
Resúmenes Seleccionados – Oncología

Dr. Cristian Ariel Rodriguez, MSACP, MAAC

1. **Lymph Node Identification Following Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: A Stage-Stratified Analysis using the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare Database.**

Ecker B, Paulson E, Datta J, Jeganathan A, Aarons C, Kelz R, Mahmoud N.

J Surg Oncol. 2015 Aug;112(4):415-20. doi: 10.1002/jso.23991. Epub 2015 Aug 6.

Antecedentes y Objetivos: La quimiorradioterapia neoadyuvante (nCRT) para el adenocarcinoma rectal reduce la identificación de ganglios linfáticos luego de la resección quirúrgica. Nosotros buscamos evaluar la relación entre la identificación de ganglios linfáticos luego de nCRT y la sobrevida específica para la enfermedad, estratificado por estadio patológico.

Métodos: La base de datos SEER-Medicare (2000-2009) fue consultada, enrolando 1216 pacientes con cáncer rectal estadio I-III quienes recibieron nCRT y posterior resección con intención curativa. A través de la regresión de Cox se evaluó la asociación entre estadio patológico y DSS para un punto de corte de 2 a 12 ganglios linfáticos.

Resultados: Una mayor identificación de ganglios linfáticos no influyó en estadios yp I o yp III; en particular el punto de corte de 12 ganglios no se asoció con DSS para estadio yp I (HR 1.29, P¼0.51) o estadio yp III (HR 1.08, P¼0.42). En estadio yp II, la sobrevida aumentó con la identificación de un mayor número de ganglios, hasta 12. El punto de corte de 5 ganglios fue asociado a una mayor reducción del riesgo de muerte por cáncer (HR 0.56, P¼0.006), con una disminución de la sobrevida asociado con un recuento ganglionar menor a 5. El punto de corte de 12 ganglios no se asoció con DSS en pacientes estadio yp II (HR 0.67, P¼0.07).

Conclusión: La asociación entre DSS e identificación de ganglios linfáticos es un resultado dinámico que varía según el estadio patológico, con valor pronóstico para estadio yp II.

Comentarios: Desde 2001, el American Joint Committee on Cancer (AJCC) ha recomendado el examen de 12 ganglios linfáticos (LN) en la pieza quirúrgica para lograr un adecuado estadiaje del cáncer colorrectal, aunque la literatura carece de consenso para el cáncer rectal. Como todos sabemos, en ciertas ocasiones resulta difícil alcanzar este número de ganglios en aquellos pacientes con cáncer rectal que recibieron neoadyuvancia. Los autores realizan una exhaustiva revisión del tema tomando en cuenta nada menos que la base de datos del SEER, la cual engloba un 28 % de la población de USA. Concluyendo que la sobrevida libre de enfermedad se asocia al número de ganglios identificados dependiendo del estadio patológico y esto se debería a factores biológicos propios del tumor como a factores técnicos.

2. **Nonoperative management of rectal cancer after chemoradiation opposed to resection after complete clinical response. A comparative study**

Araujo R, Valadão M, Borges D, Linhares E, De Jesus J, Ferreira C, Victorino A, Vieira F, Albagli R.

Eur J Surg Oncol. 2015 Nov;41(11):1456-63. doi: 10.1016/j.ejso.2015.08.156. Epub 2015 Aug 29.

Introducción: La cirugía es el tratamiento estándar del cáncer de recto después de la terapia neoadyuvante. Algunos autores promueven el manejo no operatorio (NOM) después de la respuesta clínica completa luego de la quimiorradioterapia. Nosotros comparamos nuestros resultados con NOM y la resección estándar en un análisis retrospectivo.

Métodos: Se compararon aquellos adenocarcinomas rectales con manejo no operatorio (NOM) entre Septiembre de 2002 y Diciembre de 2013 vs pacientes operados con respuesta patológica completa (cCR) durante el mismo período. Los objetivos primarios fueron Sobrevida Global (OS), Sobrevida Libre de Enfermedad (DFS), Recurrencia Local (LR) y Recurrencia a Distancia (DR).

Resultados: 42 pacientes con NOM fueron comparados con 69 pacientes operados luego de un intervalo medio de 35 semanas posteriores a la quimiorradioterapia. Los tumores con NOM fueron distales (83.3% vs 59.4%, p ¼ 0.011), menos obstructivos (26.2% vs 54.4%, p ¼ 0.005) y tenían un menor score digital rectal (p ¼ 0.024). Doce recurrencias (28.0%) en el grupo NOM y 8 (11.5%) en el grupo quirúrgico luego de

un seguimiento de 47.7 y 46.7 meses respectivamente. La recurrencia local aislada ocurrió en cinco pacientes (11%) de aquellos con NOM y uno (1.4%) en el grupo operado. Cuatro (80%) recurrencias locales fueron rescatadas en el grupo NOM. No hubo diferencias en la OS (71.6% vs 89.9%, $p = 0.316$) pero hubo una mayor DFS, favoreciendo el grupo operatorio (60.9% vs 82.8%, $p = 0.011$). Los tumores distales tuvieron un peor OS comparados con los proximales en el grupo operatorio (5-year OS of 85.5% vs 96.2%, $p = 0.038$).

Conclusiones: El manejo no operatorio logró una sobrevida global comparable al tratamiento quirúrgico y evitó a los pacientes de la morbilidad operatoria pero presentó mayores recurrencias. Este enfoque no puede ser propugnado de forma rutinaria, se deberían realizar ensayos controlados.

Comentarios: El tratamiento estándar para el manejo del cáncer de recto medio o inferior localmente avanzado es actualmente la neoadyuvancia seguida de resección quirúrgica. Sin embargo, un 10-20 % de los pacientes posiblemente tendrán una respuesta patológica completa, sometiendo a estos a una cirugía quizás innecesaria con las posibles morbilidades que ello conlleva. El futuro de este abordaje terapéutico pasará por la identificación de estos pacientes que se beneficiarán con este esquema terapéutico. Los autores evalúan una extensa casuística, según ellos, la 2º más grande luego del grupo de Angelita Habr-Gama, donde concluyen que los pacientes incluidos en el manejo no operatorio lograron una sobrevida igual a los pacientes operados, con un seguimiento medio de 47 meses.

3. Use of Preoperative MRI to Select Candidates for Local Excision of MRI-Staged T1 and T2 Rectal Cancer: Can MRI Select Patients With N0 Tumors?

Chan

An C, Huh H, Han K, Kim MJ, Kim NK, Kim H, Lim J.

Dis Colon Rectum. 2015 Oct;58(10):923-30. doi: 10.1097/DCR.0000000000000437.

Antecedentes: Para minimizar la tasa de recurrencia luego de la escisión total del mesorrecto por cáncer rectal, se debería minimizar la tasa de falsos negativos en la estadificación ganglionar.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue desarrollar un set de criterios utilizando la Resonancia Magnética Nuclear (MRI) que podría minimizar la tasa de falsos negativos para el diagnóstico de metástasis ganglionares regionales.

Diseño: Se revisó una base de datos prospectiva de cáncer colorectal así como también imágenes de MRI.

Lugar: Este estudio fue llevado a cabo en un centro terciario multidisciplinario.

Pacientes: Se incluyeron desde Enero de 2008 a Julio de 2012, un total de 246 pacientes consecutivos a quienes se les realizó una MRI y una cirugía con intento curativo por cáncer de recto MRIT1/T2.

Principales Medidas de Resultados: Las patrones característicos de la MRI asociados con metástasis ganglionares se identificaron usando el test de X2. Cinco criterios diagnósticos de metástasis ganglionares fueron creados basados en estos patrones característicos, y sus tasas de falsos negativos fueron comparados usando el método de ecuación generalizada.

Resultados: Los ganglios linfáticos de pequeño tamaño, homogéneos y la no presencia de tumor o la invasión de la capa muscular se asociaron significativamente con menor riesgo de metástasis ganglionares. Cuando no se consideró la profundidad de invasión, la tasa de falsos negativos no disminuyó por debajo del 10 %, incluso cuando se utilizó un criterio estricto para la evaluación morfológica de los ganglios linfáticos (no visibles $o < 3$ mm). Agregando la profundidad de invasión a los criterios de diagnóstico se redujo significativamente la tasa de falsos negativos a cifras tan bajas como 1,8 %.

Limitaciones: Este estudio es limitado por su escaso tamaño de muestra y su naturaleza retrospectiva.

Conclusiones: La evaluación de la invasión de la profundidad tumoral mas la morfología de los ganglios linfáticos puede reducir las tasas de falsos negativos y ayudar en una mejor identificación de candidatos para escisión local en estadios tempranos de cáncer rectal. Sin embargo, solo los criterios de MRI para lograr la seguridad oncológica podría resultar en falsos positivos y limitar la aplicación de la escisión local.

Comentarios: A pesar de los grandes avances en la estadificación imagenológica del cáncer de recto, principalmente con la resonancia magnética nuclear, es aún baja la sensibilidad y especificidad de este método para la detección de ganglios linfáticos. Los autores intentan implementar un set de factores pronósticos (propios del tumor y de los ganglios linfáticos) con el objetivo de disminuir los falsos negativos y de esta manera, poder indicar con mayor certeza una resección local. Si bien es un estudio de carácter retrospectivo, presentando posiblemente sesgos de selección, este estudio sienta las primeras bases para la utilización de modelos de

diagnóstico que disminuyan los falsos negativos y por ende las recurrencias locales.

4. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes The ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial

Fleshman J, Branda M, Sargent D, Boller A, George V, Abbas M, Peters WR Jr, Maun D, Chang G, Herline A, Fichera A, Mutch M, Wexner S, Whiteford M, Marks J, Birnbaum E, Margolin D, Larson D, Marcello P, Posner M, Read T, Monson J, Wren S, Pisters P, Nelson.
JAMA. 2015 Oct 6;314(13):1346-55. doi: 10.1001/jama.2015.10529.

Importancia: La importancia acerca de la eficacia de la resección laparoscópica del cáncer de recto es incompleta, particularmente en pacientes con estadios tumorales más avanzados.

Objetivo: Determinar si la resección laparoscópica es “no inferior” a la resección abierta, determinado a través de la evaluación patológica e histológica del espécimen resecado.

Diseño, lugar y participantes: Estudio randomizado, multicéntrico, balanceado, de no inferioridad, que enroló pacientes entre octubre de 2008 y septiembre de 2013. El estudio fue conducido por cirujanos acreditados de 35 instituciones, en EEUU y Canadá. Un total de 486 pacientes con cáncer de recto, ubicados por debajo de los 12 cm del margen anal, en estadio clínico II y III fueron randomizados luego de completar la terapia neoadyuvante, entre resección laparoscópica y abierta.

Intervenciones: El abordaje laparoscópico y abierto estándar fue realizado por cirujanos acreditados.

Principales resultados y medidas: El objetivo primario fue la evaluación de la eficacia del método, evaluando el margen circunferencial mayor a 1 mm, margen distal libre de tumor, y una escisión total del mesorecto completa. Un 6% de margen de no inferioridad fue elegido de acuerdo a la estimación clínica relevante.

Resultados: 240 pacientes con resección laparoscópica y 222 con resección abierta fueron evaluables para el análisis de los 486 enrolados. El éxito de la resección sucedió en el 81.7% de las resecciones laparoscópicas (95% CI, 76.8%-86.6%) y 86.9% de las resecciones abiertas (95% CI, 82.5%-91.4%) y no sustentó la no inferioridad (diferencia, -5.3%; 95% CI, -10.8% a infinito; P para no inferioridad= 0.41). Los pacientes a los que se les realizó resección anterior baja (76.7%) o resección abdominoperineal (23.3%). La conversión ocurrió en el 11.3%. El tiempo operatorio fue significativamente mayor para la resección laparoscópica (media, 266.2 vs 220.6 minutos; diferencia media, 45.5 minutos; 95% CI, 27.7-63.4; P < .001). Estadía hospitalaria (7.3 vs 7.0 días; diferencia media 0.3 días; 95% CI, -0.6 a 1.1), readmisión dentro de los 30 días (3.3% vs 4.1%; diferencia, -0.7%; 95% CI, -4.2% a 2.7%), y complicaciones severas (22.5% vs 22.1%; diferencia, 0.4%; 95% CI, -4.2% a 2.7%) sin diferencias significativas. La calidad de la escisión del mesorecto en 462 pacientes operados fue, completa (77%) y casi completa (16.5%) en el 93.5% de los casos. El margen circunferencial fue negativo en el 90% de los casos (87.9% laparoscópico y 92.3% abiertos; P = .11). El margen distal fue negativo en más del 98% independientemente del tipo de cirugía (P = .91).

Conclusiones: Entre pacientes con cáncer de recto estadios II o III, el uso de resección laparoscópica comparados con resección abierta falló en encontrar un criterio de no inferioridad para resultados patológicos. Quedan pendientes los resultados oncológicos, los hallazgos no apoyan el uso de la resección laparoscópica en estos pacientes.

Comentarios: Mientras los Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) de superioridad tratan de probar si un nuevo tratamiento es superior al mejor tratamiento disponible, en los ECA de no inferioridad el esfuerzo se concentra en demostrar que el nuevo tratamiento no es inferior al estándar. En los ECA de no inferioridad, hay que definir a priori qué consideramos «al menos tan eficaz» o «no inferior» que el tratamiento convencional. Para ello se ha de seleccionar un margen o dintel mínimo de no inferioridad. El margen de no inferioridad δ se ha de seleccionar de acuerdo con la mejor evidencia disponible de la eficacia del tratamiento estándar respecto al placebo. Los autores intentan demostrar en este trabajo las bondades de la cirugía laparoscópica en la resección del cáncer de recto, tomando como objetivo primario los resultados patológicos. No encontrando un criterio de no inferioridad en sus resultados.

5. Impact of Neoadjuvant Radiotherapy on Complications after Hartmann Procedure for Rectal Cancer.

Jonker F, Tanis P, Coene P, Hast E, on Behalf of the Dutch Surgical Audit Group.
Dis Colon Rectum. 2015; 58(10):923-30. doi: 10.1097/DCR.0000000000000432.

Antecedentes: Los efectos de la radioterapia neoadyuvante sobre la cicatrización del muñón rectal después de un procedimiento de Hartmann para el cáncer rectal son desconocidos.

Objetivos: El objetivo de este estudio fue analizar el impacto de la radioterapia en las complicaciones postoperatorias después de un procedimiento de Hartmann para el cáncer rectal.

Diseño: Estudio observacional. Los resultados postoperatorios fueron comparados entre procedimientos de Hartmann con y sin radioterapia. Los factores de riesgo para abscesos intraabdominales postoperatorios que requirieron reintervención, cualquier otra reintervención y mortalidad intrahospitalaria o a 30 días fueron analizados utilizando un modelo multivariable.

Lugar: El estudio incluyó el registro hospitalario de la Auditoría Colorrectal Quirúrgica Holandesa. Pacientes: Los pacientes con cáncer de recto, que fueron sometidos a un procedimiento de Hartmann (escisión del mesorrecto total o parcial con colostomía terminal) entre 2009 y 2013 fueron incluidos.

Principales medidas de resultado: se evaluaron los abscesos abdominales que requirieron reintervención, cualquier otro tipo de reintervención y mortalidad a intrahospitalaria o a 30 días.

Resultados: De 1728 pacientes que se sometieron a un procedimiento de Hartmann para el cáncer de recto, el 90,5% (n = 1.563) recibieron radioterapia preoperatoria. La formación de abscesos intraabdominales se incrementó significativamente después de la radioterapia (7,0% frente a 3,0%; p = 0,049). Reintervenciones generales (15,2% vs 15,4%; p = 0,90) y la mortalidad a los 30 días (2,4% vs 3,5%, p = 0,48) no se asociaron con la radioterapia en el análisis univariable. En el análisis multivariable, la radioterapia fue un predictor independiente de abscesos intraabdominales postoperatorios que requirieron reintervención (OR: 2,81 IC (95%, 1,01-7,78)), pero no fue asociado con reintervenciones generales o mortalidad.

Limitaciones: Este estudio estuvo limitado por ser datos de auto-reporte. El ajuste de la casuística se limitó a la información disponible en el conjunto de datos, y los datos a largo plazo no estaban disponibles.

Conclusión: Basándose en estos datos, la radioterapia se asocia en forma independiente, a la aparición postoperatoria de abscesos intraabdominales, los cuales requerirán algún tipo de reintervención después del procedimiento de Hartmann para el cáncer de recto. Este hallazgo es relevante para el cuidado postoperatorio de los pacientes, pero no debería influir en la indicación para radioterapia, ya que no afectó la cantidad de reintervenciones generales y la mortalidad.

Comentarios: Interesante trabajo que informa los resultados postoperatorios, en cuanto a complicaciones infecciosas y mortalidad, en pacientes que fueron sometidos a una operación de Hartmann luego de radioterapia preoperatoria para el tratamiento del cáncer de recto. Lo interesante del trabajo es que muestra la estadística más grande publicada al respecto en la literatura médica, tomando la información de la base de datos nacional de Holanda que engloba los 92 hospitales de este país. Las limitaciones principales del estudio son los sesgos de registro, como también la falta de homogeneidad (1563 vs 165) en los grupos ya que la mayor parte de los pacientes con tumores de recto en Holanda recibían radioterapia en el período que incluyó el estudio.