

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

AÑO 2004 - TOMO CXXI
CUADERNO CUARTO
SESIONES CIENTÍFICAS
SOLEMNE SESIÓN



Edita: REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Depósito Legal: M. 5.020.—1958
I.S.S.N. 0034-0634

Fotocomposición e impresión: Taravilla. Mesón de Paños, 6 - 28013 Madrid

XX SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 14 DE DICIEMBRE DE 2004

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

**PET EN LINFOMAS:
UN PATRÓN PARA EL TRATAMIENTO
A LA MEDIDA**

***PET IN LYNPHOMAS: A PATTERN
FOR THE TREATMENT AT MEASURE***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ LUIS CARRERAS DELGADO

Académico de Número

**NUEVAS ESTRATEGIAS EN EL TRATAMIENTO
DEL CÁNCER DE RECTO**

***NEW THERAPEUTIC STRATEGIES
ON RECTAL CANCER***

Por el Ilmo. Sr. D. LUIS GARCÍA-SANCHO MARTÍN

Académico Correspondiente

PET EN LINFOMAS: UN PATRÓN PARA EL TRATAMIENTO A LA MEDIDA

PET IN LYPHOMAS: A PATTERN FOR THE TREATMENT AT MEASURE

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ LUIS CARRERAS DELGADO

Académico de Número

Resumen

La Tomografía por emisión de positrones con FDG (PET-FDG) es una técnica de diagnóstico por imagen molecular que permite detectar las lesiones tumorales basándose en el elevado metabolismo glicolítico anaeróbico de las mismas. Está adquiriendo una creciente importancia en oncología.

En linfomas su introducción ha sido lenta. Las razones son fundamentalmente: las limitaciones presupuestarias, las dificultades para biopsiar todas las lesiones y para disponer de una técnica de referencia perfecta y el escaso número de publicaciones de calidad metodológica. En los últimos 3 años han aparecido trabajos que avalan la utilidad de la PET-FDG en los linfomas al demostrar la relación entre el resultado de la PET-FDG y la supervivencia (total, libre de enfermedad, libre de progresión o libre de recaída) o entre el resultado de la PET-FDG y el porcentaje de recaída. Todo ello tiene una gran trascendencia en la definición del tratamiento más adecuado, en especial para decidir cuándo hay que continuar con un determinado tratamiento o en que momento se ha de finalizar, o bien cuándo una línea de tratamiento ineficaz debe ser sustituida precozmente por otra línea.

Las indicaciones fundamentales serían:

- a. Delimitación inicial de las lesiones tumorales (estadificación).
- b. Valoración al finalizar la mitad del tratamiento para definir la respuesta y la existencia de la lesión residual.
- c. Determinación, al final del tratamiento, acerca de la existencia de RCi (Remisión Completa incierta). En estos casos el estudio con TAC demuestra una masa residual, con respuesta superior al 75%. Si la PET-FDG es negativa se estima como RC.

d. En un mismo tipo de linfomas la situación de la PET positiva *versus* PET negativa al finalizar el tratamiento es totalmente diferente. Una exploración PET negativa puede delimitar un beneficio para predecir la supervivencia (libre de enfermedad, libre de recaída o de progresión o la supervivencia global de los pacientes) y, por tanto, implicar la necesidad de cambiar el tratamiento.

e. Valoración de la enfermedad residual del trasplante autólogo en linfomas. Utilidad pronóstico.

f. Interés variable de la PET-FDG según el tipo de linfoma.

Palabras clave: PET, Tomografía por Emisión de Positrones, FDG, Linfoma.

Abstract

Positron Emission Tomography with FDG (PET-FDG) is a molecular diagnostic imaging technique that allows for the detection of tumour lesions based on their increased anaerobic glycolytic metabolism. It is acquiring increasing significance in oncology.

The introduction of PET in the field of lymphomas has been slow. The main reasons are: budget limitations, difficulties to perform biopsies in all the lesions, absence of a perfect gold standard and reduced number of publications with appropriate methodological quality. Several papers have appeared in the last 3 years that assess the value of PET-FDG in lymphomas, demonstrating the relationship between the results of PET-FDG and survival (total, disease free, progression free and relapse free) or between results of PET-FDG and relapse average. All of this has great interest in the definition of the most appropriate treatment and especially to decide when it is necessary to continue with a determined treatment or to stop it, or when an inefficient treatment line must be substituted early by another.

The main indications are:

a. Initial staging.

b. Assessment in the middle of the treatment for defining the response and for detecting residual disease.

c. To confirm or exclude the doubtful complete remission at the end of the treatment. In these cases CT scan shows a residual mass with response superior to 75%. If PET-FDG is negative, the most probable diagnosis is complete remission.

d. In a certain type of lymphoma the situation if the PET-FDG is positive or negative at the end of treatment is very different. A negative PET-FDG can predict longer survival (total, disease free, relapse free, progression free) and a positive PET-FDG can indicate a change in the treatment or the need for more treatment.

e. Residual disease evaluation in autologous transplantation. Prognostic utility.

f. Variable utility of PET-FDG depending on the type of lymphoma.

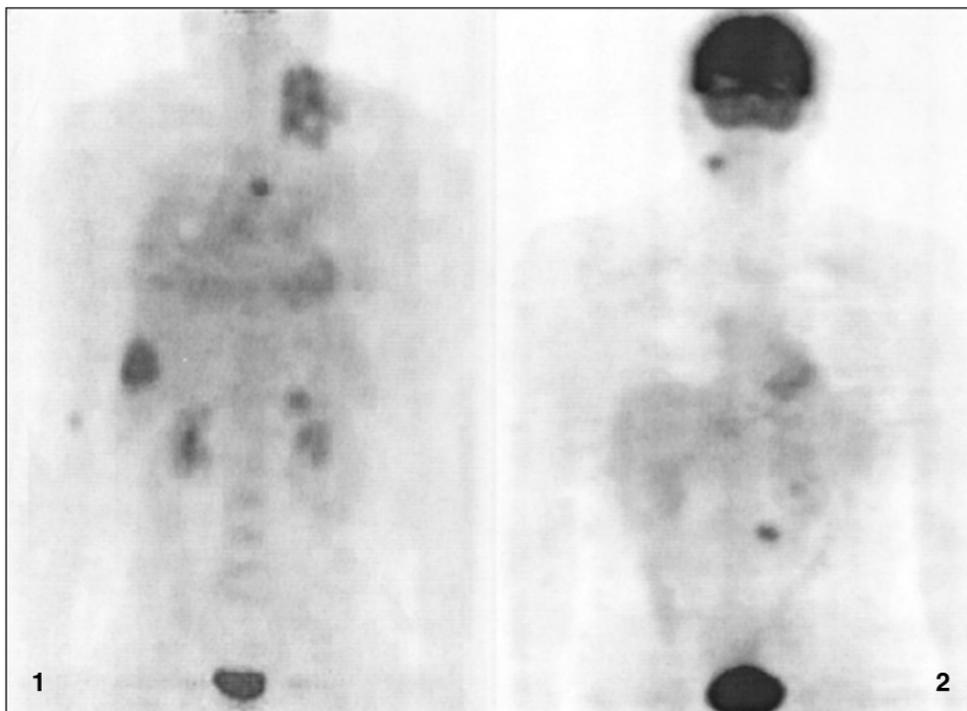
Key words: PET, Positron Emission Tomography, FDG, Lymphoma.

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) se ha convertido en una herramienta imprescindible en el manejo de los pacientes con linfoma. Es útil tanto en el momento del diagnóstico inicial, con objeto de obtener una mejor estadificación, como durante, al final y un tiempo después del tratamiento. Puede contribuir de un modo significativo a adaptar el tratamiento a la situación de cada paciente, mejorando la supervivencia y la calidad de vida y reduciendo el gasto.

1. ESTADIFICACIÓN

Las implicaciones del cambio en el estadio mediante PET-FDG revisten una gran importancia en la terapéutica posterior. Mientras que la enfermedad precoz localizada por encima el diafragma se trata normalmente con quimioterapia y radioterapia local, la enfermedad avanzada (Estadios III y IV) requieren combinaciones intensivas de quimioterapia con toxicidad importante aguda y tardía. Menzel C. y cols. (1) estudian 28 pacientes con EH (Enfermedad de Hodgkin) comparando la eficacia diagnóstica de la PET-FDG en la estadificación, con la de los métodos convencionales (incluyendo seguimiento clínico, TAC y ecografía). Para la afectación nodal o extranodal supradiafragmática los resultados de la PET y de la TAC fueron positivos en un 26% y negativos en un 68% de los casos. La PET fue positiva y el TAC negativo en un 5% de los casos. La TAC fue positiva con PET negativo en un 1%. Para la enfermedad infra-diafragmática tanto la PET como la TAC fueron positivas en un 10% y negativas en un 88%. En un 2% la PET detectó focos adicionales de captación siendo la TAC positiva en un 1%. Estos autores confirman por seguimiento un cambio en la estadificación del 21% de los casos gracias a la PET, con 4 pacientes en que aumentó el estadio y 2 enfermos con disminución del mismo, por lo que concluyen en defender la utilización de la PET-FDG en la estadificación de pacientes con EH.

En la EH el estudio inicial con PET-FDG es importante para evaluar las localizaciones metabólicamente activas. Esta técnica y la TAC se correlacionan aceptablemente en esta enfermedad. Weihrauch MR y cols. (2) en 22 pacientes con EH, encuentran que: a) el 62% de las lesiones se correlacionan en PET y TAC; b) el 26% de las lesiones son positivas en PET y negativas en TAC; c) la PET no



1. LH cervical izquierdo (E IA). Estadificación: TAC: pequeñas adenopatías inespecíficas en ventana aortopulmonar. Biopsia de médula ósea (-). PET-FDG: afectación nodal cervical, mediastínica y extranodal hepática (E IV).

2. LNH supra e infradiafragmático tratado con QT y RT. Re-estadificación: TAC: adenopatía preauricular y submandibular dcha. PET-FDG: recurrencia en adenopatía submandibular derecha y paraaórtica izquierda.

detecta un 12% de las lesiones positivas en TAC. Estos autores obtienen una sensibilidad del 88% para la PET-FDG y del 74% para la TAC, con una especificidad para ambos casos del 100%. La PET-FDG produce un estadio más avanzado en la EH, pero no puede utilizarse de forma exclusiva, ya que reduce la percepción de lesiones obtenidas por TAC.

Montravers F. y cols. valoran 42 exploraciones PET-FDG, (27 realizadas con cámara PET dedicada y 15 con sistema PET híbrido), en la estadificación inicial (n=7), re-estadificación (n=5) y en la monitorización de la terapia o ante la presencia de masa residual (n=30), en 27 niños con LH (n=20) y LNH (n=7). En todos los niños la PET-FDG fue más sensible que los métodos convencionales tanto para la estadificación como en la re-estadificación incrementando el estadio en 6 de los 12 niños estudiados (50%). Encuentran

que la PET-FDG modifica el manejo clínico en un 23% de los pacientes, concluyendo que al igual que en la población adulta la PET-FDG parece ser muy útil en la estadificación, re-estadificación y monitorización de la terapia en pacientes con linfoma.

Najjar F. y cols. (4) valoran la utilidad de la PET-FDG en los pacientes con LNH de bajo grado estudiando 36 pacientes, 21 en el diagnóstico inicial y 15 bajo sospecha de recurrencia, comparando los resultados de la PET con el examen físico y con la TAC. Obtienen una Sensibilidad (S) y una Especificidad (E) para la PET-FDG del 97% y del 100%, del 100% y 100% para el examen físico y del 90% y del 100% para la TAC. A nivel de médula ósea, la PET tuvo 11 resultados falsos negativos (FN) (31,4%) (únicamente un caso no confirmado por biopsia). El trabajo de Jerusalem G y cols. (5) es interesante al respecto. Estudian la utilidad de la PET-FDG en la estadificación de 42 pacientes con LNH de bajo grado. Según estos investigadores la sensibilidad de la PET es mayor para la detección de lesiones secundarias a LNH de bajo grado de tipo folicular (40% de lesiones positivas en PET y negativas para los métodos convencionales) que para los LNH subtipo linfocítico (PET identificó menos del 58% de las áreas linfáticas patológicas). También encuentran una mayor sensibilidad de la PET-FDG en identificar las localizaciones ganglionares periféricas y torácicas que los métodos convencionales, pero no así para las lesiones intra-abdominales o pélvicas. Coinciden con Najjar F. y cols. en señalar una sensibilidad inapropiada para valorar la afectación medular ósea por PET-FDG. Sin embargo, cabe mencionar otro trabajo importante, con opinión claramente discrepante, el desarrollado por Moog F. y cols. (6) Setenta y ocho pacientes no tratados (LNH=39, LH=39) fueron valorados prospectivamente por PET-FDG para estudiar la afectación medular ósea, con 7 casos positivos concordantes, 57 casos negativos concordantes, 4 casos negativos para la PET y positivos para la biopsia y 10 pacientes positivos para la PET y negativos para la biopsia (8 confirmados). Señalan que la PET-FDG tiene un alto potencial para detectar afectación medular ósea en el linfoma maligno, aumentando el estadio de los pacientes en 8 de 78 casos (10,3%).

No sólo la utilización de la PET-FDG en la estadificación de pacientes con linfoma aporta una información diagnóstica superior al procedimiento convencional, sino que es una estrategia costo-efectiva. Klose T y cols. (7) encuentran un incremento del porcentaje

coste-efectividad de 478 euros por paciente correctamente estadificado por TAC (*versus* TAC «no diagnóstico») y de 3133 euros por FDG (*versus* TAC), concluyendo que la PET posee un gran potencial de ahorro al modificar la estadificación en un 18% de pacientes con linfoma (4 de 22 casos).

La estadificación mediante PET-FDG se incorpora cada vez más a la mayoría de los centros con accesibilidad a la técnica, utilizándose de forma rutinaria en pacientes con EH y LNH de intermedio y alto grado. Con respecto a los enfermos LNH de bajo grado faltan estudios que aclaren los subtipos histológicos sensibles al estudio por 18F-FDG y las razones por la que esta variedad de neoplasias no captan o fijan poca «glucosa». Al igual que los linfomas linfocíticos de bajo grado, también parece existir una muy baja sensibilidad de la PET-FDG para detectar las lesiones secundarias a linfomas extranodales B de la mucosa asociada a tejido linfoide (linfomas tipo MALT) (8).

Según Elstrom R y cols. (9) el estudio mediante PET-FDG en distintos tipos de linfomas según la clasificación de la OMS, detecta lesiones en: linfoma difuso de células grandes (100%); linfoma del manto (100%), linfoma folicular (98%), linfoma marginal (67%) y linfoma T periférico (40%). En opinión de estos investigadores esta técnica no es útil para detectar infiltración de médula ósea por linfoma.

Mención especial, podría tener la detección mediante PET-FDG de: 1) lesiones intestinales linfomatosas que pueden ser TAC negativas (10); 2) linfoma intestinal en pacientes con enfermedad celíaca no diagnosticada o de larga evolución (11); y 3) lesiones negativas en TAC secundarias a enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (12).

Finalmente, podemos decir que la PET cambiaría el estadio en un 8-50% de pacientes con linfoma (valor medio del 24%), modificando el manejo terapéutico en 0-25% de los casos (media del 13%). En un 89,6% de los casos los enfermos pasan a estadios superiores («Up Staging»), mientras que tan sólo en un 10,4% pasan a estadios inferiores («Down Staging») (13-14). Porcentajes similares de modificación del estadio y del manejo terapéutico se pueden observar en los trabajos publicados durante este año, destacando una sensibilidad superior o igual de la PET-FDG con respecto a la TAC en la estadificación de pacientes con EH y LNH (15, 16).

2. DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL: VALOR PREDICTIVO DE LA PET-FDG

El segundo y principal objetivo de la PET-FDG es ofrecer al clínico la respuesta metabólica del tumor al tratamiento, definiendo si las masas residuales identificadas en la TAC o en la RMN se corresponden con tejido tumoral viable o bien son lesiones inactivas ó fibróticas. El enfoque más aceptado consiste en la realización de la PET-FDG al finalizar la terapia, de esta forma, además de una correcta definición del metabolismo de la lesión (con las consiguientes implicaciones terapéuticas) se obtiene una información pronóstica de gran valor íntimamente relacionada con la mejor o peor evolución del paciente. En la actualidad, la tendencia es a utilizar la PET-FDG mucho más precozmente, incluso tras el primer ciclo de quimioterapia, con ventajas al parecer significativas con respecto a la detección más tardía (17).

Kostakoglu L y cols. (17) intentan identificar precozmente mediante PET-FDG los pacientes refractarios a quimioterapia. Determinan el valor predictivo de la PET realizada tras el primer ciclo de quimioterapia y al finalizar el tratamiento, relacionando la positividad o negatividad de la PET con la supervivencia libre de progresión (SLP). Estudian 30 pacientes (17 LNH y 13 EH) con una media de seguimiento de 19 meses (rango 18-24 meses). La SLP se comparó entre los enfermos con PET positivo y con PET negativo después del primer ciclo y al finalizar la terapia. Los pacientes con PET positivo tras el primer y el último ciclo se asociaron con una menor SLP que aquellos con PET negativo, con una correlación mejor entre la SLP y el resultado de la PET tras el primer ciclo que después de finalizar el tratamiento ($r(2) = 0,45$ vs $0,17$). La PET-FDG tuvo más resultados falsos negativos tras el último ciclo (6/17 casos, 35%) que tras el primero (2/13 casos, 15%). Es decir, la PET-FDG efectuada tras el primer ciclo tiene una mayor sensibilidad y valor predictivo positivo que tras el último ciclo (82% vs 45,5% y 90% vs 83%, respectivamente). Concluyen que la PET-FDG tras el primer ciclo de quimioterapia predice la evolución en pacientes con LH y LNH agresivos, pudiendo definir precozmente aquellos casos que se beneficiarían de programas intensivos de tratamiento.

Otros investigadores obtienen resultados similares valorando PET-FDG con respecto a la TAC en el seguimiento de pacientes con linfoma y presentación abdominal (18). Cincuenta y nueve pacientes

con EH y LNH agresivos con afectación abdominal inicial (35% con enfermedad de Bulky) fueron estudiados con PET y TAC tras finalizar el tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia. Después del tratamiento, 3/3 100% pacientes PET + / TAC - recayeron comparado con 0/7 pacientes PET - / TAC -. Entre los 49 pacientes que fueron TAC +, 6 de 10 (60%) con PET + y sólo 2 de 39 (5%) con PET - se constató recaída. El porcentaje libre de recaída entre el grupo PET + / TAC — y PET - / TAC — fue del 0 y del 100% respectivamente. Concluyen que la PET-FDG es un método útil en identificar los pacientes con enfermedad residual abdominal, susceptibles de recibir una segunda línea de tratamiento, debiendo ser utilizado junto con la TAC en la práctica asistencial (18).

Cremerius U y cols. (19) estudian el valor predictivo de la PET pretrasplante en 24 pacientes con LNH sometidos a quimioterapia de inducción, altas dosis de quimioterapia (ADQT) y trasplante autólogo de médula ósea (TAMO). Realizan estudio basal, después de los 3 ciclos de inducción y antes y después de ADQT + TAMO. En 22 casos se pudo valorar la respuesta mediante análisis del SUV, definiendo una respuesta parcial cuando la disminución del SUV fue < del 25% de la inicial. Seis de 7 que no consiguieron alcanzar una respuesta parcial tras la inducción desarrollaron progresión de la enfermedad (4 fallecieron), mientras que 10 de 15 con respuesta metabólica completa o parcial permanecen en remisión continua (2 fallecidos). La media de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global en enfermos que no alcanzaron la respuesta parcial después de ADQT y TAMO fue de 9 y 29 meses respectivamente. Los datos de este trabajo sugieren que la valoración secuencial del SUV mediante PET-FDG, colabora en la definición de quimiosensibilidad, ayudando a seleccionar los pacientes candidatos a ADQT + TAMO o bien aquellos que deben ser dirigidos a otras terapias.

Torizuka y cols. (20) utilizando una disminución del valor del SUV basal del 60% tras el 1^{er} o el 2.^o ciclo de quimioterapia, son capaces de identificar pacientes respondedores de no respondedores en linfomas agresivos (LH y LNH), con una implicación pronóstica entre ambos grupos. Otros investigadores, como Schot B y cols. (21) estudiando este tipo de pacientes con PET-FDG basal y tras 2 ciclos de quimioterapia de inducción de segunda línea, (previamente a efectuar terapia mieloablativa y trasplante), concluyen que una reducción > del 90% del valor del SUV se correlaciona íntimamente con una buena evolución de los pacientes a largo plazo.

Fields P y cols. (22) realizan un estudio en 12 pacientes con EH y 29 con LNH. Veinticuatro pacientes con PET + pre-autotrasplante (9 EH y 15 LNH). De éstos, 17/24 (71%) presentaron recaída post-transplante (ILR 3 meses, mediana de supervivencia de 13 meses); 7/24 alcanzaron remisión post-transplante (ILR 32 meses). Diecisiete enfermos tenían PET-FDG negativo pre-trasplante (3 EH y 14 LNH), (ILR 24 meses), recayendo únicamente 1 paciente (6%) con PET-FDG -. Estos investigadores concluyen que la PET-FDG + pre-transplante puede ayudar para identificar a un grupo de pacientes con peor pronóstico.

Spaepen y cols. (23) valoran en 70 pacientes con LNH agresivos, en la mitad del tratamiento, la influencia pronóstica de la PET-FDG. A mitad de la terapia, 33 pacientes presentan una captación anormal de PET-FDG y ninguno de ellos obtiene una RC duradera. En 37 enfermos con PET-FDG negativo, el intervalo libre de recaída (ILR) ($p < 1 \times 10^{-7}$), y la supervivencia ($p < 9 \times 10^{-6}$), fueron estadísticamente favorables respecto a los pacientes con PET-FDG positivo. Las recaídas en los casos de PET negativos fueron muy limitadas.

La mayoría de los trabajos de re-estadificación con PET-FDG en linfomas malignos se han realizado al finalizar la terapia (13). Estos trabajos señalan que: 1) los pacientes PET + tienen un mayor riesgo de recaída y demandan terapias adicionales o modificación del manejo inicial, así como un seguimiento clínico más estrecho. 2) La PET-FDG es más exacta que la TAC en definir remisión de la enfermedad y en predecir la supervivencia (libre de enfermedad, libre de recaída o de progresión o la supervivencia global de los pacientes). Analizando un total de 490 pacientes (LH y LNH malignos) en los que la PET-FDG se ha efectuado al final de la terapia, podríamos decir que el porcentaje de recaída en pacientes PET + oscila entre un 45,5% y 100% con un valor medio del 80,5%. Sin embargo en los casos PET - estos valores se sitúan entre un 3,6% y 17%, con un valor medio del 9,8%. De forma que un resultado PET + tras la terapia, indica al clínico la persistencia de actividad tumoral y por tanto la mayor necesidad de tratamientos alternativos. Por el contrario, un resultado negativo orientaría a obviar otras maniobras terapéuticas pese a la existencia de masa residual no activa en los métodos convencionales de imagen.

3. PRESENTE Y FUTURO

Existen pocas publicaciones efectuadas con los nuevos sistemas integrados PET-TAC, pero parece que son indicativas de obtener una mayor exactitud diagnóstica en la estadificación inicial de pacientes con linfoma. Así, Allen-Auerbach M y cols. (24) estudian 73 pacientes con linfoma, 20 con EH y 53 con LNH mediante PET-FDG y PET-TAC, para analizar si el nuevo sistema de «hardware fused PET/CT» posee una mayor exactitud diagnóstica que la imagen PET convencional. Según sus resultados obtienen un 10% de hallazgos discordantes entre la PET y la PET-TAC. Globalmente la exactitud diagnóstica de la PET-TAC es de un 93% frente a un 84% de la PET.

Al parecer, estos sistemas PET-TAC no requerirían de la administración de contraste radiológico para incrementar la detección de lesiones ni ganglionares ni extraganglionares ni en la estadificación ni en la re-estadificación de linfomas (25). Nuevos radiofármacos como el 2'-fluoro-2'-deoxy-1-beta-D-arabinofuranosil-5-iodouracil, (124I FIAU) 26, 27 y el [18F]3'-deoxy-3'-fluorothymidine (⁸F FLT) (28, 29) permitirán mediante PET-FDG, monitorizar la terapia génica mediante vectores como el virus herpes simple tipo I- timidin kina-
sa (HSV-TK).

4. BIBLIOGRAFÍA

1. MENZEL, C.; DOBERT, N.; MITROU, P. *et al.*: «Positron emission tomography for the staging of Hodgkin's lymphoma increasing the body evidence in favor of the method». *Acta Oncol* 2002; 41: 430-6.
2. WEIHRAUCH, M.R.; RE, D.; BISCHOFF, S. *et al.*: «Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease». Springer Verlag 2001.
3. MONTRAVERS, F.; MCNAMARA, D.; LANDMAN-PARKER, J. *et al.*: «(18)F-FDG in childhood lymphoma: clinical utility and impact on management». *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1155-65.
4. NAJJAR, F.; HUSTINX, R.; JERUSALEM, G. *et al.*: «Positron emission tomography (PET) for staging low-grade non-Hodgkin's lymphomas (NHL)». *Cancer Biother Radiopharm* 2001; 16: 297-304.
5. JERUSALEM, G.; BEGUIN, Y.; NAJJAR, F. *et al.*: «Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL)». *Ann Oncol* 2001; 12: 825-30.
6. MOOG, F.; BANGERTER, M.; KOTZERKE, J. *et al.*: «18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow». *J Clin Oncol* 1998; 16: 603-9.

7. KLOSE, T.; LEIDL, R.; BUCHMANN, I. *et al.*: «Primary staging of lymphomas: cost-effectiveness of FDG-PET versus computed tomography». *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1457-64.
8. HOFFMANN, M.; KLETTER, K.; DIEMLING, M. *et al.*: «Positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F18-FDG) does not visualize extranodal B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type». *Ann Oncol* 1999; 10: 1185-89.
9. ELSTROM, R.; GUAN, L.; BAKER, G. *et al.*: «Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification». *Blood* 2003; 16: 1182. Brief reports: Clinical Observations.
10. SAM, J.W.; LEVINE, M.S.; FARNER, M.C. *et al.*: «Detection of small bowel involvement by mantle cell lymphoma on F-18 FDG positron emission tomography». *Clin Nucl Med* 2002; 27: 330-33.
11. HOFFMANN, M.; VOGELSANG, H.; KLETTER, K. *et al.*: «18F- fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) for assessment of enteropathy-type T cell lymphoma». *Gut* 2003; 52: 347-51.
12. MAROM, E.M.; MCADAMS, H.P.; BUTNOR, K.J.; COLEMAN, R.E.: «Positron emission tomography with fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG-PET) in the staging of post transplant lymphoproliferative disorder in lung transplant recipients». *J Thorac Imaging* 2004; 19:74-8.
13. RUIZ-HERNÁNDEZ, G.; CARRERAS DELGADO, J.L.; GARCÍA CONDE, J.: «Positron emission tomography in patients with lymphoma: future perspectives». *Hematología* 2003; 6: 133-48.
14. HOSKIN, P.J.: «FDG PET in the management of lymphoma: a clinical perspective». *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 449-51.
15. DEPAS, G.; DE BARSY, C.; JERUSALEM, G. *et al.*: «18F-FDG PET in children with lymphomas». *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004 Jul 24; [Epub ahead of print].
16. NAUMANN, R.; BEUTHIEN-BAUMANN, B.; REISS, A. *et al.*: «Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma». *Br J Cancer* 2004; 90:620-5.
17. KOSTAKOGLU, L.; COLEMAN, M.; LEONARD, J.P. *et al.*: «PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease». *J Nucl Med* 2002; 43: 1018-27.
18. ZINZANI, P.L.; CHIERICHETTI, F.; ZOMPATORI, M. *et al.*: «Advantages of positron emission tomography (PET) with respect to computed tomography in the follow-up of lymphoma patients with abdominal presentation». *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 1239-43.
19. CREMERIUS, U.; FABRY, U.; WILDBERGER, J.E. *et al.*: «Pre-transplant positron emission tomography (PET) using fluorine-18-fluoro-deoxyglucose (FDG) predicts outcome in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma». *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 103-11.
20. TORIZUKA, T.; NAKAMURA, F.; KANNO, T. *et al.*: «Early therapy monitoring with FDG-PET in aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma». *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:22-8.
21. SCHOT, B.; VAN IMHOFF, G.; PRUIM, J. *et al.*: «Predictive value of early 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in chemosensitive relapsed lymphoma». *Br J Haematol* 2003; 123: 282-7.

22. FIELDS, P.; NUNNAN, T.; DEVEREAUX, S. *et al.*: «18 FDG-PET Positron Emission Tomography (PET) is highly predictive of outcome following autograft for relapsed lymphoma. A retrospective study of 41 patients». Abstracts of the *44th Annual Meeting of the American Society of Hematology*. 2002; 6-10: 3042.
23. SPAEPEN, K.; STROOBANTS, S.; DUPONT, P. *et al.*: «Early restaging positron emission tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma». *Ann Oncol* 2002; 13: 1356-63.
24. ALLEN-AUERBACH, M.; QUON, A.; WEBER, W.A. *et al.*: «Comparison between 2-deoxy-2-[(18)F] fluoro-D-Glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma». *Mol Imaging Biol* 2004; 6:411-6.
25. SCHAEFER, N.G.; HANY, T.F.; TAVERNA, C. *et al.*: «Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging-do we need contrast-enhanced CT?» *Radiology* 2004; 232:823-9.
26. DOUBROVINA, E.S.; DOUBROVIN, M.M.; IVANOVA, A. *et al.*: «Long-Term in Vivo Monitoring of the Tumor Targeted Migration of EBV Specific Cytotoxic T-Cells Transduced To Express HSV-TK by PET Scan Following Repeated in Vivo Labeling with ¹²⁴I FIAU». Abstracts of the *44th Annual Meeting of the American Society of Hematology*. 2002; 6-10: 819.
27. MANGNER, T.J.; KLECKER, R.W.; ANDERSON, L. *et al.*: «Synthesis of 2'-deoxy-2'-(18)F-fluoro-beta-D-arabinofuransyl nucleosides, (18) F FAU, (18) F FMAU, (18) F FBAU and (18) F FIAD, as potential PET agents for imaging cellular proliferation, synthesis of (18) F labelled FAU, FMAU, FBAU, FIAU». *Nucl Med Biol* 2003; 30: 215-24.
28. BUCHMANN, I.; NEUMAIER, B.; SCHRECKENBERGER, M.; RESKE, S. «[18F]3'-deoxy-3'-fluorothymidine-PET in NHL patients: whole-body biodistribution and imaging of lymphoma manifestations – a pilot study». *Cancer Biother Radiopharm* 2004; 19: 436-42.
29. BARTHEL, H.; PERUMAL, M.; LATIGO, J. *et al.*: «The uptake of 3'-deoxy-3'-[(18)F]fluorothymidine into L5178Y tumours in vivo is dependent on thymidine kinase 1 protein levels». *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Sep 4; [Epub ahead of print].

NUEVAS ESTRATEGIAS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO

NEW THERAPEUTIC STRATEGIES ON RECTAL CANCER

Por el Ilmo. Sr. D. LUIS GARCÍA-SANCHO MARTÍN

Académico Correspondiente

Resumen

El cáncer de recto es una enfermedad muy frecuente y constituye la segunda causa de muerte por tumor maligno, tanto en el hombre como en la mujer. Después de comentar las distintas formas de cáncer de recto, se relatan los tipos de operaciones que pueden llevarse a cabo para tratar este proceso. Se analizan a continuación las razones existentes para plantear nuevas estrategias terapéuticas y se concluye con la exposición del algoritmo y la vía clínica seguidos en la atención a los pacientes con cáncer de recto atendidos en el Servicio de Cirugía General que dirige el autor de este trabajo. Finalmente se exponen los estándares de referencia en esta cirugía.

Abstract

The rectal cancer is a very frequent condition and the second cause of death for malignancy, so in male as in female. Different types of rectal cancer and the surgical techniques employed for treating this condition are exposed bellow. In this paper, the reasons for planning new therapeutic strategies are analyzed, and we conclude with the exposition of the protocol and clinic pathway that we aplicate for treating the patients with rectal cancer in our own General Surgery Service. Finally we expose the standards of quality in this type of surgery.

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tumores más comunes y el más frecuente de los del tubo digestivo. Es el segundo tu-

mor visceral en orden de frecuencia y la segunda causa de muerte por neoformación maligna tanto en el hombre, después del cáncer de pulmón, como en la mujer, tras el cáncer de mama. En Estados Unidos, aunque su frecuencia tiende a bajar en los últimos años, se diagnostican cada año 165.000 casos nuevos y mueren de CCR 65.000 pacientes (1). De ellos, aproximadamente, el 40% se localizan en el recto, correspondiendo la mayoría, más del 95%, a la variedad anatomopatológica del adenocarcinoma.

Por tanto, en Estados Unidos, cada año se diagnostican en torno a los 65.000 nuevos casos de cáncer de recto (CR) y en este mismo período de tiempo mueren por esta causa 26.000 pacientes.

La distribución geográfica del CCR, en general, y del CR, en particular, muestra grandes diferencias territoriales, pues mientras en los llamados países desarrollados (América del Norte y Europa Occidental) es muy frecuente, lo es mucho menos en los países socioeconómicamente menos favorecidos, como son los países pobres de Sudamérica, Asia y África, probablemente porque en aquellos la población supera la edad de 65 años, con lo que el riesgo de cáncer de cualquier localización es mucho más elevado (2) y, además, porque la dieta es rica en carnes y grasas y pobre en fibra (3).

En la Comunidad Europea el CCR ocupa igualmente el segundo lugar en orden de frecuencia entre todos los cánceres (4) y también el mismo lugar como causa de muerte. En 1998 se registraron 217.526 nuevos casos de CCR, con una tasa bruta de 58,04 por 100.000 habitantes (61,62 en varones y 54,43 en mujeres) y fueron responsables de 111.781 muertes (5).

En España, la estimación de CCR para 1998 fue de 21.108 nuevos casos, con una tasa bruta de 53,50 por 100.000 habitantes (60,84 para los varones y 46,47 para las mujeres), ocasionando 11.066 muertes (5). Lo mismo que ocurre en otros países de nuestro entorno, en nuestro país el CCR muestra una tendencia a aumentar.

En la Comunidad de Madrid, en 1992 el CR presentó una incidencia estimada de 11,3 varones y 6,3 mujeres por cada 100.000 habitantes, y murieron 128 varones y 112 mujeres de esta enfermedad, ocupando una situación intermedia entre el norte y el sur de España (6).

El CR afecta a ambos sexos, predominando en el varón, a diferencia de lo que ocurre con el cáncer de colon. Su incidencia en ambos casos aumenta con la edad.

FORMAS DE CÁNCER DE RECTO

En su conjunto el CR puede clasificarse en dos grandes grupos:

1. Cáncer esporádico, el más frecuente de todos, representa al 90% de estos tumores. Es a este grupo al que nos referiremos en lo sucesivo, puesto que el grupo siguiente requiere planteamientos terapéuticos especiales y diferentes.

2. Cáncer hereditario, con dos modalidades: una asociado a poliposis, cuyo representante más genuino es la Poliposis adenomatosa familiar, y otra no asociada a poliposis, cuyo principal exponente es el síndrome de Lynch. Sus frecuencias relativas son del 1 % y entre el 5 y 10 %, respectivamente.

TIPOS DE OPERACIONES

Para el tratamiento quirúrgico del CR se utilizan, según el estadio tumoral y la localización del tumor, operaciones radicales o presuntamente curativas y operaciones paliativas. Entre las primeras, las intervenciones quirúrgicas tipo son:

1. La amputación abdominoperineal (AAP), descrita por Miles en 1908, en la que se extirpa todo el recto y el ano, y se concluye la intervención con una colostomía permanente. Se realiza a través de una vía de abordaje combinada, abdominal y perineal.

2. Resección rectal anterior (RA), puesta a punto por Dixon en 1948, en la que a través de una única incisión abdominal, se reseca el tumor rectal y se restablece la continuidad digestiva mediante una anastomosis colorrectal, con lo que se conserva el aparato esfinteriano y el tránsito digestivo por su vía fisiológica. La introducción de los aparatos de sutura mecánica ha facilitado notablemente este procedimiento.

Ambas operaciones, AAP y RA, pueden hacerse actualmente por vía laparoscópica, con resultados semejantes a los de la cirugía abierta, pero con las ventajas de la vía endoscópica. Estos dos tipos de operación alteran la calidad de vida del paciente, sin que haya diferencias claras entre ambos.

3. Exéresis local, en la que se extirpa la tumoración y todo el espesor de la pared rectal, con margen de un centímetro como mínimo, sobre la que asienta la neoformación, seguida de cierre de la solución de continuidad creada.

Las operaciones paliativas consisten en la fulguración del tumor, la práctica de una colostomía, etc., intervenciones destinadas a mejorar la calidad de vida del paciente pero sin pretender curar el proceso.

¿POR QUÉ NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN EL CANCER DE RECTO?

Sencilla y llanamente porque es preciso mejorar los resultados obtenidos en nuestros pacientes, disminuyendo las recidivas locales y la diseminación a distancia, aumentando así la supervivencia libre de enfermedad. Al mismo tiempo, una esmerada técnica quirúrgica puede no sólo curar la enfermedad sino, además, disminuir las complicaciones y mejorar los resultados funcionales de la operación, con lo que los enfermos consiguen una buena calidad de vida.

Si bien inicialmente la cirugía era la única terapéutica aplicable al tratamiento del CR, la introducción de la quimioterapia y de la radioterapia como tratamientos complementarios, permitió mejorar los resultados. En efecto, tras los primeros ensayos con 5-fluorouracilo, con resultados poco brillantes, la asociación de levamisol primero (7) y de ácido folínico después (8), como moduladores, consiguió mejorar la supervivencia. También la radioterapia, tanto preoperatoria como postoperatoria, al disminuir las recidivas locales (9, 10) ha contribuido a mejorar estos resultados. En algunos casos, la asociación de algunas formas de inmunoterapia, como el interferón o los anticuerpos monoclonales frente a antígenos expresados en la superficie de las células tumorales (11) y en un futuro, no muy lejano, la terapia génica contribuirán a mejorar aun más nuestros resultados. Además, la incorporación de nuevos fármacos (CPT11 o irinotecán, inhibidor de la topoisomerasa I, Tomudex o raltitrexed, inhibidor de la timidilato sintetasa, oxaliplatino, productor de aductos en el DNA, fluoropirimidinas orales como UFT y capecitabina) suponen una gran ayuda para el control de estos pacientes.

Las recidivas locales tras la cirugía del CR, están relacionadas con dos tipos de factores: unos dependientes del tumor (histología, grado tumoral, respuesta linfoide, penetración parietal, invasión neural o vascular), sobre los que el cirujano no puede actuar, y otros dependientes de la técnica quirúrgica, sobre todo de la excisión to-

tal del mesorrecto (ETM), concepto introducido por Heald (12), con un margen circunferencial suficiente, de más de 2 milímetros (13), si bien el riesgo de dehiscencia anastomótica es mayor (14). Por esta razón, se ha recomendado el uso sistemático de derivación intestinal en las anastomosis muy bajas (15), lo que representa un aspecto negativo de la ETM. En cualquier caso, con la ETM, las recidivas locorregionales tras la cirugía del CR, causa importante de la mortalidad de estos pacientes, han disminuido espectacularmente y se sitúan entre el 2 y el 10% como máximo (16, 17). La asociación de radioterapia preoperatoria puede disminuir todavía más esas cifras (18, 19), lo mismo que la práctica quirúrgica por un cirujano bien formado en técnicas coloproctológicas (20, 21).

Por otra parte, los adelantos tecnológicos en dispositivos y aparatos, como las suturas mecánicas, los ingenios de sellado vascular sin ligaduras, el bisturí ultrasónico, el bisturí de argón, la ecografía preoperatoria, el perfeccionamiento de la laparoscopia terapéutica y la mejor formación y profundización de los cirujanos generales en el campo de la coloproctología, son factores primordiales a la hora de mejorar los resultados.

También el diagnóstico precoz del CCR es un punto clave en este cometido. La supervivencia a cinco años del CR globalmente considerado está en torno al 52% en Europa y al 62% en Estados Unidos, pero con muy notables diferencias según el estadio evolutivo en que se encuentre el tumor cuando comienza a ser tratado. Así, en Estados Unidos, cuando la enfermedad está localizada la supervivencia es del 90,7%, en tanto que cuando existen metástasis a distancia es del 9%, siendo para los tumores con diseminación regional del 65,9% (22); 90%, 60%, 30% y 5% para los estadios A, B, C y D, respectivamente, si se utiliza la estadificación de Dukes (1). En Europa, los resultados, todavía, son inferiores a los de Estados Unidos y existen notables diferencias entre los distintos estados miembros (23).

Por cuanto antecede, para conseguir mejorar nuestros resultados, es preciso aunar los esfuerzos de muchos profesionales y especialistas y, aunque la cirugía siga siendo la principal arma terapéutica, ofrecer un enfoque multidisciplinar del que se derivan notables beneficios.

Con este objetivo, en el Hospital Universitario La Paz, por iniciativa de los cirujanos generales, se constituyó un grupo de trabajo, en el que han participado varios profesionales procedentes de

nuestro propio Servicio y de otros servicios del hospital (Digestivo, Oncología Clínica, Oncología Radioterápica, Anatomía Patológica, Calidad y Estomaterapeuta). Teniendo en cuenta la experiencia de estos profesionales y la información bibliográfica que aporta evidencia científica sobre el tratamiento del CR se confeccionó un algoritmo o protocolo de actuación en enfermos portadores de este proceso.

Igualmente, con la participación de cirujanos generales, anestesiólogos reanimadores, enfermeras, estomaterapeutas y miembros del Servicio de Calidad del hospital, se ha confeccionado una vía clínica que sirve de hilo conductor en las actuaciones que cada profesional, que participa en la asistencia de los pacientes operados, debe llevar a cabo cada día hasta el alta hospitalaria.

La aplicación de este protocolo, ha supuesto algunos cambios organizativos en nuestro Servicio, como son el establecer una preferencia asistencial ajustada a los tiempos de intervención requeridos, el seguimiento intrahospitalario según la vía clínica establecida, la creación de una unidad de Coloproctología dentro del Servicio, el seguimiento a corto plazo por cirujanos y oncólogos, y el seguimiento a largo plazo por el Servicio de Oncología.

ESTADIFICACIÓN

Tanto para planificar el tratamiento en cada paciente como para valorar los resultados de éste y también para establecer el pronóstico, resulta imprescindible estadificar el tumor. De las muchas clasificaciones propuestas, como la de Dukes, en estadios A, B y C, muy difundida por su sencillez, así como las modificaciones posteriores (Astler y Coller, Gunderson y Sosin, Turnbull, etc.) es la TNM (24) (Figura 1 y Tabla I) la más utilizada.

ALGORITMOS O PROTOCOLOS DE ACTUACIÓN EN EL CR

Los criterios de inclusión han sido los siguientes: 1) Tumores situados a menos de 15 centímetros del margen anal; 2) diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma. Con los pacientes que cumplen estos requisitos, se han hecho dos brazos: a) Sin metástasis detectables en el preoperatorio (figura 2); b) Con metástasis diag-

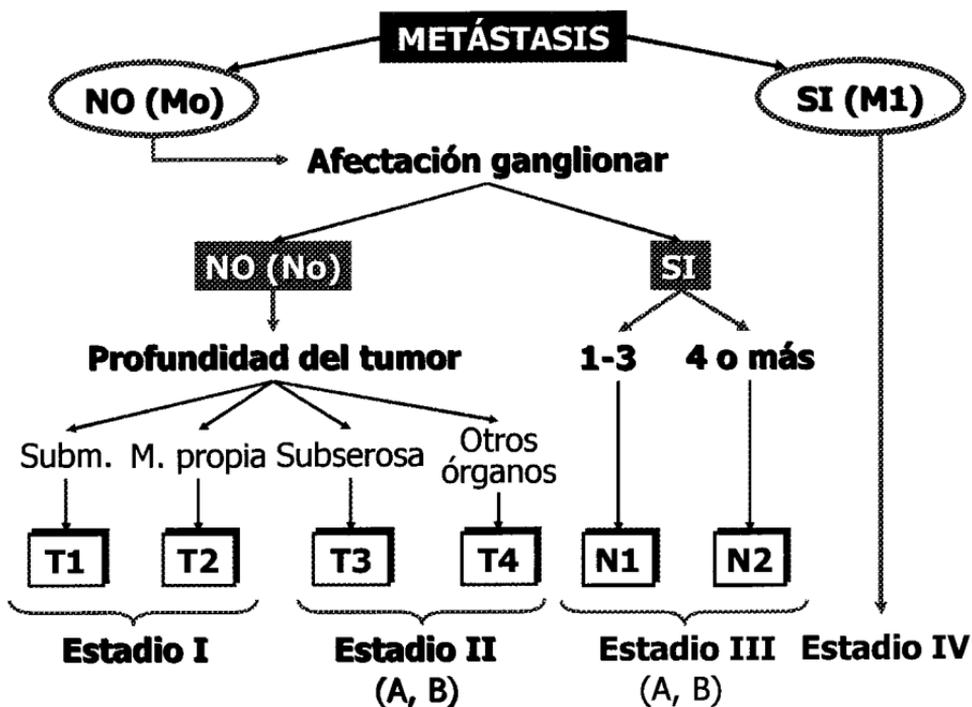


FIGURA 1. Estadificación del cáncer de recto según el sistema TNM.

Estadio	T	N	M	Dukes	ACM*
0	Tis	No	Mo	-	-
I	T1	No	Mo	A	A
	T2	No	Mo	A	B1
IIA	T3	No	Mo	B	B2
IIB	T4	No	Mo	B	B3
IIIA	T1-2	N1	Mo	C	C1
IIIB	T3-4	N2	Mo	C	C1-3
IV	T1-4	No-2	M1	-	D**

* ACM: Astler-Coller modificada (Gunderson y Sosin)

** Turnbull

TABLA I. Estadificación del cáncer de recto según el sistema TNM, clasificación de Dukes y clasificación de Astler y Coller.

nosticadas en el preoperatorio o durante la intervención quirúrgica sobre el tumor primario.

En todos los pacientes, como es natural, se hace historia clínica detallada y exploración física, que incluye tacto rectal, el cual puede proporcionar una valiosa información con vistas a la cirugía. Como exploraciones complementarias se realiza una analítica básica, determinación de antígeno carcinoembrionario (CEA) y estudios genéticos diversos [oncogenes (k-ras, cmyc), genes supresores (5q, 18q, 17p), genes reparadores de DNA (2p, 3p, 1q, 7p), títulos de timidilato sintetasa y de dihidropirimidina deshidrogenasa, sobreexpresión del gen ERCC1, polimorfismos genéticos del gen de la timidilato sintetasa, del gen de la UGT1A1 o UDP-glucuronosiltransferasa o de los genes XRCC1, XPD (ERCC2), ERCC1 y ERCC3, reparadores del ADN]. También se realiza colonoscopia completa (incluso durante el acto operatorio si no fue posible antes para evitar no tratar un cáncer sincrónico, presente en el 5 a 8% de los casos), radiografía de tórax, TAC abdominal, ECG, ecografía endorrectal para estadificar preoperatoriamente el tumor (uTN), con una alta sensibilidad y especificidad desde que fuera puesta a punto en 1986 (25), consulta al Servicio de Anestesia y al estomaterapeuta y el consentimiento informado de la operación.

En todos los casos se aplican normas para una buena práctica quirúrgica como son la exéresis completa del tumor con márgenes distales de 3 a 5 centímetros; exéresis del mesorrecto mediante disección cortante, con un margen circunferencial de 2 milímetros y distal de 5 centímetros, lo que supone la ETM en los tumores rectales de los tercios medio e inferior; preservación de la inervación pelviana; garantía de una buena irrigación de la anastomosis, evitando, también, la tensión en la misma; practica de una ileostomía de protección en las anastomosis muy bajas.

I. TUMORES SIN METÁSTASIS A DISTANCIA (fig. 2)

Según la distancia a que se encuentren del margen anal, se dividen en dos grandes grupos: A) A más de 10 y menos de 15 centímetros, y B) a 10 centímetros o menos.

A. Tumores a más de 10 y menos de 15 centímetros del margen anal. Estos tumores son tributarios de RA. Una vez hecho

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: menos de 15 cm, adenocarcinoma, sin metástasis

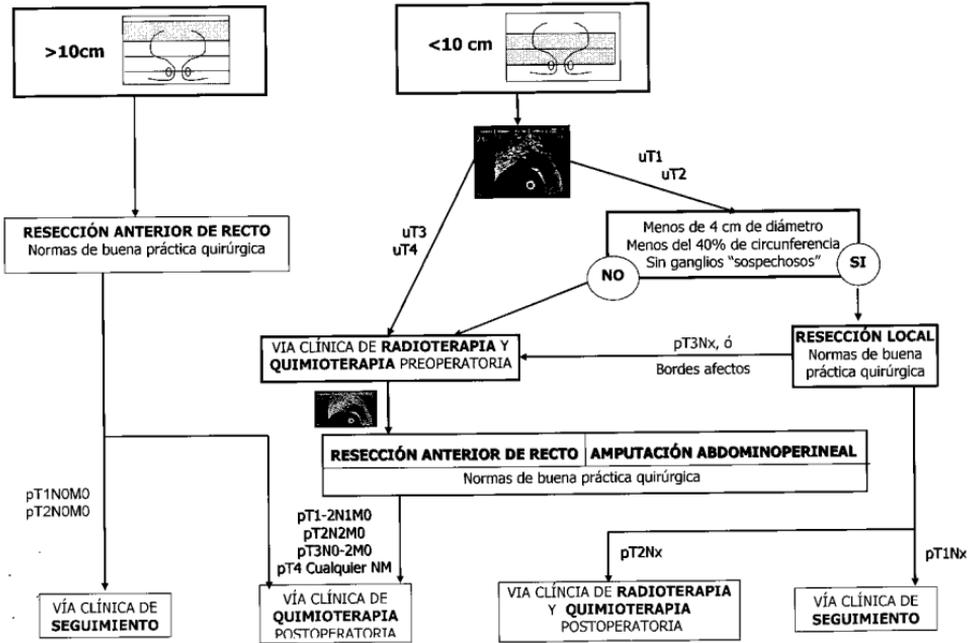


FIGURA 2. Algoritmo seguido en los cánceres de recto sin metástasis a distancia.

el estudio anatomopatológico de la pieza operatoria se procede a la estadificación del tumor (pTNM). Si se trata de un tumor en estadio I (pT1-2NoMo), no necesita más tratamientos y se aplica exclusivamente la vía clínica de seguimiento del paciente. Si por el contrario el pTNM clasifica al tumor en estadio II, III o IV, el paciente debe someterse a la vía clínica de quimioterapia postoperatoria.

B. Tumores a 10 centímetros o menos del margen anal. En estos casos cuando el tumor es catalogado por la ecografía endorrectal como estadio I (uT1 o uT2), es decir que no sobrepasa el nivel de la muscular propia, y cumple una serie de condiciones, como tener menos de cuatro centímetros de diámetro, afectar a menos del 40% de la circunferencia y no tener ganglios «sospechosos», se procede a la resección local. Examinada la pieza, si se trata de un tumor pT1Nx, el paciente se somete a la vía clínica de seguimiento exclusivamente; si se trata de un tumor pT2Nx, se aplica la vía clínica de radioterapia y quimioterapia postoperatorias. Si el estudio de la pieza etiqueta al tumor como un T3Nx o los bordes de resección están afectados, se somete al paciente a la vía clínica de qui-

mioterapia y radioterapia preoperatorias, para en un plazo de 6 a 8 semanas después de concluir la radioterapia proceder a la cirugía definitiva (AAP o RA, según los casos).

Los tumores de este grupo de distancia al nargen anal catalogados como uT3 o uT4 o en aquellos uT1 o uT2 que midan más de 4 centímetros de diámetro, ocupen más del 40% de la circunferencia rectal o muestren ganglios «sospechosos», entran en la vía clínica de radioterapia y quimioterapia preoperatorias. Concluida esta fase, se realiza una ecografía endorrectal de control, lo que permite comprobar con frecuencia una infraestadificación y reducción del tumor. Entre 6 y 8 semanas después de finalizar la radioterapia se opera al paciente, realizando, según las posibilidades de la radicalidad de la cirugía, una AAP o una RA. Las intervenciones realizadas antes de 6 semanas resultan difíciles por el estado inflamatorio de los tejidos; las realizadas después de 8 semanas o de más tiempo empiezan a ser más dificultosas por la fibrosis postrrádica. Conviene resaltar que con la quimiorradioterapia preoperatoria simultánea, en la que la quimioterapia actúa como radiosensibilizante, se puede obtener una remisión completa del tumor, con desaparición anatómopatológica de la neoformación hasta en un 30% de los casos (grandes respondedores), en otro tercio se obtiene una respuesta parcial y en el tercio restante no se obtiene ninguna respuesta (26). De cualquier forma en un alto porcentaje de casos se hacen operables muchos de los cánceres localmente avanzados, se consigue una infraestadificación evolutiva y aumentan las posibilidad de resecciones radicales con bordes libres y conservación de los esfínteres en las lesiones rectales bajas (19, 27, 28), sin que, por otra parte, aumenten las complicaciones postoperatorias ni las dificultades técnicas de la operación (29).

Tras el estudio definitivo de la pieza de exéresis, si se trata de un tumor en estadio I no necesita más que un período de seguimiento; si se trata de un tumor en estadios II, III o IV, el enfermo se incluye en una vía clínica de quimioterapia postoperatoria.

II. TUMORES CON METÁSTASIS A DISTANCIA (fig. 3)

Cualquiera que sea el TNM, estos pacientes deben ser clasificados en dos grupos: A) Con metástasis resecables, y B) Con metástasis no resecables.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: menos de 15 cm, adenocarcinoma, metástasis

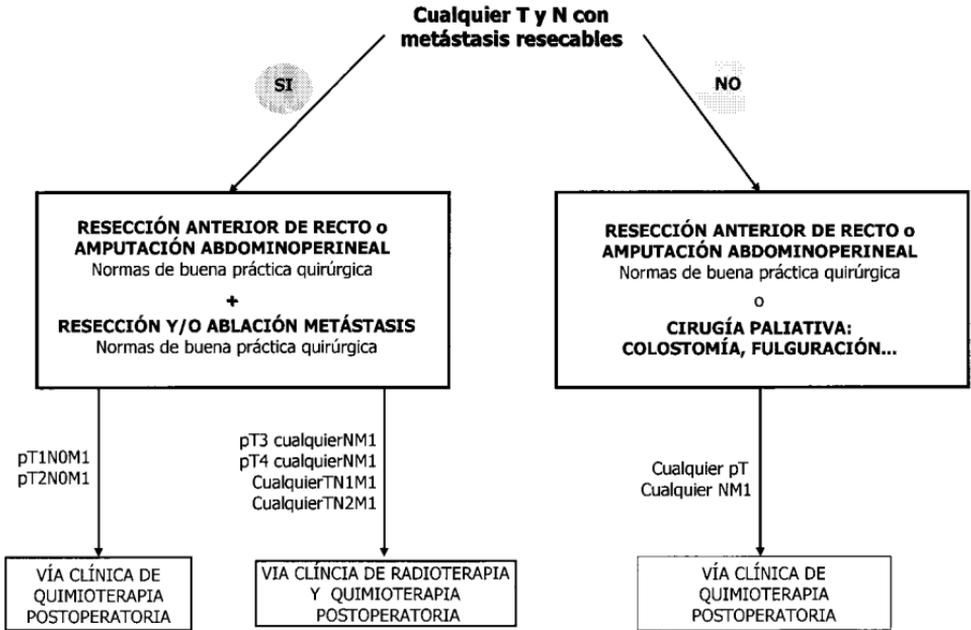


FIGURA 3. Algoritmo seguido en los cánceres de recto con metástasis.

A. Con metástasis resecables. En estos casos se realiza la intervención adecuada sobre el tumor primario (AAP o RA) y la resección o ablación de las metástasis. Hecho el estudio anatomopatológico de la pieza, si se trata de tumores pT1No o pT2No se le aplica además un protocolo de quimioterapia postoperatoria; si se trata de tumores pT3 o pT4 con cualquier N, o bien cualquier T con N1 o N2 se administra quimioterapia y radioterapia postoperatorias. La destrucción mediante radiofrecuencia no debe suplir a la resección quirúrgica, pero puede ser efectiva si existe contraindicación para la cirugía, o como complemento de resecciones en metástasis bilobulares, o cuando se trata de segundas o terceras exéresis hepáticas. En general no debe aplicarse sobre tumores de más de 3 centímetros de diámetro y sobre más de tres nódulos (30). La ecografía intraoperatoria como técnica diagnóstica y para valorar las relaciones anatómicas de la metástasis con los elementos vasculares, así como su margen de resección, es de una gran ayuda (31).

Si las metástasis son descubiertas durante la intervención sobre el tumor primario y la vía de abordaje utilizada presenta dificultades para el acceso a las metástasis o el cirujano no es experto en

cirugía hepática, es preferible realizar la cirugía de las metástasis en un segundo tiempo.

Las metástasis pulmonares tienen una consideración análoga a las hepáticas.

B. Con metástasis no resecables. En estos casos, según las condiciones generales del paciente y las locales del tumor, puede practicarse RA, AAP o cirugía paliativa (colostomía, fulguración, ...), seguido de quimioterapia postoperatoria cualquiera que sea la pT y la pN.

VÍA CLÍNICA DE RESECCIÓN DE COLÓN CON ANASTOMOSIS

La vía clínica es un plan asistencial para pacientes con una patología determinada de curso clínico predecible, que facilita la asistencia sistemática y multidisciplinar del paciente, aunque nunca reemplaza al juicio clínico del profesional que le atiende. Mejora la calidad asistencial y el uso de recursos, la información al paciente y a sus familiares y además sistematiza la recogida de datos, define y coordina las actuaciones del equipo, forma a los Residentes, reduce las estancias y los gastos y proporciona seguridad a los profesionales que atienden al enfermo.

La vía clínica consta de una matriz temporal, una hoja de información al enfermo, otra hoja con las órdenes de tratamiento y los cuidados de enfermería, una hoja de variaciones sobre el contenido de la vía, una encuesta de satisfacción del paciente y otra hoja de indicadores de cumplimiento, efectos adversos, variaciones, utilización de medicación y de satisfacción.

A título de ejemplo se expone la matriz temporal (figura 4) y la hoja de información al paciente (figura 5). En la matriz temporal, en las columnas se recogen los días de ingreso y la ubicación del enfermo. En las filas quedan reflejadas las actividades que han de desarrollarse cada día, como son las evaluaciones y asistencias por parte de los médicos y las enfermeras, las pruebas o análisis a realizar, las órdenes de tratamiento médico, los cuidados de enfermería y la medicación a administrar, las actividades del paciente, su dieta, la información y el apoyo a prestar al enfermo y a sus familiares, los objetivos a cumplir cada día y los criterios a tener en cuenta para tomar determinadas decisiones. Las novedades más importantes que se incorporan en esta vía clínica son la adminis-

INFORMACIÓN AL PACIENTE. VÍA CLÍNICA RESECCIÓN DE COLON CON ANASTOMOSIS.
HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ . S. CIRUGÍA GENERAL C Prof L. GARCÍA SANCHO.

DÍA	-1- -2- Antes de Cirugía Ingreso . Planta	0 Quirófano- Reanimación. Planta	1 POSTOPERATORIO Planta	2 3 POSTOPERATORIO Planta	4 5 POSTOPERATORIO Planta	6 7 POSTOPERATORIO Planta	8 POSTOPERATORIO Planta
ACTIVIDAD							
EJERCICIO							
MEDICACIÓN							
COMIDA							

Esta secuencia muestra la evolución más habitual de su patología. En cualquier caso, su atención será adaptada a su caso particular.
Deseamos que su estancia en el hospital sea lo más agradable posible.

Ante cualquier duda o contratiempo no dude en consultar a los profesionales ©

* Mod. 4080-HG

FIGURA 6. Hoja de información al paciente de la vía clínica de resección del colon con anastomosis.

tración de oxígeno a altas concentraciones (80%) durante la intervención y las dos primeras horas en Reanimación o en la Unidad de Recuperación Postanestésica (URPA) para disminuir las infecciones y el inicio de la tolerancia oral el primer día postoperatorio.

En la hoja de información al enfermo se expone de forma gráfica y fácilmente comprensible en las columnas los días de ingreso y su ubicación y en las filas las actividades, ejercicios, medicación y dieta de cada día.

ESTÁNDARES DE CALIDAD EN LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE RECTO

De la revisión de la bibliografía de los últimos años, puede establecerse que, en manos de cirujanos experimentados en el tratamiento del CR aplicando la ETM y tratamiento neoadyuvante, los resultados de la cirugía radical deben encontrarse dentro de los siguientes estándares de referencia (32): la tasa de mortalidad operatoria (dentro de los primeros 30 días de postoperatorio) se encuentra entre el 2% y el 3%; las dehiscencias anastomóticas en la RA por CR en los tercios medio e inferior (recto bajo, entre el margen anal y los 12 centímetros) oscila entre el 9 y el 12% y está en torno al 4% en los del tercio superior; la conservación de esfínteres se consigue entre el 65% y el 70% en los tumores del recto bajo y casi en la totalidad de los del tercio superior; las recidivas locales con ETM sin tratamiento neoadyuvante debe moverse entre el 4% y el 9%, y con tratamiento neoadyuvante deben reducirse al 1,5-2,4%; la supervivencia a los dos años en los tumores del recto bajo es del 81% , del 73% a los cuatro años y en torno al 70% a los cinco años (33).

La tasa global de infecciones en cirugía por CCR no debe superar el 10%.

Nuestros resultados iniciales, desde Enero de 2002, en los pacientes incluidos en el protocolo expuesto y siguiendo la vía clínica comentada, se encuentran dentro de estos estándares.

BIBLIOGRAFÍA

1. DOHERTY, G.M.: «Colorectal Adenocarcinoma». En Doherty, G.M., ed.: *Current Consult: Surgery*. New York, Lage Medical Books/McGraw-Hill. 2005. 178-181.

2. NATIONAL CANCER INSTITUTE: *Working Guidelines for early cancer detection. Rationale and supporting evidence to decrease mortality*. Bethesda, National Cancer Institute. 1989.
3. MILLER, A.B.: «Diet and cancer. A review». *Acta Oncol* 1990; 29: 87-95.
4. *Atlas of cancer mortality in the European Community*. IARC Scientific Publications n° 107. Lyon, WHO. 1992.
5. FERLAY, J.; BRAY, F.; SANKILA, R.; PARKIN, D.M.: *EUCAN: Cancer incidence, Mortality and Prevalence in the European Union*. IARC Press, 1999.
6. *Consideraciones y recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de los tumores del aparato digestivo*. Consejería de Sanidad y Servicios sociales. Oficina Regional de Coordinación Oncológica. Comunidad Autónoma de Madrid. 1996. 95-108.
7. LAURIE, J.A.; MOERTEL, C.G.; FLEMMING, T.R. *et al.*: «Surgical adjuvant therapy of large bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and 5-fluorouracil: the North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic». *J Clin Oncol*, 1989; 7: 1447-1456.
8. WOLMARK, N.; ROCKETTE, H.; FISHER, B. *et al.*: «The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993, 11: 1879-1887.
9. FISHER, B.; WOLMARK, N.; ROCKETTE, H. *et al.*: «Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSA-BBP-01». *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 29-31.
10. SWEDISH RECTAL CANCER TRIAL. «Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer», *N Eng J Med* 1997; 336: 980-987.
11. RIETHMULLER, G.; SCHNEIDER-GADICKE, E.; SCHLIMOK, G. *et al.*: «Randomized trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Dukes C colorectal carcinoma». *Lancet* 1994, 343: 1177-1183.
12. HEALD, R.J.; HUSBAND, E.M.; RYALL, R.D.H.: «The mesorectum in rectal cancer surgery the clue to pelvic recurrence?». *Br J Surg* 1982; 69: 613-616.
13. NAGTEGAAL, I.D.; MARIJMEN, C.A.; KRANENBARG, E.K. *et al.*: «Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimetres is the limit». *Am J Surg Path* 2002; 26: 350-357.
14. CARLSEN, E.; SCHLICHTING, E.; GULDVOG, I. *et al.*: «Effect of the introduction of total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer». *Br J Surg* 1998; 25: 526-529.
15. IRBISTER, W.H.: «Total mesorectal excisión: a fashionable fable or a timely truth». *Dig Surg* 1999; 16: 367-371.
16. HEALD, R.J.; MORAN, B.J.; RYALL, R.D. *et al.*: «Rectal cancer: Basingstoke experience of total mesorectal excision 1978-1982». *Arch Surg* 1998; 133: 894-899.
17. LÓPEZ-KOSTNER, F.; FAZIO, W.W.; VIGNALI, A. *et al.*: «Locally recurrent rectal cancer: predictors and success of salvage surgery». *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 173-178.

18. WHEELER, J.M.D.; WARREN, B.F.; MORTENSEN, B.F. *et al.*: «Quantification of histologic regression of rectal cancer after irradiation». *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1051-1056.
19. COLORECTAL CANCER COLLABORATIVE GROUP: «Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomized trials». *Lancet* 2001; 358: 1291-1304.
20. HOLM, T.; JOHANSSON, H.; CEDERMARK, B. *et al.*: «Influence of hospital and surgeon-related factors on outcome after treatment of rectal cancer with or without preoperative radiotherapy». *Br J Surg* 1997; 84: 657-663.
21. PORTER, G.A.; SOSKOLINE, C.L.; YAKIMETS, W.W.; NEWMAN, S.C.: «Surgeon-related factors and outcomes in rectal cancer». *Ann Surg* 1998; 227: 157-167.
22. RIES, L.A.G.; EISNER, M.P.; KOSARY, C.L. *et al.* (eds.): *SEER Cancer Statistics, 1973-1999*. Bethesda, National Cancer Institute. 2002.
23. GATTA, G.; CAPOCACCIA, R.; COLEMAN, M. *et al.*: «Toward a comparison of survival in american and european cancer patients». *Cancer* 2000; 89: 893-900.
24. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. Springer. 2002.
25. HILDEBRANDT, U.; FEIFEL, G.; SCHWARZ, H.P.; SCHERR, O.: «Endorectal ultrasound instrumentation and clinical aspects». *Int J Colon Dis* 1986; 1: 203-208.
26. JANJAN, N.A.; KHOO, V.S.; ABBRUZZESE, J. *et al.*: «Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M.D. Anderson Cancer Center Experience». *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 1027-1038.
27. GARCÍA-AGUILAR, J.; HERNÁNDEZ DE ANDA, E.; SIRIVONGS, P. *et al.*: «A pathologic complete response to preoperative chemoradiation associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision». *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 298-304.
28. HABR-GAMA, A.; PÉREZ, R.O.; KISS, D.R. *et al.*: «Preoperative chemoradiation therapy for low rectal cancer. Impact in downstaging and sphincter-saving operations». *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1703-1707.
29. VALERO, G.; LUJÁN, J.A.; HERNÁNDEZ, M. *et al.*: «La quimioterapia y la radioterapia neoadyuvante en el cáncer de recto incrementan las tasas de cirugía conservadora de esfínteres, sin aumentar la dificultad técnica de la intervención ni las complicaciones postoperatorias». *Cir Esp* 2001; 70: 61-64.
30. DE BAERE, T.; ELÍAS, D.; DROMAIN, C. *et al.*: «Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year». *Am J Roentgenol* 2000; 175: 1619-1625.
31. JARNAGIN, W.R.; BACH, A.M.; WINSTON, C.B. *et al.*: «What is the yield of intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for malignant disease». *J Am Col Surg* 2001; 195: 577-583.
32. ORTÍZ, H.: «Estándares de calidad e instrumentación en la cirugía del cáncer de recto bajo». *Cir Esp* 2003; 74: 321-324.
33. ESPÍN, E.; ARMENGOL, M.: «Radioterapia en el cáncer de recto. Estado actual». *Cir Esp* 2004; 76: 347-352.

INTERVENCIONES

Prof. Tamames Escobar

Mi felicitación al Prof. Luis García Sancho, por su brillante disertación y por la idea de hacer un protocolo multidisciplinar para aplicar a estos enfermos. Redundará en beneficio de ellos y en un mejor control del tratamiento y sus resultados.

Considera, en su estudio, los aspectos actuales en el tratamiento, que van desde la vía de acceso a la radioquimioterapia neoadyuvante, el empleo de las suturas mecánicas, la valoración del margen de seguridad que debe establecerse, etc. Aspectos, todos ellos, que se han ido aceptando, a medida que avanzaban nuestros conocimientos.

Por razones puramente cronológicas, de edad, yo he vivido muchos de estos aspectos evolutivos. He visto operar siguiendo la vía posterior, aconsejada por Kraske y por Goetze; he operado de acuerdo con la vía abdomino perineal propuesta por Miles; he sido testigo de la llegada de las técnicas mecánicas de sutura, con stapler, con el gran avance que han supuesto para facilitar la cirugía de exéresis con conservación esfinteriana, pudiendo practicar, gracias a ellas, una resección anterior en casos abocados, sin su ayuda, a la amputación abdomino perineal y, en estos casos, las diferentes técnicas y cuidados para conseguir una colostomía continente o la mayor comodidad para el paciente.

Hace ya unos años, en 1987, propusimos una técnica original, consistente en la exteriorización del recto, evertiéndolo a través del ano, para poder medir, con precisión, la distancia entre la línea de sección y el tumor, y establecer, de este modo, una cirugía oncológicamente correcta, compatible con una satisfactoria función esfinteriana, ya que ésta necesita de la conservación de zonas reflexógenas e indemnidad nerviosa y muscular. Por todo ello es necesario mantener no menos de 3 cm. de recto por encima de la línea dentada, a los que hay que sumar otro tanto, por seguridad oncológica, por debajo del tumor, dependiendo, como ha señalado también, el Prof. García Sancho, del grado de anaplasia o desdiferenciación celular, que es lógico pensar debe influir en la extensión de esta zona de seguridad.

Mi felicitación, nuevamente, por su interesante comunicación.

Prof. Durán Sacristán

La realidad es que la cirugía del cáncer de recto ha sido realizada bien en España a lo largo del tiempo.

En síntesis se han practicado, fundamentalmente, dos operaciones: la resección del recto abdomino-perineal y la resección anterior del recto.

De ambas técnicas ha habido una gran experiencia y la realidad es que los cirujanos nos sentíamos satisfechos de nuestros resultados por la supervivencia prolongada y por la ausencia de complicaciones locales y regionales.

Cuando se han extendido en estas operaciones los métodos terapéuticos adyuvantes, los cirujanos nos hemos dispuesto a realizarlos y ha mejorado la situación al respecto.

El Prof. García-Sancho ha realizado un protocolo para atesorar todos los datos relacionados con esta cirugía en su Servicio.

El protocolo es espléndido, preciso y muy meditado, porque García-Sancho es un gran profesor y tiene mucha experiencia. El número de datos recogidos en el protocolo es muy extenso y moderno.

Yo siempre albergo dudas de que estos protocolos tan meditados y razonables no se recojan en la práctica con el rigor que exigen por razones obvias de peculiaridades en los centros quirúrgicos. Ello no disminuye la originalidad y el interés de dicho protocolo que honra al Dr. García-Sancho y su equipo y pone de relieve la atención en el trabajo y el sentido riguroso del control quirúrgico, por lo que felicitamos al Prof. García-Sancho nuevamente.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

He de felicitar a ambos conferenciantes porque han estado excelentes en sus comunicaciones, ambas referentes al campo de los tumores en general.

El Prof. Carreras Delgado, con su conferencia en relación con tumores linfoides y en donde las modernas técnicas de estudio de estos tumores, de su capacidad de diseminación, la capacidad de los médicos de concretar los lugares en donde hay mayor, única o diversa proliferación linfoide, aclaran mucho e indican la conducta evolutiva a seguir ante esos linfomas.

Como siempre, el Prof. Carreras, eminente profesor de estas cuestiones, nos ha dado una lección magistral con las dificultades de seguimiento, por su profundidad y amplitud y por apoyarse en las modernas técnicas de aplicación del PET. Si se compara esto con lo que se decía hace cuatro años en las grandes escuelas que esto trataban, hay una diferencia casi abismal.

El Prof. García-Sancho, cuya comunicación ha sido excelente, de sentido clásico, con sistematización perfecta de todo lo que el cáncer rectal supone, con una actualización de los problemas, con una claridad expositiva importante y sobre todo con una experiencia en el cáncer de recto, 250 personas tratadas. La experiencia constituye la base fundamental de los criterios que los médicos van adquiriendo. El Prof. García Sancho tiene un gran criterio sobre experiencia propia, sobre el concepto de la cirugía general y la cirugía especializada y una gran experiencia que da la asistencia a muchos enfermos.

Le felicito porque ha sido una suma de lo que es la cuestión tradicional quirúrgica sobre el cáncer de recto más las posibilidades que actualmente hay en la cirugía del cáncer colo-rectal.

Finalmente, felicitarnos todos porque es muy frecuente tener estas sesiones donde dos colegas actúan sobre distintos campos de la patología, de la terapéutica, de la etiopatogenia, etc...

Se levanta la sesión.