

RECIDIVA LOCAL EN EL CANCER DE RECTO. PRESENTACION Y PREDICTORES DE RECURRENCIA

Susana Rico Gala¹, Daniel Calvo Gijón¹, Amaya
Fernández-Argüelles García¹, Ángela Bello
Garrido¹, Juan Luque García¹

¹Hospital de Valme, Sevilla

OBJETIVOS:

Además de la descripción de las distintas formas de presentación de la recidiva local tras la intervención quirúrgica del cáncer de recto, realizamos un análisis de los principales factores predictores de recurrencia descritos en la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Realizamos un estudio retrospectivo de los pacientes con recurrencia pélvica de cáncer de recto intervenido, a partir de los casos presentados en nuestro comité multidisciplinar desde el año 2015.

En los pacientes incluidos, la recurrencia fue confirmada mediante estudio anatómico-patológico o a partir del crecimiento tumoral en imágenes de seguimiento.

Describimos la forma de presentación según la localización de la recurrencia así como las características en imagen mediante TC y RM.

En todos los casos analizamos:

- .- Edad y sexo de los pacientes.
- .- Forma de presentación de la recurrencia.
- .- Localización, tamaño y estadiaje inicial del tumor primario. Relación con el margen de resección circunferencial.
- .- Neoadyuvancia previa a la cirugía.
- .- Tipo de cirugía.
- .- Resultados patológicos: tipo de tumor, grado de respuesta en caso de neoadyuvancia y distancia al margen de resección.
- .- Número de ganglios en el estadiaje por RM y realmente afectados.
- .- Tiempo transcurrido hasta la recurrencia.
- .- Enfermedad metastásica concomitante.

Realizamos una revisión bibliográfica sobre los factores relacionados con una mayor probabilidad de recidiva.

RESULTADOS:

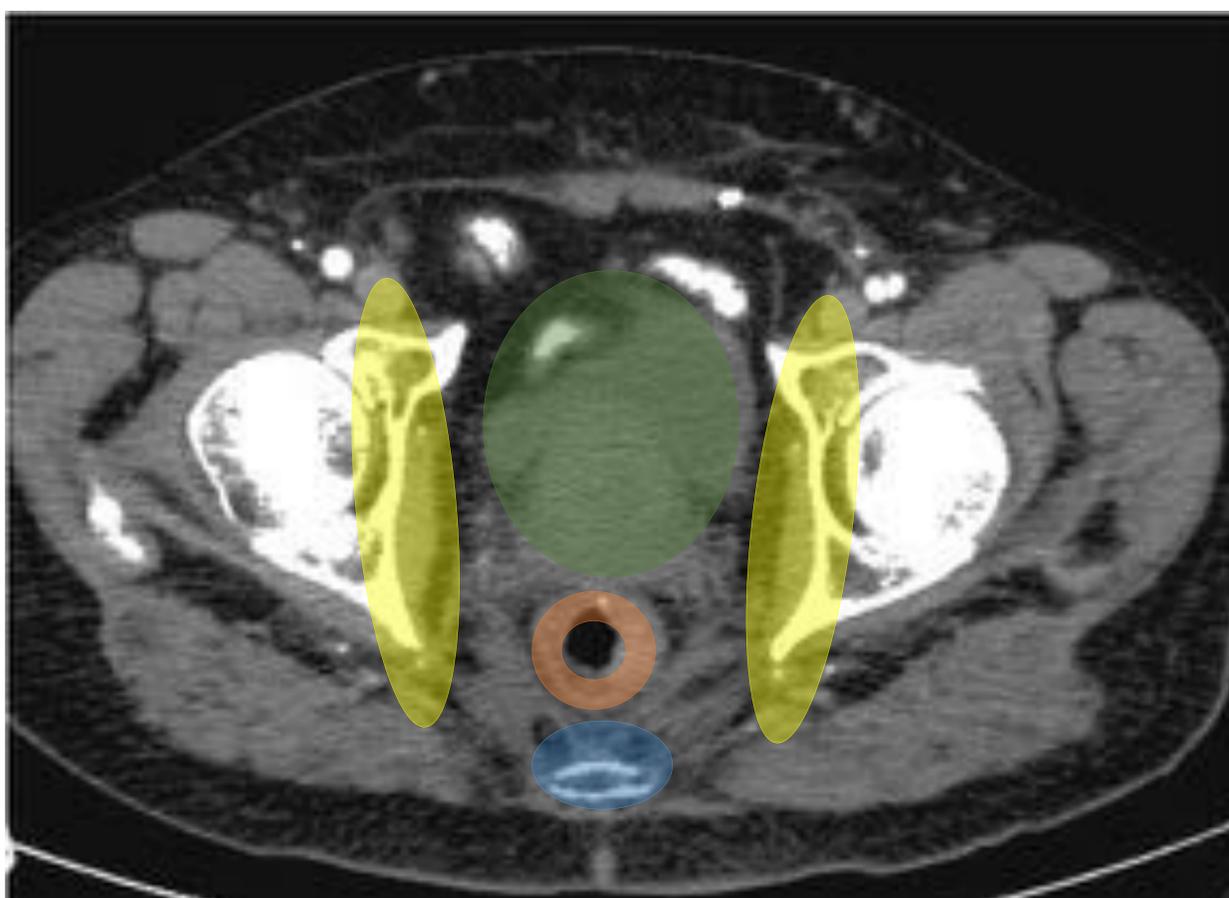
Hemos revisado un total de 19 casos de recidiva, contabilizando 18 varones y un solo una mujer. La media de edad de los pacientes estudiados en el momento de la recidiva fue de 64 años con una media de edad en el diagnóstico inicial de 61. Dado que la edad promedio al momento del diagnóstico para el cáncer de recto es de 63 años, podemos entender que los paciente con recidiva, comenzaron a una edad ligeramente inferior.

TIPO DE RECIDIVA POR LOCALIZACIÓN

En nuestra casuística, 8 pacientes mostraron recidiva axial (42%), 4 de ellos presentaron recurrencia anterior, en próstata y vejiga fundamentalmente (21%), 9 mostraron cambios posteriores en espacio presacro (47%) y sólo 3 cursaron con adenopatías como forma de recidiva (15%). Encontramos 5 casos con recidiva neoplásica en más de una localización.

Este sistema de clasificación juega un importante papel ya que está basado en los distintos compartimentos anatómicos de la pelvis, ayudando así en el enfoque quirúrgico.

La siguiente imagen esquematiza las diferentes zonas de recidiva en el cáncer de recto.



AREAS DE RECURRENCIA: axial (naranja), anterior (verde), posterior (azul) y laterales (amarillas).

RECURRENCIA AXIAL: es la más frecuente y de mejor pronóstico.

- En el segmento anastomótico:

Intramural (fig 1)

Extramural en espacio mesorrectal (fig 2)

- En el muñón (fig 3).

- En el nivel del tumor primario tras una excisión transanal.

- Perineal tras una resección abdomino-perineal, sobre todo en fosa isquio-rectal (fig 4).

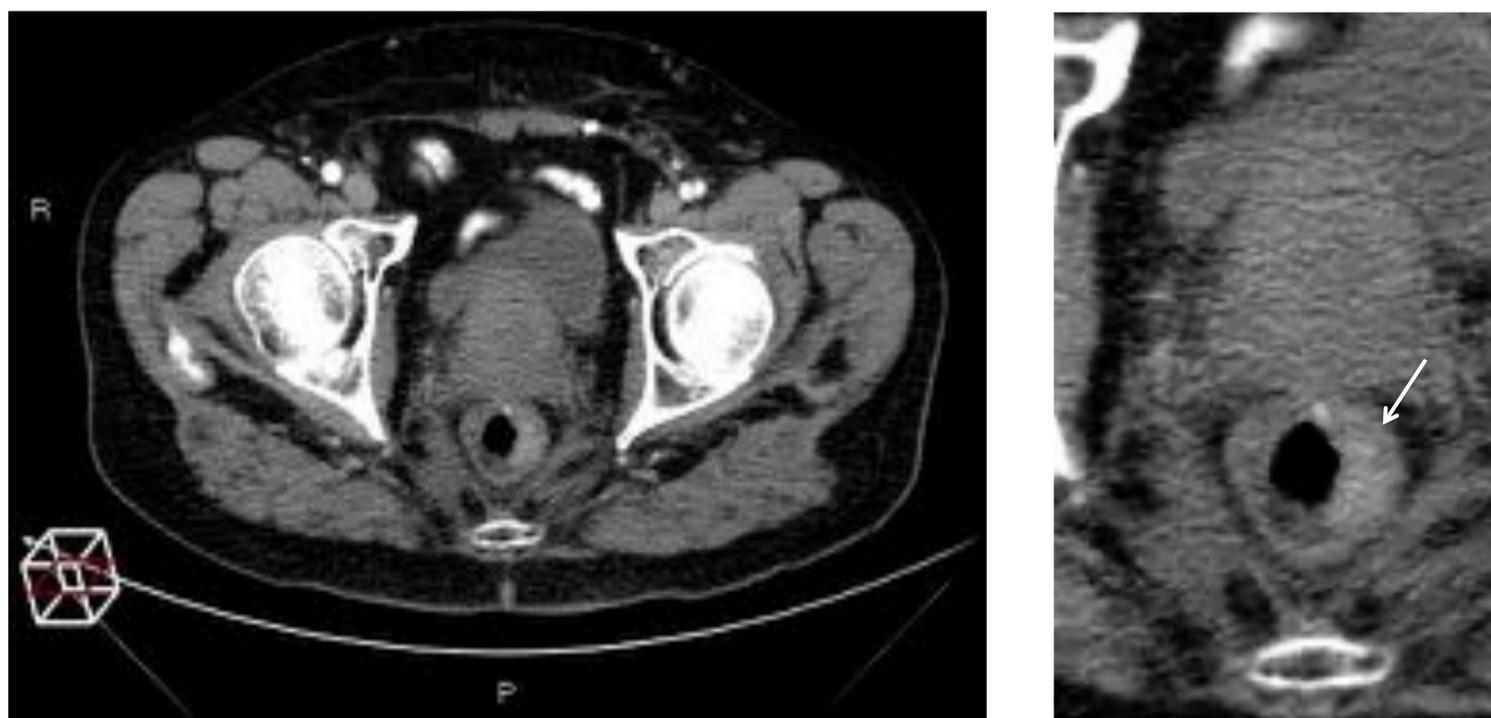


Fig.1. TC de pelvis con contraste iv donde apreciamos engrosamiento mural en pared lateral izquierda del segmento anastomótico, con mayor realce que el resto de la pared (flecha).

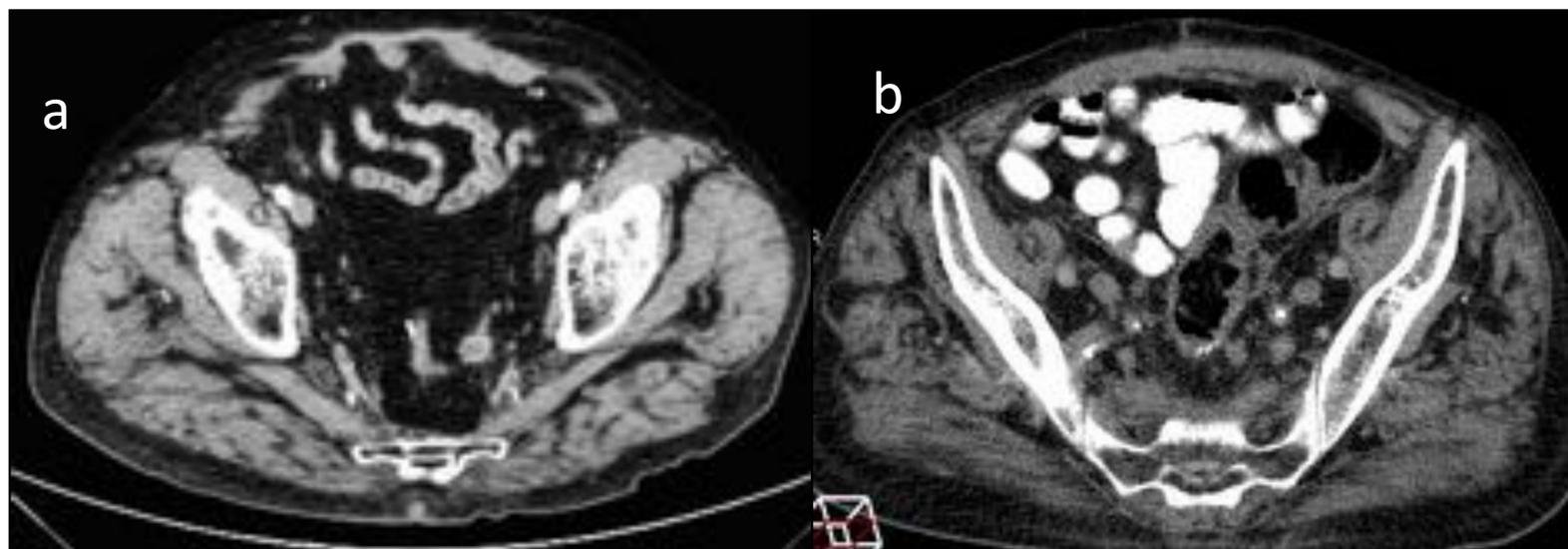


Fig 2. Dos casos de recidiva en espacio mesorrectal en forma de nódulos de paredes ligeramente espiculadas, adyacentes a las suturas del muñón en el caso "a" y de la anastomosis en "b".

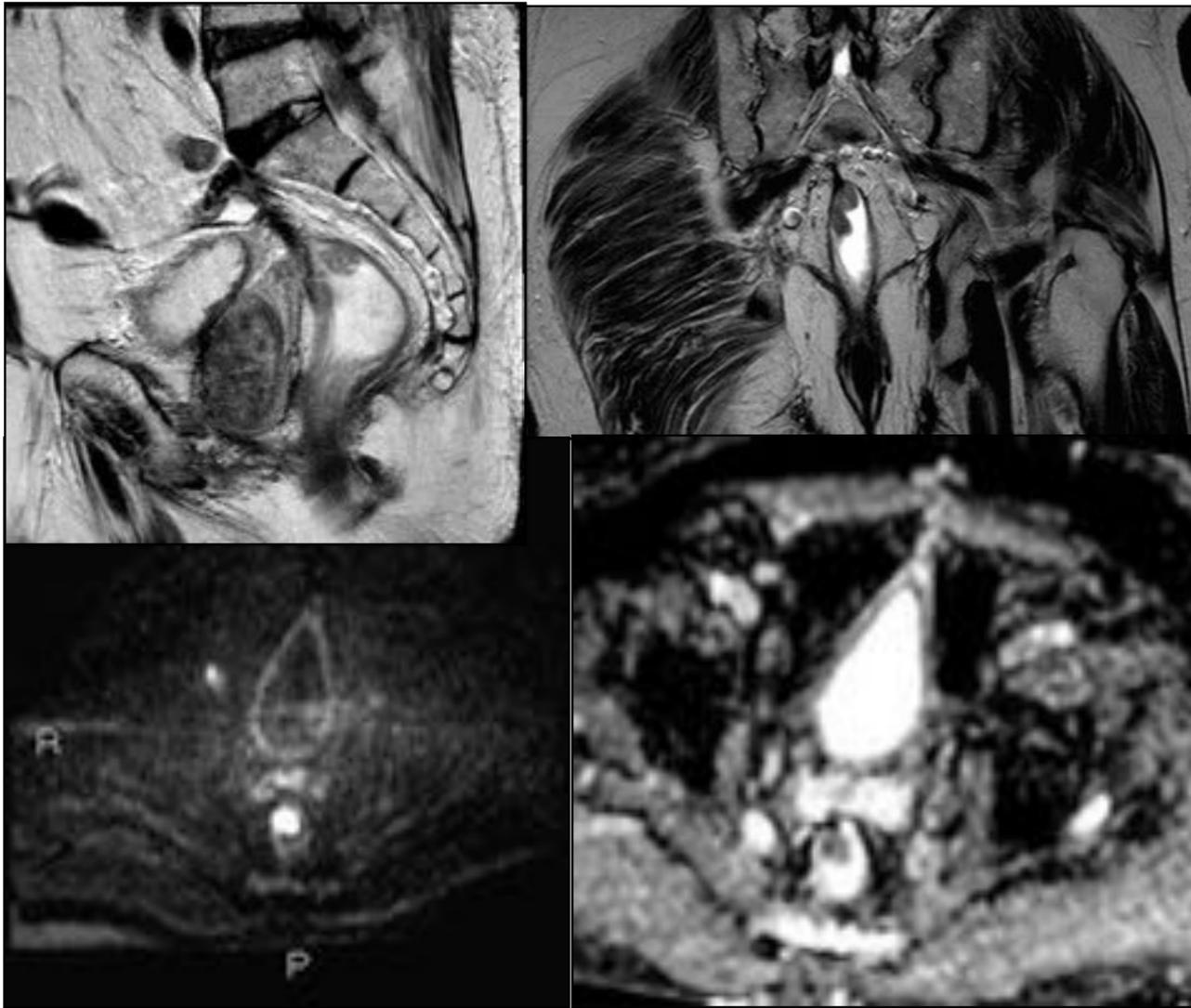


Fig. 3. RM con secuencias T2 TSE sagital y coronal asi como estudio de difusión con valor b1000 y mapa ADC. Engrosamiento intramural en muñón de aspecto polipoideo, con baja señal en T2 y restricción en difusión.

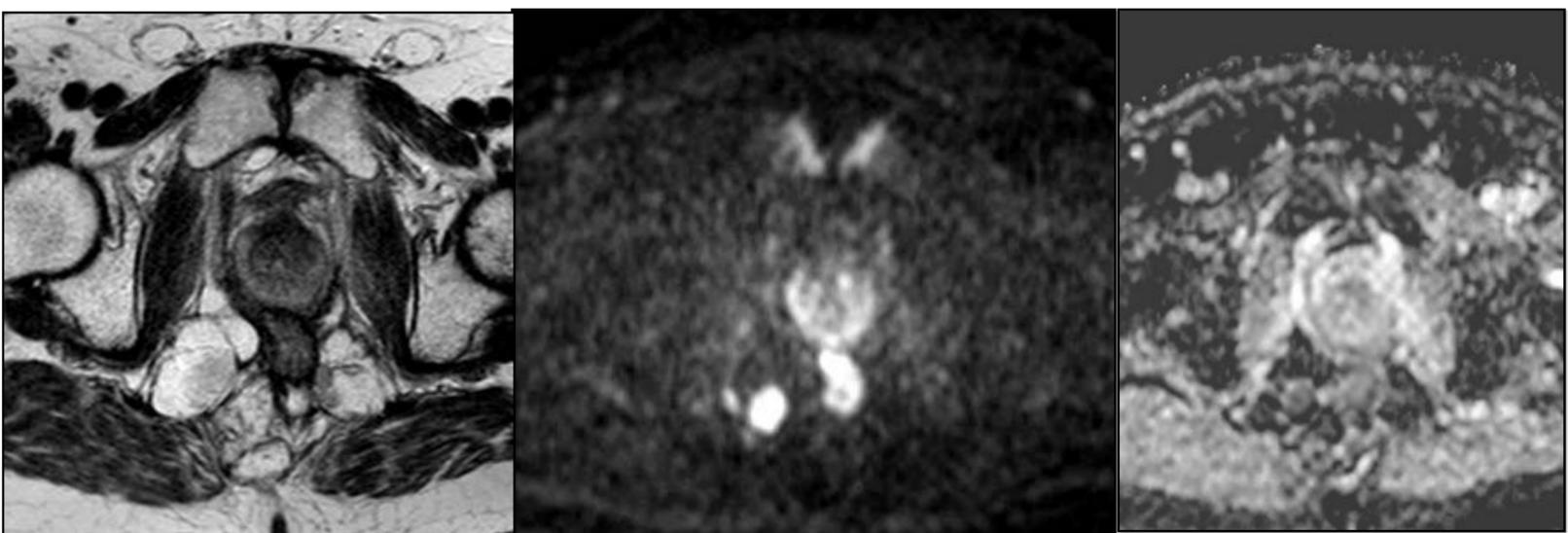


Fig.4. Recidiva en fosa isquio-rectal derecha tras amputación. Se aprecia nódulo ligeramente hipointenso en T2 pero con una clara restricción en secuencia difusión.

RECURRENCIA ANTERIOR:

Tienen lugar en útero o vagina, en vesículas seminales o próstata (fig.5) o en la pared vesical (fig 6).

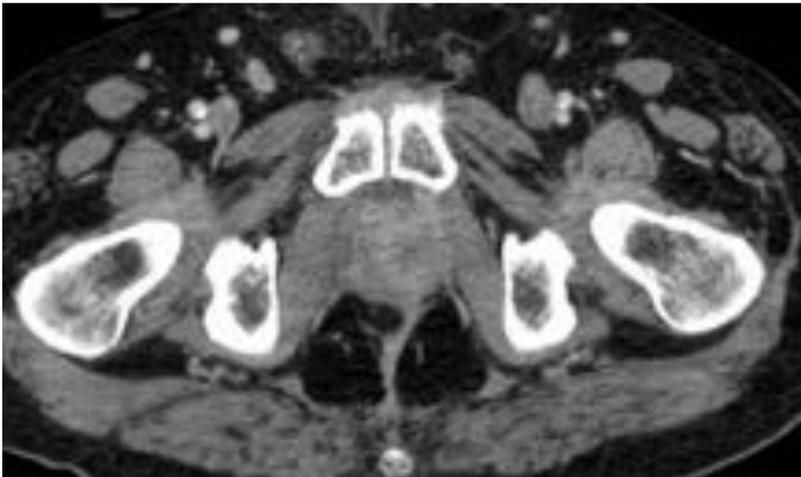


Fig. 5. Recidiva prostática observada como nódulo hipercaptante e irregular en la mitad izquierda de la próstata

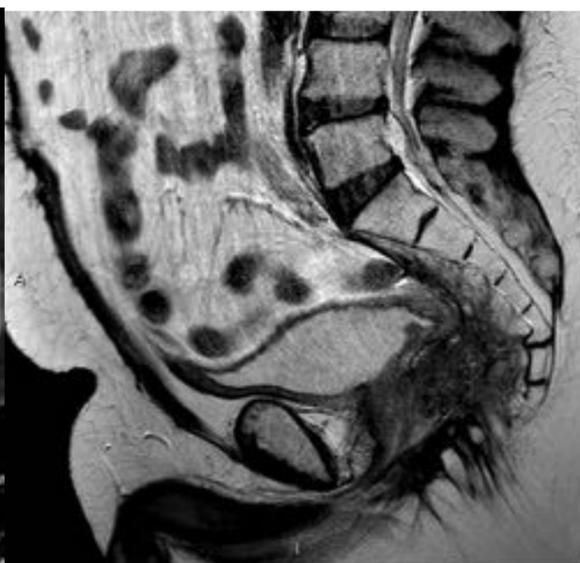


Fig.6. Además de los cambios fibróticos en espacio presacro, se observa engrosamiento nodular hipercaptante en la pared posterior de la vejiga. La señal de la recurrencia en la imagen sagital T2 es mayor que la apreciada en la fibrosis.

RECURRENCIA POSTERIOR: menos frecuente y con una tasa de supervivencia intermedia.

En la fascia presacra con o sin extensión al hueso sacro o coxígeo (fig.7).

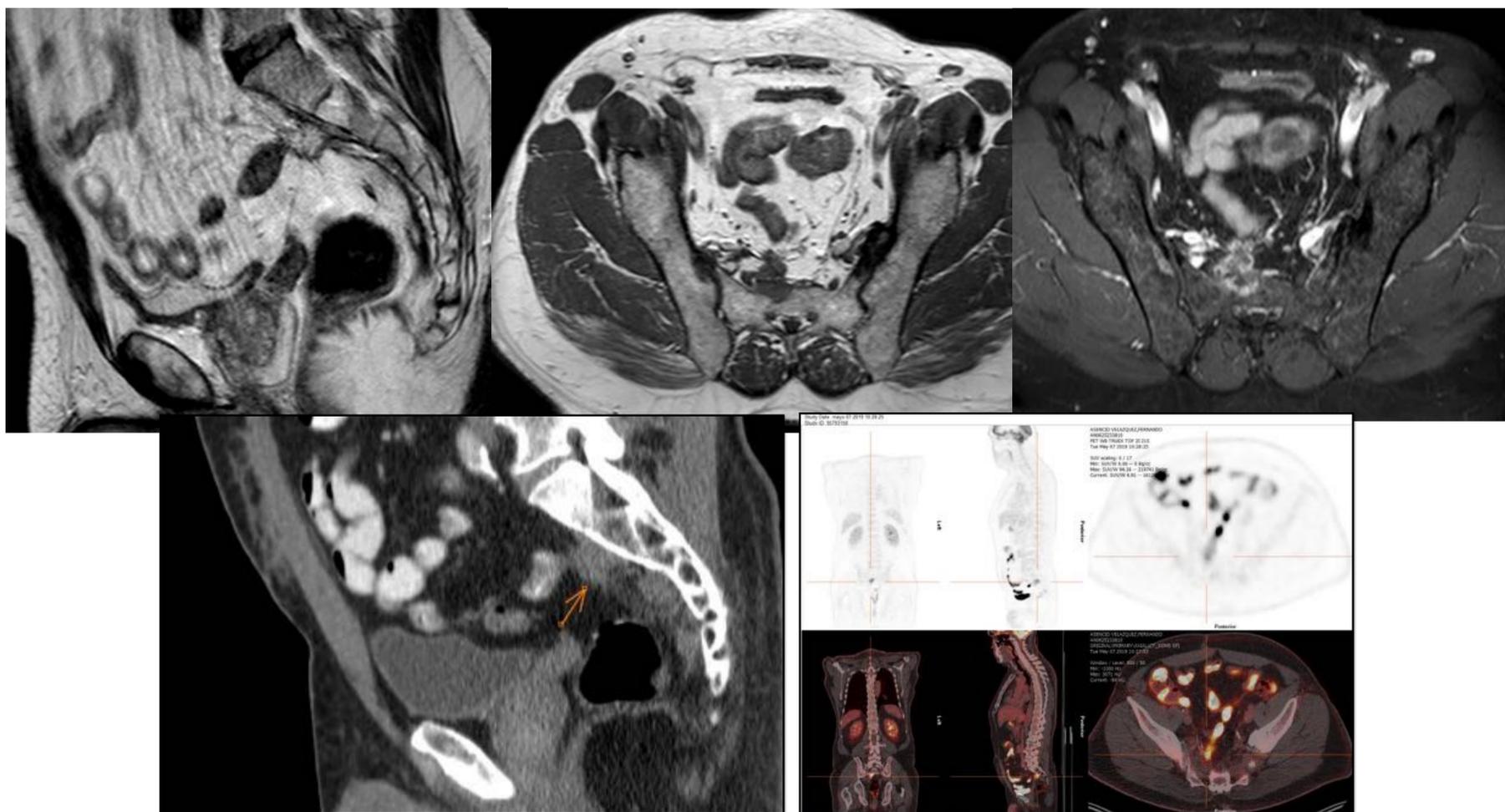


Fig.7. En las imágenes superiores se identifica nódulo presacro con afectación ósea en RM en paciente con antecedente de adenocarcinoma mucinoso de recto superior, intervenido. Las imágenes inferiores muestran el mismo nódulo en el TC realizado inicialmente (flecha) así como el PET-TC de confirmación.

RECURRENCIA LATERAL: la de peor pronóstico.

En pared ósea o muscular de la pelvis o en otras estructuras anatómicas como los vasos iliacos (fig 8), uréteres, nervios (sobre todo el ciático) o en ganglios linfáticos.

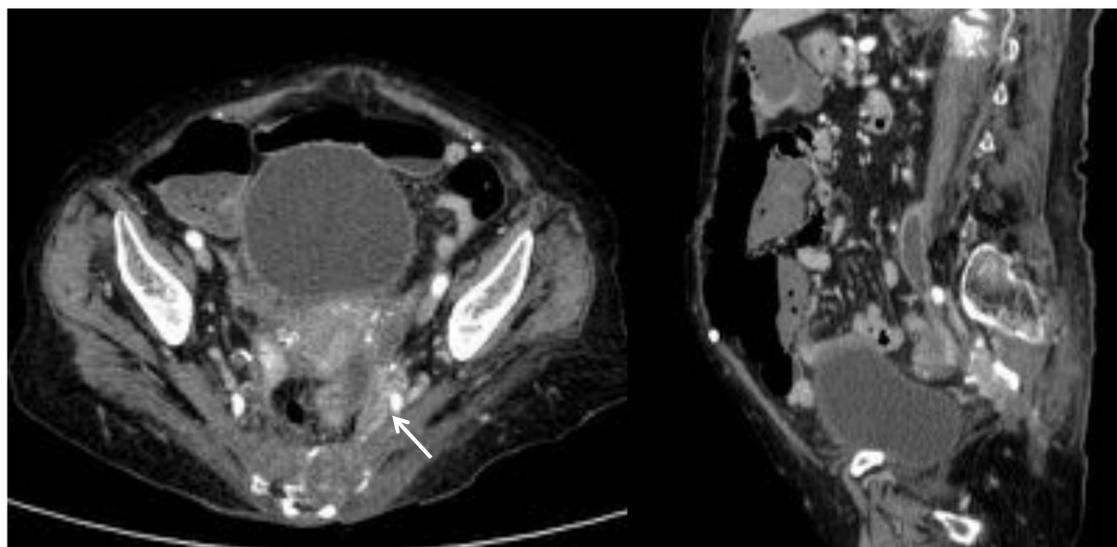


Fig 8. Imagen de TC con contraste iv, axial y sagital, donde se aprecia nódulo rodeando a los vasos iliacos internos izquierdos como forma de recurrencia (flecha)

La *curación* de las recidivas es posible cuando se pueda realizar una resección de la misma con márgenes libres, y esto normalmente ocurre en fase asintomática.

Las *contraindicaciones* para dicha cirugía serían:

- .- lesión en las raíces S1 o S2
- .- invasión del sacro por encima de S2 y S3
- .- lesiones que engloben a los vasos iliacos o
- .- extensión hacia la escotadura ciática.

HALLAZGOS EN IMAGEN

La **TC** es modalidad de imagen usada inicialmente. El principal problema es la discrepancia entre la recurrencia del tumor y los cambios debidos a la cirugía, que habitualmente son estables o disminuyen con el tiempo.

Un engrosamiento nodular con realce de los tejidos bandos o aparición de nuevas lesiones son sugestivas de recurrencia tumoral.

La **RM** es una técnica más específica. El problema más frecuente es la realización de un diagnóstico diferencial con la fibrosis (tabla 1).

El **PET/TC** generalmente se usa para resolver dudas planteadas. Sin embargo tiene limitaciones para detectar pequeñas lesiones o de lento crecimiento.

Puede dar lugar a:

- .- falsos positivos en casos de patología inflamatoria o infecciosa
- .- falsos negativos en casos de tumores mucinosos con escasa celularidad,

menores de 1 cm, lesiones quísticas o necróticas o en pacientes con quimioterapia reciente.

Tabla 1		
	RECIDIVA	FIBROSIS
T2 TSE	Señal intermedia-alta	Marcada hiposeñal
DW	Restricción en difusión con ADC bajo	Restricción ausente o leve
T1 Gd	Realce intenso y precoz. - Heterogeneo en > 40% de su volumen. - Típico en anillo	Realce menos marcado y más tardío.
MORFOLOGIA	Masa globular que cambia de tamaño o de forma	Márgenes angulados con retracción de estructuras.

LOCALIZACION, TAMAÑO Y ESTADIAJE DEL TUMOR PRIMARIO

Con respecto a **la localización** del tumor primario, el 52% de los casos tuvieron su origen en el recto medio, en el 36% en el recto superior y en el 22% en el inferior. Estos valores no concuerdan con los datos revisados en la literatura, donde es clara la mayor frecuencia en recto inferior.

El **tamaño del tumor** inicial se ha considerado como un factor de riesgo independiente para las recidivas rectales. Nuestro estudio, no obstante, presentó un rango de tamaño bastante amplio, con un diámetro máximo que osciló entre los 2,4 cm para el más pequeño y de 7 cm para el más extenso.

Factores relacionados:

a) Un mayor tamaño condiciona una manipulación quirúrgica más cruenta, con una mayor probabilidad de perforación del tumor y la siembra precoz de células tumorales.

b) condiciona un margen de resección tumoral más ajustado.

Además del tamaño se valoró la **morfología** inicial de la neoplasia primaria. En ninguno de los casos el tumor se presentó como una lesión polipoidea ni con un crecimiento de predominio extramural. Todos ellos mostraron afectación parietal concéntrica, de forma parcial en 52% de los casos y completa o circunferencial en el 47% (44% de estos casos con estenosis franca de la luz rectal).

Aunque el carácter estenosante del tumor se ha identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de recurrencia, en nuestro medio ha sido tan prevalente como los no estenosantes. Este factor de riesgo se basa en que la estenosis es indicativo de un proceso neoplásico continuado en el tiempo, lo que expone al paciente a un mayor riesgo de diseminación y recurrencia.

También se ha relacionado con alto riesgo las lesiones ulceradas o planas elevadas.

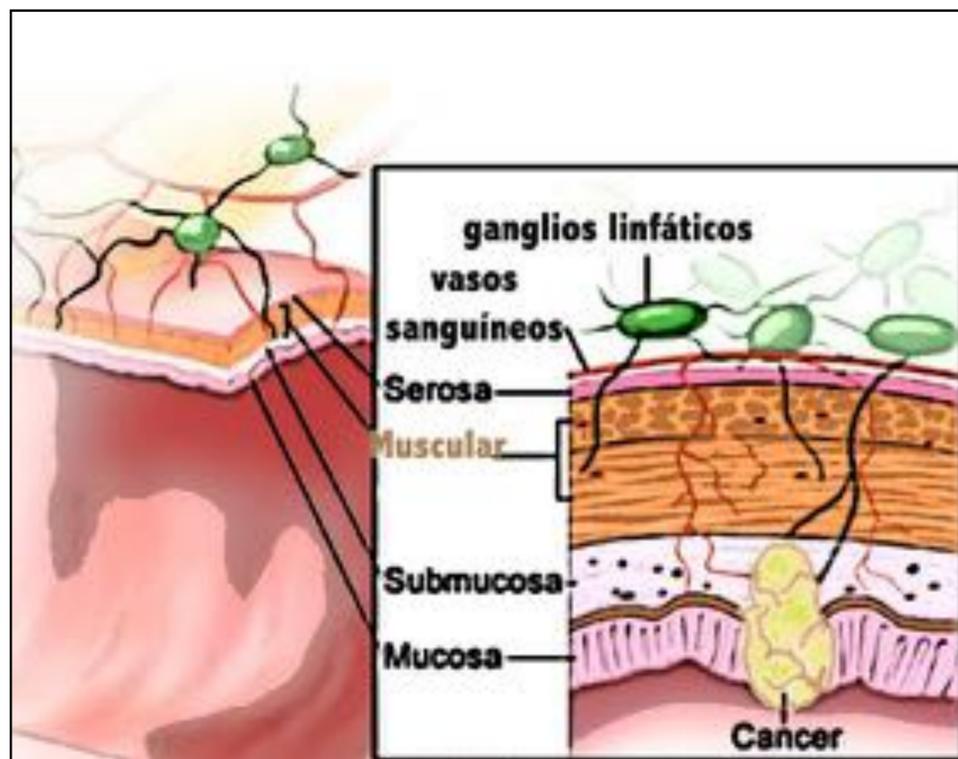
Nivel de **infiltración parietal**. Cualquier invasión de la pared rectal más allá de la serosa está asociado con invasión vascular y por tanto con un mayor riesgo de diseminación y recurrencia.

Un tumor T4a es un factor de riesgo independiente para la recurrencia peritoneal.

En nuestros casos, en relación con estadiaje inicial y grado de extensión del tumor, encontramos que el 63% de los casos correspondieron a un estadio T3, el 21% a un T4 y 16% a un T2. Estos datos cambian si tenemos en cuenta la restadificación tras la neoadyuvancia mediante quimio o radioterapia, que recibieron casi el 80% de los pacientes. El tratamiento neoadyuvante acercó el porcentaje entre T2 y T3 a un 31% y un 47% respectivamente

El número de **adenopatías** (N) también influye en el riesgo de recidiva. En cuanto a la estadificación ganglionar, el 53% alcanzaron el nivel N2. Tras la neoadyuvancia encontramos un 42% de N2 frente a un 47% de N0.

La invasión linfovascular se asocia con una extensión submucosa profunda, sin embargo, son la diferenciación celular y el grado de infiltración los factores que se relacionan con un mayor grado de metástasis en los ganglios linfáticos .



Dos de los factores más relacionados con el riesgo de recaída es la afectación del **margen de resección circunferencial (MRC)**. Hasta el 46% de nuestros casos mostraron un MRC afecto.

.- EL MRC medido pre y postneoadyuvancia puede funcionar como un marcador de regresión tumoral, considerándose como un factor pronóstico independiente para la recurrencia local.

.- Se postula que el grado de recurrencia cuando son los ganglios los que contactan con el margen es comparable a los pacientes con márgenes negativos.

El informe de la RM preoperatoria debería plasmar la distancia más corta en milímetros entre el tumor y la fascia mesorrectal.

La **invasión vascular extramural** condiciona un mayor riesgo de metástasis metacrónicas en el primer año tras el diagnóstico.

En nuestra serie sólo el 10% mostraron dicha invasión.

NEOADYUVANCIA Y TIPO DE CIRUGIA

Aproximadamente el 78% de los pacientes en nuestra casuística recibieron terapia neoadyuvante con quimio y/o radioterapia previa al tratamiento quirúrgico. El número de meses libres de enfermedad en estos pacientes resultó en un periodo medio de 34,5 meses, sólo ligeramente superior a los meses transcurridos en los pacientes sin dicho tratamiento (33 meses).

Son conocidas las ventajas del tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de recto, sobre todo por facilitar la extirpación quirúrgica. Una reducción del volumen tumoral y un descenso en el estadio tras la neoadyuvancia se asocia a un menor índice de recidiva.

El tipo de cirugía realizada dependió del estadiaje y la localización del tumor. Se realizaron un 52% de resección anterior baja y un 31% de la amputación abdomino-perineal. Sin embargo, si tenemos en cuenta los casos de recidiva más temprana, anterior a los 18 meses, predominó la amputación (66 %) frente a la resección anterior.

Actualmente se relacionan las complicaciones inflamatorias-infecciosas tras la cirugía radical, incluyendo las derivadas de las fugas anastomóticas, como un factor de mal pronóstico para la recurrencia. Se ha señalado el alto riesgo de complicaciones infecciosas en cirugías con incisiones perineales como el elemento determinante en este factor de riesgo. La perforación del tumor, considerado igualmente factor de riesgo, es también más frecuente en la resección abdomino-perineal.

RESULTADOS PATOLÓGICOS:

TIPO DE TUMOR:

Todos los casos estudiados correspondieron a adenocarcinomas, el 36% moderadamente diferenciados y el 21% pobremente diferenciados. En un 15 % resultaron de estirpe mucinosa.

Con respecto a **tumores mucinosos**:

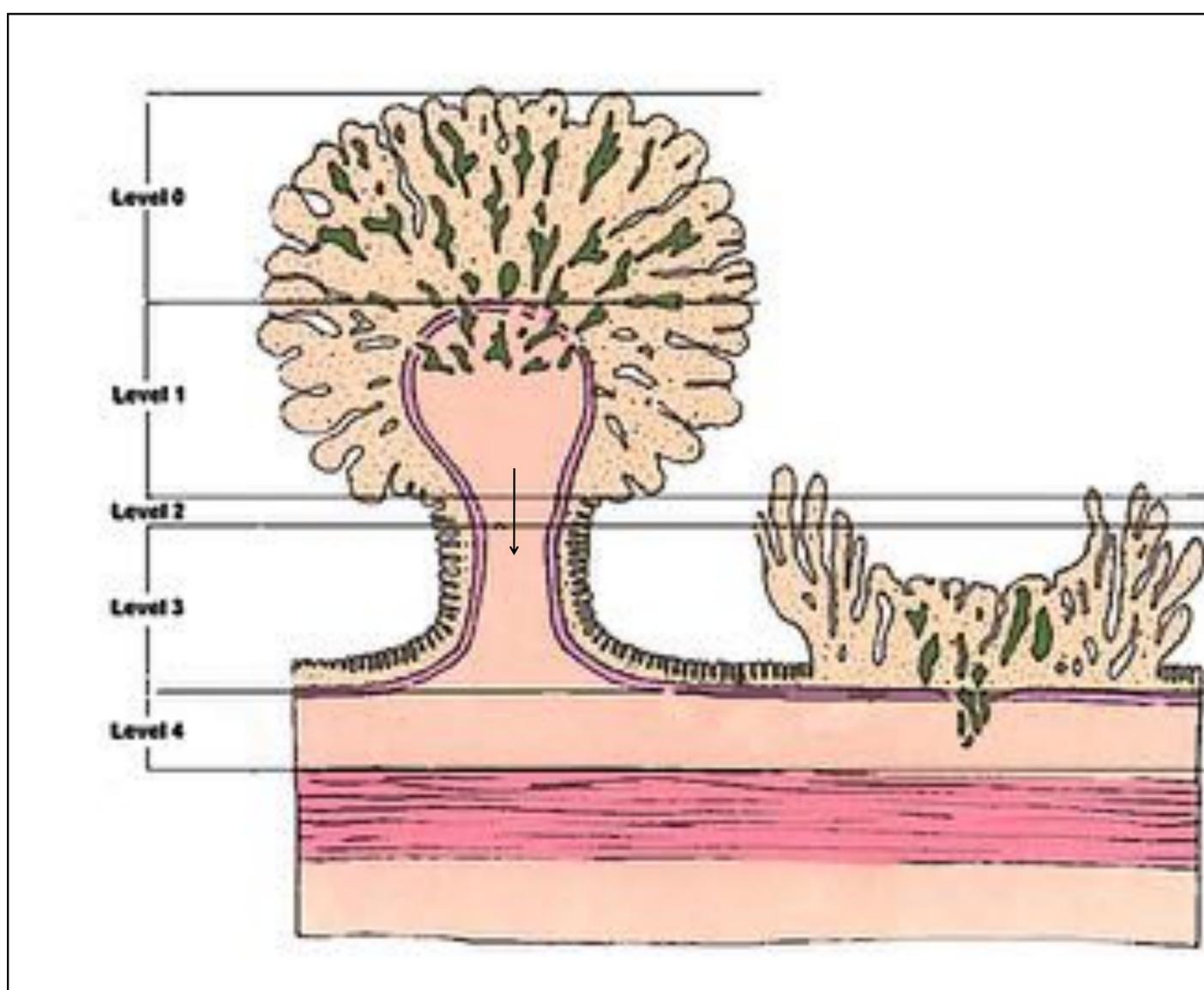
- .- son más frecuente en pacientes jóvenes
- .- debutan con un estadio T y N más elevado
- .- y suelen mostrar un mayor grado de invasión linfovascular y perineural.

Sin embargo existen trabajos que afirman que los tumores mucinosos no son un factor de riesgo independiente para la supervivencia libre de enfermedad.

El grado de diferenciación tumoral es un factor pronóstico establecido, no obstante existen otros RASGOS PATOLÓGICOS RELACIONADOS CON EL GRADO DE AGRESIVIDAD DEL TUMOR:

En los **tumores asentando sobre pólipos** se pueden considerar como factores de mal pronóstico los siguientes:

- .- Carcinomas de alto grado
- .- Focos de adenocarcinoma extendiéndose por debajo del nivel 3 de Haggit si es pediculado (dibujo 1) o extendiéndose más de 4 mm si es sesil.
- .- Invasión linfática o vascular.
- .- Budding de alto grado.



Dibujo 1: Niveles de Haggit para la evaluación de adenocarcinomas infiltrantes sobre pólipos pediculados resecados en bloque. La invasión debe constarse a partir de la línea de unión de la cabeza con el tallo del pólipo, indicando la necesidad o no de resección quirúrgica del segmento del colon afecto.

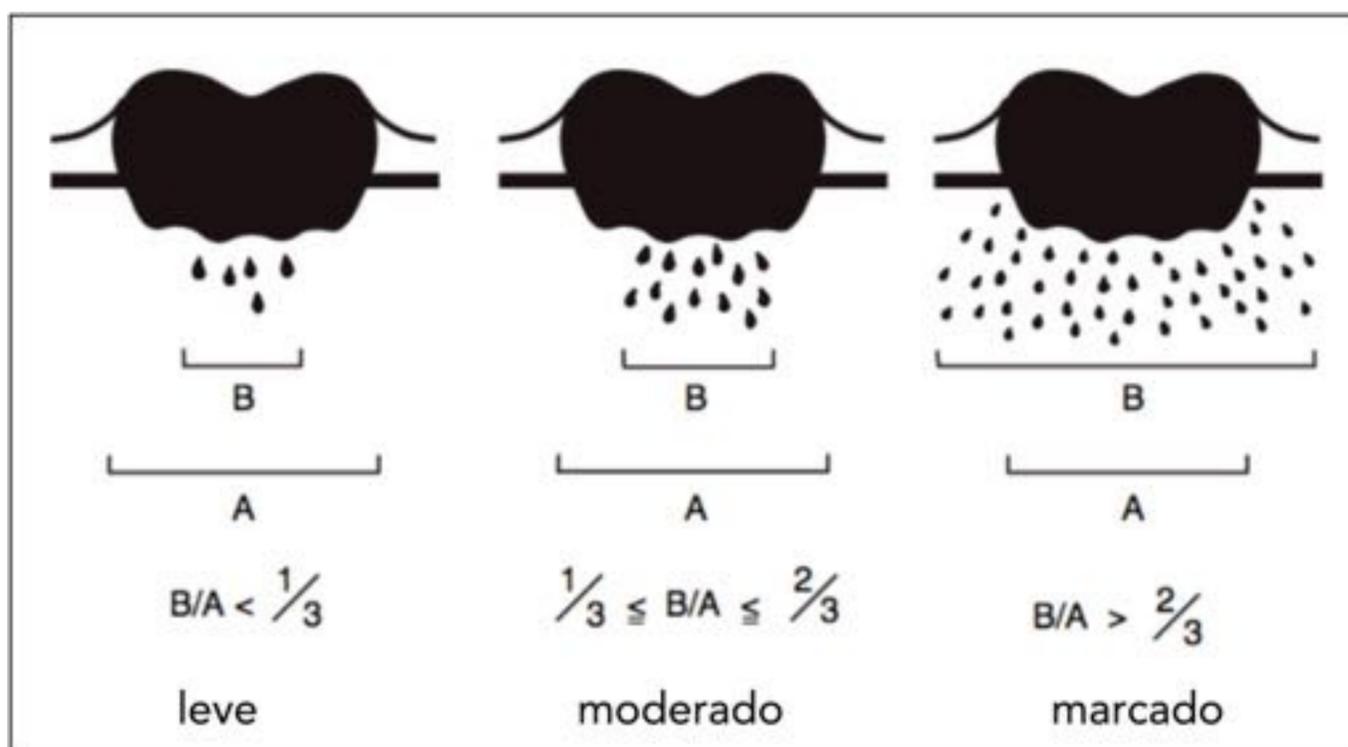
En general, el tamaño es el factor más importante para determinar el riesgo de transformación maligna de un pólipo. En cuanto a su biología, los adenomas vellosos son los que tienen mayor riesgo de malignidad y en cuanto a su localización, los pólipos que asientan en recto son los que tienen mayor probabilidad de transformación maligna.

El “**budding**” corresponde a la presencia de células neoplásicas aisladas o en pequeños grupos (<5 cels/campo x 20) en el margen infiltrante del tumor (dibujo 2).

La morfología de este frente invasivo está relacionado con la agresividad de la neoplasia, considerándose un factor de mal pronóstico independiente. Un budding marcado se asocia además a un mayor número de ganglios positivos, al desarrollo de nódulos tumorales extranodales y a una mayor recurrencia local.

Resulta difícil definir un límite cuantitativo óptimo por lo que se considera como una valoración semicuantitativa de las áreas más afectas.

Permite identificar subconjuntos de pacientes de alto riesgo que requerirán un nivel terapéutico superior.



Dibujo 2: representación esquemática del grado de infiltración celular en el estroma del margen invasivo del tumor.

Dos apuntes con respecto a la inmunohistoquímica:

- Las **mutaciones en el gen de KRAS Y NRAS**: deben ser determinadas en todos los pacientes con CCR metastásico en los que se considere la terapia anti-EGFR (inhibidores del receptor de crecimiento epidérmico), ya que esta terapia sólo debe administrarse cuando no existen mutaciones de estos genes, siendo por tanto un factor predictivo de respuesta a las terapias anti-EGFR.

- La **Inestabilidad Microsatélite** corresponde a la presencia de mutaciones en los genes reparadores del ADN. Los casos con dicha anomalía (cánceres hereditarios no polipoideos o enfermedad de Lynch y hasta el 15% esporádicos) muestran mejor pronóstico, aunque rara vez son de localización rectal.

GRADO DE RESPUESTA:

La reducción de volumen tumoral por RM en el rango del 60-80% se correlaciona con una buena respuesta al tratamiento, así como a un mayor grado de regresión patológica y a un menor índice de recidiva.

Se aconseja la medición de la longitud total del tumor.

En nuestros casos la reducción del tamaño tumoral medido en su longitud máxima fue solo del 36%.

El grado de regresión tumoral en relación con el porcentaje de fibrosis y/o formación de mucina (lagos de moco sin evidencia de células tumorales) con respecto a los restos tumorales, se ha postulado como un fuerte indicador en el pronóstico de recurrencia (tabla 2).

Tabla 2. GRADO RESPUESTA EN IMAGEN

1	R. COMPLETA. Sin evidencia de tumor
2	BUENA RESPUESTA. Fibrosis densa, sin tumor o con mínima enfermedad residual
3	RESPUESTA MODERADA. Señal intermedia visible, con > 50% de fibrosis
4	RESPUESTA LIGERA. Pequeñas áreas de fibrosis, pero la mayoría es tumor.
5	SIN RESPUESTA. Con igual apariencia que el tumor original.

En nuestros pacientes con resonancia realizada pre y postneoadyuvancia encontramos que el 54% de los casos mostraron un nivel de involución grado 3 seguido por un escaso 27% de casos con un grado 2 de respuesta.

El **grado de respuesta patológica** no se relaciona como se esperaba con el grado de respuesta por resonancia. Frente a un 54% con un nivel de involución por RM en grado 3, encontramos únicamente un 13% de respuesta histológica grado III. La respuesta histológica completa tras la quimio-radiación, disminuye considerablemente la recurrencia local.

La evaluación de las proporciones relativas de tumor residual y el grado de cambios morfológicos como la fibrosis o la producción de mucina establecen el grado de regresión histopatológica (tabla 3).

Tabla 3. GRADOS DE RESPUESTA HISTOLÓGICA

Grado 0	Sin regresión. Sin cambios postratamiento.
Grado I	Mínima respuesta, con fibrosis < 25% de la masa tumoral
Grado II	Discreta respuesta con 25-50% de masa tumoral
Grado III	Respuesta moderada, con > 50% de regresión tumoral. Domina la fibrosis.
Grado IV	Regresión completa, sin células cancerosas viables

Para nuestros 15 pacientes que recibieron quimio-radioterapia previa observamos que sólo en un 13% de los casos tuvieron un grado II de respuesta. La mayoría mostraron un grado I (60%) . Hasta el 20% de los casos no hubo ningún tipo de regresión.

DISTANCIA AL MARGEN DE RESECCION

En nuestra serie, si tenemos en cuenta una distancia histológica entre el tumor y el margen de resección mayor de 2 cm, el 66% de los pacientes cumplen dicho margen de seguridad. Si lo reducimos a 1 cm, el porcentaje aumenta al 77 %. Sólo 4 pacientes mostraron una distancia al margen de resección menor de 1 cm.

Se cree que la extirpación quirúrgica incompleta en extensión tumoral circunferencial es la principal causa de recurrencia local tras la cirugía.

Aunque se ha intentado predecir una distancia histológica de alta confianza cuando la distancia de extensión subserosa medida en resonancia fuera menor de 5 mm, nosotros sólo hemos encontrado dicha relación en el 16% de los casos T3p o T4.

GANGLIOS AFECTOS

La presencia de adenopatías en el estudio anatomopatológicos es un factor de riesgo reconocido para la aparición de recidivas locales. Independientemente del número de ganglios afectados, existe un factor importante que es el grado de invasión extracapsular en las adenopatías. Las células neoplásicas que sobrepasan la cápsula ganglionar, pueden convertirse en el sitio de recurrencia del tumor. Pero este dato no suele aparecer en los informes patológicos estandarizados.

Si analizamos en nuestra serie el número de ganglios locorregionales visualizados en la estadificación mediante RM, encontramos un 31% de estadios N2 (con una media de 4 adenopatías sospechosas) y un 15% de N1. Pero lo más frecuente fue el estadio N0 que ocurrió hasta en el 52% de los casos.

Si contabilizamos los ganglios positivos en la pieza quirúrgica encontramos un mayor porcentaje de casos (63%) sin adenopatías patológicas.

PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD

El tiempo medio desde la cirugía hasta el diagnóstico de recidiva fue de 32 meses, con un rango de 12 meses para el caso más temprano y de 10 años para el más tardío. En el 63% de las ocasiones las recurrencias se presentaron antes de los primeros 2 años de postoperatorio. Nuestros resultados coinciden con otras series.

ENFERMEDAD METASTÁSICA CONCOMITANTE

Con respecto a la presencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico de la recidiva local, encontramos dicha progresión en un 52% de los casos mientras que no se observaron lesiones en otras localizaciones en un 48% de las veces.

CONCLUSIÓN

Las recidivas del cáncer de recto tras la cirugía las clasificaremos según la localización del nuevo tumor y aunque su diagnóstico inicial mediante TC a veces es complicado disponemos de técnicas más específicas (RM o PET-TC) para evitar retrasar un nuevo tratamiento curativo.

Tendremos en cuenta los principales factores de riesgo para la recurrencia focal: localización en recto inferior del tumor y mayor proximidad al margen anal, la presencia de un MRC afecto y afectación vascular extramural, factores quirúrgicos como la perforación del tumor durante la cirugía o la fuga anastomótica, así como un estadiaje TNM alto y el grado de diferenciación y infiltración patológica.

BIBLIOGRAFÍA:

- .- Mehrdad Sinaei MD, Carol Swallow MD, Laurent Milot MD, MSc Parnian Ahmadi Moghaddam MD, Andrew Smith MD, Mostafa Atri MD, Dipl Epid. Patterns and signal Intensity Characteristics of Pelvis Recurrence of Rectal Cancer at MR Imaging. Radiographics 2013; 33(5): E171-E187.
- .- Natally Horvat MD, Camila Carlos Tavares Rocha MD, Bruma Clemente Oliveira MD, Iva Petrovska MD, Marc J Gollub MD. MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques and Management. Radiographics 2019; 39: 367-387.
- .- Dhakshinamoorthy Ganeshan, Stephanie Nougaret, Elena Korngold, Gaiane M. Rauch, Courtney C. Moreno. Locally recurrent rectal cancer: what the radiologist should know. Abdominal Radiology 2019, 44: 3709-3725.
- .- Chao Li, Hongt Zheng, (...) and Ji Zhu. Prognosis of three histological subtypes of colorectal adenocarcinoma: a retrospective analysis of 8005 chinese patients. Cancer Med. 2019 Jul; 8(7):3411-3419.
- .- Kevin R Kalisz, Michael D. Enzerra, Raj M. Paspulati. MRI evaluation of the response of rectal cancer to neoadjuvant chemoradiation therapy. Radiographics 2019, 39(2): 538-556.