenes, y su variante aún más avanzada, la RT de intensidad modulada. Pero, además, pueden variar las dosis y también el intervalo en el que se combina con el abordaje quirúrgico.

Con relación a la QT, se utilizan diversas drogas, como 5 fluorouracilo (5FU), leucovorina (LV), capecitabina, oxaliplatino e irinotecan, las que se indican de acuerdo a diversos esquemas de administración y dosis. Más aún, recientemente, se han propuesto esquemas de neoadyuvancia que incluyen terapias moleculares como bevacizumab y cetuximab; y, recientemente, nivolumab, ipilimumab y pembrolizumab; con el fin de incrementar el control sistémico en los pacientes de alto riesgo de desarrollar enfermedad metastásica, como por ejemplo aquellos que presentan invasión vascular extramural (en inglés *Extra Mural Vascular Invasion* o EMVI), en la resonancia magnética de alta resolución (RMAR).<sup>244</sup>

Por otro lado, se debe considerar que una fracción importante de los cánceres de recto se presentan con enfermedad metastásica, lo que obliga a agregar nuevas drogas y a pensar en otras estrategias, que pueden incluir el tratamiento quirúrgico de las metástasis en forma simultánea al tumor primario, o incluso previamente a este, táctica conocida como abordaje “reverso”.<sup>242</sup>

Pero la complejidad sigue sin agotarse aquí, ya que deben evaluarse cuidadosamente muchas variables que influyen de una u otra manera. Por ejemplo, el sexo, que adquiere importancia debido a la diferente conformación anatómica de la pelvis, la edad y la necesidad de tomar medidas para preservar la fertilidad, el antecedente de otras neoplasias y, como consecuencia de ellas, haber recibido tratamientos como radioterapia e incluso cirugías previas, y la posibilidad de encontrarnos ante un cáncer hereditario, entre otras.

Lo cierto es que hace algo más de 15 años, cuando se demostró el beneficio de indicar la RT de manera preoperatoria y no luego de la cirugía, parecía haberse aclarado el panorama. En ese momento el cáncer de recto se estadificaba, fundamentalmente, con tomografía computada (TC) y ecografía endorrectal (EER). La RMAR no estaba tan difundida y la cirugía laparoscópica era mirada con cautela, porque su radicalidad oncológica generaba dudas. De acuerdo a los factores T y N, se adoptaban básicamente dos estrategias diferentes. En los casos estadificados como T3, T4 o N+ se comenzaba con RT (o QRT), luego de lo cual se procedía a la ETM a través de

cirugía abierta, mientras que a los T1 o T2 se los trataba solo con cirugía. La quimioterapia, como tratamiento adyuvante, era recién considerada al final de todo lo anterior, lo cual a menudo ocasionaba que los pacientes no recibieran el tratamiento sistémico hasta cerca de los 6 meses luego de efectuado el diagnóstico.

Esta manera de enfocar el problema parecía sencilla, pero conllevaba varios riesgos:

- Más allá de que no se usaba la RMAR y la estadificación no era tan precisa como lo es en la actualidad, esta estrategia implicaba la posibilidad de subtratar a algunos pacientes, exponiéndolos a un mal resultado oncológico, o de sobretratar y causar innecesarias complicaciones, por efectos adversos de los tratamientos, o secuelas de cirugías innecesarias, ya que en un número no despreciable de pacientes se encontraban en el examen anátomo-patológico respuestas completas al tratamiento.
- Por otro lado, la mencionada demora en instaurar una terapia sistémica llevaba a que las mejoras en el control local no se acompañaran de beneficios en cuanto a la sobrevida.

Estos dos riesgos, sumados a los avances en la estadificación (específicamente en el uso de la RMAR), las nuevas técnicas de RT, los más modernos esquemas de QT y los avances en cirugía miniinvasiva, plantean hoy un panorama completamente diferente y mucho más complejo.

Si bien en la actualidad sigue teniendo gran importancia el objetivo de reducir las recaídas locales, se han sumado otros dos potenciales beneficios: en primer lugar, la posibilidad de prolongar la sobrevida; y, en segundo lugar, el objetivo de preservar el recto.

Para lo primero se desarrollan las líneas terapéuticas que indican la QT de manera previa a la cirugía, conocidas como *total neoadjuvant therapy* o terapia neoadyuvante total (TNT).

Por otro lado, para lo segundo, se desarrollan investigaciones de tratamiento no operatorio (TNO), siguiendo la estrategia conocida como *watch and wait* (W&W).

Lo interesante es que los resultados de los protocolos de TNT parecen mostrar mejores números en términos de RPC, lo cual en teoría permitirá ampliar el número de pacientes en los cuales podría conservarse el órgano. Es decir, que la estrategia propuesta para mejorar los resultados en términos de sobrevida también parece contribuir a la preservación del recto.

Está claro que en la toma de todas estas decisiones juegan un rol fundamental los diferentes métodos de estadificación aplicados tanto antes del tratamiento neoadyuvante como luego del mismo, con el fin de evaluar sus efectos. Entre estos métodos se destacan el examen proctológico, la endoscopia y las imágenes, entre las cuales,

como ya se mencionó, además de la TC y la EER, ha adquirido un papel fundamental la RMAR. El lugar de la tomografía de emisión de positrones (PET-TC) es menos claro en la estadificación local, y se aplica fundamentalmente a pacientes de alto riesgo de presentar enfermedad metastásica. Tampoco parece tener el rol que se esperaba en la evaluación de las respuestas al tratamiento neoadyuvante.

Es deseable, y hasta imprescindible, que todas las decisiones sean tomadas luego de la discusión en reuniones de equipo interdisciplinario (EID), tema en el que ahondaremos durante este trabajo. Aclaramos que pese a que el término y la abreviatura “equipo interdisciplinario (EID)” está menos difundido que el de “equipo multidisciplinario (EMD)”, creemos que el primero refleja mejor la necesidad de interacción entre todos los participantes, por lo cual es el que adoptaremos a lo largo de todo el trabajo.

Intentaremos abordar todos estos aspectos de una manera sencilla, pero que permita al cirujano especializado enfrentar el desafío de tratar a estos pacientes aprovechando al máximo la discusión en el contexto de la interdisciplina.

Finalmente, cabe aclarar aquí que en este relato se tratarán los aspectos relacionados a la práctica cotidiana, sin detenerse en líneas de investigación que aún no alcanzan utilidad clínica, como por ejemplo la predicción de respuesta a través de estudios genéticos.