

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: **SÁEZ GARRIDO, JUAN DE DIOS**
D.N.I./PASAPORTE: ****360A

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D325 DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD**
DEPARTAMENTO DE: **MEDICINA Y ESPECIALIDADES MÉDICAS**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 02/06/17, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **SANTIAGO COCA MENCHERO // ANA ISABEL LÓPEZ FIGUERAS**.

Sobre el siguiente tema: *EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE RADIOTERAPIA-CAPECITABINA EN LA DISMINUCIÓN DEL ESTADIAJE DEL CÁNCER DE RECTO EN EL HOSPITAL CENTRAL DE LA DEFENSA*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL⁷ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): Sobresaliente

Alcalá de Henares, ² de junio de 2017

EL PRESIDENTE

Fdo.: Luis Gallof Linder

EL SECRETARIO

Fdo.: Carlos Sotomayor Ojeda

EL VOCAL

Fdo.: Tomás Chivato Pérez

Con fecha 29 de junio de 2017 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: J. Sáez Garrido

⁷ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 29 de junio, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por **SÁEZ GARRIDO, JUAN DE DIOS**, el día 2 de junio de 2017, titulada **EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE RADIOTERAPIA-CAPECITABINA EN LA DISMINUCIÓN DEL ESTADIAJE DEL CÁNCER DE RECTO EN EL HOSPITAL CENTRAL DE LA DEFENSA**, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado resuelve otorgar a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 11 julio de 2017
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO



Firmado digitalmente por VELASCO
PÉREZ JUAN RAMON - DNI
03087239H
Fecha: 2017.07.12 22:58:11 +02'00'

Juan Ramón Velasco Pérez

Copia por e-mail a:

Doctorando: SÁEZ GARRIDO, JUAN DE DIOS

Secretario del Tribunal: CARLOS GUTIÉRREZ ORTEGA.

Directores de Tesis: SANTIAGO COCA MENCHERO // ANA ISABEL LÓPEZ FIGUERAS



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

***EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE
RADIOTERAPIA-CAPECITABINA
EN LA DISMINUCIÓN DEL ESTADIAJE DEL CANCER DE RECTO,
EN EL
HOSPITAL CENTRAL DE LA DEFENSA.***

Tesis Doctoral presentada por:

JUAN DE DIOS SÁEZ GARRIDO

2017



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

***EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE
RADIOTERAPIA-CAPECITABINA
EN LA DISMINUCIÓN DEL ESTADIAJE DEL CANCER DE RECTO,
EN EL
HOSPITAL CENTRAL DE LA DEFENSA.***

Tesis Doctoral presentada por:

JUAN DE DIOS SÁEZ GARRIDO

Directores:

Dr. D. SANTIAGO COCA MENCHERO

Dr. D. ANA ISABEL LÓPEZ FIGUERAS

Alcalá de Henares 2017



Universidad
de Alcalá

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y
ESPECIALIDADES MÉDICAS**

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Campus Científico Tecnológico
Ctra. Madrid-Barcelona, km.33,600
28805 Alcalá de Henares (Madrid)
Teléfono: 918854533 – 4707 - 4790
e.mail: dpto.medesp@uah.es

D. Melchor Alvarez de Mon Soto, Director del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Universidad de Alcalá,

CERTIFICA: que el trabajo titulado “*EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE RADIOTERAPIA-CAPECITABINA EN LA DISMINUCIÓN DEL ESTADIAJE DEL CÁNCER DE RECTO, EN EL HOSPITAL CENTRAL DE LA DEFENSA*”, ha sido realizado por *D. Juan de Dios Sáez Garrido*, en el Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Universidad de Alcalá, y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para ser defendido en calidad de Tesis Doctoral ante el tribunal que corresponda.

Y para que así conste, expide y firma el presente certificado en Alcalá de Henares, a ocho de marzo de dos mil diecisiete.

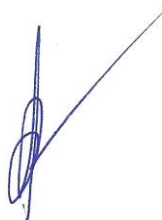


DON SANTIAGO COCA MENCHERO, CATEDRÁTICO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ.

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral titulada: "*Efectividad del tratamiento neoadyuvante radioterapia-capecitabina en la disminución del estadije del cáncer de recto, en el Hospital Central de la Defensa*", que presenta Don Juan de Dios Sáez Garrido para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Alcalá, ha sido realizada bajo mi dirección y reúne todos los requisitos legales para proceder a su defensa pública.

Y para que conste se expide el presente certificado en Madrid a 02 de febrero de 2017.

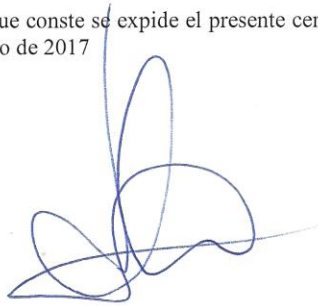
A handwritten signature in blue ink, consisting of a vertical line on the left, a loop, and a diagonal stroke extending upwards and to the right.

DOÑA ANA ISABEL LÓPEZ FIGUERAS, FACULTATIVO ESPECIALISTA EN MEDICINA PREVENTIVA, DEL SERVICIO DE CALIDAD Y MEDICINA PREVENTIVA DEL HOSPITAL CENTRAL DE LA DEFENSA GÓMEZ ULLA Y PROFESORA CLÍNICA DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE LA DEFENSA – MEDICINA- DE LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ.

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral titulada: *“Efectividad del tratamiento neoadyuvante radioterapia-capecitabina en la disminución del estadiaje del cáncer de recto, en el Hospital Central de la Defensa”*, que presenta Don Juan de Dios Sáez Garrido para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Alcalá, ha sido realizada bajo mi dirección y reúne todos los requisitos legales para proceder a su defensa pública.

Y para que conste se expide el presente certificado en Madrid a 02 de febrero de 2017

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke at the bottom.



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

D^a. Amelia García Luque, secretaria del Comité de Ética de Investigación con medicamentos (CEIm) de la Inspección General de Sanidad de la Defensa

CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado la propuesta para que se realice el estudio:

Código: 65/16

Título: Efectividad del tratamiento neoadyuvante radioterapia-capecitabina en la disminución del estadiaje del cáncer de recto, en el Hospital Central de la Defensa

Investigador principal: D. Juan de Dios Sáez Garrido

Tras la discusión de la respuesta a las aclaraciones solicitadas, se decide emitir certificado de aprobación.

Y considera que:

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos y postulados éticos y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados el procedimiento para obtener el consentimiento informado, y el modo de reclutamiento previstos.

Por tanto, este CEIm **ACEPTA** que dicho estudio sea realizado en:

- El Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, por D. Juan de Dios Sáez Garrido, como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 03 de noviembre de 2016



Fdo.: D^a. Amelia García Luque



La composición del CEIm de la Inspección General de Sanidad de la Defensa es la siguiente:

- D. Miguel Puerro Vicente. Médico. Farmacólogo Clínico. Hospital Central de la Defensa (HCD). (Presidente)
- D. Miguel Angel Santos-Ruíz Díaz. Farmacéutico. Centro Universitario de la Defensa (Vicepresidente)
- D^a Amelia García Luque. Médico Farmacólogo Clínico. HCD. Comisión de Investigación. (Secretaria técnica)
- D. Manuel Domínguez Salgado. Médico Neurología. HCD.
- D^a Maria del Carmen Sarabia Clemente. DUE. HCD. Experta en Bioética.
- D. Ignacio García González. Licenciado en Derecho.
- D. Ana Margarita Montoro de Francisco. Médico. Alergología. HCD
- D^a M^a Flor Esteban López. Voluntariado social. Ajeno a profesiones sanitarias.
- D. Antonio Joaquín Piñeyroa Sierra. Médico preventivista. Instituto de Medicina Preventiva.
- D^a Gloria Gema Cáceres Bermejo. Médico preventivista. Instituto de Medicina Preventiva
- D^a. Mayte Llorente Ballesteros. Farmacéutico. Instituto de Toxicología de la Defensa
- D. Alfonso Valencia Moya. Médico. Neurocirugía. HCD.
- D^a. Pilar Prats Oliván. Farmacéutico. Farmacia Hospitalaria. HCD.
- D^a. Esther Valdés Cruz. Médico. Atención Primaria.
- D^a. Raquel Nieva Herrero. DUE. HCD.

Lo que firmo en Madrid a 03 de noviembre de 2016



Fdo.: D^a Amelia García Luque

DEDICATORIA

Este trabajo va dedicado a mi familia, muchas gracias...

A mi padre, que aunque dejó de estar entre nosotros hace ya muchos años, no los suficientes como para no recordarlo todos y cada uno de los días de mi vida. Su memoria y su ejemplo han sido, son y serán, mis referentes.

“Cada uno a su puesto...”

Gracias por haberme dejado la mejor de las herencias.

A mi mujer Lola, por su paciencia y comprensión ante todos y cada uno de mis proyectos, desde el día en que nos conocemos, hace ya algunos años. Detrás de todo este trabajo hay una gran mujer que, con su aceptación y ayuda, lo ha hecho posible. Muchas gracias.

A mi hijo Álvaro, el futuro, si soy capaz de trasmitirle, aunque solo sea una pequeña parte, de lo que mi padre me transmitió a mí, me consideraré profundamente afortunado. Sirva este trabajo como ejemplo del esfuerzo en la consecución de un objetivo.

A mi madre cuyo trabajo en la vida ha sido servir a los suyos.

A mi hermana por estar dispuesta siempre a ayudarme incondicionalmente.

A mi amigo Raúl, por su ayuda y por su guía, especialmente en los momentos más difíciles de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Dña. Ana Isabel López Figueras, por su rigurosidad, su elevado nivel de exigencia y su desinteresada ayuda en la realización de este trabajo, sin la cual, esta tesis nunca hubiese podido realizarse.

Al Dr. D. Carlos Gutiérrez Ortega, por su capacidad resolutive y su colaboración en la realización de este estudio. Es junto con la Dra. Ana Isabel López Figueras, el alma de esta tesis.

Al Inspector General de Sanidad, General de División Excmo. Sr. D. Santiago Coca Menchero, por haber aceptado la dirección de este trabajo.

A todo mi Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Central de la Defensa, desde el primero hasta el último de sus componentes, por dedicar su trabajo al tratamiento del paciente oncológico.

A todos los pacientes tratados en nuestro Servicio, en particular a los que han participado en este estudio. Su tratamiento y su cuidado es la razón de ser de nuestro trabajo.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

AAP:	Amputación abdomino perineal
ADN:	Acido Desoxirribonucleico.
AINE:	Antiinflamatorios no Esteroides.
AJCC:	American Joint Committee on Cancer.
APC:	Adenomatous Polyposis Coli (gen).
ASA:	American Society of Anesthesiologists.
ASCO:	The American Society of Clinical Oncology.
CAM:	Comunidad Autónoma de Madrid.
CCR:	Cáncer Colorrectal.
CA19-9:	Antígeno Carbohidrato 19-9 (Antígeno Sializado de Lewis).
CEA:	Antígeno Carcinoembrionario.
CIE O:	Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología.
CIE-9:	Clasificación Internacional de la Causa de la Muerte.
CONCORD:	Análisis Mundial de Supervivencia al Cáncer.
COX 1:	Isoforma de Ciclooxygenasa (enzima).
CYP1A1:	Enzima Aril-4-monooxygenasa.
EGTM:	European Group on Tumour Markers.
EIO:	Ecografía Intraoperatoria.
EMA:	Europeans Medicines Agency.
ERAS:	Enhanced Recovery After Surgery.
ETM:	Exéresis Total de Mesorrecto.
EUROCARE:	European Cancer Registry.
EUROSTAT:	Estadísticas sobre Causas de Muerte en la Unión Europea.

FU:	Fluorouracilo.
HPV:	Virus del Papiloma Humano.
IARC:	Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer.
IC:	Intervalo de Confianza.
ICP:	Índice de Cáncer Peritoneal.
ICPDES:	Sistema Internacional de Intercambio de Datos de Pacientes con Cáncer.
IMC:	Índice de Masa Corporal.
IMS:	Inestabilidad de Microsatélites.
INE:	Instituto Nacional de Estadística.
KCR:	Kentucky Cancer Registry.
LV:	Leucovorin.
MET:	Microcirugía Endoscópica Transanal.
MLH-1:	Proteína Reparadora.
MMR:	Genes Reparadores del ADN.
MSH-2-6:	Proteína Reparadora.
MTS:	Metástasis.
MTHFR:	Enzima Metilentetrahidrofolato Reductasa.
NACB:	National Academy of Clinical Biochemistry.
NBI:	Narrow Band Imaging.
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network.
NCDB:	National Cancer Data Base.
OCDE:	Organization for Economic Cooperative and Development.
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
OR:	Odd Ratio.
PAF:	Poliposis Adenomatosa Familiar.
PET:	Tomografía por Emisión de Positrones.

PMS2:	Proteína Reparadora.
PTEN:	Proteína Fosfatasa y Tensina Homólogo.
QIA:	Quimioterapia Intraarterial.
QRT	Quimio radioterapia.
QT:	Quimioterapia.
QTIP:	Quimioterapia Intraperitoneal.
RAB:	Ressección anterior baja
RM:	Resonancia Magnética
SAI:	Sine Alter Indication (sin otra especificación).
SEER:	Surveillance, Epidemiology and End Results Program.
SIDC:	Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer.
SMAD-4:	Gen Supresor de Tumores situado en el cromosoma 18.
SNC:	Sistema Nervioso Central.
SOH:	Sangre Oculta en Heces.
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences.
TAC:	Tomografía Axial Computarizada.
TGF:	Factor de Crecimiento Transformante.
TMO:	Trasplante de Médula Ósea.
TNM:	Sistema de Estadificación del Cáncer.
UICC:	Unión Internacional contra el Cáncer.

ÍNDICE DE CONTENIDO

ABSTRACT	1
INTRODUCTION.....	3
OBJECTIVES.....	3
MATERIALS AND METHODS.....	4
RESULTS	4
CONCLUSIONS.....	8
RESUMEN.....	9
INTRODUCCIÓN.....	11
OBJETIVOS.....	11
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
RESULTADOS.....	12
CONCLUSIONES.....	16
INTRODUCCIÓN.....	17
SITUACION ACTUAL DEL PROBLEMA.....	19
<i>CÁNCER EN EL MUNDO.....</i>	<i>19</i>
<i>CÁNCER EN EUROPA.....</i>	<i>22</i>
<i>CÁNCER EN ESPAÑA.....</i>	<i>24</i>
ANATOMÍA E HISTOPATOLOGÍA.....	27
<i>ANATOMÍA.....</i>	<i>27</i>
<i>HISTOPATOLOGÍA.....</i>	<i>29</i>
LESIONES PREMALIGNAS. PÓLIPOS.....	30
TUMORES MALIGNOS. TIPOS HISTOLÓGICOS.....	31
FACTORES DE RIESGO.....	32
FACTORES NO MODIFICABLES.....	32
EDAD.....	32
FACTORES GENÉTICOS.....	32
POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF).....	34

CÁNCER COLORRECTAL NO POLIPÓSICO HEREDITARIO O SÍNDROME DE LYNCH	35
SÍNDROMES POLIPOSIS HAMARTOMATOSA	35
HISTORIA FAMILIAR DE ADENOMAS O CCR	36
<i>FACTORES MODIFICABLES</i>	36
CONSUMO DE GRASA, ENERGÍA Y CARNE	36
HIERRO, ÁCIDO FÓLICO Y METIONINA.....	37
OBESIDAD Y SEDENTARISMO	37
TABAQUISMO Y CONSUMO DE ALCOHOL	38
FACTORES PROTECTORES.....	38
<i>FIBRA</i>	38
<i>FRUTAS Y VERDURAS</i>	39
<i>AAS Y AINES</i>	39
<i>ACTIVIDAD FÍSICA</i>	39
<i>CONSUMO DE CAFÉ</i>	39
DIAGNÓSTICO.....	40
<i>CLÍNICA</i>	40
<i>MARCADORES TUMORALES</i>	40
CEA.....	40
CA 19-9	41
<i>COLONOSCOPIA</i>	41
<i>EXPLORACIONES DE IMAGEN</i>	42
TAC.....	42
ECOGRAFIA ENDORECTAL	42
RESONANCIA MAGNÉTICA.....	43
ESTADIAJE DEL CÁNCER COLORECTAL.....	44
TRATAMIENTO	47
<i>CIRUGÍA DE RECTO</i>	48
<i>TRATAMIENTO NEOADYUVANTE RADIOQUIMIOTERÁPICO EN EL CÁNCER DE RECTO</i>	51
INDICACIONES RELATIVAS DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.....	55
RADIOTERAPIA NEOADYUVANTE	56
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.....	58

<i>TRATAMIENTO QUIRÚRGICO TRAS NEOADYUVANCIA</i>	61
<i>TRATAMIENTO ADYUVANTE QUIMIOTERAPICO</i>	62
<i>TRATAMIENTO POR ESTADIOS</i>	62
HIPÓTESIS	65
OBJETIVOS.....	69
MATERIAL Y MÉTODOS	- 73 -
DISEÑO.....	75
POBLACIÓN A ESTUDIO.....	75
<i>CRITERIOS DE SELECCIÓN</i>	75
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	75
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	76
MUESTREO.....	76
TAMAÑO MUESTRAL.....	77
VARIABLES A ESTUDIO.....	77
1.- <i>DATOS DE FILIACIÓN</i>	77
2.- <i>DATOS DEL DIAGNÓSTICO</i>	77
3.- <i>VARIABLE INDEPENDIENTE</i>	78
4.- <i>VARIABLES DEPENDIENTES: DATOS DEL TUMOR</i>	78
4.- <i>VARIABLES DEPENDIENTES: DATOS DEL TRATAMIENTO</i>	78
5.- <i>VARIABLES GENERADAS</i>	79
MATERIAL PARA MEDIR LAS VARIABLES.....	80
MÉTODO DE MEDIDA DE LAS VARAIBLES	86
MÉTODO ESTADÍSTICO	91
<i>ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA</i>	91
<i>ESTADÍSTICA INFERENCIAL O ANALÍTICA</i>	91
<i>ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES</i>	92
<i>CONFIDENCIALIDAD</i>	92
RESULTADOS.....	93
TERCIO DISTAL DEL RECTO.....	119
TERCIO MEDIO DEL RECTO.....	120
TERCIO PROXIMAL DEL RECTO.....	121

DISCUSIÓN.....	129
CONCLUSIONES.....	157
BIBLIOGRAFÍA.....	161

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: MODELO DE CARCINOGENESIS EN CÁNCER DE RECTO ^{13,14}	34
TABLA 2 CLASIFICACIÓN TNM EN CÁNCER COLORRECTAL (AJCC/UICC)	46
TABLA 3. ESTADIFICACIÓN DE CÁNCER COLORRECTAL (LOS DOS PRINCIPALES SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN SON EL TNM DE LA AJCC/UICC Y LA CLASIFICACIÓN DUKES.	47
TABLA 4: DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DEL PROCEDIMIENTO QUIRURGICO UTILIZADO EN FUNCIÓN DEL ESTADIAJE	111
TABLA 5: DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DEL PROCEDIMIENTO QUIRURGICO UTILIZADO EN FUNCIÓN DEL ESTADIAJE	112
TABLA 6: :FRECUENCIA Y PORCENTAJES DEL INFRAESTADIAJE T.	124
TABLA 7:FRECUENCIA Y PORCENTAJES DEL INFRAESTADIAJE N.....	125
TABLA 8: DISTRIBUCIÓN DEL SEXO EN NUESTRO ESTUDIO Y LOS DE KIM ¹⁴⁶ , SOO HEE KIM ¹⁵² Y RYAN Y COLS ¹³⁷	134
TABLA 9: PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO DE P. PRIEGO, RYAN Y EL NUESTRO.	140
TABLA 10 COMPARACIÓN DEL GRADO DE REGRESIÓN TUMORAL DE RYAN.	142

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 PORCENTAJE DE NUESTROS PACIENTES EN FUNCIÓN DE LA EDAD.	96
GRÁFICO 2: MEDIA DE EDAD EN FUNCIÓN DEL SEXO DE LOS PACIENTES.....	97
GRÁFICO 3: PORCENTAJES DEL ESTADIAJE TNM ANTES DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.....	98
GRÁFICO 4: PORCENTAJES DEL ESTADIAJE TNM EN FUNCION DEL SEXO.....	100
GRÁFICO 5: DISTANCIA DEL CANCER RECTAL AL MARGEN ANAL	101
GRÁFICO 6: EDAD MEDIA Y DISTANCIA DEL CANCER RECTAL AL MARGEN ANAL.....	102
GRÁFICO 7: DISTANCIA DEL CANCER RECTAL AL MARGEN ANAL DISTRIBUIDO POR SEXO.....	103
GRÁFICO 8: DISTRIBUCION DEL ESTADIAJE EN FUNCIÓN DE LA DISTANCIA DEL CÁNCER RECTAL AL MARGEN ANAL	105
GRÁFICO 9: PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS UTILIZADOS	107
GRÁFICO 10: EDAD MEDIA Y PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO UTILIZADO	108
GRÁFICO 11: DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DEL PROCEDIMIENTO QUIRURGICO UTILIZADO EN FUNCIÓN DEL SEXO.....	109
GRÁFICO 12: DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DEL GRADO DE REGRESIÓN TUMORAL SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE RYAN.....	114
GRÁFICO 13: EDAD MEDIA Y CLASIFICACIÓN DE RYAN	115
GRÁFICO 14: DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DE LA CLASIFICACIÓN DE RYAN EN FUNCIÓN DEL SEXO.	116
GRÁFICO 15: DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DE LA CLASIFICACIÓN DE RYAN EN FUNCIÓN DEL ESTADIAJE.	118
GRÁFICO 16: DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DE LA CLASIFICACIÓN DE RYAN EN LOS CANCERES RECTALES A UNA DISTANCIA DEL MARGEN ANAL ENTRE UNO Y CINCO CENTIMETROS. TERCIO DISTAL DEL RECTO.....	119
GRÁFICO 17: DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DE LA CLASIFICACIÓN DE RYAN EN LOS CANCERES RECTALES A UNA DISTANCIA DEL MARGEN ANAL ENTRE MÁS DE 5 CENTIMETROS Y MENOR O IGUAL A 10 CENTIMETRO.	120

GRÁFICO 18:DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DE LA CLASIFICACIÓN DE RYAN EN LOS CANCERES RECTALES A UNA DISTANCIA DEL MARGEN ANAL MAYOR A 10 CENTIMETROS.	121
GRÁFICO 19:DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DE LA CLASIFICACIÓN DE RYAN EN LOS CANCERES RECTALES EN FUNCIÓN DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO UTILIZADO.....	123
GRÁFICO 20:DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DE TOXICIDAD SI/NO AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.....	126
GRÁFICO 21:DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DE LA TOXICIDAD AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.....	127
GRÁFICO 22. TOXICIDAD Y EDAD.....	128
GRÁFICO 23: PORCENTAJE DE ESTADIOS T, EN NUESTRO ESTUDIO Y EL DE A. BURGUETE Y COLS.....	135
GRÁFICO 24. PORCENTAJE DE ESTADIOS N, EN NUESTRO ESTUDIO Y EL DE A. BURGUETE Y COLS.....	136
GRÁFICO 25: COMPARACIÓN EXPRESADO EN PORCENTAJES DE LA DISTANCIA AL MARGEN ANAL. NUESTRO ESTUDIO VERSUS EL DE GOYANG Y EL DE KIM Y COLABORADORES.....	137
GRÁFICO 26. COMPARACIÓN EXPRESADO EN PORCENTAJES DE LA DISTANCIA AL MARGEN ANAL. NUESTRO ESTUDIO VERSUS EL DE P.PRIEGO.	139
GRÁFICO 27. COMPARATIVA DE NUESTRO ESTUDIO CON DIFERENTES ENSAYOS RELEVANTES DE CANCER RECTAL TRATADOS CON RADIOTERAPIA-CAPACITABINA.	146

ABSTRACT

INTRODUCTION

Cancer is a severe worldwide public health problem in the XXIst century. According to the World Health Organization (WHO) it represents the third cause of death in the world and the second cause of death in developed countries, being cardiovascular diseases the first cause.

In our country, the number of colorectal cancer patients diagnosed yearly is around 22.000, including both male and female, causing a total of 13.075 deaths. It means the third most prevalent tumour in men after lung and prostate cancer, and the second most prevalent in women after breast cancer.

The therapeutic approach for rectal cancer has progressed significantly in the last years and neoadjuvant treatment is nowadays a more frequent strategy used in rectum adenocarcinoma. There is an increasing tendency to apply sphincter conservative surgery, obtaining at a time much better results in means of local control of the disease.

OBJECTIVES

- Primary objective:
 - Consider if this radio-chemotherapy neoadjuvant treatment reduces tumour's stage in rectal cancer.

- Secondary objective:
 - Consider if neoadjuvant treatment increases local control of the condition.
 - Consider if neoadjuvant treatment increases global survival.
 - Consider if radio-chemotherapy neoadjuvant treatment increases the percentage of patients for which sphincter conservative surgery can be achieved.

MATERIALS AND METHODS

Between 2010 and 2016, a total of 139 patients were studied, of which 88 fulfilled inclusion criteria. Both male and female adult patients were included, those attending our Radiation Oncology Service between 2010 and 2016, coming from the same district of our Hospital, from ISFAS and other hospitals belonging to the Community of Madrid.

After tumour histologic confirmation by means of endoscopic exploration, the staging of patients was made by pelvic Magnetic Resonance and abdomen-pelvic CT, according to TNM classification.

Radio-chemotherapy treatment was given with 3D conformed radiotherapy with a 5x180 cGy fractioning, reaching a 5040 cGy dose, associated with Capecitabine at a dose of 825 mg/m²/12h v.o. to patients with a Rectal Adenocarcinoma diagnosis in T3-4, N+ stage, available for surgery, and after signing the informed consent.

After 4-6 weeks from the end of the neoadjuvant treatment, patients went through surgery. The pathologic report of the piece of resection was again studied in order to review the degree of tumour reduction as result of the neoadjuvant treatment. Ryan et al. classification was used to review this grade of regression.

RESULTS

The average age of the patients was 66 years, with a standard deviation of +/- 9 years, which means an average of 68 years for men and 63 years for women. Standard deviations were 8 and 10 years for a total of 57 men and 31 women.

Concerning gender distribution, the age of appearance of the tumour was 5 years higher in male than female, and this difference was statistically significant ($p=0,036$).

The average age for male was 68,24 years with a standard deviation of 8,96 and for female was 63,58 years with a standard deviation of 10,75 years.

Patients with lower staging presented lower age averages than those with a more advanced stage.

The most frequent stage at the moment of diagnosis was T3; for both male and female the higher percentage of presentation at diagnosis moment as T3N1 stage, almost 30% for both.

In our study, almost 60% of the patients (58,60%), at the moment of diagnosis, presented rectal cancer with a distance to anal margin of >5 to 10 cm, which means that the tumours were situated at the middle third of the rectum.

In the study, and in frequency, were followed by the ones situated in the distal third of the rectum (21,80 %), with a distance of 1 to 5 cm to the anal margin. Finally in the study there were the patients whose tumour was placed at a distance of more than 10 cm to the anal margin (proximal third) 19,5%.

26,3% of all patients with a distance of the rectal cancer to the anal margin of 1 to 5 cm, which means situated in the distal third of the rectum, were at T2N1 stage at the moment of diagnosis.

Of all cancers that were located at more than 5 cm and less than 10 cm to the anal margin at the moment of diagnosis, which means at the third distal part of the rectum, T3N1 was the most frequent stage, with a 33,3%.

Of all cancers that were located at a distance of more than 10 cm to the anal margin at the moment of diagnosis, almost 30% (n=5) were at T3N1 stage.

Most part of the patients (62,5%) n=50 went through a low anterior resection surgery.

Second surgery achieved in our study was abdominal perineal amputation for 28 patients, which means a 35% of the total group.

Taking into account the two main surgeries used in rectal cancer, low anterior resection and abdominal perineal amputation, the highest average age of presentation

were patients that went under a low anterior resection with 66 years and a typical deviation of 9 years.

65 years was the average presentation age of patients that went through low anterior resection, with a typical deviation of 10 years.

Although low anterior resection was most frequent in male, it did not reach the percentage of female; the exact rate for this type of surgery in men was 59,6%, followed by a 40,4% of an abdominal perineal amputation.

In most TNM stages, the most frequent surgery was low anterior resection, basically for T2N2 staged patients.

In our study, low anterior resection was the most used procedure, independent from the distance of the rectal cancer to the anal margin, mainly it was achieved in 64,4% of the tumours of the middle third of the rectum, with more than 5 cm and less than 10 cm to the anal margin.

88,7% of the patients achieved some type of response after receiving the multidisciplinary treatment described in “material and methods”. These results mean that there was an excellent response to the neoadjuvant treatment.

Breaking down response degree according to the American Pathologist’ Association Ryan Classification, 20,5% of complete remissions were achieved (Ryan grade 0), 33% achieved a moderate response (Ryan grader 1) and a 35,2% of the patients obtained a minimum response (Ryan grade 2). Only 11,3% did not achieve response at all (Ryan 3).

Patients with a Ryan grade of “0”, with a complete remission after treatment had an average age of 66 years, with a typical deviation of 10 years.

For both genders, complete remission of the condition after the multidisciplinary treatment was the third percentage in frequency, 19,3% for male (n=11 patients) and 22,6% for female (n=7 patients).

Patients with a 0 degree under Ryan classification, which means that after a complete remission was achieved, were 38,5 % of the total patients in T2N1 stage.

Of the total of patients with tumours situated at the distal third of the rectum, 26,3% (n=5) achieved a complete remission.

Of the total of patients with tumours situated at the middle third of the rectum, 21,6% (n=11) achieved a complete remission.

Of the total of patients with tumours situated at the proximal third of the rectum, 11,8% (n=2) achieved a complete remission.

Of the total of patients that went through a low anterior resection, 14% (n=7) had achieved a complete remission of their tumour.

Regarding abdomino perineal amputation, 32,1% (n=9) had achieved a complete remission of their tumour.

More than 50% of the patients (53,4%) reduced their T stage in 1, 2, 3 or four grades. 62,5% of the patients had some type of N infra-staging after neoadjuvant treatment, which means they received some kind of benefit from it.

More than 50% of the patients were free from toxicity after neoadjuvant treatment.

Concerning distribution of this toxicity rate, 43,4% had Toxicity Grade I-II, finding only 4,5 % of Toxicity Grade III-IV.

In patients over 65 years, toxicity percentage was 54,2%; the increase in age contributes to the increase in toxicity.

CONCLUSIONS

1. Radio-chemotherapeutic neoadjuvant treatment with radiotherapy, with a total a dose of 5040 cGy, 5 x 180 cGy, together with concomitant oral capecitabine at a dose of 825 mg/m²/ 12 hours, reduces the staging of rectal cancer.
2. We have achieved 20.5% of pathologic complete response, grade 0 under Ryan classification, which means that the tumour had disappeared in the surgical resection piece after neoadjuvant treatment.
3. We have achieved 4,5 % of toxicity rates GIII-IV.
4. 66 years is the average age of patients in our population with rectal cancer (Standard deviation 9 years).
5. According to gender distribution, initiating age of cancer was 5 years higher in men compared to women.
6. T3N1 was the most frequent stage found (30%).
7. Middle third of the rectum was the most frequent placement in our study, which means that tumour is positioned between 5 and 10 cm to the anal margin. (60%).
8. The most common surgical procedure used in our study was Low Anterior Resection (62%).

INTRODUCCIÓN.

El cáncer constituye un grave problema de salud pública a nivel mundial en el siglo XXI. Representa la tercera causa de muerte en todo el mundo según la OMS (Organización Mundial de la Salud) y la segunda en los países desarrollados, únicamente superada por las enfermedades cardiovasculares.

En nuestro país el número de casos diagnosticados por año de cáncer colorrectal se sitúa en torno a los 22.000 para ambos sexos, provocando un total de 13.075 defunciones. Constituye el tercer tumor más prevalente en el varón, después del de pulmón y próstata, y el segundo en la mujer tras el de mama.

El abordaje terapéutico del cáncer de recto ha evolucionado notablemente en los últimos años, el tratamiento neoadyuvante es una estrategia cada vez más empleada en el tratamiento del Adenocarcinoma de recto. Existiendo una tendencia cada vez mayor a efectuar cirugía conservadora de esfínteres, y obteniéndose cada vez mejores resultados en lo referente al control local de la enfermedad.

OBJETIVOS

- Objetivo Primario:
 - Valorar si esta pauta de tratamiento Neoadyuvante radioquimioterápico reduce el estadio del tumor en el cáncer de recto.

- Objetivos Secundarios:
 - Valorar si el tratamiento neoadyuvante mejora el control local de la enfermedad.
 - Valorar si el tratamiento neoadyuvante mejora la supervivencia global.
 - Valorar si el tratamiento Neoadyuvante RT-QT incrementa el porcentaje de pacientes en los que se realiza cirugía conservadora de esfínteres.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han estudiado un total de 139 pacientes de los cuales 88 cumplieron los criterios de inclusión, entre 2010 y 2016. Se trataba de pacientes de ambos sexos, mayores de edad que acudieron nuestro Servicio de Oncología Radioterápica entre los años 2010 y 2016, derivados del área de nuestro propio hospital, del ISFAS y de otros hospitales de la comunidad de Madrid.

Tras la confirmación histológica del tumor mediante exploración endoscópica, se efectuó el estadiaje de los pacientes con Resonancia Magnética pélvica, y TAC abdominopélvico según la clasificación TNM.

Se efectuó tratamiento radioquimioterápico con radioterapia conformada 3D con un fraccionamiento de 5 x 180 cGy, alcanzando dosis de 5040 cGy, concomitante con Capecitabina a dosis de 825 mg/m²/12h v.o. en pacientes con diagnóstico de Adenocarcinoma de recto en estadio: T3-4, N+, susceptibles de tratamiento radioquimioterápico, susceptibles de abordaje quirúrgico, y tras firmar el preceptivo consentimiento informado.

Transcurridas entre 4 y 6 semanas desde la finalización del tratamiento neoadyuvante los pacientes se sometieron a abordaje quirúrgico, siendo el informe anatomopatológico de la pieza de resección nuevamente estudiado para valorar el grado de reducción que había experimentado el tumor como consecuencia del tratamiento neoadyuvante. Se empleó la clasificación de Ryan et al para valorar el grado de regresión tumoral.

RESULTADOS

La edad media de las pacientes fue de 66 años, con una desviación standard de +/- 9 años, 68 años de media para los varones y 63 para las mujeres, con desviaciones standard de 8 y 10 años respectivamente, para un total de 57 varones y 31 mujeres.

En cuanto a la distribución por sexos, la edad de aparición del tumor fue superior en 5 años en los varones que en las mujeres, esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,036$).

La media de edad de los varones fue de 68,24 años con una desviación típica de 8,96 y la de las mujeres de 63,58 años con una desviación típica de 10,75 años.

Los pacientes con menor estadiaje presentaron menores medias de edades que aquellos que tenían un estadiaje más avanzado.

El estadio más frecuente en el momento del diagnóstico fue el T3, ambos sexos encontraron el mayor porcentaje de presentación al diagnóstico en el estadio T3N1; casi un 30 % respectivamente.

En nuestro estudio, casi el 60% de los pacientes (58,60%) en el momento del diagnóstico presentaban un cáncer rectal con una distancia al margen anal de >5 a 10 cm, es decir que sus tumores se situaban en el tercio medio del recto.

Le seguían en frecuencia, los situados en el tercio distal del recto, concretamente un 21,80%, con una distancia de entre un centímetro y cinco centímetros al margen anal.

Por último estaban aquellos pacientes que su tumor rectal estaba ubicado a más de 10 centímetros del margen anal, tercio proximal 19,5%.

El 26,3% de todos los pacientes con una distancia del cáncer rectal entre 1-5 cm al margen anal, es decir en el tercio distal del recto, estaban en el momento del diagnóstico en estadio T2N1.

De todos los cánceres que se hallaban al diagnóstico a más de 5 cm y a menos de 10 cm del margen anal, es decir en el tercio medio del recto, el grupo más frecuente fué el de estadio T3N1 con el 33,3%.

De todos los cánceres que se hallaban al diagnóstico a más de 10 cm del margen anal, casi el 30% ($n=5$) se encontraba en estadio T3N1.

La gran mayoría de los pacientes (62,5%) n=50 se sometieron a una intervención quirúrgica tipo resección anterior baja (RAB).

La segunda intervención quirúrgica utilizada en nuestra muestra fue la amputación abdominoperineal (AAP), con un 35% del total, 28 pacientes.

Considerando las dos principales cirugías utilizadas en el cáncer rectal, la resección anterior baja (RAB) y la amputación abdominoperineal (AAP), la mayor edad media de presentación fueron los pacientes sometidos a una AAP con 66 años y una desviación típica de 9 años.

La edad media de presentación de los pacientes que fueron sometidos a una RAB, fue de 65 años con una desviación típica de 10 años.

En el sexo masculino, si bien la RAB fue también la intervención más utilizada, no alcanzó el porcentaje de las mujeres, concretamente fueron intervenidos el 59,6% de los varones, seguidos con un 40,4% de una AAP.

En la gran mayoría de estadios TNM la intervención quirúrgica que más se realizó fue la resección anterior baja, destacando los pacientes que se encontraban en un estadio T2N2.

En nuestro estudio la resección anterior baja fue el procedimiento más utilizado independientemente de la distancia del cáncer rectal al margen anal; concretamente se realizó en el 64,4% de los tumores del tercio medio del recto, con más de 5 cm y menos de 10 centímetros del margen anal.

El 88,7% de los pacientes obtuvieron, tras recibir el tratamiento multidisciplinar descrito en material y métodos algún tipo de respuesta. Estos resultados ponen de manifiesto una excelente respuesta al tratamiento neoadyuvante.

Desglosando el grado de respuesta según la clasificación de Ryan del Colegio de patólogos americanos, se obtuvieron el 20,5% de remisión completa (Ryan grado 0), el 33% una respuesta moderada (Ryan grado 1) y un 35,2% de los pacientes una respuesta mínima (Ryan grado 2). Solo en un 11,3% no se obtuvo ninguna respuesta (Ryan 3).

Los pacientes cuyo Ryan fue de "0", es decir que obtuvieron tras el tratamiento una remisión completa, tuvieron una edad media de 66 años, con una desviación típica de 10 años.

Para ambos sexos, la remisión completa de la enfermedad tras el tratamiento multidisciplinar aplicado fue el tercer porcentaje en frecuencia, con un 19,3% en los varones (n=11 pacientes) y un 22,6% en el sexo femenino (n=7 pacientes).

Los pacientes cuyo Ryan fue de "0", es decir que obtuvieron tras el tratamiento una remisión completa, constituyeron el 38,5 % del total de los pacientes en estadio T2N1.

Del total de pacientes con tumores situados en el tercio distal del recto el 26,3% (n=5) obtuvieron una remisión completa.

Del total de pacientes con tumores situados en el tercio medio del recto el 21,6% (n=11) obtuvieron una remisión completa.

Del total de pacientes con tumores situados en el tercio proximal del recto el 11,8% (n=2) obtuvieron una remisión completa.

Del total de pacientes que fueron sometidos a resección anterior baja el 14% (n=7) habían obtenido la remisión completa de su tumor.

En cuanto a la amputación abdominoperineal el 32,1% (n=9) habían obtenido la remisión completa de su tumor.

Más de la mitad de los pacientes 53,4% redujeron su estadio T en uno, dos, tres ó cuatro grados.

Un 62,5% de los pacientes experimentaron algún tipo de infraestadiaje N tras el tratamiento neoadyuvante, es decir que obtuvieron beneficio de éste.

Más de la mitad de los pacientes estuvieron libres de toxicidad tras el tratamiento neoadyuvante.

Esta toxicidad se distribuyó en un 43,4% en Toxicidad Grado I-II, obtuyéndose sólo un 4,5 % de Toxicidad Grado III-IV.

En el grupo de pacientes mayores de 65 años, el porcentaje de toxicidad fue del 54,2%. El incremento de edad, contribuyó a incrementar la probabilidad de toxicidad.

CONCLUSIONES

1. El tratamiento neo adyuvante radioquimioterápico basado en radioterapia, a dosis de 5040 cGy, con un fraccionamiento de 5x180 cGy asociado a Capecitabina oral concomitante, a dosis de 825 mg/m²/12 h. v.o., reduce el estadio del cáncer de recto.
2. Hemos obtenido un 20,5% de remisiones completas patológicas, grado 0 de la clasificación de Ryan, es decir que el tumor había desaparecido en la pieza de resección quirúrgica tras el tratamiento neo adyuvante.
3. Nuestro tratamiento neo adyuvante radioquimioterápico tiene unos ratios de toxicidad Grado III-IV del 4,5%.
4. La edad media de los pacientes con cáncer de recto en nuestra población ha sido de 66 años (DE 9 años).
5. En cuanto a la distribución por sexos, la edad de aparición del cáncer fue superior en 5 años en los varones que en las mujeres.
6. El estadio que más frecuentemente hemos encontrado ha sido el T3N1 con un 30 % de los casos.
7. La localización más frecuente en nuestro estudio ha sido el tercio medio de recto, tumor localizado entre 5 y 10 cm del margen anal con un total del 60 % de los casos.
8. El procedimiento quirúrgico habitualmente más empleado en nuestro estudio ha sido la Resección Anterior Baja con un 62 % del total.

SITUACION ACTUAL DEL PROBLEMA

CÁNCER EN EL MUNDO

El cáncer constituye un grave problema de salud pública a nivel mundial en el siglo XXI. Representa la tercera causa de muerte en todo el mundo según la OMS (Organización Mundial de la Salud) y la segunda en los países desarrollados, únicamente superada por las enfermedades cardiovasculares¹.

Teniendo en cuenta el crecimiento y envejecimiento de la población mundial, se estima que para el año 2015 existirán 15,2 millones de nuevos casos de cáncer y una mortalidad anual aproximada de 8.8 millones. Para el año 2030, se estima que el cáncer alcanzará los 21,6 millones de casos nuevos y provocará 13 millones de muertes.

En las regiones menos desarrolladas ocurrieron el 57% (8 millones) de los nuevos casos de cáncer, el 65% (5.3 millones) de las muertes por cáncer y se encuentran el 48% (15.6 millones) de las personas con la enfermedad (5 años tras el diagnóstico).

La tasa de incidencia de cáncer estandarizada por edad fue casi un 25% mayor en hombres que en mujeres (205 y 165 por 100.000 personas respectivamente).

Esta tasa de incidencia estandarizada por edad varía a lo largo de las diferentes regiones del mundo, siendo mayor en las regiones más desarrolladas. En varones hay una mayor variabilidad, encontrándose la mayor incidencia en Australia/Nueva Zelanda (365 por 100.00, aunque la elevada incidencia de cáncer de próstata es un factor que influye de forma significativa), seguida de América del Norte, Europa Occidental y Europa del Norte. La menor incidencia en África Occidental (79 por 100.000), seguida de África Central, Asia Central-Sur y África del Este. En las mujeres hay menor variación interregional; encontrándose la mayor incidencia en América del Norte (295 por 100.000) y la menor en Asia Central Y Sur (102 por 100.000).

Como podemos observar en la Ilustración 1, la tasa de mortalidad en varones fue un 15% mayor en los países más desarrollados respecto a los menos desarrolla-

dos, y un 8% mayor en mujeres. En los varones, la tasa de mortalidad fue mayor en Europa Central y del Este (173 por 100.00 personas), y menor en África Occidental (69 por 100.000). En las mujeres la mayor tasa se encuentra en Melanesia (119 por 100.000) y África Oriental (111 por 100.000) y la menor en Asia Sur y Central (65 por 100.000).

A nivel mundial el cáncer colorrectal es el cuarto cáncer más frecuente en ambos sexos (1.360.000, 9,7% del total) tras cáncer de mama, próstata y pulmón; el tercer cáncer más frecuente en varones (746.000 casos, 10% del total) tras el cáncer de pulmón y próstata y el segundo en mujeres (614.000, 9.2% del total) tras el cáncer de mama. El 54,8% de los nuevos casos de cáncer colorrectal eran varones.

Aproximadamente el 55% de los casos ocurren en las regiones más desarrolladas. Existe una variación geográfica bastante amplia en la incidencia mundial, aunque los modelos geográficos son muy similares en hombres y mujeres. La mayor tasa de incidencia se da en Australia/Nueva Zelanda (44.8 y 32.2 por 100.000 en varones y mujeres respectivamente), seguida de Europa del Sur, Europa Occidental y Europa del Norte; y la menor tasa de incidencia se produce en África Occidental (4.5 y 3.8 por 100.000), seguida de África Central, Asia Central-Sur y África Oriental.

A nivel mundial, el cáncer colorrectal supone la quinta causa de muerte en ambos sexos (694.000 muertes, 8.5% del total) por detrás del cáncer de pulmón, mama, hígado, y estómago; es la cuarta causa de muerte en varones (374.000, 8,0% del total) tras el cáncer de pulmón, hígado y estómago; y la tercera causa de muerte en mujeres (320.000, 9,0%) tras el cáncer de mama y de pulmón.

Mueren ligeramente más (52%) en las regiones menos desarrolladas, lo que refleja la supervivencia tan pobre que existe en estas regiones. Los modelos geográficos al igual que en la incidencia, son también muy similares en hombres y mujeres. El 53,9% de los fallecidos eran varones. La mayor tasa de mortalidad en ambos sexos se encuentra en Europa Central y del Este (20.3 por 100.000 en hombres y 11.7 por 100.000 en mujeres) y la menor tasa de mortalidad se produce en África Occidental (3.5 y 3.0, respectivamente).

Se estima que, para el año, 2015 existirán 1.47 millones de casos nuevos de cáncer colorrectal y una mortalidad anual aproximada de 752.700 muertes. Para el año 2030, se estima que este cáncer llegará a los 2,17 millones de casos nuevos y provocará 1.13 millones muertes.

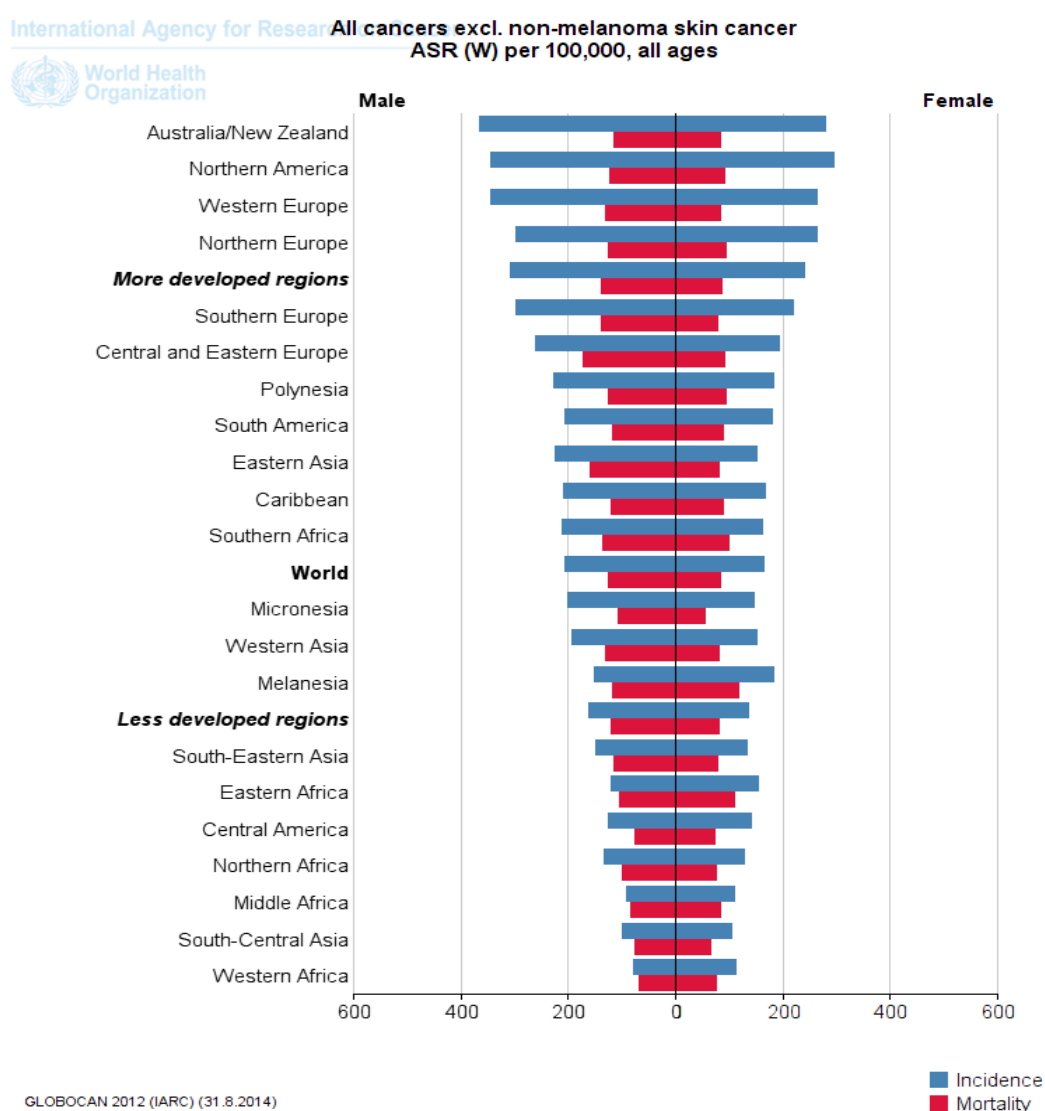


ILUSTRACIÓN 1: TASA DE INCIDENCIA Y MORTALIDAD ESTANDARIZADA POR EDAD POR 100.000 PERSONAS ESTIMADA EN AMBOS SEXOS PARA EL CÁNCER EN EL MUNDO. GLOBOCAN 2012².

CÁNCER EN EUROPA

En Europa, el Eurostat³ publicó los datos relativos a las causas de muerte durante el periodo de referencia 2010, para la Unión Europea de los 27.

Las dos principales causas de muerte en la UE-27 fueron las enfermedades del sistema circulatorio y el cáncer (tasa estandarizada de 209,9 y 166.9 por cada 100.000 habitantes, respectivamente).

Dentro del cáncer el grupo que más comúnmente causó la muerte fueron los cánceres de laringe, tráquea, bronquios y pulmones (tasa estandarizada de 38.4 por cada 100.000 habitantes); seguido del cáncer colorrectal (tasa estandarizada de 18.7 por cada 100.000).

Hungría, Eslovaquia, Polonia, Eslovenia, República Checa, Letonia y Lituania fueron los más afectados por este grupo de enfermedades, con hasta 190 muertes por 100 000 habitantes en 2010.

Con respecto al cáncer colorrectal fue Hungría el que registró la mayor tasa de mortalidad (34.4 muertes por cada 100.000 habitantes de la UE-27), seguido de la República Checa (26.5 muertes por cada 100.000 habitantes de la UE-27).

El proyecto EURO CARE (European Cancer Registry based study on survival and care of cancer patients) es el estudio de base poblacional más amplio de Europa que proporciona, desde hace más de 20 años, estimaciones de la supervivencia de cáncer en nuestro continente.

En el EURO CARE-5⁴, para el estudio de la supervivencia del periodo más reciente, se analizaron datos de casi 9 millones de casos de cáncer en adultos diagnosticados en el periodo 2000-2007, y seguidos hasta el año 2008 o posterior, procedentes de 107 registros de cáncer de base poblacional de 29 países europeos, con criterios de calidad estandarizados.

Este estudio indica que los cánceres con mayor supervivencia a los cinco años fueron el cáncer testicular (88,6%) y el cáncer labial (88,1%). Un tercio de todos los cánceres tiene una supervivencia mayor al 80% (tiroides, próstata, melanoma, mama y

linfoma de Hodgkin, entre otros.). El cáncer de colon se encuentra en el 20º posición y el cáncer de recto en la 23º posición como cáncer con mejor supervivencia, con una supervivencia a los cinco años del para cáncer de colon y recto de 57% y 55,8%, respectivamente. El cáncer con peor supervivencia fue el cáncer de páncreas con una supervivencia a los cinco años menor del 10%.

Para el cáncer de colon (separado aquí del recto), la supervivencia media a los cinco años estandarizada por edad fue del 57%, con diferencias despreciables entre sexos. Fue similar en Europa del Norte, Central y Sur; alrededor del 60%. Para Europa del Este, Reino Unido e Irlanda, la supervivencia fue menor, alrededor del 50%. Varios países tienen diferencias significativas con respecto a su región, como son Dinamarca, Croacia, Eslovenia e Irlanda, todas ellas significativamente menores excepto Irlanda. En toda Europa la supervivencia a los cinco años mejoró del 54.2% en el periodo de 1999-2001, hasta el 58,1% en el periodo 2005-07, con una tendencia similar en cada región.

Para el cáncer de recto, la supervivencia media a los cinco años estandarizada por edad fue del 55.8%, con mejor supervivencia para mujeres respecto a los hombres. Europa del Norte y Central tiene la mayor supervivencia y similar al cáncer de colon, alrededor del 60%. Europa del Sur, Reino Unido e Irlanda tiene una supervivencia intermedio, alrededor del 55%, y Europa del Este bastante menor, cercana al 45%.

En el caso de España, participaron 8 registros de cáncer de base poblacional que aportaron datos de 157.149 casos del periodo 2000-2007. Los registros participantes fueron los siguientes: Albacete, Castellón (cáncer de mama), Cuenca, Euskadi, Girona, Granada, Murcia, Navarra y Tarragona.

En la Ilustración 2, pueden observarse las incidencias y mortalidades de los principales cánceres en Europa según datos obtenidos del GLOBOCAN 2012.

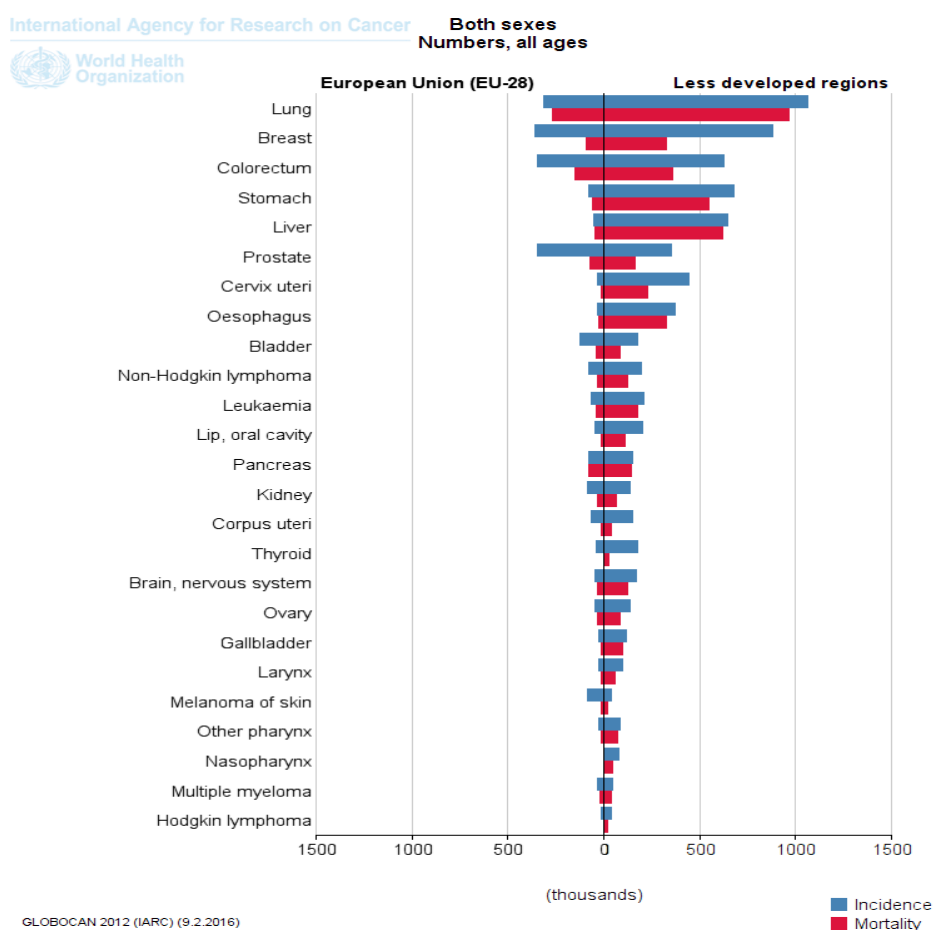


ILUSTRACIÓN 2: INCIDENCIA Y MORTALIDAD DEL CÁNCER COLORRECTAL EN EUROPA. GLOBOCAN 2012

CÁNCER EN ESPAÑA

Según el INE⁵ (Instituto Nacional de Estadística), durante el 2011, se produjeron en España 387.911 defunciones, de las cuales el cáncer supuso el 28.2%, siendo la segunda causa de muerte en la población por detrás de las enfermedades del sistema circulatorio y por delante de las enfermedades del sistema respiratorio. El cáncer como causa de muerte mantuvo la misma tendencia ascendente que en los dos últimos años (2.0% más de fallecidos).

El cáncer fue la primera causa de muerte en los hombres (con una tasa de 295.3 fallecidos por cada 100.000) y la segunda en mujeres (con 180.7), tras las en-

fermedades del sistema circulatorio. En ambos casos la tasa aumentó respecto al año 2000.

Por edad, en los grupos de edad entre cinco y 14 años y entre 40 y 79 años, la causa principal de muerte fue el cáncer (con unas tasas de 3.0 y 322.3 por cada 100.000 personas, respectivamente).

Los tipos de cáncer responsables de mayor mortalidad fueron el cáncer de bronquios y pulmón (con un 1.6% más de defunciones que en 2010) y el cáncer de colon (con un 4,0% más).

Por sexo, el cáncer que más muertes causó entre hombre fue el de bronquios y pulmón, seguido del cáncer de colon. Entre las mujeres fue el de mama (que aumentó un 0,4%), seguido también del cáncer de colon.

En el año 2011 en España, el cáncer de colon supuso 11.687 fallecimientos, siendo la octava causa de muerte y el segundo cáncer que más muertes causó tras el cáncer de bronquios y pulmón.

La principal causa de muerte en el País Vasco, Comunidad Foral de Navarra, Cataluña, Canarias y Comunidad de Madrid fue el cáncer. En el resto la primera causa de muerte fueron las enfermedades del sistema circulatorio.

Según el proyecto GLOBOCAN, la incidencia de cáncer en España en 2012 era de 215.534 casos (alrededor de 2/3 partes en pacientes ≥ 65 años), con una tasa estandarizada por edad de 215,5 casos por 100.000 habitantes por año, y un riesgo de presentar cáncer antes de los 75 años de 25,1%. Murieron por cáncer en España 102.762 personas (3/4 partes con ≥ 65 años), con una tasa estandarizada por edad de 98,1 casos por 100.000 habitantes por año, y un riesgo de fallecer por cáncer antes de los 75 años de 10,2%. La Prevalencia de cáncer a 5 años en España en 2012 era de 581.688 casos, con una tasa de 1.467,6 casos por 100.000 habitantes. La Prevalencia a 3 años era de 389.498 casos y a 1 año de 151.257 casos.

Un informe de Salud 2013 sobre indicadores de la OCDE⁶ (Organización for Economic Co-operation and Development) aporta datos sobre cambios en la tasa de

mortalidad por cáncer entre 1990 y 2011, y en particular en España indica que se ha producido un descenso de 13% que se encontraría en la media de los países de OCDE, pero que es muy inferiores a otros países europeos y EEUU.

Respecto al cáncer colorrectal, según este proyecto, en el 2012 es el cáncer más frecuente en nuestro país para ambos sexos con 32.340 casos nuevos. Es el tercer cáncer más frecuente en los varones, tras próstata y pulmón; y el segundo más frecuente en mujeres tras el cáncer de mama. El 69,4% de los cánceres colorrectales diagnosticados se encontraron en mayores de 65 años, siendo más frecuentes en varones con un 59,7% del total. Se estima que para el año 2030 habrá 44.885 nuevos casos de cáncer colorrectal.

Respecto a la mortalidad, en España en al año 2012 murieron 14.000 personas, de las cuales el 59,4% eran varones y el 82,9% mayores de 65 años. Se estima que para el año 2030 morirán por este tipo de cáncer 20.591 personas.

Según el EURO CARE-5, en España, la supervivencia media a los cinco años estandarizada por edad para el cáncer de colon es del 57,1% y para el cáncer de recto del 56,4%, encontrándonos por tanto en la media Europea (55,8% y 54,6%, respectivamente) y en la de nuestra región (58,5% y 55,4%, respectivamente). La incidencia y mortalidad de los principales cánceres en la población española según datos publicados por el GLOBOCAN 2012, se muestran en la Ilustración 3.

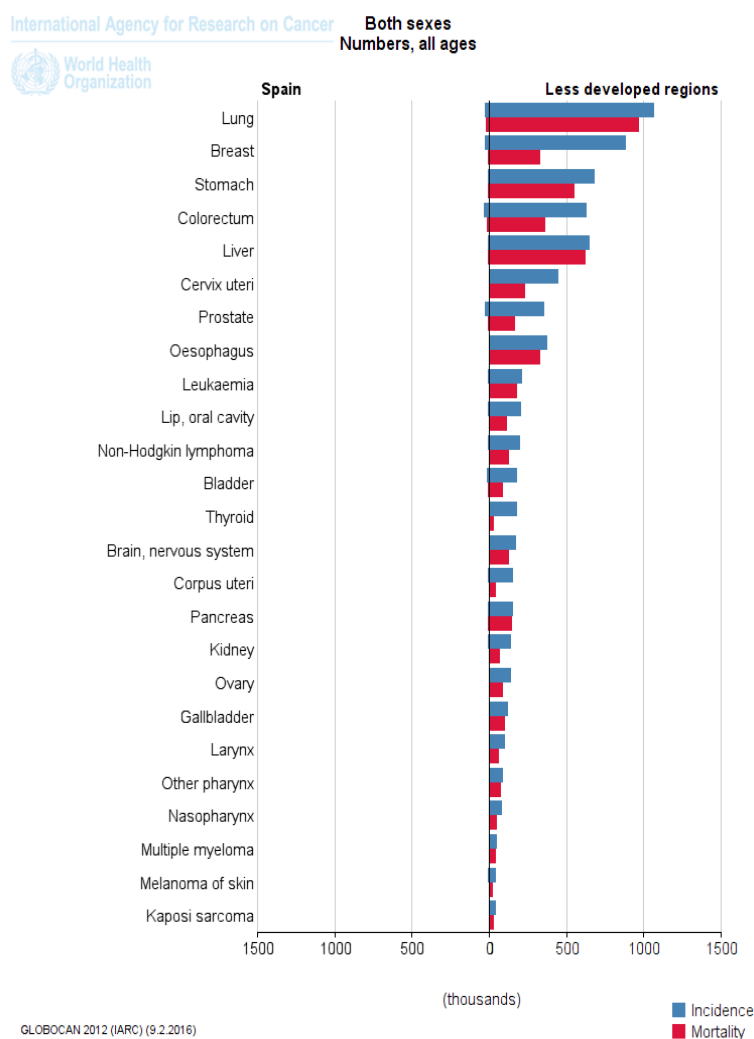


ILUSTRACIÓN 3: INCIDENCIA Y MORTALIDAD DE LOS DISTINTOS CÁNCER EN ESPAÑA. GLOBOCAN 2012.

ANATOMÍA E HISTOPATOLOGÍA

ANATOMÍA

El recto deriva del techo endodérmico del saco vitelino, concretamente de su pliegue caudal, que acaba fusionándose a nivel de la línea pectínea con el proctodeo que deriva del ectodermo.

Se considera parte del intestino grueso, aunque hay una transición estructural a unos 15 cm de la línea dentada, en la que las tenías del colon pasan a constituir la capa muscular longitudinal continua del recto, desapareciendo las haustras y los apéndices.

El origen embrionario de la parte proximal del intestino grueso es igual que la del intestino delgado, ambos derivan del intestino medio embrionario y comparten la irrigación de la arteria mesentérica superior. La mitad distal deriva del intestino posterior y está irrigado por la arteria mesentérica inferior⁷. Tiene una longitud que oscila entre 90 y 125 cm, desde la válvula ileocecal hasta el ano. El recto ocupa la porción más distal, mide en torno a 15 cm y se extiende desde el colon sigmoide hasta el ano, desde S3 hasta la línea pectínea.

Se encuentra cubierto por peritoneo hasta 7-8 cm de margen anal, donde se sitúa la reflexión peritoneal que forma el saco de Douglas. No está peritonizado en su parte posterior, en este punto está cubierto e íntimamente ligado al mesorrecto, estructura que cuenta con una rica vascularización tanto sanguínea como linfática, estando recubierta en su parte externa por la fascia mesorrectal que se apone sobre la fascia presacra en su parte posterior.

Es de vital importancia la extirpación mesorrectal, como se ha podido comprobar en numerosos estudios, dependiendo en gran medida la probabilidad de recidiva de esta resección.

La arteria hemorroidal superior irriga la mayor parte del recto, es rama de la arteria mesentérica superior. Su drenaje venoso se efectúa a través de la vena porta. La porción distal del recto está irrigada por las arterias rectales o hemorroidales media e inferior, ramas de la íliaca interna, efectuando su drenaje venoso a través de las venas íliacas a la vena cava inferior.

El drenaje linfático del recto se dispone en paralelo a las arterias, mesorrecto, cadenas obturadoras, presaras e íliacas internas.

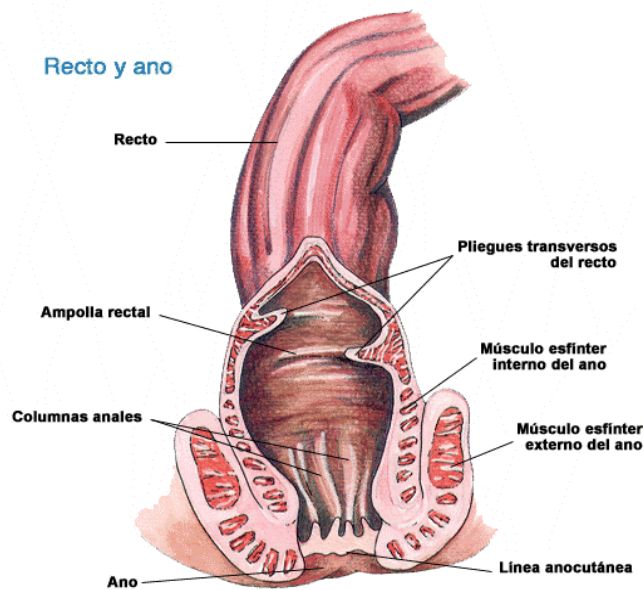


ILUSTRACIÓN 4: ANATOMIA DEL RECTO.

¹ Rubín E, Palazzo JP. “El aparato digestivo”. En: Rubín E., Gestean F, Rubín R, Schwerin R, Atraer D. Rubín: Patología estructural. Fundamentos clinicopatológicos en Medicina. Barcelona: McGraw.Hill/Interamericana, 2006. P 647-673.

HISTOPATOLOGÍA

La superficie de la mucosa colónica está oradada por numerosas oquedades llamados criptas de Lieberkühn cuya superficie está recubierta por epitelio cilíndrico. El epitelio superficial está formado principalmente por células cilíndricas y algunas células caliciformes. Las criptas están recubiertas principalmente por células caliciformes, excepto en la base, donde se localizan unas pocas células indiferenciadas y algunas células neuroendocrinas. Las células basales no diferenciadas constituyen la reserva de población celular de la mucosa del colon y presentan numerosas mitosis. Está dotado de una capa muscular externa y longitudinal y una capa muscular interna circular.

La pared del colon se compone de lámina propia, que contiene linfocitos, macrófagos, plasmocitos, fibroblastos y eosinófilos. La capa muscular de la mucosa contiene

agregados linfoides que se extienden a la submucosa, la cual está integrada por tejido conjuntivo, linfocitos, células plasmáticas, macrófagos, mastocitos y eosinófilos. La inervación es llevada a cabo por los plexos nerviosos de Meissner y de Auerbach. El drenaje linfático se efectúa a través de los vasos linfáticos paracólicos, que drenan al grupo paraaórtico.

LESIONES PREMALIGNAS. PÓLIPOS.

En la década de los 90 se propuso el modelo de tumorigénesis de Ferron y Vogelstein, suponiendo que los adenomas y el CCR comparten algunos rasgos genéticos, como la mutación del gen Ras y pérdida alélica de los cromosomas 5 y 18⁸. Dicho modelo sugiere que los cambios genéticos acumulados de la mucosa colorrectal generan hiperplasia, que progresivamente pasa a adenoma, carcinoma in situ y carcinoma invasor. Las propiedades del tumor vienen determinadas por los cambios genéticos y su acumulación, no por su orden cronológico.

Los pólipos pueden ser no neoplásicos ó hamartomas, hiperplásicos y adenomatosos o adenomas, estos últimos son los más frecuentes y los que más potencial maligno tienen, La edad de máxima incidencia es la quinta y sexta décadas. Macroscópicamente, los adenomas pueden ser pediculados o sésiles, siendo éstos los que más fácilmente degeneran⁹.

La probabilidad de malignización está en función del tamaño del pólipo, por debajo de 1,5 cm las posibilidades de malignización son muy bajas, entre 1,5-2,5 cm probabilidad intermedia, entre 2 y 10 %, y de más de 2,5 cm de tamaño tienen una probabilidad de malignización superior al 10%. Tienden a malignizar más los vellosos o papilares (que son un 5% de todos los adenomas) que los tubulares o los tubulovellosos.

TUMORES MALIGNOS. TIPOS HISTOLÓGICOS.

El tumor puede presentar tres grados de diferenciación: pobre, moderadamente o bien diferencia dependiendo de la estructura glandular, el pleomorfismo celular y la mucosecreción del patrón predominante.

- Adenocarcinoma in situ: confinado a la mucosa.
- Adenocarcinoma: Es el más frecuente. Es un tumor de células epiteliales malignas, originándose del epitelio glandular de la mucosa colorrectal.
- Carcinoma de células escamosas: Está constituido por células escamosas atípicas, suelen asociarse a una infección por HPV. Aparece fundamentalmente en el canal anal. Tumores agresivos con alta tasa de metástasis ganglionares.
- Carcinoma medular: Es una entidad de adenocarcinoma, caracterizado por un patrón predominantemente sólido pobremente diferenciado con infiltración intratumoral linfocitaria.
- Carcinoma mucinoso o coloide: las células del tumor tienen un patrón de crecimiento discohesivo y secretan moco, el cual invade el intersticio, produciendo lagunas mucosas y coloides.
- Carcinoma neuroendocrino: Existen dos subcategorías: uno de células grandes y otro de células pequeñas. Es una entidad rara y muy agresiva.
- Carcinoma de células en anillo de sello: Es una entidad de adenocarcinoma productor de mucina que no es capaz de secretar, por lo que permanece dentro de la célula empujando el núcleo hacia la periferia.
- Carcinoma adenoescamoso: Ha sido descrito como un tumor en el que tanto el componente glandular como el escamoso son malignos y capaces de metastatizar, es una entidad poco frecuente.
- Carcinoma indiferenciado: conserva en menos de un 50% la estructura glandular.
- Otros: Sarcoma de Kaposi, linfomas, y tumores carcinoides...

FACTORES DE RIESGO

FACTORES NO MODIFICABLES

EDAD

A partir de la quinta década de la vida, el riesgo aumenta duplicándose la incidencia cada década.¹⁰ La mayor incidencia se alcanza en la década de los 70 a los 70-74 años. Alcanzándose casi un 20 % del total de los casos.¹¹

A pesar de una incidencia estable de cáncer rectal, la incidencia en pacientes de menos de 40 años de edad, se ha cuadruplicado desde 1980, además, los cánceres en este grupo tienen una incidencia 3.6 veces superior para la histología de células en anillo de sello. Considerando el peor pronóstico con la histología de célula en anillo de sello, estos datos destacan la necesidad de una evaluación cuidadosa de pacientes jóvenes con síntomas rectales.¹²

FACTORES GENÉTICOS

Fearon y Vogelstein, en 1990 propusieron para explicar la etiopatogenia del cáncer de recto, un modelo de carcinogénesis sobre el que se han llevado a cabo numerosos estudios¹³.

Según esta teoría, se producirían una serie de mutaciones en genes supresores (APC, p53) en protooncogenes (c-myc, el K-Ras) y en genes que codifican proteínas encargadas de la reparación del DNA (genes MMR).

Este proceso inicia la secuencia que va desde el epitelio normal hasta la aparición de focos de displasia, o adenomas que progresan en grado y tamaño de displasia hasta llegar a carcinoma in situ, el cual cuando invade la membrana basal se denomina carcinoma invasor.

Los diversos tipos son:

- Cáncer hereditario
 - Polipósico:
 - Poliposis adenomatosa familiar

- Poliposis hamartomatosas
- No Polipósico
 - Síndrome de Lynch
- Cáncer familiar
- Cáncer esporádico.

Existen diferentes dos modelos de carcinogénesis (Tabla 1).

1.- Vía de la inestabilidad cromosómica:

Se producen mutaciones en protooncogenes y en genes supresores. Esto explicaría el cáncer familiar en el que las mutaciones serían heredadas con un patrón recesivo o dominante, generalmente el cáncer suele aparecer de forma precoz, y en función de su localización tendrán un fenotipo característico y/u otras neoplasias. También explicaría el cáncer esporádico, en el que puede que exista cierta predisposición familiar, pero la mutación la produce de Novo el individuo.

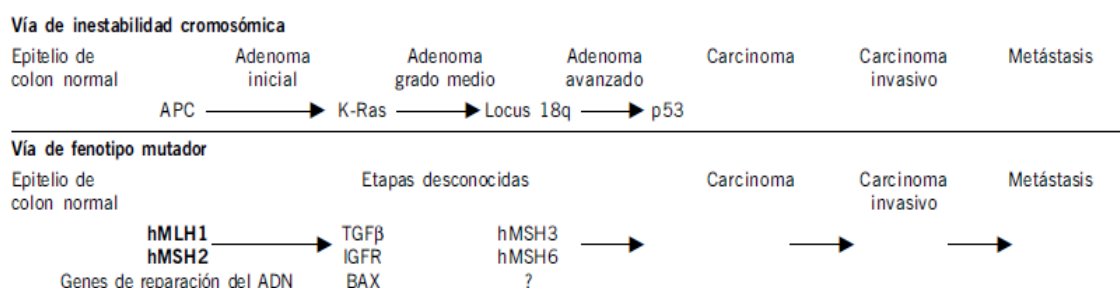
2. Vía de la inestabilidad de micro satélite:

Mutaciones en genes reparadores del DNA (los más frecuentes son: MLH1, MSH2, MSH3 y MSH6).

Se relaciona en un 95% con el síndrome de Lynch (cáncer colorrectal familiar no polifónico) y en un 15% con el cáncer esporádico.

Los subtipos de adenocarcinoma mucinoso, microcinta y de células en anillo de sello se encuentran íntimamente ligados a las mutaciones que provocan inestabilidad en los satélites¹⁴.

TABLA 1: MODELO DE CARCINOGENÉISIS EN CÁNCER DE RECTO^{13,14}



Los síndromes hereditarios asociados al CCR presentan una incidencia muy elevada de tumores en edades tempranas, entre estos síndromes destacan la Poliposis Adenomatosa Familiar o el Síndrome de Lynch, se recomienda efectuar consejo genético a los individuos afectados.

La presencia de un familiar de primer grado afecto duplica el riesgo de desarrollar un tumor, sobre todo si es menor de 60años.

Asimismo, el riesgo de pólipos adenomatosos en familiares directos, se incrementa si existen antecedentes de cáncer colorrectal.¹⁵

La presencia de polimorfismos proteicos se relaciona con la predisposición hereditaria, uno de los más conocidos es el del gen APC, que se encuentra en algunas poblaciones judías, en quienes se presenta en el 6% de la población general y hasta en el 28% de los casos de CCR.

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)

La PAF se hereda de forma autosómica dominante y representa un 1% de los casos de CCR. Se caracteriza por miles de pólipos adenomatosos que se desarrollan desde una edad temprana, y que, sin tratamiento quirúrgico, desarrollarán un CCR en torno a la cuarta década de la vida y una limitación muy importante en la supervivencia del paciente.¹⁶

Existen algunas formas atenuadas de dicha enfermedad, en la que se suele presentar el diagnóstico de CCR en torno a los 50 años de edad, pudiendo presentar cáncer

gástrico, tiroideo o del SNC¹⁷ u otras entidades como osteomas, adenomas suprarrenales...

En el seguimiento de estos pacientes se recomienda efectuar exploraciones endoscópicas desde los 15 años de edad hasta los 30, posteriormente si los resultados son negativos, se pueden efectuar cada 2-3 años.¹⁸

CÁNCER COLORRECTAL NO POLIPÓSIDO HEREDITARIO O SÍNDROME DE LYNCH

En torno al 75% de los pacientes afectados de esta patología desarrollarán un CCR en torno a los 65 años de edad.¹⁹

Se origina a partir de mutaciones en los genes reparadores de ADN (MMR), en torno al 60% de las mutaciones se identifican en MLH1 O MLH2, en MSH6 y PMS2 son menos frecuentes.²⁰ Dicha inactivación produce un incremento de la tasa de mutaciones, lo que se traduce en la denominada inestabilidad de microsatélites (IMS) la cual es frecuentemente observada en pacientes con CCR hereditario y en un 15% de los CCR esporádicos. Los pacientes que presentan mutaciones en los genes MMR tienen una elevada probabilidad de presentar CCR, de endometrio y otros tumores que se asocian a ellos.²¹

Para llevar a cabo la selección de las familias a la hora de efectuar el análisis molecular, (IMS) se siguen los criterios de Veteada²². Los criterios de Ámsterdam I y II definen clínicamente el Síndrome de Lynch, en torno al 30% de las familias que cumplen criterios de Ámsterdam I padecen el denominado cáncer colorrectal familiar de tipo X.²³

Algunos estudios sugieren que los pacientes con tumores inestables obtienen menos beneficio del tratamiento adyuvante con 5-FU, aunque parecen tener mejor pronóstico.²⁴

SÍNDROMES POLIPOSIS HAMARTOMATOSA

Dichos síndromes son raros no alcanzando el 1% de los casos de CCR., entre los más comunes están el Síndrome de Peutz-Jeghers y el Síndrome de polinosis juvenil.

El síndrome de poliposis juvenil se diferencia del de Peutz-Jeghers en que los pólipos son colónicos y no suele haber manifestaciones extraintestinales. En el caso del Peutz-Jeghers hay pólipos en intestino delgado y colon, y otras manifestaciones extraintestinales.

Existen otros síndromes cuyas características se encuentran en el gen afectado, el gen LKB1 es el afectado en el Síndrome de Peutz-Jeghers²⁵, PTEN el gen afectado en el Síndrome de Cowden y el Bannyan-Ruvalcaba-Riley, y varios genes en la poliposis juvenil (PTEN, SMAD4).²⁶

HISTORIA FAMILIAR DE ADENOMAS O CCR

Los antecedentes familiares juegan un importante papel en la evaluación del riesgo de CCR, si los antecedentes se dan en familiares de primer grado, el riesgo aumenta en 2-3 veces. El riesgo es mayor a mayor número de familiares afectados y a más temprana edad.

Los antecedentes familiares de adenomas, en familiares de primer grado, aumentan el riesgo de adenoma en 1,78 veces. Siendo mayor el riesgo a menor edad del familiar de primer grado afecto.^{27,28}

FACTORES MODIFICABLES

CONSUMO DE GRASA, ENERGÍA Y CARNE

Las dietas ricas en grasas saturadas de origen animal aumentan el riesgo de CCR²⁹³⁰. Por otro lado en los estudios efectuados se ha observado una asociación entre el consumo de grasas o carne animal y el CCR, este hecho parece más importante en la raza blanca Y se objetiva con menor frecuencia en individuos de raza negra (afro-americanos)³¹. En estudios recientes muestran que la elevada incidencia de CCR atribuida al elevado consumo de grasas, probablemente sería secundaria a un elevado consumo energético a al sedentarismo.

Por otro lado, se ha demostrado que la dieta de lípidos poliinsaturados del tipo Omega-3 tiene un efecto protector, ya que inhibe la señal de la proteína cinasa C y restituye la respuesta del receptor II del factor de crecimiento (TGF).

También se ha podido concluir que la ingesta de carne roja, que es una de las fuentes principales de grasa animal, es un factor asociado al incremento del riesgo de CCR, aunque esta asociación se debe más al consumo de carne que al de grasa "per-se." En este caso se objetiva un aumento del riesgo cuando se estudia su consumo a largo plazo. A sí mismo, el consumo elevado de hierro, que se encuentra en forma de heme en dichas carnes, produciría un efecto tóxico sobre los colonocitos y aumentaría las concentraciones fecales de sustancias nitrogenadas³².

Humphreys KJ³³, El estudio cruzado y aleatorizado realizado por Humphreys KJ concluye que el incremento en el consumo de carne roja poco hecha estaba asociado con el riesgo de cáncer colorrectal, pero este riesgo disminuía si estaba asociado a la ingesta de almidón resistente (legumbres, cereales, plátano verde, patata etc...).

HIERRO, ÁCIDO FÓLICO Y METIONINA

Los resultados de los estudios en los que la cantidad de hierro en la dieta podría incrementar el riesgo de CCR, son contradictorios.

El bajo consumo de estas sustancias se ha relacionado con un incremento del riesgo de CCR³⁴.

OBESIDAD Y SEDENTARISMO

La obesidad definida como una elevación del IMC $>30.0 \text{ kg / m}^2$ es un factor de riesgo para el CCR, el cáncer de mama, páncreas, próstata e hígado.³⁵ Estudios epidemiológicos indican que en personas obesas el riesgo de padecer CCR es entre un 1,5-3,5 mayor que entre los que tienen un IMC más bajo.³⁶

La inactividad física y un Índice de Masa Corporal elevado, son factores de riesgo modificables para el cáncer de colon tanto en poblaciones Occidentales como en asiáticas. Grandes esfuerzos son necesarios para promover la actividad física y reducir la obe-

sidad mientras la investigación biológica trata de entender la patogénesis de los mismos.³⁷

TABAQUISMO Y CONSUMO DE ALCOHOL

El tabaco contiene más de 60 sustancias carcinógenas y radicales libres que podrían afectar a la mucosa del colon.³⁰ La asociación entre tabaquismo y CCR depende del número de cigarrillos consumidos al día, Tiempo de exposición y edad de inicio del hábito. Si se consumen más de 35paquetes/ año de cigarrillos se aumenta notablemente el riesgo²⁹.

Parece objetivarse una relación positiva moderada entre el consumo de alcohol y el CCR, así como en la aparición de adenomas junto a un déficit de ácido fólico³⁰, dicho riesgo también varía en función de la localización anatómica³⁸.

Se he sugerido que la ingesta de más de dos bebidas alcohólicas por día aumenta dos veces el riesgo de CCR.³⁹

FACTORES PROTECTORES.

FIBRA

Una abundante ingesta de fibra se ha asociado a una baja incidencia de CCR⁴⁰ La fibra disminuye el pH intraluminal, lo que origina ácidos grasos de cadena corta a través de la fermentación bacteriana e induce la excreción de ácidos biliares⁴¹.

Los estudios sobre la ingesta de fibra y el CRC indican asociaciones inversas. El estudio dirigido por Vulcan et al en un estudio de cohortes en 27931 individuos de entre 45-74 años. Datos dietéticos fueron recogidos por un método de historia de dieta modificado. La ingesta de fibra fue asociada inversamente con el riesgo de CRC ($p = 0.026$).⁴²

FRUTAS Y VERDURAS

Este efecto se debe al ácido fólico, principal donador de grupos metilo durante la síntesis de purinas y pirimidinas, y a la reparación del DNA^{43 44}

Así mismo el uso prolongado de suplementos vitamínicos disminuye el riesgo de CCR hasta en un 75%⁴⁵. También ha podido objetivarse una relación inversa entre la ingesta de luteína y el CCR, apreciándose el máximo efecto en tumores de colon derecho y en menores de 67 años⁴⁶.

AAS Y AINES

Los analgésicos no esteroideos (AINE) pueden actuar inhibiendo la enzima COX-1 y 2. La prostaglandina E2, refuerza la señal de la vía Wnt, cuyos componentes se unen a su receptor en la membrana celular, inhibiendo la acción de la vía intracelular APC/Axina/GSK3b y liberando la B catenina (la cual, por lo regular, es atrapada por la APC/Axina/GSK3b marcándola para ser destruida por vía proteosómica) que está libre para entrar al núcleo celular y activar factores de transcripción.⁴⁷

De igual manera existen diversos estudios en la literatura científica que avalan y llegan a la conclusión que dosis bajas de aspirina son capaces de reducir la recidiva del cáncer colorrectal, fe de ello es el estudio asiático realizado por Ishikawa H, en un ensayo clínico randomizado en la población asiática.⁴⁸

ACTIVIDAD FÍSICA

Hay estudios científicos que evidencian claramente que la actividad física no está asociada con cánceres rectales, como la última revisión sistemática realizada por el doctor Wollin KY⁴⁹.

CONSUMO DE CAFÉ

El papel que juega el café con el CCR, es amplio y controvertido. Un meta-análisis de estudios de casos y controles sobre el consumo de café y el riesgo de cáncer colorrectal. Veinticuatro estudios publicados antes de mayo de 2010 fueron identificados, inclu-

yendo un total de 14.846 casos de CCR. Los resultados de este meta-análisis de estudios caso control sugieren un moderado efecto favorable del consumo de café sobre el riesgo de cáncer colorrectal.⁵⁰

DIAGNÓSTICO

CLÍNICA

La sintomatología del CCR es variable e inespecífica, siendo su edad habitual de presentación entre los 60-80 años. Cuando hablamos de formas hereditarias la edad de aparición se sitúa en torno a los 50.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen cambio en el ritmo de las deposiciones, rectorragia y dolor. En los tumores rectales puede aparecer tenesmo y disminución del diámetro de las heces. La hematuria y poliaquiuria suceden cuando el tumor invade estructuras vecinas. El íleo obstructivo y la perforación intestinal suelen producirse cuando la lesión es de larga evolución y está situada a nivel rectosigmoideo^{51,52}.

MARCADORES TUMORALES

CEA

El CEA es una glicoproteína intracelular que está presente en el colon fetal así como en los adenocarcinomas de colon, pero no en el colon de los adultos sanos. Puede encontrarse elevado en otras neoplasias como las gástricas, pulmonares, pancreáticas, mamarias tiroideas etc... Así como en otras patologías no malignas como en las colitis ulcerosas, cirrosis, pancreatitis así como en individuos fumadores.

ASCO ha establecido la determinación del CEA en enfermedad avanzada como marcador de elección en el seguimiento de la terapia sistémica, debiendo determinarse su valor al inicio del tratamiento y cada tres meses durante el mismo.

Con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 70% se ha evidenciado una relación entre la elevación del CEA postoperatorio y la recidiva tumoral.⁵³ La elevación del CEA en al menos un 30%, orienta hacia una posible enfermedad metastásica.

CA 19-9

El Ca 19-9 tiene valor pronóstico en el CCR. Esta afirmación se ha comprobado al relacionar los valores del CEA y del CA 19-9 con el tiempo transcurrido desde la progresión de la enfermedad y con la supervivencia global. En pacientes con metástasis hepáticas, la evolución de los niveles de ambos marcadores se ha correlacionado con la respuesta radiológica tras el tratamiento quimioterápico preoperatorio, con una sensibilidad del 90%⁵⁴. Tanto la ASCO como la NACB no recomiendan su determinación rutinaria en el cribaje poblacional, en el diagnóstico precoz, la estadificación o la monitorización del tratamiento, por no existir evidencia suficiente.

COLONOSCOPIA

Debido a la incidencia de segundas neoplasias, que se sitúa en torno al 3-5%, todos los pacientes deben someterse a una colonoscopia completa previa a cualquier decisión terapéutica, si una obstrucción excluye esta exploración, ésta debería efectuarse posteriormente.

Teniendo en cuenta los datos de historia clínica, exploración física, tacto rectal sigmoidoscopia y colonoscopia podrán determinarse los pacientes candidatos a un tratamiento radioquimioterápico prequirúrgico.

La colonoscopia es la prueba más exacta y versátil diagnóstica para CRC, ya que esto puede localizar lesiones y efectuar biopsias en todas las partes del intestino grueso, descubrir neoplasias sincrónicas, y quitar pólipos⁵⁵.

En ausencia de síntomas obstructivos, y cuando la colonoscopia sea incompleta independientemente de la causa, puede emplearse la video cápsula endoscópica que está aprobada para el screening del cáncer colorrectal, aunque su uso en pacientes con síntomas sugestivos de cáncer colorrectal, como anemia, sangrado rectal, pérdida de peso etc... , es controvertida.

EXPLORACIONES DE IMAGEN

TAC

El estadiaje prequirúrgico para evaluar la presencia de enfermedad metastásica, suele efectuarse mediante TAC de tórax, resonancia magnética hepática, PET y los marcadores tumorales referidos. El TAC es útil para diagnosticar la presencia de metástasis a distancia, así como para identificar la presencia de complicaciones relacionadas con el tumor como por ejemplo perforaciones fístulas etc., aunque proporciona una información limitada en cuanto al estadiaje TNM^{56,57}.

El TAC determina el estadiaje T con una precisión del 79 al 94%, pero esta precisión cae al 52-74% con lesiones poco avanzadas⁵⁸.

La sensibilidad del TAC para detectar afectación ganglionar perirrectal depende del tamaño del nódulo, en un estudio para un tamaño máximo de 6 mm en la longitud del eje menor, la sensibilidad del TAC en el diagnóstico de ganglios linfáticos perirrectales fue del 49%, y la especificidad del 92%⁵⁹. La sensibilidad fue del 78% para los ganglios linfáticos pélvicos.

Mientras que la sensibilidad para afectación nodal perirrectal es menor para el TAC que para la ECO transrectal o la RM, la sensibilidad del TAC para la detección de ganglios linfáticos es mayor para tumores rectales que para los tumores del colon.

El hallazgo de metástasis hepáticas no altera necesariamente el abordaje quirúrgico del tumor primario, aunque el tiempo de abordaje óptimo es debatido para pacientes que presentan metástasis sincrónicas, la resección de las lesiones hepáticas puede ser curativa, con ratios de supervivencia a los 5 años del 40%.

ECOGRAFIA ENDORECTAL

Algunos estudios han comparado la seguridad de la Ecografía transrectal comparándola con el TAC y con la RM, sugiriendo la superioridad de la ECO en el estadiaje T del cáncer de recto. La seguridad de la ECO oscila entre un 80-95%, comparada con 75-85% de la RM, con 65-75% del TAC y con el 62% del tacto rectal.

En una revisión sistemática, la seguridad de la ECO fue la mayor (95%) en distinguir si el tumor estaba confinado a la pared rectal o infiltraba a través de ella T1-T2 o T3 o mayor.⁶⁰ Esta es una importante distinción, puesto que los pacientes T3-4 son candidatos a tratamiento radio-quimioterápico neoadyuvante mejor que a abordaje quirúrgico de inicio.

En estudios comparativos la contribución de la ECO transrectal con aguja fina para biopsia ganglionar es controvertido⁶¹.

RESONANCIA MAGNÉTICA

El uso de bobinas especiales y el desarrollo de las imágenes potenciadas en T2, han desarrollado la RM de alta resolución, la cual diferencia tejidos malignos desde la muscularis propia y define la infiltración tumoral de la fascia mesorrectal. Esta imagen puede ser obtenida empleando bobinas endorrectales. Habitualmente se emplean RM de 3 Teslas.

En general la RM tiene mayor sensibilidad que la ECO transrectal en el estudio de la afectación nodal perirrectal, ya que puede identificar ganglios afectados en base a otras características además de por su tamaño. La mayor parte de los centros confían en el tamaño para determinar si un ganglio es benigno o maligno.^{62, 63, 64}

Sin embargo hay una considerable coincidencia entre el tamaño de un ganglio normal reactivo y otro que contiene tumor. La habilidad para detectar señal intanodal y/o irregularidad del borde mejora la sensibilidad de la RM en la detección de ganglios linfáticos afectados.

La seguridad de la RM preoperatoria en el estadiaje del cáncer de recto, tanto en el grado de afectación de la pared, como en la afectación ganglionar y en el estado del margen de resección circunferencial, puede ser ilustrada por los resultados de un meta análisis de 21 estudios que han usado análisis histopatológicos⁶⁵:

Para el estadiaje T: T3/4 versus T1/2 la sensibilidad fue del 87%, y la especificidad del 75%.

Para la afectación ganglionar la sensibilidad fue del 77%, y la especificidad del 71%.

Para el estado del margen de resección circunferencial, la sensibilidad fue del 77%, y la especificidad del 94%.

Algunos estudios han demostrado que en tumores T3 con >5mm de invasión extramural tienen una supervivencia cáncer específica del 54%, comparada con el 85% que tienen cuando la profundidad es de 5mm o menos.⁶⁶ Por consiguiente al incrementarse la infiltración del tumor en la grasa perirrectal, se incrementa la afectación ganglionar. Los tumores T3 con infiltración de >5mm de profundidad se consideran tumores de alto riesgo⁶⁷.

La utilidad de la RM prequirúrgica en la identificación de pacientes con infiltración >5 mm se comprobó en el ensayo clínico Mercury⁶⁸ buen pronóstico incluía predecir seguridad en el margen de resección circunferencial, e infiltración inferior a 5 mm en la muscularis propia, sin tener en cuenta el estado ganglionar. De 374 pacientes, 122 tenían buen pronóstico en estadio III o inferior de la enfermedad, la supervivencia libre de progresión a los 5 años fue del 85% y el ratio de recidiva local del 3%; 57 pacientes de este grupo eran T2 N0 y sólo el 22% tenían ganglios positivos. La Anatomía patológica objetivó 4 pacientes con margen de resección circunferencial positivo, los cuales tenían ganglios positivos en la RM prequirúrgica y que deberían haber sido sometidos a tratamiento neo adyuvante.

ESTADIAJE DEL CÁNCER COLORECTAL

En pacientes con CR, la estadificación es fundamental no sólo para estimar el pronóstico sino en definir las distintas alternativas terapéuticas. Debe decidirse si el paciente se someterá a quimiorradioterapia preoperatoria, decidir la técnica quirúrgica (resección anterior con o sin preservación del aparato esfinteriano, resección local transanal) y discutir en forma detallada las eventuales secuelas junto a la función evacuatoria y sexual.

Para todas estas decisiones es imprescindible el realizar un óptimo estudio y estadificación preoperatoria. Esta estadificación sufrirá cambios en los pacientes sometidos a quimiorradioterapia preoperatoria ya que, como producto de su efectividad, se obtendrá una marcada reducción de la masa tumoral (parietal y ganglionar) en más del 70% de los pacientes e incluso una respuesta tumoral completa en alrededor de un 10 a 20% de ellos⁶⁹.

- El American Joint Cancer Committee establece la clasificación TNM y los distintos estadios para el cáncer colorrectal⁷⁰ (Tabla 1). La estadificación puede ser dividida en 2, la estadificación a distancia (M) y el avance locorregional (T y N). La primera comprende hígado y pulmón como los sitios más frecuentes de localización, además de otras localizaciones secundarias.
- La estadificación locorregional, incluye el avance del tumor en la pared, el estado de los ganglios peri-rectales, además de evaluar el margen circunferencial. En pacientes sometidos a quimiorradioterapia se observa una marcada disminución del número de ganglios en la pieza quirúrgica, lo que sumado a la reducción y/o regresión tumoral total, derivan en una subestadificación que debe ser analizada en forma independiente.
- De este modo se utiliza el prefijo “y” en la estadificación de la infiltración del tumor en la pared y compromiso ganglionar. Si a esto se agrega que hay un grupo de pacientes que después de quimiorradioterapia no son operados, se concluye que en el cáncer de recto se puede hablar de varias estadificaciones:
 - Clasificación clínica **cTNM**.
 - Clasificación Post-Quirúrgica o patológica es decir tras el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica **pTNM**.
 - Clasificación tras quimiorradioterápica neo adyuvante: se emplea el prefijo “y” **yTNM**.
 - Clasificación **ypTNM tras tratamiento Neoadyuvante y cirugía**.
 - Clasificación **tras recidiva después de un intervalo libre de enfermedad: se emplea el prefijo “r” rTNM**.

El sistema TNM de la American Joint Cancer Committee es el sistema preferido para estadiar el cáncer colorrectal. El uso de otras clasificaciones como la de Astler-Coller modificada o la de Dukes están desaconsejadas⁷⁰.

TABLA 2 CLASIFICACIÓN TNM EN CÁNCER COLORRECTAL (AJCC/UICC)

T	Tumor primario
Tx	No es posible valorar el tumor primario
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> ; incluye células confinadas dentro de la membrana basal de las glándulas (intraepitelial) o de la lámina propia (intramucosa) sin extensión a la submucosa a través de la "muscularis mucosae".
T1	Tumor invade la submucosa
T2	Tumor invade la muscular propia
T3	Tumor atraviesa la muscular propia e invade la estructuras perirrecta-
T4	Tumor infiltra en el peritoneo visceral o invade por contigüidad otros
N	Ganglios linfáticos regionales
Nx	No es posible valorar la afectación linfoganglionar
N0	No hay metástasis linfoganglionares
N1	Metástasis linfoganglionares: a. 1 b. 2-3
N2	Metástasis linfoganglionares: a. 4-6 b. >7 c. Microsatélites en subserosa o tejido perirrectal
M	Metástasis a distancia
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia
MX	No se puede evaluar la existencia de metástasis

El estadiaje del cáncer colorrectal se efectúa mediante el sistema TNM de la AJCC/UICC que es la clasificación más empleada, y que tiene su equivalencia en la de Dukes, la cual se emplea menos.

El Estadio 0 incluye Tis sin afectación ganglionar ni a distancia.

El Estadio I equivale al A y al B1 de la clasificación de Dukes y se refiere a tumores T1 y T2 N0M0.

Estadio II: T3-T4 N0M0, B2 de Dukes.

Estadio III: T1-T2-T3-T4 N1oN2, C1, C2 de Dukes.

Estadio IV: Cualquier T, cualquier N, M1, D de Dukes.

TABLA 3. ESTADIFICACIÓN DE CÁNCER COLORRECTAL (LOS DOS PRINCIPALES SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN SON EL TNM DE LA AJCC/UICC Y LA CLASIFICACIÓN DUKES).

Estadio de la AJCC/ UICC	T	N	M	Clasificación de Dukes
0	Tis	N0	M0	
I	T1			A
	T2			B1
II	T3			B2
	T4			
III	T1, T2	N1 o N2	C1	
	T3, T4		C2	
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	D

TRATAMIENTO

La cirugía del cáncer de recto ha tenido un importante desarrollo en las últimas décadas.

Inicialmente, el cáncer colorrectal era tratado únicamente con cirugía, teniendo unas tasas de recidiva local del 25-40%⁷¹. La escisión mesorrectal, introducida por Bill Heald et al en el abordaje quirúrgico, redujeron las tasas de recidiva local hasta situarlas por debajo del 10%⁷².

En 1977 se iniciaron los primeros ensayos aleatorizados en los que se demostró un incremento en el intervalo libre de progresión en el grupo de pacientes en los que se había administrado adyuvancia tras la cirugía, frente al grupo de cirugía exclusiva⁷³.

En el año 1990 el Instituto Nacional de la Salud de EEUU instituyó la quimioradioterapia como estándar terapéutico en pacientes con cáncer colorrectal en estadios II y III^{74,72}.

Saueer et al en 2004 en un ensayo multicéntrico aleatorizado demostró una mejoría significativa en el intervalo libre de enfermedad con el tratamiento neo adyuvante quimioradioterápico frente a cirugía sola (p: 0.006) con menor toxicidad asociada que el tratamiento adyuvante tras cirugía (p: 0.001)⁷².

En 2005 se instauró el tratamiento neo adyuvante quimioradioterápico con cirugía radical y escisión total de mesorrecto, como tratamiento de elección en el cáncer de recto localmente avanzado, tal y como lo conocemos hoy⁷⁵.

El tratamiento actual del cáncer de recto se basa en la composición de un grupo multidisciplinar. Este equipo debe estar formado básicamente por radiólogos, oncólogos radioterápicos, oncólogos médicos, patólogos, digestólogos y cirujanos colorrectales con una dedicación especial al cáncer de recto.

Es crucial realizar la estadificación preoperatoria más ajustada, basada en una buena anamnesis y exploración física, analítica completa con funciones hepática y renal, CEA, Ca 19.9, colonoscopia completa con biopsia multifocal de la lesión rectal, ecografía endorrectal o RM pélvica y TAC⁷⁶.

La resección quirúrgica es la piedra angular del tratamiento curativo para el adenocarcinoma rectal. Los carcinomas escamosos primarios rectales, son muy raros, pueden ser difíciles de distinguirse de los cánceres anales y en estos casos, son tratados según el mismo abordaje que el cáncer anal, con quimioradioterapia en lugar de cirugía.

CIRUGÍA DE RECTO

Los adenocarcinomas superficialmente invasivos de recto, pueden ser manejados con eficacia con procedimientos limitados quirúrgicos, como la **escisión local**. Sin embargo, la mayoría de pacientes con tumores más profundamente invasivos requieren

cirugía más extensa, como resección anterior baja o amputación abdominoperineal. Otros tumores avanzados que están adheridos o fijos a estructuras como el sacro, flancos pélvicos, próstata o la vejiga, tienen un abordaje quirúrgico y oncológico que varía enormemente dependiendo del estadio y la localización de la lesión⁷⁷.

Los tumores localizados en el recto superior y medio, por lo general pueden ser manejados con resección anterior baja (RAB), anastomosis coloanal, y la preservación del esfínter anal. Aunque la función anorrectal pueda ser imperfecta, el riesgo de disfunción postoperatoria sexual y urinaria puede ser disminuido con la preservación de los nervios pélvicos autónomos. Esto es posible en la mayoría de los casos, en particular con el empleo de escisión total de mesorrecto⁷⁸.

El abordaje de los adenocarcinomas del tercio inferior del recto (tumores a 5 cm o menos del margen anal) plantea desafíos en términos de control local y preservación del esfínter anal. La amputación abdominoperineal (AAP) ha sido considerada durante mucho tiempo, el abordaje estándar para tumores inferiores con un borde distal hasta 6 cm del margen anal. Sin embargo, a pesar del excelente control local y supervivencia, la AAP implica una colostomía permanente y una alta incidencia de disfunción sexual y urinaria.

La **Cirugía conservadora de esfínteres** para los adenocarcinomas del tercio inferior del recto se ha desarrollado a lo largo de dos vertientes:

- Para pacientes con pequeños adenocarcinomas limitados a la pared rectal (T1 o T2):
 - Técnicas de escisión local ratios de control local y supervivencia comparables a la AAP, conservando la función del esfínter.
- Para pacientes con tumores invasivos:
 - La radioterapia preoperatoria (neoadyuvante) ± quimioterapia, ha sido utilizada para disminuir el estadiaje del tumor primario y convertir una AAP, en una cirugía conservadora de esfínteres.

En las neoplasias rectales de tercio superior debe efectuarse una escisión total de mesorrecto. Con dicha intervención, las recidivas locorregionales de las neoplasias de recto han bajado del 30% al 5-8% y la supervivencia a los cinco años se sitúa en el 45-50%. La afectación del margen circunferencial o distal es un factor independiente muy importante como causa de recidiva locorregional y supervivencia.⁷⁹

Las anastomosis quirúrgicas deben efectuarse con el mejor grado de tensión posible, lo que en la mayoría de los casos obliga a la liberación y al descenso del ángulo esplénico. En las anastomosis coloanales se contempla la realización de un reservorio de colon⁸⁰.

La probabilidad de curación del cáncer de recto mediante cirugía local está en función de la posible invasión ganglionar.

Se ha descrito que ésta puede suceder en el 0-12% de los T1, en el 12-28% de los T2 y en el 36-79% de los T3.⁸¹

En la exéresis endoanal son difíciles de controlar los límites de resección y realizar una exéresis parietal completa, además de encontrarse limitada por la altura de la lesión respecto al margen anal.

La microcirugía endoscópica transanal (MET) permite obtener mejores resultados ante estos problemas⁸²; es un procedimiento endoscópico que permite mantener el aparato esfinteriano y, posibilita el acceso a tumoraciones situadas hasta a 20 cm del margen anal gracias a su sistema de visión a través de un rectoscopio y el neumorrecto⁸³.

- En pacientes con cáncer de recto T1 de bajo riesgo se recomienda la MET como tratamiento quirúrgico de elección.^{84, 85}

La observación de los estadios T1 y NX después de la cirugía local, es la recomendación de la Guía de Práctica Clínica en Oncología de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

- Si la anatomía patológica confirma un estadio pT1 de alto riesgo o superior, debe operarse al paciente mediante cirugía radical en un tiempo inferior a cuatro semanas.⁸⁶
- Si el margen está afectado con características de tumor pT1 de bajo grado, la recomendación es volver a practicar la exéresis local mediante MET. La recidiva del adenocarcinoma después del seguimiento obliga a practicar la cirugía radical.

El tratamiento de los cánceres de recto T2 y NX mediante cirugía local representa una gran controversia a causa de la alta asociación de metástasis ganglionares, que llega hasta el 28%. En casos de T2 NX tras cirugía local, la NCCN sugiere, con un grado de evidencia científica 2B, la posibilidad de aplicar quimiorradioterapia. No obstante, tenemos que considerar que este tratamiento conjunto debe efectuarse en ensayos clínicos orientados a demostrar su eficacia respecto a la ETM, en términos de recidiva local y supervivencia.⁸⁷

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE RADIOQUIMIOTERÁPICO EN EL CÁNCER DE RECTO

Dados los buenos resultados obtenidos por la combinación de radioterapia y quimioterapia postquirúrgica, se planteó su utilización como esquema preoperatorio o neo adyuvante.

Los primeros estudios se centraron en averiguar si la Radioterapia prequirúrgica mejoraba los resultados de la cirugía sola en el cáncer de recto. Pese a la gran variedad de dosis y esquemas empleados, los datos del ensayo clínico en fase III dirigido en Alemania por el equipo del Dr. Hofheinz RD⁸⁸ en el que se establecieron dos brazos, en uno de ellos se administraba tratamiento radioterápico neo adyuvante seguido de cirugía con escisión total de mesorrecto, y en el otro cirugía sola, también con escisión total de mesorrecto.

Los resultados obtenidos mostraban que la radioterapia mejoraba los resultados de la cirugía sola, se mejoraban las tasas de recidiva local a los dos años, que pasaban de 8,2% a 2,4%, no objetivándose mejoría en la supervivencia global.

ADICIÓN DE QUIMIOTERPIA AL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO.

Posteriormente se añadió quimioterapia al tratamiento radioterápico. Todos los ensayos efectuados han sido dirigidos a responder a dos preguntas:

1.- ¿Añadir quimioterapia a la radioterapia prequirúrgica, mejora los resultados?

2.- ¿Es mejor administrar el tratamiento Radioquimioterápico antes o después de la cirugía?

Se efectuaron varios ensayos para responder a estas preguntas, el EORTC 22921⁸⁹ con 1011 pacientes y cuatro brazos:

Radioterapia seguida de cirugía.

Radioquimioterapia seguida de cirugía.

Radioterapia seguida de cirugía y posterior quimioterapia adyuvante.

Radioquimioterapia seguida de cirugía y posterior quimioterapia adyuvante.

La mejor tasa de respuestas completas patológicas se observó en el grupo de pacientes a los que se les administraba radioterapia junto con quimioterapia. (13,7% vs 5,3%)

No se objetivaron diferencias significativas en cuanto a la tasa de conservación de esfínteres, ni en cuanto a supervivencia global.

El estudio FFCD 9203⁹⁰ con 762 pacientes aleatorizados a recibir:

1.- Radioterapia seguida de cirugía y posterior quimioterapia adyuvante.

2.- Radioquimioterapia seguida de cirugía y posterior quimioterapia adyuvante.

El grupo que recibió tratamiento neo adyuvante con radioquimioterapia logró una mejor proporción de remisiones completas (11,4% vs 3,6%) Una menor tasa de reci-

divas locales (8% vs 16,5%) y no se encontraron diferencias en cuanto a la tasa de cirugías conservadoras de esfínteres. (52 vs 54%) ni en la supervivencia global (67 vs 68%).

Esos resultados sugieren que la Radioquimioterapia neo adyuvante

- 1.- Aumenta la probabilidad de lograr una respuesta completa patológica.
- 2.- Mejora el control local de la enfermedad.
- 3.- No está claro que mejore la supervivencia global.

Con respecto a la segunda pregunta Radioquimioterapia antes o después de la cirugía, destacan dos estudios que hayan estudiado esta opción El NSAPB-R04⁹¹ con un total de 267 pacientes y un seguimiento de 46 meses

- 1.- Radioquimioterapia seguida de cirugía.
- 2.- Cirugía seguida de Radioquimioterapia.

Se objetivaron mejores tasas de conservación de esfínteres en los pacientes del primer grupo, no observándose mejoría en la supervivencia libre de progresión ni en la supervivencia global.

Similares resultados se obtienen en el estudio alemán ensayo clínico en fase III dirigido en Alemania por el equipo del Dr. Hofheinz RD⁹².

Todos estos ensayos ponen de manifiesto que el tratamiento neo adyuvante: Consigue una importante tasa de respuestas locales, alcanzando cifras de 10-20% de respuestas completas patológicas.

Se asocia a un incremento de la supervivencia libre de progresión.

Reduce el índice de recidivas locales.

Se asocia a una menor toxicidad comparada con el tratamiento adyuvante combinado.

Permite realizar una cirugía conservadora de esfínteres en una mayor proporción de pacientes.

El tratamiento neo adyuvante es una estrategia cada vez más empleada en el tratamiento del Adenocarcinoma de recto. La única indicación definitiva para este tratamiento, apoyada por los resultados de ensayos aleatorios, es la presencia de tumores T3-T4. Otras indicaciones son la presencia de afectación ganglionar N+ en pacientes diagnosticados con RM o con ECO endorrectal con tumores T1-T2; un tumor situado a nivel distal para el que sería necesaria una AAP, y un tumor que parece invadir la fascia mesorrectal en la imagen preoperatoria, ya que se disminuye la probabilidad de conseguir un margen de resección circunferencial libre cuando se efectúa el procedimiento quirúrgico por adelantado⁹³.

- Tumores T3/4 : La única indicación definitiva para este tratamiento, apoyada por los resultados de ensayos aleatorios, es la presencia de tumores T3-T4. Los datos de los ensayos aleatorizados sugieren que el tratamiento neo adyuvante se asocia a unos datos de toxicidad tardía más favorables y a unos menores índices de recidiva local que en la quimioradioterapia adyuvante.
- Tumores cT3N0: El óptimo manejo de los Tumores cT3N0 no está claro. Algunos de estos pacientes tienen un pronóstico tan suficientemente favorable que algunos de ellos no necesitarían tratamiento adyuvante después del tratamiento quirúrgico con escisión total de mesorrecto. Considerando las limitaciones de las exploraciones de imagen, los pacientes cT3N0 diagnosticados por RM o ECO transrectal deberían ser considerados apropiados candidatos a la terapia neo adyuvante⁹⁴.

Algunos estudios, han mostrado que tumores T3 con > 5 mm de invasión extramural tienen un mayor ratio de afectación ganglionar⁹⁵ y una menor supervivencia cáncer específica (54 contra el 85%) comparado con tumores con una profundidad de penetración de 5 mm o menos⁹⁶.

INDICACIONES RELATIVAS DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Las indicaciones relativas para la quimiorradioterapia neo adyuvante incluyen⁹⁷:

- La presencia de ganglios linfáticos positivos en pacientes con RM o ECO T1/2 adenocarcinoma rectal.
 - La estadificación ganglionar positiva puede ser difícil. La mayor parte de los ganglios afectados tienen un tamaño menor de 1 cm, además no todos los ganglios identificados en RM o ECO son metastásicos. La RM puede ayudar a identificarlos, si se objetiva irregularidad de la señal intranodal y/o irregularidad de los bordes ganglionares.
- Tumor distal rectal para el cual podría ser necesario una AAP.
 - El objetivo principal de la terapia preoperatoria, es convertir el procedimiento quirúrgico desde una AAP a un abordaje quirúrgico que conserve el esfínter, como RAB con anastomosis coloanal⁹⁸. La preservación del esfínter está en relación con la experiencia del equipo quirúrgico, factor éste difícil de cuantificar.
- Afectación de la fascia mesorrectal en la imagen preoperatoria, debido a la disminución de la probabilidad de alcanzar un margen de resección circunferencial libre de tumor.

Aunque no hay demasiados datos que avalen este procedimiento, estos pacientes son candidatos a quimio-radioterapia neo adyuvante, en un intento de infraestadiar el tumor y permitir un margen de resección circunferencial negativo.

Uno de los más importantes beneficios del tratamiento neo adyuvante comparado con la quimio-radioterapia posquirúrgica en el estudio alemán de cáncer de recto, fue una reducción en el ratio de recidivas locales⁹⁹.

En la actualidad, todavía no está establecido el mejor régimen de tratamiento neo adyuvante para el cáncer de recto. Para la mayor parte de los pacientes se sugiere el empleo de tratamiento radioterápico con fraccionamiento convencional asociado al uso

de fluoropirimidinas, mejor que el ciclo corto de radioterapia exclusiva del ensayo sueco.¹⁰⁰ La mayor parte de los pacientes reciben el fraccionamiento convencional asociado a fluoropirimidinas.

Las ventajas del tratamiento neo adyuvante comparado con la adyuvancia postquirúrgica incluyen mejor control local, mayor probabilidad de poder emplear cirugía conservadora de esfínteres, menor riesgo de estenosis anastomótica.

RADIOTERAPIA NEOADYUVANTE

En el tratamiento radioterápico de los tumores abdominopélvicos, debe prestarse especial atención a la técnica radioterápica. Generalmente es inadecuado tratar los tumores de recto con campos anteroposterior y posteroanterior. Con esta disposición, las estructuras anteriores reciben dosis elevadas. Esta técnica produce un incremento en la toxicidad sin mejores resultados en el control local. En los Estados Unidos de América, se suele emplear la técnica en box, de cuatro campos de radiación, con radioterapia conformada tridimensional (3D), a veces se emplea una técnica con tres campos, lateral derecho, lateral izquierdo y posteroanterior. El empleo de campos laterales permite disminuir la dosis en vejiga y en intestino delgado.

Los pacientes son tratados en posición de decúbito prono. La dosis y el fraccionamiento habitualmente empleados suelen ser 45 Gy en 25 fracciones de 1,8 Gy, 5 días por semana, y posteriormente una sobreimpresión de 5,4 Gy. Las dosis de 45 Gy se administran a un volumen de tratamiento cuyo límite superior es 1,5 cm por encima del promontorio sacro, el límite inferior 4 ó 5 cm por debajo del límite inferior del tumor. Lateralmente entre 1 y 1,5 cm por fuera del relieve óseo de la pelvis menor. Para tratar el espacio presacro con un margen adecuado y una dosis completa, los campos laterales son diseñados de forma que el límite posterior comprende el sacro con 1 cm de margen posterior.

Anteriormente los campos son diseñados para incluir el tumor primario con margen de seguridad, 2-3 cm en dirección cráneo-caudal a la enfermedad macroscópica.

Se define GTV (volumen tumoral macroscópico)¹⁰¹ como el volumen que incluye el tumor rectal primario. Así mismo deberá incluirse en el mismo cualquier estructura linfática ganglionar pélvica o lesión de partes blandas perirrectales que se encuentren incrementadas de tamaño, generalmente por encima de 10 mm.

Además de la adecuada cobertura de la lesión primaria, las localizaciones de enfermedad subclínica incluidas en el CTV (Volumen Blanco Clínico) comprenderán las áreas de enfermedad subclínica, el tejido mesorrectal, la anastomosis en caso de tratamiento postoperatorio, la pared pélvica, el espacio presacro hasta el promontorio y las cadenas de drenaje linfático del recto: perirrectales incluidas en el mesorrecto, obturadoras, presaras e ilíacas internas. Si el tumor se extiende hasta el ano, afecto al esfínter o infiltra estructuras pélvicas como vagina útero o próstata, se deben incluir también las cadenas ilíacas externas¹⁰².

El PTV (Volumen Blanco Planificado) tal y como se describe en ICRU-62¹⁰³ constituye un concepto geométrico y se define como el volumen que debemos generar a partir del CTV, para asegurar que la dosis prescrita se administre realmente a ese volumen. La necesidad de este volumen se debe a una serie de variaciones geométricas motivadas por dos causas, los dos grandes errores: El primero hace referencia a los movimientos fisiológicos y a las variaciones de localización, tamaño y forma de los órganos y tejidos incluidos o adyacentes al CTV. El segundo hace referencia a la falta de exactitud en la reproductibilidad del tratamiento radioterápico¹⁰⁴.

IMRT: La intensidad modulada es una técnica que fragmenta el haz de radiación mientras el tratamiento es administrado. La IMRT optimiza la dosis de radiación en el volumen blanco, minimizando la dosis en los órganos críticos. Los primeros datos sobre series retrospectivas y ensayos fase II sugieren buena tolerancia al tratamiento, bajos ratios de toxicidad intestinal y altos ratios de respuestas completas patológicas tras IMRT prequirúrgica con fluoropirimidinas^{105,106,107,108}.

No existen ensayos aleatorizados que comparen la IMRT con la Radioterapia conformada 3D, por lo que no puede ser recomendada como técnica de rutina. Sería posible su recomendación en aquellas situaciones que requieran extrema conformación del vo-

lumen blanco como en re irradiaciones o en presencia de comorbilidades como en el caso de enfermedad inflamatoria intestinal.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomienda para pacientes T3-T4 5-FU en infusión continua o capecitabina diaria como una alternativa apropiada. Ambos procedimientos son aceptables y preferidos al 5-FU en bolus + Leucovorín concomitante con radioterapia. La adición de Oxaliplatino asociado a fluoropirimidinas no debe ser considerada una terapia estándar.

Aunque las técnicas y las dosis de radiación son similares en los estudios publicados empleando radio-quimioterapia, hay gran variabilidad en la administración del tratamiento quimioterápico. Algunos estudios, como el estudio alemán emplean el 5-FU en bolus solo, mientras que otros utilizan bolus de 5-FU modulado con Leucovorin durante 5 días consecutivos durante la primera y última semana de radioterapia^{99,109,110}.

Algunos datos retrospectivos sugieren que el 5-FU en infusión continua en lugar de bolus durante la radioterapia incrementa la probabilidad de respuestas completas patológicas en pacientes con cáncer rectal localmente avanzado. Por consiguiente, la preferencia más habitual para infusión de 5-FU concomitante con radioterapia para muchas instituciones está basada principalmente en las conclusiones de un estudio intergrupos que demostró superioridad de 5-FU en infusión continua comparada con bolus de 5-FU durante radioterapia en pacientes con cáncer de recto resecado¹¹¹.

Fluoropirimidinas orales versus 5-FU en infusión continua.

La pregunta de si las fluoropirimidinas orales pueden reemplazar a la infusión de 5-FU durante la radioterapia es una cuestión no resuelta.

UFT: De acuerdo con los resultados iniciales vistos en ensayos no randomizados en los que 94 pacientes con cáncer de recto avanzado pero potencialmente resecable tras radioterapia preoperatoria (45 Gy en 5 semanas) con UFT (Tegafur) más Uracyl 5 días por semana durante la radioterapia. La toxicidad más frecuente grado 3 fue diarrea (14%). El

ratio de respuestas completas patológicas fue sólo del 9%, pero un adicional 23% tenían solamente enfermedad residual microscópica a la cirugía¹¹².

Capecitabina. Los resultados iniciales han sido favorables, al contrario que con UFT. Los resultados preliminares son favorables tras dos ensayos randomizados que comparan capecitabina a 5-FU infusional^{113,114,115,116}.

- El ensayo clínico en fase III dirigido en Alemania por el equipo del Dr. Hofheinz RD¹¹⁷, en el que compara dos esquemas de tratamiento neoadyuvante en 401 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado:
 - Grupo A: Quimioradioterapia (50,4 Gy) con capecitabina concomitante a dosis de 825 mg / m² / 12 horas, los días 1 a 38 versus
 - Grupo B: 5-FU en infusión continua 1.000 mg / m², los días 1 a 5 y 29 a 33.

Los pacientes que recibieron capecitabina tenían significativamente más sintomatología palmo-plantar, fatiga y proctitis pero menos neutropenia.

Con una media de seguimiento de 52 meses, los ratios de recidiva local fueron similares (6% en grupo A versus 7% en grupo B); pero el ratio de metástasis a distancia fue menor con capecitabina (19% versus 28%).

Los pacientes tratados con Capecitabina tuvieron una supervivencia a los 5 años del 75% versus el 67% del grupo tratados con 5-FU. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (p=0,0004).

- Ensayo clínico randomizado a 4 ramas NSABP. R-04 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04.)¹¹⁸ que evaluó la eficacia de cuatro diferentes regímenes de quimioterapia concurrentes con radioterapia prequirúrgica (45 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas) seguido de un boost, en 1608 pacientes bajo quimioradioterapia prequirúrgica pa-

ra estadios 2-3 de cáncer de recto. La quimioterapia concurrente consistió en:

- 5-FU en infusión continua (225 mg/ m² diarios, 5 días por semana) con o sin oxaliplatino (50 mg/ m² semanalmente)
- Capecitabina (825 mg/m² / 12 horas durante 5 días por semana) con o sin oxaliplatino (50 mg/m² semanalmente).

Comparado con el 5-FU en infusión continua, los pacientes que recibían capecitabina tenían datos comparables de infraestadiaje quirúrgico y preservación del esfínter, similares ratios de respuesta completa patológica (21 versus 18% para capecitabina y 5-FU) y similares ratios de control local.

El endpoint primario “incidencia de recidiva locorregional en 3 años” fue de 12% versus 11%.

Se obtuvieron supervivencias globales a cinco años semejantes (81% versus 80%).

Estos datos sugieren la equivalencia de la capecitabina oral comparada con el 5-FU intravenoso concomitante para el tratamiento neo adyuvante, aunque con diferente perfil de toxicidad.

Un motivo de preocupación es que el metabolismo de la Capecitabina es variable, y la exposición sistémica del fármaco se correlaciona pobremente con eficacia y toxicidad. La variabilidad del metabolismo del fármaco en pacientes individuales incrementa la preocupación sobre como adecuar la dosis de este agente. De tal forma que, si la capecitabina es el fármaco escogido, es razonable usar dosis de 825/mg/m²/12h 5 días por semana durante la radioterapia.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO TRAS NEOADYUVANCIA

El óptimo intervalo entre la finalización del tratamiento neoadyuvante y la cirugía del adenocarcinoma de recto es desconocido. Tradicionalmente ha sido de 6 semanas, 11-12 semanas después de iniciar la radioterapia, esta fue la duración empleada en el estudio alemán del equipo del Dr. Hofheinz RD ⁹⁹.

De todas formas, el proceso de regresión del tumor, lleva tiempo. En el estudio realizado por Dhadda AS et al se examinó este hecho, Los tumores de 54 cm³ requerirían un plazo de 20 semanas desde el inicio del tratamiento hasta la cirugía, para regresar a menos de 0.1 cm³. Fueron necesarios 140 días para reducir el volumen tumoral 10 veces. Estos resultados sugieren que podría ser beneficioso retrasar la cirugía más allá de 6 semanas¹¹⁹.

Los datos publicados en la literatura sobre el impacto en el retraso de la cirugía más allá de 6 semanas son diversos; algunos estudios^{120,121,122,123,124} de no muchos pacientes sugieren datos de respuestas completas patológicas mejores con intervalos de tiempo mayores, otros en cambio fallan en acreditar esta relación^{125,126,127,128,129}. Un metaanálisis de 13 estudios no controlados, principalmente series retrospectivas con un total de 3584 pacientes, concluyen que un tiempo de espera superior a 8 semanas desde el final del tratamiento neo adyuvante, incrementa el ratio de respuestas completas patológicas en un 6%, con un ratio de complicaciones similar. No hubo evidencia de que los resultados oncológicos como el porcentaje de resecciones R0, la supervivencia libre de progresión o la supervivencia global fueran mejorados.

Hasta la fecha, el único ensayo randomizado que evalúa en intervalo de tiempo desde la RT hasta la cirugía, aleatoriza 210 pacientes con cáncer de recto a cirugía después de un corto 2 semanas, o largo plazo de tiempo de 6-8 semanas desde el final de radioterapia sola 39 Gy en 13 fracciones¹³⁰. El intervalo largo fue asociado con una mayor proporción de pacientes con enfermedad ypT0-1, pero no con una mayor proporción de respuestas completas patológicas. Además esta comparación se estableció con un esquema de fraccionamiento de radioterapia que difiere sustancialmente del empleado habitualmente en el tratamiento neo adyuvante.

La resección quirúrgica continúa siendo el abordaje estándar tras el tratamiento neo adyuvante para aquellos pacientes que son médicamente operables, aunque presenten una respuesta completa patológica tras el tratamiento administrado.

TRATAMIENTO ADYUVANTE QUIMIOTERAPICO

El tratamiento adyuvante es aquel que se efectúa después del abordaje quirúrgico; Aunque los beneficios son controvertidos, tras la resección quirúrgica algunos autores sugieren que los pacientes sometidos a tratamiento neo adyuvante, reciban entre cuatro y seis meses de quimioterapia adyuvante, a pesar de los hallazgos patológicos.

El mejor régimen no está establecido. Las opciones incluyen FOLFOX, XELOX (Capecitabina, Oxaliplatino), Bolus semanal de 5-FU+Leucovorín, capecitabina o 5-FU como monoterapia.

Aunque algunos clínicos utilizan regímenes basados en Oxaliplatino para todos los pacientes que han recibido tratamiento neo adyuvante a pesar de la respuesta, y que las guías de la NCCN prefieren protocolos basados en regímenes que contengan Oxaliplatino, el uso de una estrategia de tratamiento adaptada al riesgo puede ser razonable. Por ejemplo se emplearía este fármaco en aquellos pacientes con un menor grado de infraestadiaje después del tratamiento neo adyuvante, ypT3-4 o N+. Otro factor a tener en cuenta a la hora de continuar o no con el fármaco en los regímenes elegidos, sería el estado general del paciente y la comorbilidad asociada^{131,132,133}.

TRATAMIENTO POR ESTADIOS

- Estadio 0

Los tumores T1N0M0 que no superen el 40% de la circunferencia, midan menos de 4 cm de diámetro máximo y se encuentren a menos de 10 cm de la línea pectínea y además sean de bajo grado, se plantea una cirugía de resección local o MET (microcirugía endoscópica transanal).

Debe comprobarse la negatividad de los márgenes, teniendo que ampliarlos en

caso contrario. En caso de recidiva pasan a manejarse como los del grupo siguiente.^{134,}

72

- Estadio I

Los T2N0M0 son tributarios de la resección quirúrgica con escisión total de mesorrecto (EMT)

Siempre que sea posible. La exéresis total del mesorrecto ha disminuido las recidivas del 30 al

5-8%¹³⁵.

- Estadios II y III

A partir de T3 y/o con N1-2 y M0 se plantea la realización de tratamiento neoadyuvante.

La neoadyuvancia puede administrarse si el paciente presenta un buen estado general (ECOG=

0-2), función esfinteriana íntegra y ausencia de patología renal, hepática o hematológica grave¹³⁴. Así, se logra reducir su tamaño para que sea resecable y permita una cirugía

Conservadora de esfínteres.

- Estadio IV (con metástasis exclusivamente en hígado y que cumplan criterios de resecabilidad)

En estadio IV el tratamiento es quimioterapia y/o radioterapia a dosis paliativas.

Con la excepción de la existencia de un T3, T4 o Tx N+ con metástasis hepáticas que cumplieran criterios de resecabilidad^{134,135}:

1. Lesiones unilobares únicas o múltiples, (podrían resecarse un número variable de lesiones pequeñas en el lóbulo contralateral, aunque este hecho empobrece el pronóstico).(preferiblemente menos de 3 y con diámetro menor a 10 cm) que

puedan extirparse mediante resecciones quirúrgicas típicas o atípicas, manteniendo margen libre (>5mm).

2. Volumen postquirúrgico de parénquima hepático suficiente (>35% en hígado sano o >50% en presencia de hepatopatía), para su valoración es necesario realizar siempre una volumetría del futuro remanente.
3. Ausencia de enfermedad metastásica en otras localizaciones
4. Ausencia de contraindicaciones para una cirugía mayor (ASA I-II)

Se administrará el tratamiento neo adyuvante, se opera en un primer tiempo el tumor primario y 6-8 semanas más tarde las metástasis.

HIPÓTESIS

El tratamiento neoadyuvante radioterapia-capecitabina reduce el estadiaje del cáncer de recto.

OBJETIVOS

- Objetivo Primario:
 - Valorar si esta pauta de tratamiento Neoadyuvante radioquimioterápico reduce el estadio del tumor en el cáncer de recto.

- Objetivos Secundarios:
 - Valorar si el tratamiento neo adyuvante mejora el control local de la enfermedad.

 - Valorar si el tratamiento neo adyuvante mejora la supervivencia global.

 - Valorar si el tratamiento Neoadyuvante RT-QT incrementa el porcentaje de pacientes en los que se realiza cirugía conservadora de esfínteres.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Se trata de un estudio observacional transversal. Todos los individuos que cumplen con el criterio de selección son tratados.

POBLACIÓN A ESTUDIO

La población del estudio está compuesta por pacientes de ambos sexos, mayores de edad que acudieron al Servicio de Oncología Radioterápica entre los años 2010 y 2016, ambos inclusive, derivados del área del hospital Gómez Ulla, del ISFAS y de otros hospitales de la Comunidad de Madrid.(CAM).

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios de inclusión fueron:

Pacientes de ambos sexos y mayores de edad

Pacientes con diagnóstico de:

Adenocarcinoma de recto en estadio:

T2 con N1 o N2.

T3 con N0 o N1 o N2.

T4 con N0 o N1 o N2.

Susceptibles de tratamiento radioquimioterápico.

Susceptibles de abordaje quirúrgico.

Con firma del consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con metástasis a distancia (M1).
- Pacientes con otros tumores sincrónicos asociados.
- Pacientes con intolerancia a la capecitabina.
- Pacientes con radioterapia pélvica previa.
- Diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal.
- Pacientes que han iniciado tratamiento en otro hospital.
- ECOG: 3-4. (Eastern Cooperative Oncology Group)

MUESTREO

Muestreo consecutivo no probabilístico. Se reclutaron todos los pacientes que acudieron a una primera consulta, bien por derivación de otros servicios de nuestro propio hospital, o de otros hospitales y que cumplían los criterios de inclusión mencionados con anterioridad.

En todo el proceso del trabajo, el doctorando y todo el equipo investigador que ha participado en el estudio, asumieron las obligaciones establecidas en la Ley Orgánica 15/1999 sobre protección de datos de carácter personal, especialmente lo previsto en el Real Decreto 1720/2007 Reglamento de desarrollo de la citada Ley. Así mismo, se tendrá en cuenta todo lo establecido en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

TAMAÑO MUESTRAL

Se reclutaron 139 pacientes de los que una muestra de 89 cumplía los criterios de inclusión.

- Para el estadiaje T, se debería haber dispuesto de una muestra aleatoria de 383 individuos, que hubiese sido suficiente para estimar, con una confianza del 95 % y una precisión de +/- 5 %, un porcentaje poblacional que previsiblemente sería de alrededor del 53,4 %.
- Para el estadiaje N, una muestra aleatoria de 361 individuos sería suficiente para estimar, con una confianza del 95 % y una precisión de +/- 5 %, un porcentaje poblacional que previsiblemente será de alrededor del 62,5 %.

En ambos casos, el porcentaje de reposiciones necesaria se ha previsto que sería del 0 %.

VARIABLES A ESTUDIO

1.-DATOS DE FILIACIÓN

Identifican al paciente, garantizando siempre la confidencialidad de los mismos, los datos de filiación que figuran en la base de datos son:

1. Sexo: Variable categórica dicotómica (Masculino:1, femenino:2)
2. Edad: Variable cuantitativa discreta años cumplidos.

2.-DATOS DEL DIAGNÓSTICO

1. Fecha del diagnóstico. Variable fecha (dd.mm.aaaa) Es la fecha en la que se obtiene el diagnóstico anatomopatológico tras efectuar colonoscopia y biopsia, este dato se obtiene tras revisar los informes anatomopatológicos de los

pacientes remitidos a nuestro Servicio para efectuar tratamiento neo adyuvante.

3.-VARIABLE INDEPENDIENTE

Tratamiento radio-quimioterápico. Variable categórica, se evalúa la respuesta antes y después de este tratamiento.

4.-VARIABLES DEPENDIENTES: DATOS DEL TUMOR

1. Estadiaje del tumor previo al tratamiento. (TNM) Staging for colorectal cancer, 7 th edition⁷⁰. Variable categórica politómica.

1. T2 N1 M0
2. T2 N2 M0
3. T3 N0 M0
4. T3 N1 M0
5. T3 N2 M0
6. T4 N0 M0
7. T4 N1 M0
8. T4 N2 M0

2. Estadiaje T del tumor previo al tratamiento. Variable categórica polifónica

1. T1
2. T2
3. T3
4. T4

3. Estadiaje N del tumor previo al tratamiento. Variable categórica politómica

1. N0
2. N1
3. N2

4. Distancia del tumor al esfínter anal. Variable categórica politómica

0. Entre 1 y 5 cm del margen anal.
 1. Entre 5,1 y 10 cm del margen anal.
 2. Entre 10.1 y 15 cm del margen anal.

4.-VARIABLES DEPENDIENTES: DATOS DEL TRATAMIENTO

1. Procedimiento quirúrgico utilizado. Variable categórica dicotómica.

0. Resección Anterior Baja. (RAB)
1. Amputación Abdominoperineal. (AAP)
2. Otros tratamientos quirúrgicos.

5.-VARIABLES GENERADAS

1. Infraestadiaje T. Variable categórica politómica

1. No existe disminución en el estadio T.
2. Disminuye 1 grado el estadio T.
3. Disminuye 2 grados el estadio T.
4. Disminuye 3 grados el estadio T.
5. Disminuye 4 grados el estadio T.

2.- Clasificación modificada de Ryan, Grado de regresión tumoral (T),¹³⁶. Variable categórica politómica

0. Respuesta completa
1. Respuesta Moderada
2. Respuesta Mínima
3. Respuesta pobre.

3.- Infraestadiaje N. Variable categórica politómica

1. No existe disminución en el estadio N.
2. Disminuye 1 grado el estadio N.
3. Disminuye 2 grados el estadio N.

4.- Toxicidad observada. RTOG/EORTC¹³⁷. (Radiation Therapy Oncology Group)/ (European Organization for Research and Treatment of Cancer). Variable categórica politómica

1. No se ha observado toxicidad durante el tratamiento.
2. Toxicidad G-1: Escasa diarrea o sangrado.

3. Toxicidad G-2: Moderada diarrea o sangrado.
4. Toxicidad G-3: Obstrucción o sangrado que requiere cirugía.
5. Toxicidad G-4: Necrosis, perforación o fístula.

MATERIAL PARA MEDIR LAS VARIABLES

TAC

El estadiaje prequirúrgico para evaluar la presencia de enfermedad metastásica, suele efectuarse mediante TAC de tórax, Resonancia Magnética Hepática, PET (Positron Emission Tomography) los marcadores tumorales referidos. El TAC es útil para diagnosticar la presencia de metástasis a distancia, así como para identificar la presencia de complicaciones relacionadas con el tumor como por ejemplo perforaciones, fístulas etc, aunque proporciona una información limitada en cuanto al estadiaje TNM.^{138,139}

El TAC determina el estadiaje T con una precisión del 79 al 94%, pero esta precisión cae al 52-74% cuando se trata de lesiones poco avanzadas.¹⁴⁰

La sensibilidad del TAC para detectar afectación ganglionar perirrectal depende del tamaño del nódulo, en el estudio¹⁴¹ para un tamaño máximo de 6 mm en la longitud del eje menor, la sensibilidad del TAC en el diagnóstico de ganglios linfáticos perirrectales fue del 49%, y la especificidad del 92%.¹⁴² La sensibilidad fue del 78% para los ganglios linfáticos pélvicos.

Mientras que la sensibilidad para afectación nodal perirrectal es menor para el TAC que para la ECO transrectal o la RM, la sensibilidad del TAC para la detección de ganglios linfáticos es mayor para tumores rectales que para los tumores del colon.

El hallazgo de metástasis hepáticas no altera necesariamente el abordaje quirúrgico del tumor primario, aunque el tiempo de abordaje óptimo es debatido para pacientes que presentan metástasis sincrónicas, la resección de las lesiones hepáticas puede ser curativa, con ratios de supervivencia a los 5 años del 40%.

RESONANCIA MAGNÉTICA

La Resonancia Magnética es la exploración más habitualmente utilizada para llevar a cabo el estadiaje del tumor primario de recto. Es una exploración en la que se estudia adecuadamente la infiltración que el tumor produce en la pared del recto. Así mismo, puede identificar los ganglios linfáticos afectados en base a su tamaño y a otras características.

El empleo de secuencias de alta resolución ponderadas en T2 es óptimo para tal propósito, ya que ofrecen un adecuado contraste entre las diferentes capas del recto y, entre éstas y el mesorrecto.

Suele utilizarse Gadolinio como contraste, el cual es capaz de mejorar la resolución de las imágenes y aportar información sobre la función y el metabolismo, aumentando la sensibilidad y la especificidad diagnóstica.

TAC DE SIMULACIÓN.

Se trata de una exploración TAC convencional, donde se posiciona al paciente de la misma forma en la que va a ser llevado a cabo el tratamiento.

La preparación del paciente para llevar a cabo la realización del TAC de simulación, y posteriormente para el tratamiento radioterápico, irá dirigida a conseguir tres objetivos fundamentales:

En primer lugar una buena inmovilización del paciente, con la que se sienta cómodo, asegurando la correcta reproductibilidad del tratamiento radioterápico.

En segundo lugar se llevarán a cabo una serie de medidas que contribuyan a desplazar el intestino delgado fuera del campo de tratamiento, al objeto de disminuir el volumen intestinal que reciba dosis altas de irradiación, disminuyendo por tanto la toxicidad del tratamiento.

Por último se intentará que las condiciones de los órganos incluidos en el volumen de tratamiento, se puedan reproducir lo más exactamente posible a lo largo de todas las sesiones de tratamiento, evitando en lo posible los errores sistemáticos debidos a los movimientos y variaciones de tamaño de los órganos internos.

El Belly Board es un tablero de espuma de poliuretano de 125 x 46 x 11 cm³ con una abertura rectangular de 35 x 35 cm² localizada a 100 cm desde el extremo caudal del tablero, para que el paciente apoye sobre ella la región abdominal al posicionarse en decúbito prono. Los pacientes se posicionan de tal forma que el límite inferior de la apertura está situado a unos 5 cm sobre la sínfisis del pubis. Dicho sistema es fácilmente identificado en la imagen TAC. El paciente se sitúa en decúbito prono, permitiéndose así la exclusión de las asas de intestino delgado del campo de irradiación pélvico.

Posteriormente se procede a efectuar la colocación del sistema de coordenadas, mediante la colocación de una serie de puntos que se tatúan en la piel, con el paciente en decúbito prono; el primero en la línea media a la altura de la última vértebra coccígea y otros dos tatuajes laterales al anterior a nivel de las palas ilíacas.

A continuación se efectúa un TAC de simulación, efectuando cortes de 5 mm desde L-2 hasta 5 cm por debajo del extremo distal del accesorio radiopaco situado en el esfínter anal.

TRATAMIENTO RADIOQUIMIOTERÁPICO NEOADYUVANTE

1.- RADIOTERAPIA.

La Radioterapia es una modalidad de tratamiento en la que se administra una dosis de radiación ionizante a un volumen de tejido, intentando no alcanzar la dosis de tolerancia máxima de los tejidos sanos circundantes.

En nuestro estudio hemos empleado radioterapia pélvica sobre tumor rectal primario con margen de seguridad y territorios de drenaje linfático pélvico.

Dicho tratamiento se ha efectuado con un Acelerador Lineal CLINAC 2100 de alta energía, sistema que proporciona haces de radiación capaces de cubrir el volumen tumoral y los territorios de drenaje linfáticos regionales con una dosis homogénea de radiación. La dosis de radioterapia fue de 4500 cGy sobre tumor rectal primario y cadenas de drenaje linfático pélvico, posteriormente se sobreimpresionó el tumor primario con margen de 3-4 cm en sentido craneocaudal hasta alcanzar 5040 cGy. El fraccionamiento empleado fue de 5 x 180 cGy.

2.- QUIMIOTERAPIA.

La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina, que administrado vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracilo (5-FU). La capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos. La enzima responsable de la conversión final a 5-FU, la timidina fosforilasa (ThyPasa) se encuentra tanto en tejidos normales como en tumorales, aunque con niveles más altos en los tejidos tumorales.

Existen pruebas de que el metabolismo del 5-FU por vía anabólica bloquea la reacción de metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN). La incorporación del 5-FU también conduce a la inhibición del ARN y síntesis proteica. Dado que el ARN y el ADN son esenciales para la división y el crecimiento celular el efecto del 5-FU puede crear una deficiencia de timidina que provoca un crecimiento no equilibrado y muerte celular. Los efectos de la privación del ADN y el ARN se acentúan en las células que proliferan más rápidamente y que metabolizan 5-FU con mayor velocidad.

Existe gran variabilidad de dosis del fármaco, hemos empleado 825 mg/m²/12h. v.o. de forma continúa durante el tratamiento radioterápico.

CIRUGÍA.

Tras la finalización del tratamiento neo adyuvante radioquimioterápico, y transcurridas entre 6 y 8 semanas, se efectúa el abordaje quirúrgico. Existen principalmente dos técnicas quirúrgicas que son la Resección Anterior Baja (RAB) y la Amputación AbdominoPerineal (AAP) con escisión de mesorrecto en ambos casos, para completar el tratamiento del tumor rectal.

En la RAB se remueve la parte del recto que contiene el tumor. Luego el colon se adhiere a la parte remanente del recto (inmediatamente o en algún momento después) para que el paciente pueda evacuar de la manera usual.

Se realiza una resección anterior baja con anestesia general. El cirujano hace una incisión (o varias incisiones pequeñas) en el abdomen. Luego el cirujano extirpa el cáncer y un margen de tejido macroscópicamente sano de cualquier lado del cáncer, junto con ganglios linfáticos cercanos y otros tejidos alrededor del recto, es la denominada escisión de mesorrecto.

Posteriormente, el colon se une otra vez al recto remanente, por lo que una colostomía permanente no es necesaria.

La AAP es más compleja que la resección anterior baja. Se puede emplear para tratar algunos cánceres de la parte inferior del recto habitualmente los situados en el tercio distal.

En este procedimiento, el cirujano hace una incisión en el abdomen y otra en el área perineal que rodea el ano. Esta incisión permite que el cirujano extirpe el recto y el mesorrecto, incluyendo el músculo del esfínter. Debido a que se reseca el ano, el paciente necesitará una colostomía permanente.

ANATOMÍA PATOLÓGICA:

La pieza quirúrgica es enviada al Servicio de Anatomía Patológica.

El primer paso para llevar a cabo el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica es el registro de la muestra.

A continuación se procede al lavado con agua para eliminar los residuos y se fija con formol.

Posteriormente se efectúan cortes seriados de la pieza para efectuar una descripción macroscópica de la misma, se obtienen fotografías de la pieza.

Se efectúa después una selección del material remitido para efectuar el estudio microscópico, estas pequeñas porciones de tejido se seccionan en cortes como máximo de 5 mm e introducen en cassetes.

A continuación se procede a efectuar el procesamiento de las piezas con alcoholes al objeto de efectuar su deshidratación, este procedimiento tiene una duración de 12-24 horas.

Se incluyen después estos cortes en parafina durante 4-5 horas y se efectúan cortes con un micrótopo, éstos tienen un espesor de unas 6 micras.

Posteriormente se procede al montaje estos cortes en un cristal y a su teñido con hematoxilina eosina.

En la fase final del proceso, el patólogo visualiza las muestras en dichos cristales y procede a emitir un informe anatomopatológico, haciendo una descripción pormenorizada macro y microscópica de la pieza quirúrgica, describiendo el tumor, su estadiaje, el número de ganglios linfáticos aislados y la relación de ellos que están afectados por el tumor.

MÉTODO DE MEDIDA DE LAS VARAIBLES

La población estudiada en este trabajo procede del sistema Balmis de Historias Clínicas del Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla y del archivo del Servicio de Oncología Radioterápica de Hospital Central de la Defensa.

Gran parte de los pacientes estudiados proceden de los hospitales de la Comunidad de Madrid (CAM) que nos han remitido pacientes para efectuar tratamiento radioterápico neo adyuvante, como el Hospital Doce de Octubre, Hospital Fundación de Alcorcón, Hospital Universitario de Móstoles, Hospital de Fuenlabrada, entre otros, así como los pacientes derivados desde nuestra propia área sanitaria y los procedentes del ISFAS.

Entre los años 2010 y 2016 ambos inclusive se han recibido en nuestro Servicio 88 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de recto, que cumplían los criterios de inclusión descritos.

Todos estos pacientes son recepcionados en nuestro Servicio, en donde se lleva a cabo una primera consulta en la que se evalúa la información clínica que aporta el paciente, la cual debe incluir datos de filiación, anamnesis, exploración física, exploraciones complementarias efectuadas y propuesta de tratamiento.

Tras verificar toda esta información, se efectúa una Historia clínica completa del paciente, se verifican las exploraciones complementarias efectuadas y se llevan a cabo las que se consideren oportunas para un adecuado estadiaje del paciente si no han sido efectuadas. Fundamentalmente Resonancia Magnética, Eco-endoscopia, TAC toraco-abdominal, analítica de sangre con hemograma, bioquímica y marcadores tumorales.

La RM estadía el tumor tras el diagnóstico histológico, establecemos la variable T que es definida como el grado de infiltración del tumor en la pared del recto, de T1 a T4, considerando que únicamente hemos tratado a los pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

Así mismo establecemos la variable N, que define el grado de infiltración ganglionar perirrectal N1-2.

Una vez completada la Historia clínica, y una vez que se dispongan de todas las exploraciones de imagen necesarias, se inicia el proceso de simulación de tratamiento, el cual consiste en “simular” el propio tratamiento radioterápico.

La preparación del paciente para llevar a cabo la realización del TAC de simulación y posteriormente para el tratamiento radioterápico irá dirigida a conseguir tres objetivos fundamentales:

1.- En primer lugar una buena inmovilización del paciente, con la que se sienta cómodo, asegurando la correcta reproductibilidad del tratamiento radioterápico.

2.- En segundo lugar se llevarán a cabo una serie de medidas que contribuyan a desplazar el intestino delgado fuera del campo de tratamiento, al objeto de disminuir el volumen del mismo que reciba dosis altas de irradiación, disminuyendo por tanto la toxicidad del tratamiento.

3.- Por último se intentará que las condiciones de los órganos incluidos en el volumen de tratamiento, se puedan reproducir lo más exactamente posible a lo largo de todas las sesiones de tratamiento, evitando en lo posible los errores sistemáticos debidos a los movimientos y variaciones de tamaño de los órganos internos.

En la exploración inicial se describirá y registrará detalladamente la extensión del tumor rectal, la distancia al margen anal y la profundidad de infiltración, son útiles en este sentido la RM con antena específica y la ECO endorrectal.

Se coloca una marca metálica radiopaca en el esfínter anal.

La enteritis producida por el tratamiento, así como las recomendaciones dietéticas que se les dan a los pacientes, consistentes en una dieta de escaso residuo, aseguran que estas condiciones se van a reproducir a lo largo del tratamiento.

4.- Los métodos no quirúrgicos que se emplean para reducir el volumen de intestino delgado irradiado incluyen la distensión vesical, el decúbito prono¹⁴³ (ex-

cepto que exista alguna contraindicación médica, o sea muy incómodo para el paciente) y la utilización de un dispositivo Belly Board, la planificación con múltiples campos y el empleo de contraste oral para visualizar el intestino delgado previo a la realización del TAC de simulación. La vejiga distendida y el sistema Belly Board reducen el volumen de intestino delgado irradiado. La combinación de ambos métodos provocan un efecto aditivo y constituye el método más eficaz para obtener el mejor resultado¹⁴⁴.

5.- El Belly Board es un tablero de espuma de poliuretano de 125 x 46 x 11 cm³ con una abertura rectangular de 35 x 35 cm² localizada a 100 cm desde el extremo caudal del tablero para la región abdominal. Los pacientes se posicionan de tal forma que el límite inferior de la apertura está situado a unos 5 cm sobre la sínfisis del pubis. Dicho sistema es fácilmente identificado en la imagen TAC. El paciente se sitúa en decúbito prono, permitiéndose así la exclusión de las asas de intestino delgado del campo de irradiación pélvico.

6.- Posteriormente se procede a efectuar la colocación del sistema de coordenadas, mediante la colocación de una serie de puntos que se tatúan en la piel, con el paciente en decúbito prono, el primero en la línea media a la altura de la última vértebra coccígea, otros dos tatuajes laterales al anterior a nivel de las palas ilíacas.

7.- A continuación se efectúa un TAC de simulación, efectuando cortes de 5 mm desde L-2 hasta 5 cm por debajo del extremo distal del accesorio radiopaco situado en el esfínter anal.

8.- Una vez efectuado el TAC de simulación, el técnico en Radioterapia envía las imágenes por red a volumetría, donde los técnicos las recepcionarán. Posteriormente el médico procede a definir los volúmenes de tratamiento, al objeto de asegurar una correcta inclusión del volumen tumoral y de las áreas de enfermedad subclínica, especificando igualmente los órganos críticos. Siguiendo las recomendaciones de ICRU 62 ¹⁶ debemos identificar el GTV (Volumen Tumoral Macroscópico), CTV (Volumen Blanco Clínico) el PTV (Volumen Blanco Planificado) y los órganos críticos u órganos de riesgo OR.

9.- El GTV: al igual que el resto de los volúmenes descritos debe ser delimitado por el médico, oncólogo radioterápico, y comprende la enfermedad tumoral macroscópica objetivada en las exploraciones de imagen efectuadas.

10.- CTV1: Incluye el GTV y el tejido mesorrectal, la pared pélvica en especial el espacio presacro hasta el promontorio, así como las cadenas de drenaje linfático del recto: Las perirrectales incluidas en el espacio mesorrectal, obturadoras, presaras e ilíacas internas. Si el tumor se extiende hasta el canal anal, afecta al esfínter o infiltra estructuras pélvicas como vagina, útero o próstata, deben incluirse también las cadenas ilíacas externas.

Con el objeto de efectuar una adecuada cobertura del mesorrecto y del espacio presacro, debe proporcionarse un margen de al menos 2-3 cm cráneo-caudal a la enfermedad macroscópica. Para efectuar una adecuada cobertura del territorio de drenaje linfático debe tomarse como referencia el trayecto de los grandes vasos, estableciendo un margen de unos 7 mm.

11.- CTV2: Debe incluir recto, mesorrecto a nivel de enfermedad macroscópica, con 2-3 cm de margen cráneo-caudal.

12.- PTV1: expandiremos el GTV 1 con un margen de 1 cm en todos los ejes y 2 cm anterior en la pelvis menor a nivel de la vejiga. Este volumen recibirá una dosis de 4500 cGy con un fraccionamiento de 5x180 cGy.

13.- PTV2: Se efectuarán las mismas consideraciones a la hora de obtener el PTV2 añadiendo un margen de 1 cm al GTV2. Este volumen recibirá una dosis de 540 cGy con el mismo fraccionamiento descrito, hasta completar una dosis total de 50,40 cGy.

14.- OR Órganos de riesgo: La vejiga urinaria, las cabezas femorales y el intestino delgado son los órganos críticos de mayor relevancia.

15.- Quimioterapia: Aunque las técnicas y dosis de tratamiento radioterápico suelen ser similares en la mayor parte de los estudios de quimioradioterapia, existe gran variabilidad en los distintos esquemas de quimioterapia. En nuestro estudio se

ha utilizado Capecitabina v.o. a dosis de 825/mg/m²/12h, durante el tratamiento radioterápico y concomitante a éste.

La capecitabina es el fármaco empleado junto con el tratamiento radioterápico.

En este trabajo se ha empleado Capecitabina oral a dosis de 825 mg/m²/12h v.o. de forma continua, durante el tratamiento radioterápico.

16.- Cirugía: A continuación y transcurridas entre 6-8 semanas desde la finalización del tratamiento neo adyuvante, se procede a efectuar el abordaje quirúrgico de la lesión.

17.- Anatomía Patológica. El informe anatomopatológico, consiste en una descripción pormenorizada macro y microscópica de la pieza quirúrgica, describiendo el tumor, su estadiaje, el número de ganglios linfáticos aislados y la relación de ellos que están afectados por el tumor.

Basándonos en este informe Anatómo- Patológico, definimos las variables Post-T y Post-N con el fin de establecer el grado de infraestadificación que ha sufrido el tumor como consecuencia del tratamiento neo adyuvante radioquimioterápico. Se ha utilizado la clasificación modificada de Ryan et al¹³⁶ del colegio de patólogos americanos, para valorar el grado de respuesta del tratamiento neoadyuvante.

MÉTODO ESTADÍSTICO

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Como índices de la tendencia central y de la dispersión de las variables cuantitativas se emplearon la media aritmética y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartílico, dependiendo de la asunción o no, respectivamente, del supuesto de la normalidad de las mismas determinado mediante el test de Kolmogorof-Smirnov (K-S).

Para las variables categóricas se emplearán las frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

Como representaciones gráficas se usarán los diagramas de barras o de sectores, para variables categóricas; y los de barras de error o de cajas, para variables cuantitativas que asuman o no, respectivamente, el supuesto de la normalidad (K-S)

ESTADÍSTICA INFERENCIAL O ANALÍTICA

La medida de asociación entre dos variables categóricas se efectuó mediante la χ^2 de Pearson, o la prueba exacta de Fisher si ambas fueran dicotómicas, en cuyo caso la valoración del efecto se realizará mediante la estimación del riesgo RP, y su precisión con su intervalo de confianza del 95%.

Para determinar la asociación entre una variable independiente dicotómica y dependiente cuantitativa de distribución paramétrica (K-S) se empleará el test t de Student para muestras independientes. En ambos casos se valoró el efecto mediante la diferencia de medias, y la precisión mediante el intervalo de confianza del 95%. Si la variable dependiente vulnerara el supuesto de la normalidad (K-S). La medida del efecto se valorará en ambos casos mediante la diferencia de las medianas.

En todos los casos, como grado de significación estadística se empleará un valor de $p < 0,05$ y la aplicación estadística será el paquete SPSS® versión 15.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Este trabajo respeta las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudios y sigue las normas de buena práctica clínica en su realización según la Ley 14/2007, de 4 de julio, de Investigación Biomédica. Se adjunta en el anexo 1, la hoja de información al paciente y el consentimiento informado aprobado por el Comité Ético.

CONFIDENCIALIDAD

Todos los hallazgos obtenidos en esta investigación se mantendrán confidenciales, garantizando el cumplimiento de los principios establecidos en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999, de 13 de diciembre y facilitando el ejercicio de los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición. Los sujetos del estudio se identificaron sólo con sus iniciales y el número de sujeto en el estudio. En caso de publicación de los resultados del estudio no se revelará la identidad de los pacientes.

CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Tamaño muestral: Se ha completado una base de datos con un total de 88 pacientes, de los 139 inicialmente incluidos en el estudio. Estos pacientes procedían del área sanitaria de nuestro hospital, así como del ISFAS y del resto de hospitales de la Comunidad Autónoma de Madrid, los cuales a través del SERMAS nos remiten pacientes para llevar a cabo tratamientos radioterápicos. El período de nuestro estudio comprende los años del 2010 a los 2016 ambos inclusive.

Los criterios de inclusión que se siguieron están descritos en material y métodos, y se excluyeron del estudio a aquellos pacientes que tenían enfermedad diseminada M1, los que hubiesen iniciado tratamiento ya en otro centro, los que tuviesen otros tumores sincrónicos asociados, irradiación pélvica previa, antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal, intolerancia a la capecitabina y los que tenían un performance status que hiciese prever una mala tolerancia al tratamiento.

Así mismo los tumores rectales T1-2 que no tuviesen afectación ganglionar, no tenían indicación de tratamiento radioquimioterápico noadyuvante, por lo que no fueron incluidos en el estudio

El muestreo elegido fue consecutivo no probabilístico.

En todo el proceso del trabajo, el doctorando y todo el equipo investigador que ha participado en el estudio, asumieron las obligaciones establecidas en la Ley Orgánica 15/1999 sobre Protección de datos de carácter personal, especialmente lo previsto en el Real decreto 1720/2007 Reglamento de desarrollo de la citada Ley. Así mismo, se ha tenido en cuenta todo lo establecido en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

EDAD

La edad media de las pacientes fue de 66 años, con una desviación standard de +/- 9 años.

El paciente de menor edad tenía 44 años, y el de mayor edad 84 años.

Para podernos comparar con la gran mayoría de publicaciones científicas, hemos convertido la variable numérica "edad" en cualitativa, y la hemos categorizado en dos grupos:

Menor o igual a 65 años

Mayor a 65 años

En nuestra muestra el Gráfico 1

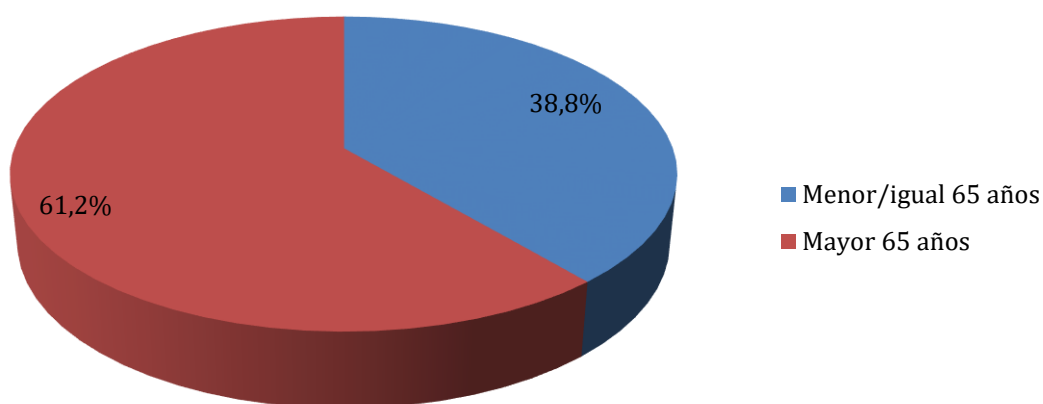


GRÁFICO 1 PORCENTAJE DE NUESTROS PACIENTES EN FUNCIÓN DE LA EDAD.

SEXO

En cuanto a la distribución por sexos, 57 varones (64%) y 31 mujeres (36%).

Probablemente si se balancease la muestra, 57 varones frente a 31 mujeres, se podría establecer si existe o no diferencia en cuanto a la edad en el diagnóstico de esta patología. Esto se llevará a cabo al incrementar el número de pacientes que se incluyan en este estudio en el futuro.

EDAD Y SEXO

Como se observa en el Gráfico 2 la edad media de los varones fue superior casi en cinco años al de las mujeres.

La media de edad de los varones fue de 68,24 años con una desviación típica de 8,96 y la de las mujeres de 63,58 años con una desviación típica de 10,75 años.

Esta diferencia de casi cinco años entre ambos sexos fue estadísticamente significativa con un p valor de 0,036; si bien desde el punto de vista biológico no tiene relevancia.

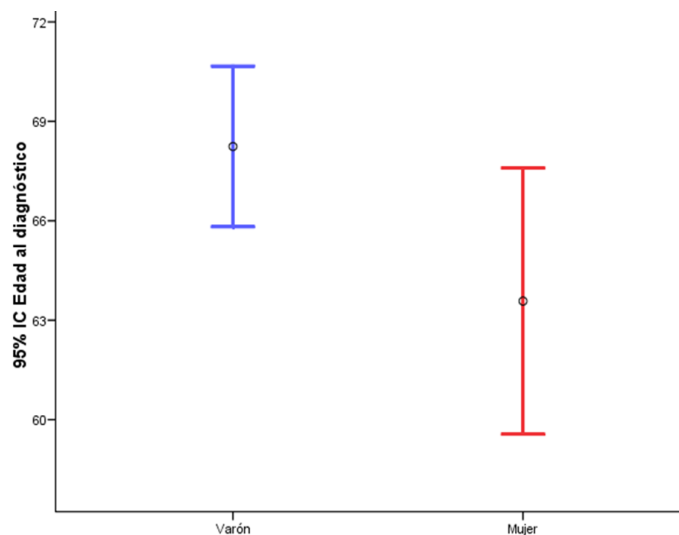


GRÁFICO 2: MEDIA DE EDAD EN FUNCIÓN DEL SEXO DE LOS PACIENTES

TNM AL DIAGNOSTICO DE CANCER RECTAL

Más del 70% de los pacientes de nuestro estudio, tenían a la hora de su diagnóstico oncológico un estadiaje en T3; este porcentaje se distribuyó en función del estadiaje de N en: un 20,5% en N0; un 29,5% en N1 y de nuevo un 20,5% en N2A.

Le seguían los pacientes en estadio T2 con un 17,1% (T2N1 con un 14,8% y T2N2 con un 2,3%) y con gran margen de diferencia el estadio T4 en un 12,5%. Gráfico 3.

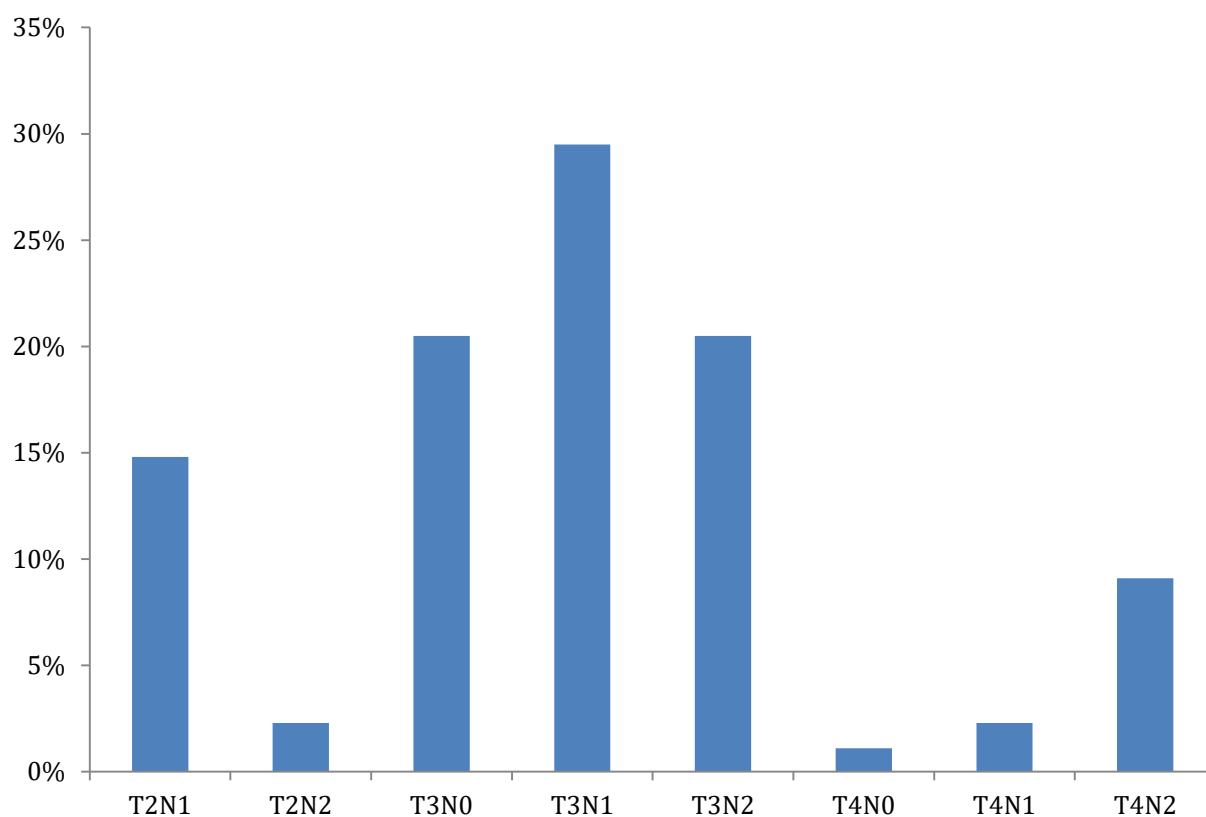


GRÁFICO 3: PORCENTAJES DEL ESTADIAJE TNM ANTES DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

TNM AL DIAGNOSTICO Y EDAD

La distribución de la edad media en función del estadiaje no obtuvo diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes con menor estadiaje presentaron menores medias de edades que aquellos que tenían un estadiaje más avanzado; la menor edad media la presentaron los pacientes en estadio T2N2 con una media de 57 años y una desviación típica de 6 años. Los pacientes en estadio T4N1 presentaron la mayor edad media, concretamente 74 años con una desviación típica de seis años de edad.

TNM AL DIAGNOSTICO Y SEXO

El estadio más frecuente en el momento del diagnóstico fue el T3, ambos sexos encontraron el mayor porcentaje de presentación al diagnóstico en el estadio T3N1; casi un 30 % respectivamente.

El 24,6% de los varones (n=14), en el momento del diagnóstico de su cáncer rectal se encontraban en estadio T3N2 y el 22,6% de las mujeres (n=7) se encontraban en estadio T3N0 en el momento del diagnóstico, esta fue la segunda forma de presentación en orden de frecuencia tras el estadio T3N1.

El 17,5% de los varones (n=10) y el 16,1% de las mujeres (n=5) presentaban un estadio T2 en el momento del diagnóstico. Presentaban un estadio T2N1 el 14% de los varones (n=8), y el 16,1% de las mujeres (n=13).

Ninguna mujer presentaba un estadio T2N2 y sólo el 3,5% de los varones (n=2) se diagnosticó de ese estadio.

En cuanto al estadio T4 en el momento del diagnóstico, presentaban éste el 8,8% de los varones (n=5) y el 19,4% de las mujeres (n=6). El estadio T4N0 se encontró en el 1,8% de los varones (n=1), ninguna mujer debutó con este estadio. En cuanto al T4N1, apareció únicamente en el 3,5% de los varones (n=2) y en ninguna mujer.

El T4N2 en el 3,5% de los varones (n=2) y en el 19,4 % de las mujeres (n=6).

Las diferencias encontradas entre los diferentes estadios TNM en función del sexo no fueron estadísticamente significativas. Gráfico 4:

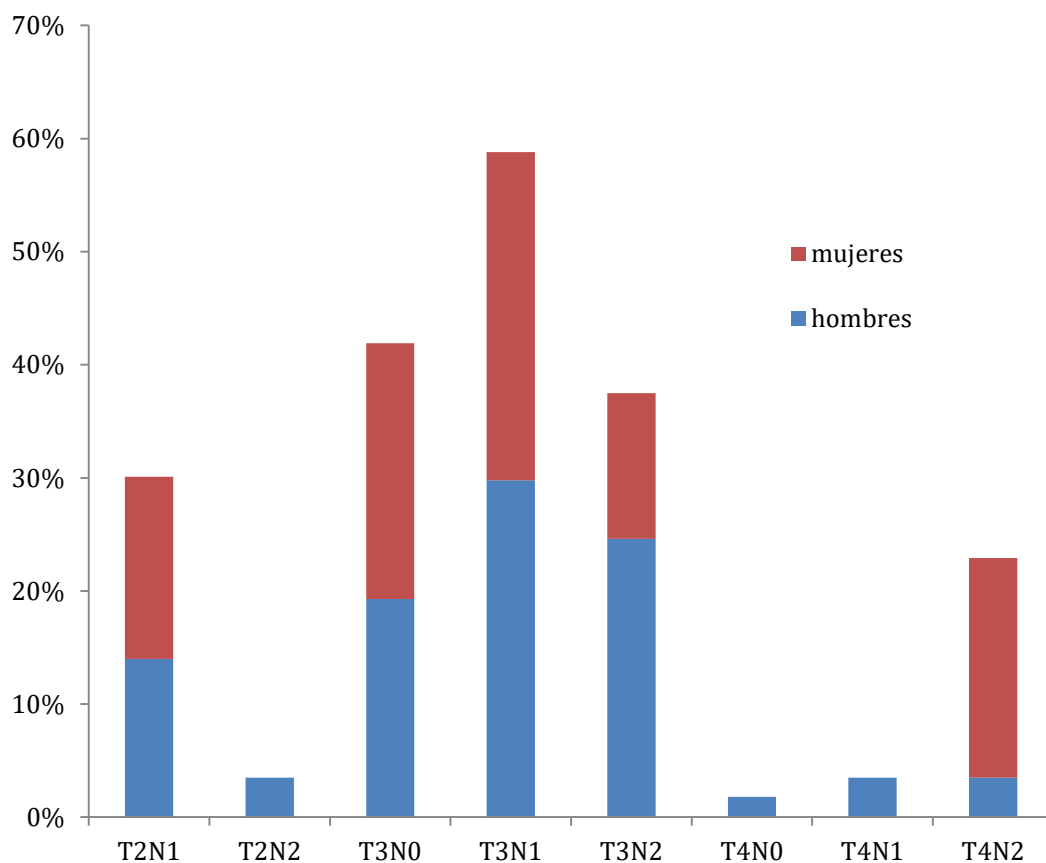


GRÁFICO 4: PORCENTAJES DEL ESTADIAJE TNM EN FUNCION DEL SEXO

DISTANCIA AL MARGEN ANAL

En nuestro estudio, casi el 60% de los pacientes (58,60%) en el momento del diagnóstico presentaban un cáncer rectal con una distancia a la margen anal comprendida entre 5 a 10 cm, es decir que sus tumores se situaban en el tercio medio del recto.

Le seguían en frecuencia, los situados en el tercio distal del recto, concretamente un 21,80%, con una distancia de entre un centímetro y cinco centímetros al margen anal; este grupo sería el que con mayor frecuencia tendría que someterse a una cirugía de amputación abdominoperineal sin preservación de esfínteres.

Por último estaban aquellos pacientes que su tumor rectal estaba ubicado a más de 10 centímetros del margen anal, tercio proximal 19,5%. Gráfico 5:

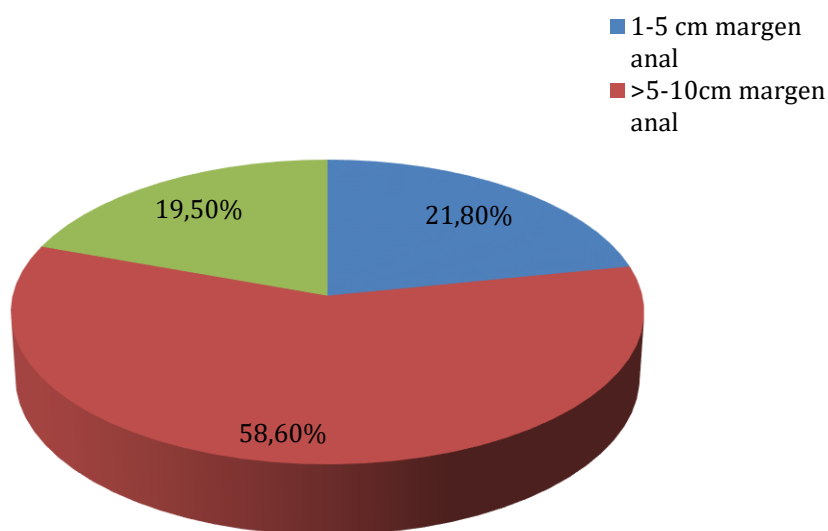


GRÁFICO 5: DISTANCIA DEL CANCER RECTAL AL MARGEN ANAL

DISTANCIA AL MARGEN ANAL Y EDAD

La edad media de los pacientes cuyo cáncer rectal se situaba a una distancia entre 5 y 10 centímetros del margen anal, fue de 68 años, con una desviación típica de 9 años, esta fue la edad media más alta; le seguían los que tenían entre uno y cinco cm de distancia al margen anal con 66 años de media de edad, con una desviación típica de 9 años.

La menor edad media la presentaron aquellos pacientes con una distancia de más de 10 cm al margen anal, con 62 años con una desviación típica de 12 años.

Por último estaban aquellos pacientes que su tumor rectal estaba ubicado a más de 10 centímetros del margen anal, tercio proximal 19,5%. Gráfico 6.

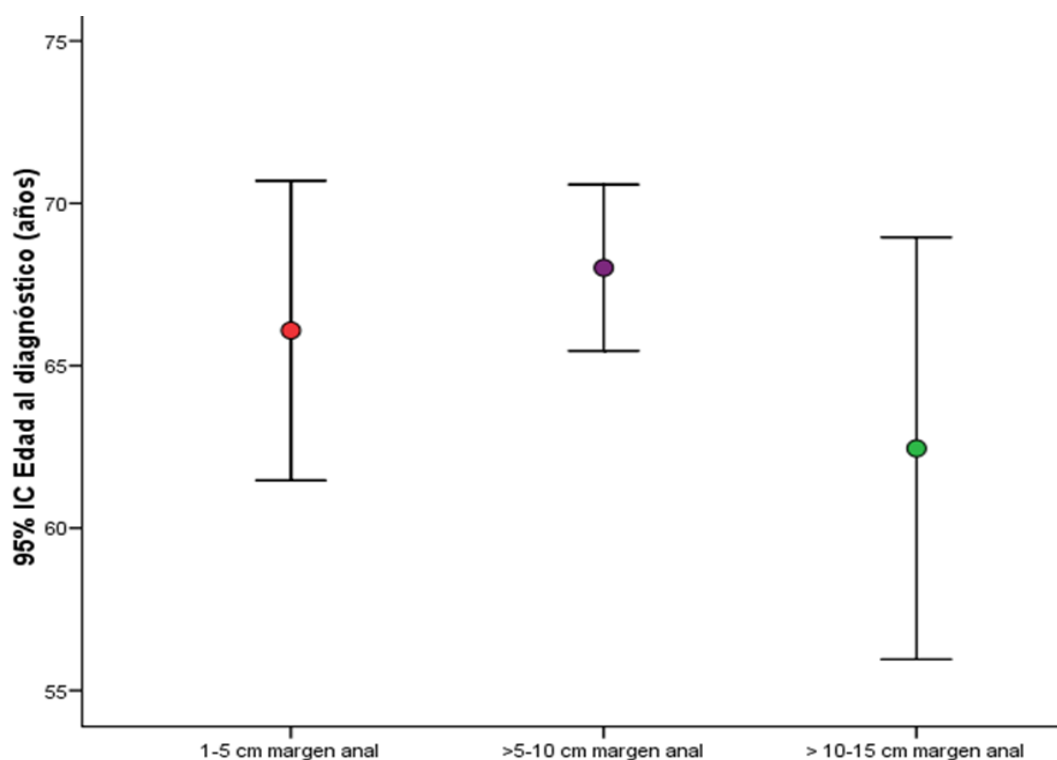


GRÁFICO 6: EDAD MEDIA Y DISTANCIA DEL CANCER RECTAL AL MARGEN ANAL

DISTANCIA AL MARGEN ANAL Y SEXO

Como se puede observar en el Gráfico 7, casi el 60% de los pacientes de ambos sexos en el momento del diagnóstico del cáncer rectal, presentaban una distancia al margen anal de entre 5 y 10 centímetros, es decir en el tercio medio.

En el 25,8% de las mujeres (n=8) y el 19,6% de los varones (n=11) el cáncer rectal al diagnóstico, distaba del margen anal entre uno y cinco centímetros, es decir en su tercio distal.

La distribución por sexos de los cánceres rectales con más de 10 cm del margen anal fueron mayores en los hombres que en las mujeres, un 21,4% (n=12) y un 16,1% (n=5) respectivamente.

En la comparación de la distancia al margen anal según sexos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

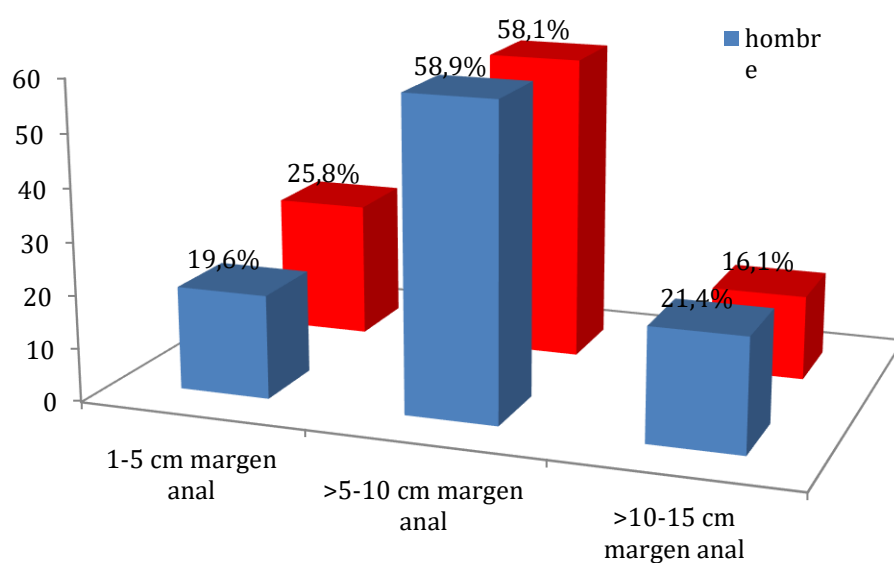


GRÁFICO 7: DISTANCIA DEL CÁNCER RECTAL AL MARGEN ANAL DISTRIBUIDO POR SEXO

DISTANCIA AL MARGEN ANAL Y TNM

El 26,3% de todos los pacientes con una distancia del cáncer rectal entre 1-5 cm al margen anal, es decir en el tercio distal del recto, estaban en el momento del diagnóstico en estadio T2N1; el segundo estadiaje más frecuente era el T3N0 con el 21,1% (n=4) y el T3N2 con el mismo porcentaje (n=4) y el tercer estadiaje en orden de frecuencia era el T3N1 con un 15,8% (n=3). El grupo de los tumores en estadio T4 tanto N1 como N2 constituían el cuarto estadiaje en orden de frecuencia con un 5,3% y un 10,5% cada uno respectivamente.

Es decir que en el tercio distal del recto casi el 60 % de los tumores eran T3.

De todos los canceres que se hallaban al diagnóstico a más de 5 cm y a menos de 10 cm del margen anal, es decir en el tercio medio del recto, el grupo más frecuente fue el del estadio T3N1 con el 33,3% (n=17), estaban en estadio T3N0 el 23,5% (n=12) y el 19,6% en T3N2 (n=4).

Más del 75% de los casos, es decir 3 de cada 4 pacientes con tumores en el tercio medio del recto, tenían un estadio T3

De todos los canceres que se hallaban al diagnóstico a más de 10 cm del margen anal, casi el 30% (n=5) se encontraba en estadio T3N1, le seguían el 23,5% los estadios T3N2 y T2N1 y por ultimo con un 11,8% los estadios T4N2 y T3N1.

Nuevamente el estadio más frecuente de los tumores del tercio proximal del recto (>10-15 cm) era el T3 con casi el 70% de los casos.

Estas diferencias entre los diferentes estadiajes TNM y la distancia al margen anal no fueron estadísticamente significativas. Gráfico 8.

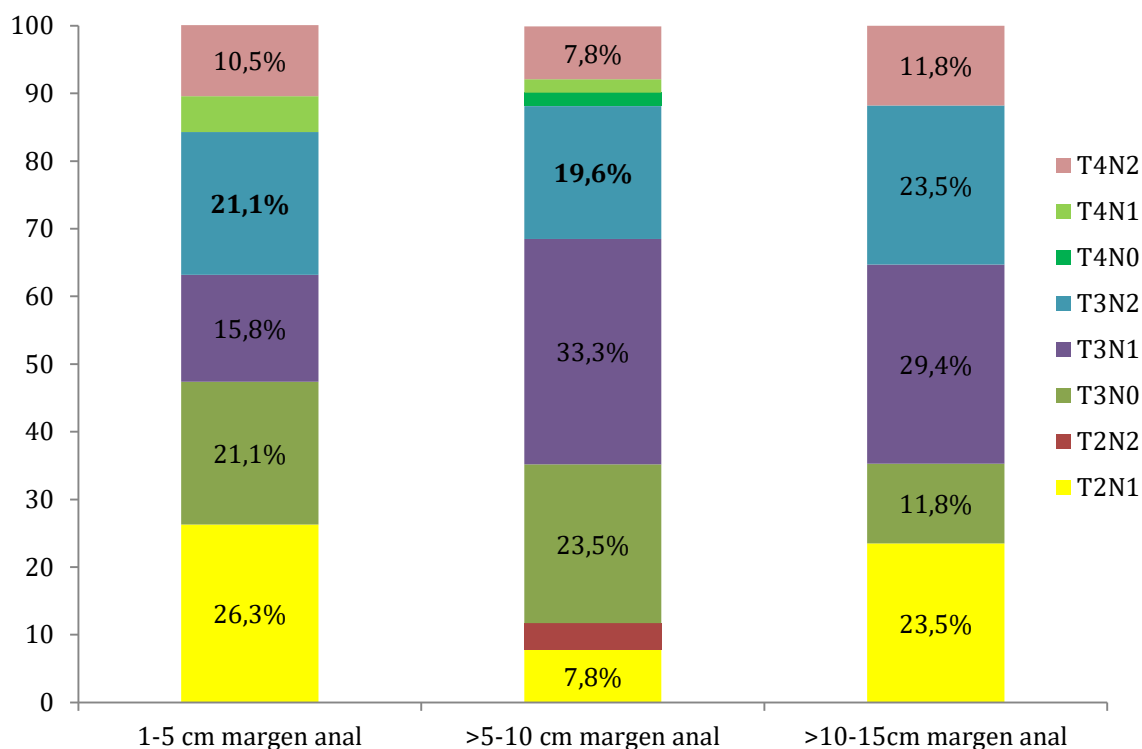


GRÁFICO 8: DISTRIBUCION DEL ESTADIAJE EN FUNCIÓN DE LA DISTANCIA DEL CÁNCER RECTAL AL MARGEN ANAL

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO UTILIZADO

La gran mayoría de los pacientes concretamente el 62,5% (n=50) se sometieron a una intervención quirúrgica tipo Resección Anterior Baja (RAB), que consiste en una hemicolectomía izquierda, con resección de la parte proximal de recto, anastomosando el colon transverso a la parte media de la ampolla rectal., del tumor, efectuando una escisión total de mesorrecto.

La anastomosis es tanto más compleja cuanto menor sea la longitud del muñón rectal.

Así mismo la dificultad de dicha técnica es mayor a mayor obesidad del paciente.

Por otro lado, esta dificultad es mayor en el varón, dadas las características de su pelvis, en general más estrecha que la del sexo femenino.

Su realización puede verse facilitada por el empleo de instrumentos de autosutura.

La segunda intervención quirúrgica utilizada en nuestra muestra fue la Amputación AbdominoPerineal (AAP), con un 35% del total, (28 pacientes).

Esta técnica quirúrgica consiste en la extirpación completa del recto, del ano con su aparato esfinteriano, así como parte de los músculos elevadores del ano y de la grasa isquiorrectal, los vasos hemorroidales superiores y mesentéricos interiores así como la porción correspondiente del colon izquierdo con su meso.

La intervención se realiza mediante un doble abordaje a través del abdomen y del periné, extirpando una amplia circunferencia de piel alrededor del ano, y terminando con una colostomía definitiva.

Esta técnica es la que habitualmente suele emplearse para el tratamiento de los tumores del tercio distal del recto.

Otras cirugías fueron utilizadas únicamente en 2 pacientes (2,5%).

Gráfico 9.

Estas técnicas quirúrgicas incluyen las disecciones de arrastre abdominal, en las que se procede la disección abdominal como en el caso de la resección anterior y una vez seccionado el recto por debajo del tumor, se dilata el ano y se everta la ampolla rectal; a continuación, el cabo proximal se pasa a través del recto evertido, y se deja fuera 8-10 días. En un segundo tiempo se amputa el colon sobrante, se suturan las mucosas rectal y cólica y se reintroduce la anastomosis en la pelvis. Gráfico 9

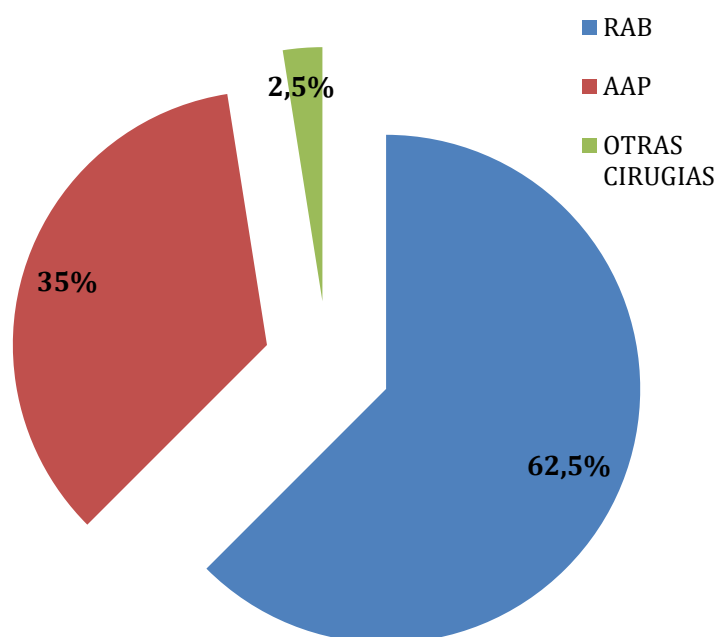


GRÁFICO 9: PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS UTILIZADOS

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO UTILIZADO Y EDAD

Considerando las dos principales cirugías utilizadas en el cáncer rectal, la Resección Anterior Baja (RAB) y la Amputación AbdominoPerineal (AAP), la mayor edad media de presentación fueron los pacientes sometidos a una AAP con 66 años y una desviación típica de 9 años.

La edad media de presentación de los pacientes que fueron sometidos a una RAB, fue de 65 años con una desviación típica de 10 años.

Estas diferencias entre la edad media y la intervención quirúrgica no fueron estadísticamente significativas. Gráfico 10.

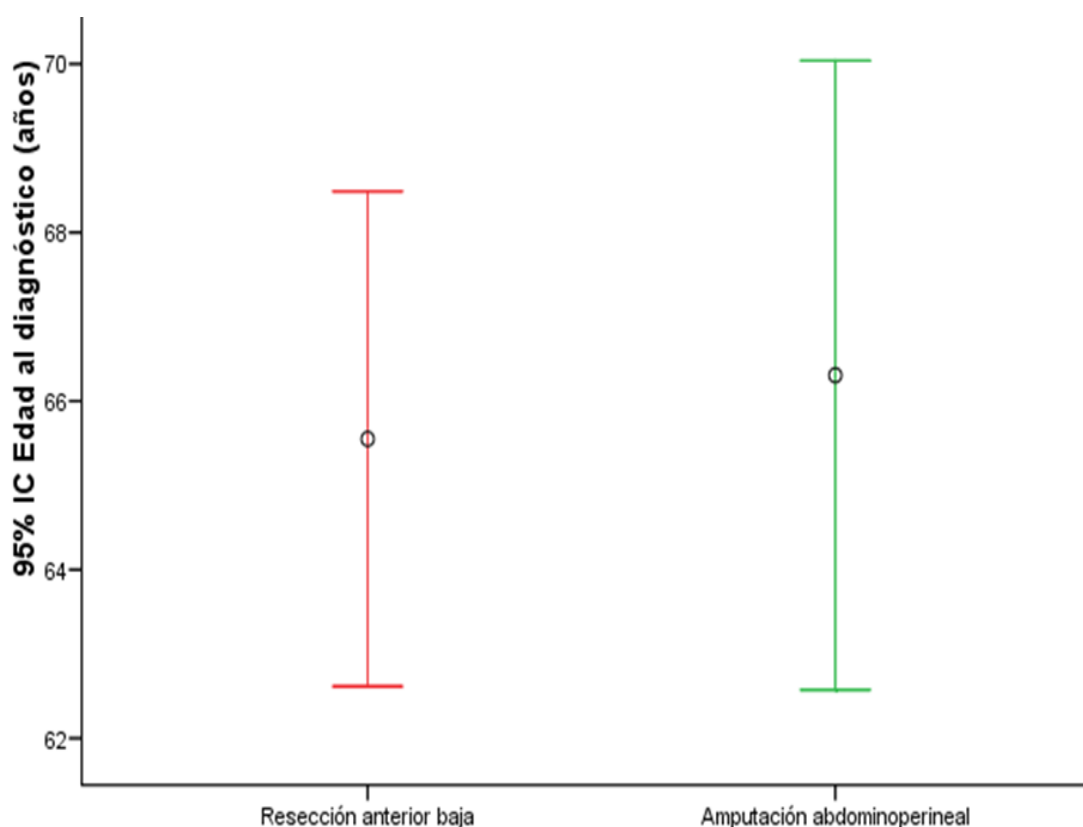


GRÁFICO 10: EDAD MEDIA Y PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO UTILIZADO

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO UTILIZADO Y SEXO

Si analizamos los distintos procedimientos quirúrgicos utilizados en función del sexo de nuestros pacientes afectados de cáncer rectal, observamos que casi el 70% de las mujeres fueron intervenidas con una resección anterior baja (67,9%) seguidas con un 25% de una Amputación AbdominoPerineal.

En el sexo masculino si bien la RAB fue también la intervención más utilizada, no alcanzo el porcentaje de las mujeres, concretamente fueron intervenidos el 59,6% de los varones, seguidos con un 40,4% de una AAP.

Otros procedimientos quirúrgicos utilizados solo fueron realizados en el 7,1% de las mujeres (n=2 pacientes) éstas incluyen las disecciones de arrastre abdominal, en las que se procede la disección abdominal como en el caso de la resec-

ción anterior y, una vez seccionado el recto por debajo del tumor, se dilata el ano y se everta la ampolla rectal.

A continuación, el cabo proximal se pasa a través del recto evertido, y se deja fuera 8-10 días. En un segundo tiempo se amputa el colon sobrante, se suturan las mucosas rectal y cólica y se reintroduce la anastomosis en la pelvis.

Si bien estas diferencias entre ambos sexos e intervención quirúrgica no fueron estadísticamente significativas, sí estuvieron al límite de la significación (p valor de 0,076). Gráfico 11.

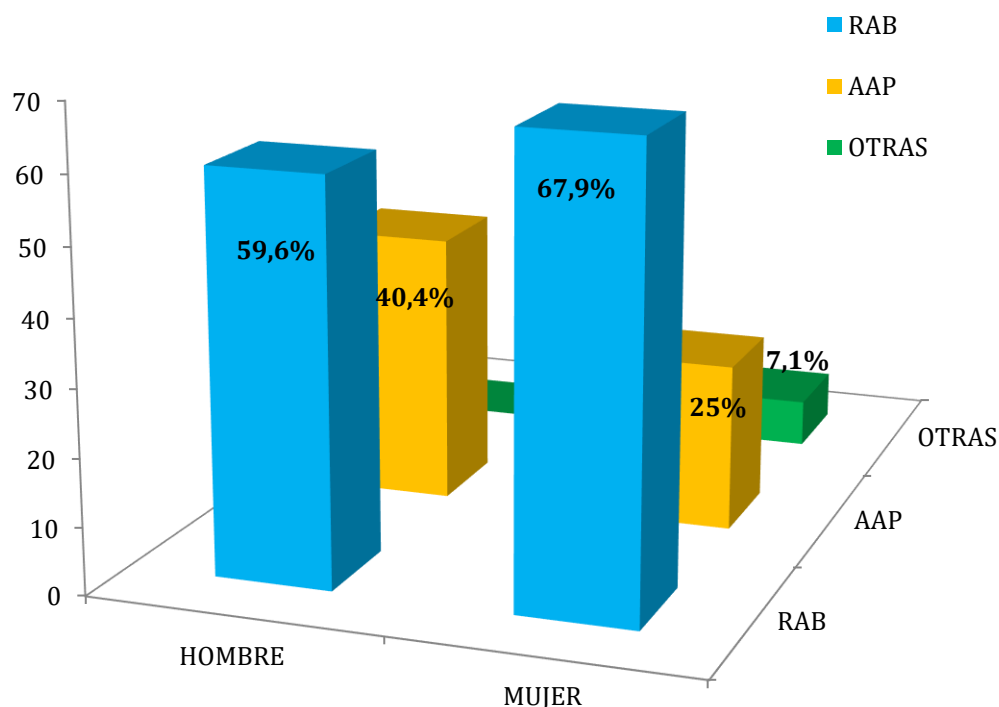


GRÁFICO 11: DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO UTILIZADO EN FUNCIÓN DEL SEXO.

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO UTILIZADO Y TNM

Como se puede observar en la tabla 4, en la gran mayoría de estadios TNM la intervención quirúrgica que más se realizó fue la Resección Anterior Baja, destacando los pacientes que se encontraban en un estadio T2N2, en los que dicha intervención fue realizada a la totalidad de ellos (2 pacientes).

En el resto de los estadios la Resección Anterior Baja siempre fue la intervención más utilizada frente a la amputación abdominoperineal.

T2N1: (76,9% vs 23,1%);

T2N2: (100% vs 0%);

T3N0: (56,3% vs 43,8%);

T3N1: (60,9% vs 39,1%);

T3N2: (68,8% vs 31,3%)

T4N0: (0% vs 100%);

T4N1: (50% vs 50%);

T4N2: (42,9% vs 28,6%)

Respectivamente, exceptuando el T4N0 en el que el único paciente se amputó.

La Amputación AbdominoPerineal fue realizada en el 100% de los pacientes en estadio T4N0, pero que carece de valor biológico ya que en realidad corresponde a un único paciente.

También merece la pena destacar que ambas intervenciones se encuentran en un 50% en el estadio T4N1, pero que se refieren también a un único paciente respectivamente.

Otras intervenciones fueron únicamente ejecutadas en el estadio T4N2 en un porcentaje del 28,6% (2 pacientes).

Las diferencias encontradas entre los distintos procedimientos quirúrgicos y los estadios, fueron estadísticamente significativas ($p=0,024$).

TABLA 4: DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DEL PROCEDIMIENTO QUIRURGICO UTILIZADO EN FUNCIÓN DEL ESTADIAJE

ESTADIAJE	PROCEDIMIENTO QUIRURGICO			TOTAL
	RAB	AAP	OTRAS	
T2N1	76,9%	23,1%	-	100%
T2N2	100%	-	-	100%
T3N0	56,3%	43,8%	-	100%
T3N1	60,9%	39,1%	-	100%
T3N2	68,8%	31,3%	-	100%
T4N0	-	100%	-	100%
T4N1	50%	50%	-	100%
T4N2	42,9%	28,6%	28,6%	100%

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO UTILIZADO SEGÚN LA DISTANCIA AL MARGEN ANAL

En nuestro estudio la Resección Anterior Baja fue el procedimiento más utilizado independientemente de la distancia del cáncer rectal al margen anal; concretamente se realizó en el 64,4% de los tumores del tercio medio del recto, (con más de 5 cm y menos de 10 centímetros del margen anal).

En el 62,5% de los tumores de tercio proximal, es decir aquellos que distaban más de 10 cm del margen anal. En el 55,6% cuya distancia del margen anal estaba comprendida entre uno y cinco centímetros., es decir en el tercio distal del recto.

La Amputación AbdominoPerineal se efectuó en el 44,4% de los pacientes con tumores situados en el tercio distal del recto, y su porcentaje fue disminuyendo 33,3% en los tumores de tercio medio, y 31,3% en los tumores de tercio proximal. Probablemente en relación con una mayor dificultad técnica a medida que el tumor se sitúa a nivel más distal.

Solo en el 6,3% de los pacientes con una distancia al margen anal de más de 10 cm se les sometió a otros procedimientos quirúrgicos (1 paciente).

Las diferencias encontradas entre las distintas distancias del cáncer rectal al margen anal según los distintos procedimientos quirúrgicos, no dieron diferencias estadísticamente significativas. Tabla 5.

TABLA 5: DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DEL PROCEDIMIENTO QUIRURGICO UTILIZADO EN FUNCIÓN DEL ESTADIAJE

DISTANCIA MARGEN ANAL	PROCEDIMIENTO QUIRURGICO			TOTAL
	RAB	AAP	OTRAS	
1-5 cm	55,6%	44,4%	,0%	100,0%
>5-10 cm	64,4%	33,3%	2,2%	100,0%
> 10-15 cm	62,5%	31,3%	6,3%	100,0%

GRADO DE REGRESIÓN TUMORAL SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE RYAN

Tras ser sometidos todos los pacientes con cáncer rectal al tratamiento neoadyuvante de radioterapia-capecitabina y posteriormente a la intervención quirúrgica, se examinó el grado de reducción de su enfermedad según la clasificación de Ryan. El grado de regresión 0 equivale a remisión completa del tumor. El grado 1 respuesta moderada, Grado 2 respuesta mínima y grado 3 sin respuesta o con extensa enfermedad residual.

Los datos que se obtuvieron expresados en porcentajes se reflejan en el gráfico de tartas adyacente.

El 88,7% de los pacientes obtuvieron tras recibir el tratamiento multidisciplinar descrito en material y métodos algún tipo de respuesta. Estos resultados ponen de manifiesto una excelente respuesta al tratamiento neoadyuvante.

Desglosando el grado de respuesta según la clasificación de Ryan del Colegio de Patólogos Americanos, se obtuvieron el 20,5% de remisión completa (Ryan grado 0), el 33% una respuesta moderada (Ryan grado 1) y un 35,2% de los pacientes una respuesta mínima (Ryan grado 2). Solo en un 11,3% no se obtuvo ninguna respuesta (Ryan 3). Gráfico 12.

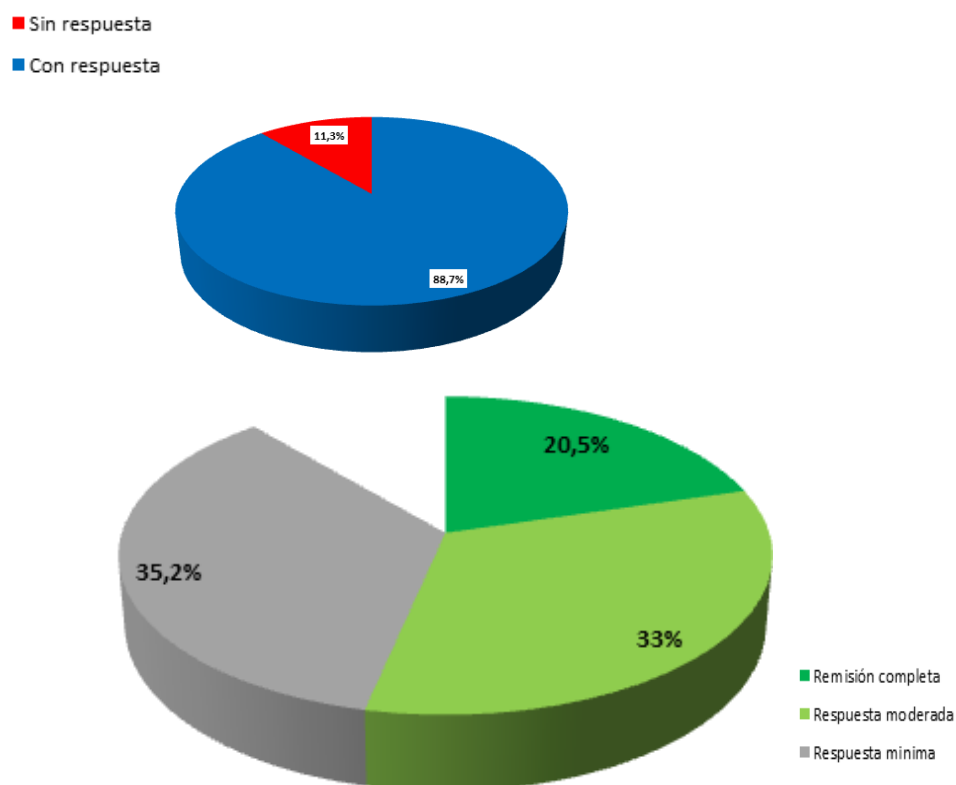


GRÁFICO 12: DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DEL GRADO DE REGRESIÓN TUMORAL SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE RYAN.

CLASIFICACIÓN DE RYAN Y EDAD

Si ahora analizamos la edad media de nuestros pacientes afectos de cáncer rectal según el grado de regresión tumoral tras el tratamiento multidisciplinar que describe la clasificación de Ryan, nos encontramos como puede observarse en el Gráfico 13 que aquellos pacientes que se encontraban con un Ryan 1 (respuesta moderada) tenían una edad media superior al resto, concretamente de 68 años con una desviación típica de nueve años de edad.

Le seguían aquellos individuos cuya respuesta al tratamiento era mínima (Ryan 2), con una edad media de 67 años y una desviación típica de 10 años de edad.

Los pacientes cuyo Ryan fue de "0", es decir que obtuvieron tras el tratamiento una remisión completa tuvieron una edad media de 66 años, con una desviación típica de 10 años.

Aquellos pacientes en los que tras el tratamiento no se obtuvo ninguna respuesta según la clasificación de Ryan (Grado 3) tuvieron una edad media de 61 años, la más pequeña de todas, con una desviación típica de 9 años.

Estas diferencias en las distintas edades medias de nuestros pacientes en función del grado de regresión tumoral tras el tratamiento no fueron estadísticamente significativas.

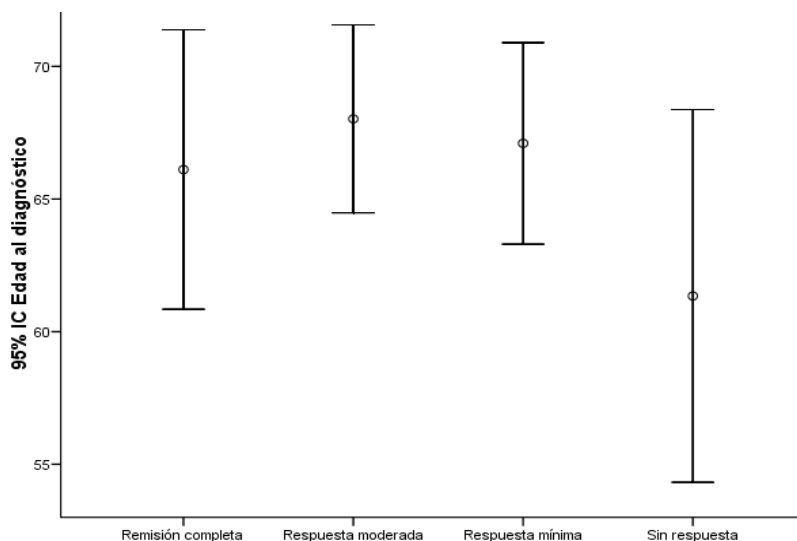


GRÁFICO 13: EDAD MEDIA Y CLASIFICACIÓN DE RYAN

CLASIFICACIÓN DE RYAN Y SEXO

Si desglosamos la clasificación de Ryan en función del sexo de nuestros pacientes, observamos representado en el gráfico 14 que hay una diferencia en el porcentaje de mayor presentación en hombres y mujeres; así en los varones el grado de Ryan presentado con mayor frecuencia fue el dos o Respuesta Mínima al tratamiento con un 38,6%, que representaba en valores absolutos a 22 pacientes.

Sin embargo en el sexo femenino fue el grado 1 de Ryan o Respuesta Moderada el que con mayor frecuencia se presentó en este sexo, concretamente en un 38,7% (n=12 pacientes).

Los porcentajes ahora se invierten cuando se habla del segundo grado de Ryan presentado con mayor frecuencia. En los varones fue el grado 1 con un 29,8%

(n=17 pacientes) y en cambio para las mujeres fue el grado 2 de Ryan con un 29% (n=9 pacientes).

Para ambos sexos, la remisión completa de la enfermedad tras el tratamiento multidisciplinar aplicado fue el tercer porcentaje en frecuencia, con un 19,3% en los varones (n=11 pacientes) y un 22,6% en el sexo femenino (n=7 pacientes).

El grado 3 de Ryan; es decir el no obtener ninguna respuesta tras la aplicación del tratamiento fue con diferencia el menos frecuente en ambos sexos, con un 12,3% (n=7 pacientes) en los varones y un 9,7 (n=3 pacientes) en las mujeres.

Estas diferencias en la distribución de la clasificación de Ryan en función del sexo, no obtuvieron significación estadística.

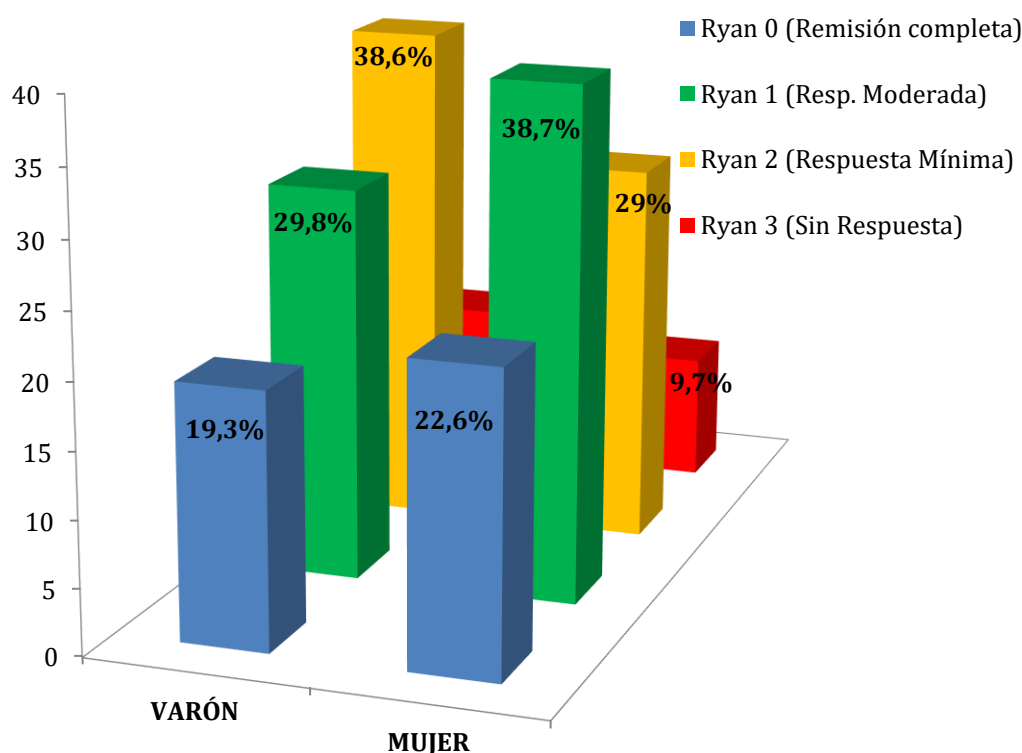


GRÁFICO 14: DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DE LA CLASIFICACIÓN DE RYAN EN FUNCIÓN DEL SEXO.

CLASIFICACIÓN DE RYAN Y TNM

Es interesante analizar el grado de regresión tumoral tras el tratamiento multidisciplinar, que describe la clasificación de Ryan, con el estadiaje TN. Gráfico 15.

Los pacientes cuyo Ryan fue de grado "0", es decir que obtuvieron tras el tratamiento una remisión completa constituyeron el 38,5 % del total de los pacientes en estadio T2N1, mismo porcentaje en este estadio para aquellos que su respuesta al tratamiento fue mínima (Ryan 2), con cinco pacientes respectivamente.

El 50 % de los pacientes que antes de iniciar el tratamiento multidisciplinar se encontraban en estadio T2N2, presentaron una remisión completa, el otro 50% no obtuvo respuesta. Merece la pena matizar que en valores absolutos estamos hablando de un paciente en cada uno de los Ryan de este estadio.

La gran mayoría de los enfermos que debutaron en estadio T3N0 obtuvieron tras el tratamiento un Ryan Grado 1 o respuesta moderada (50%, n=9), le seguían en frecuencia aquellos con respuesta mínima o Ryan Grado 2 con un 27,8% (n=5) y por último los de remisión completa o Ryan Grado 0 con un 22,2% (n=4).

El 46,2% del total de pacientes en estadio T3N1, obtuvieron una respuesta mínima al tratamiento según la clasificación de Ryan (n=12) y con un 19,2% respectivamente una respuesta moderada o sin respuesta, grado 4 de Ryan (n=5).

Casi el 40% de los pacientes en estadio T3N2 obtuvieron una respuesta moderada al tratamiento Grado 2 de Ryan (n=7), seguido con un 33,3% con aquellos que obtuvieron respuesta mínima (n=6).

Todos los pacientes en estadio T4N0 y T4N2, con 1 y 2 pacientes respectivamente obtuvieron tras el tratamiento una respuesta moderada o Ryan 1.

La distribución en porcentajes de los pacientes en estadio T4N2 en función de la clasificación de Ryan fue del 50% con una respuesta moderada (Grado 1), con 4 pacientes; un 37,5% con respuesta mínima, (Grado 2) con tres pacientes y un 12,5% con remisión completa con un paciente.

Como se puede observar en el Grafico 14 solo 4 estadios tuvieron pacientes en los que no se obtuvo respuesta, con el siguiente desglose:

- 5 pacientes en estadio T3N1 (19,2%)
- 2 pacientes en estadio T2N1 (15,4%)
- 2 pacientes en estadio T3N2 (11,1%)
- 1 paciente en estadio T2N2 (50%)

Si bien estas diferencias entre los distintos estadios y la clasificación de Ryan no fueron estadísticamente significativas.

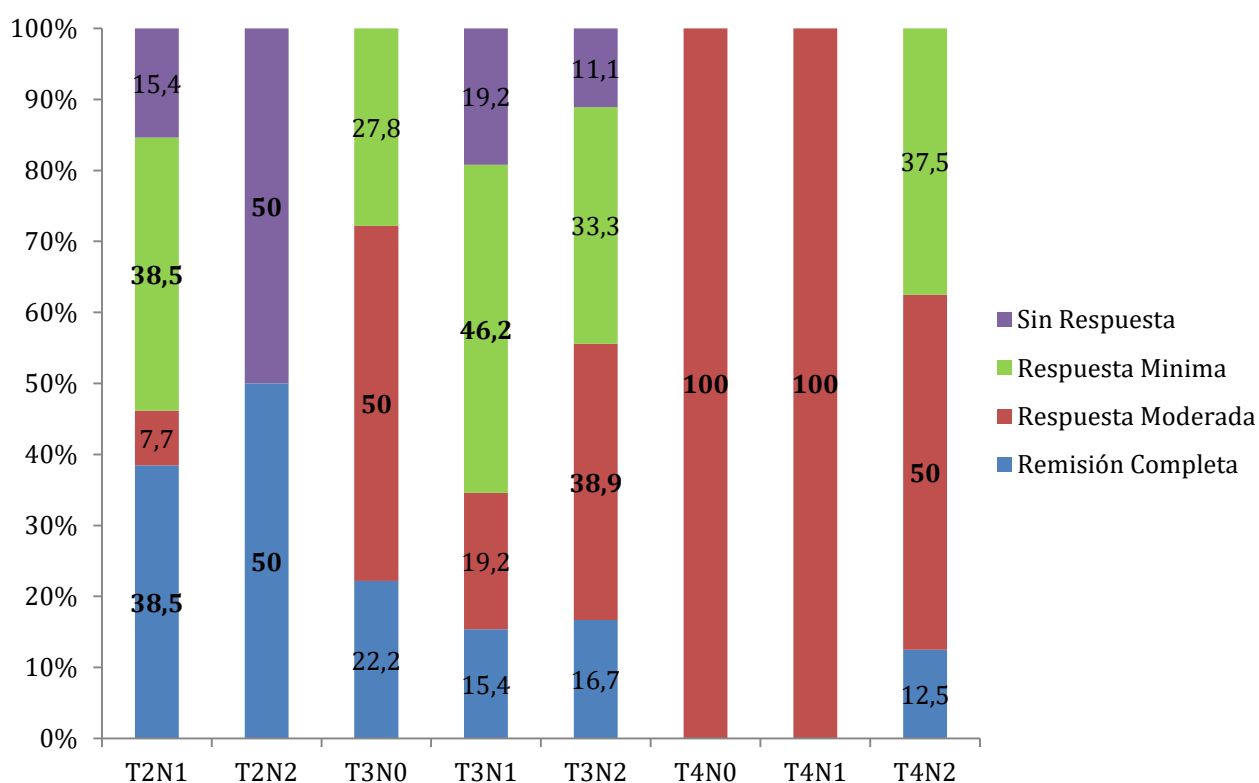


GRÁFICO 15: DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DE LA CLASIFICACIÓN DE RYAN EN FUNCIÓN DEL ESTADIAJE.

CLASIFICACIÓN DE RYAN Y DISTANCIA AL MARGEN ANAL

TERCIO DISTAL DEL RECTO

Del total de pacientes con tumores situados en el tercio distal del recto, el 26,3% (n=5) obtuvieron una remisión completa. (Grado 0 de Ryan). El 47,4% (n=9) obtuvieron una respuesta moderada (Grado de regresión de Ryan 1). El 26,3% (n=5) obtuvieron una respuesta mínima (Grado de regresión de Ryan 2). No se objetivó ausencia de respuesta en ningún paciente. Estos porcentajes están reflejados en el Gráfico 16. Este hecho es particularmente importante, habida cuenta de que los tumores situados en el tercio distal de recto son los que con mayor frecuencia son sometidos a amputación abdomino perineal.

El hecho de que todos estos pacientes con tumores situados en el tercio distal hayan obtenido respuesta, implica que a un importante porcentaje de ellos se les ha podido efectuar una cirugía conservadora de esfínteres, con el consiguiente beneficio que ello implica.

**TERCIO DISTAL DEL RECTO:
1-5 cm margen anal**

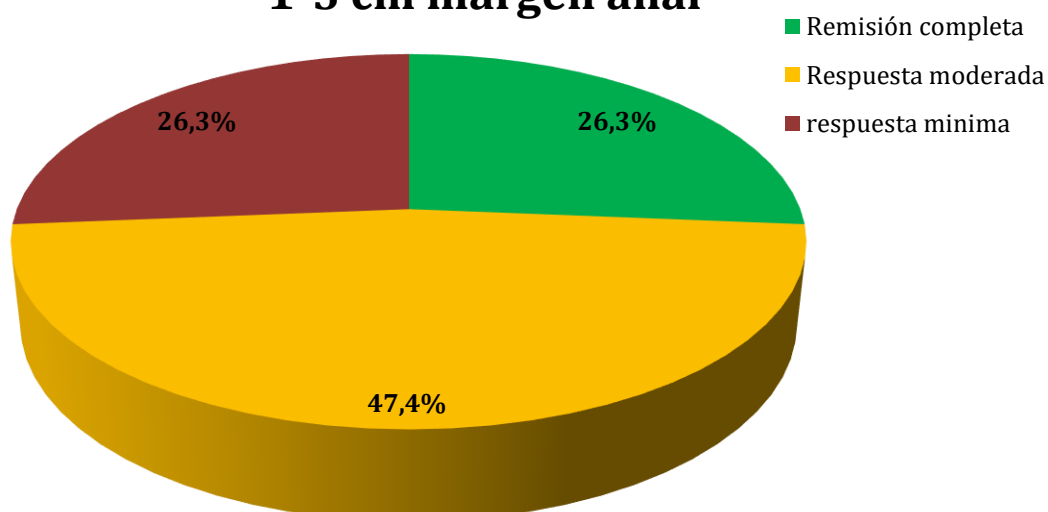


GRÁFICO 16: DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DE LA CLASIFICACIÓN DE RYAN EN LOS CÁNCERES RECTALES A UNA DISTANCIA DEL MARGEN ANAL ENTRE UNO Y CINCO CENTÍMETROS. TERCIO DISTAL DEL RECTO.

TERCIO MEDIO DEL RECTO

Del total de pacientes con tumores situados en el tercio medio del recto, el 21,6% (n=11) obtuvieron una remisión completa. (Grado de regresión 0 de Ryan). El 31,4% (n=16) obtuvieron una respuesta moderada (Grado de regresión de Ryan 1). El 29,4% (n=15) obtuvieron una respuesta mínima (Grado de regresión de Ryan 2). Se objetivó ausencia de respuesta en el 17,6% (n=9) pacientes. Estos porcentajes están reflejados en el Gráfico 17

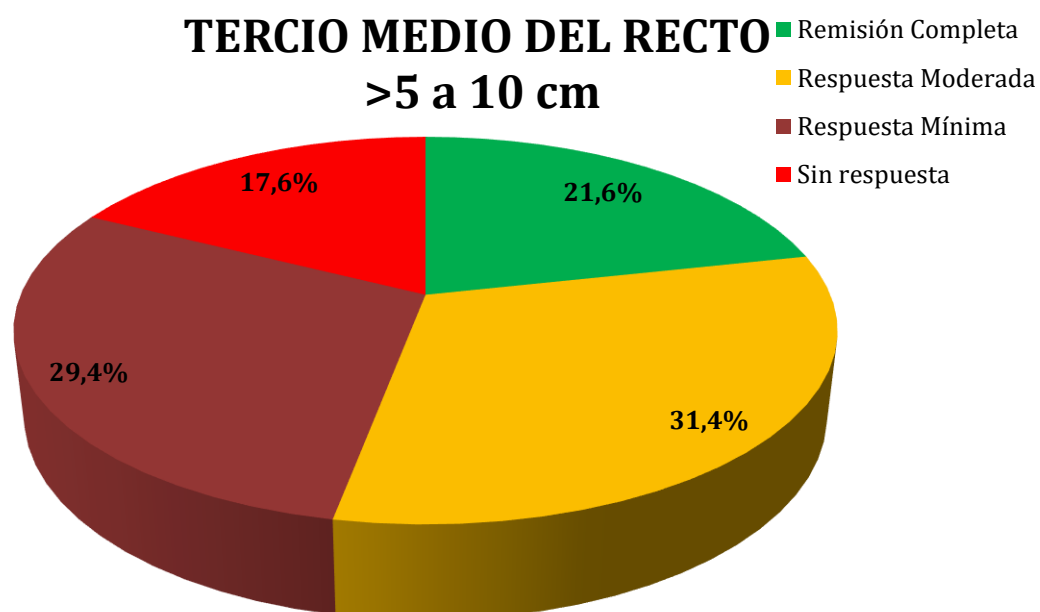


GRÁFICO 17: DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DE LA CLASIFICACIÓN DE RYAN EN LOS CÁNCERES RECTALES A UNA DISTANCIA DEL MARGEN ANAL ENTRE MÁS DE 5 CENTÍMETROS Y MENOR O IGUAL A 10 CENTÍMETRO.

TERCIO PROXIMAL DEL RECTO

Del total de pacientes con tumores situados en el tercio proximal del recto, el 11,8% (n=2) obtuvieron una remisión completa. (Grado de regresión 0 de Ryan). El 23,5% (n=4) obtuvieron una respuesta moderada (Grado de regresión de Ryan 1). El 58,8% (n=10) obtuvieron una respuesta mínima (Grado de regresión de Ryan 2). Se objetivó ausencia de respuesta en el 5,9% (n=1) pacientes. Estos porcentajes están reflejados en el Gráfico 18.

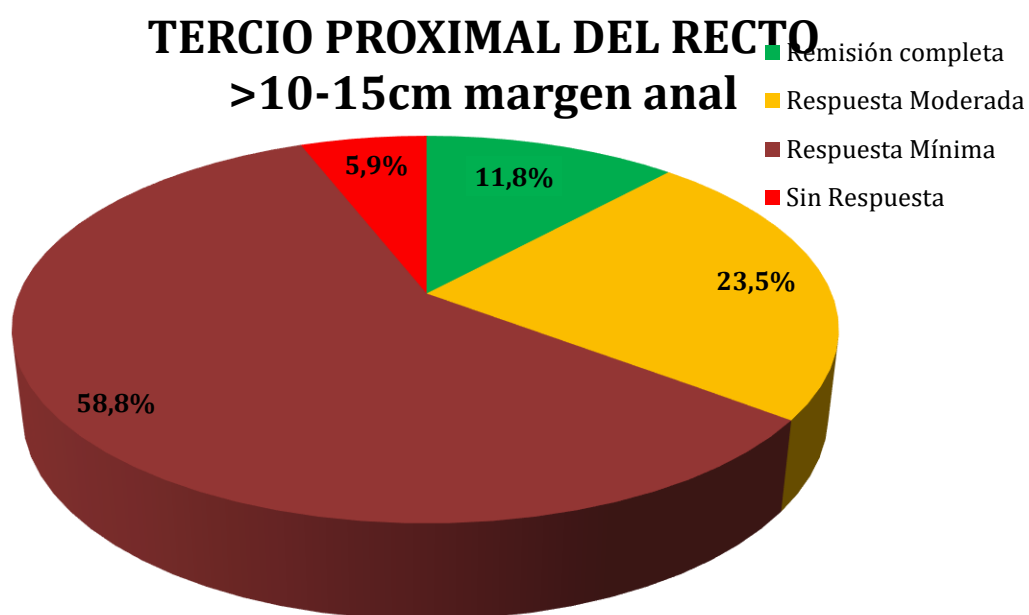


GRÁFICO 18: DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DE LA CLASIFICACIÓN DE RYAN EN LOS CANCERES RECTALES A UNA DISTANCIA DEL MARGEN ANAL MAYOR A 10 CENTIMETROS.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes estadios según la clasificación de Ryan y la distancia del cáncer rectal al margen anal.

CLASIFICACIÓN DE RYAN Y PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO UTILIZADO

Como se puede objetivar en el Gráfico 19, se ha cruzado la clasificación de Ryan con el procedimiento quirúrgico utilizado.

Esta última variable se ha dicotomizado en dos categorías, Resección Anterior Baja y Amputación AbdominoPerineal, ya que el porcentaje de pacientes sometidos a estos dos procedimientos quirúrgicos era extraordinariamente superior al resto de los procedimientos.

Del total de pacientes que fueron sometidos a Resección Anterior Baja el 14% (n=7) habían obtenido la remisión completa de su tumor.

Un 34% (n=17) habían obtenido la respuesta moderada de su tumor. Grado 1 de Ryan.

Un 40% (n=20) habían obtenido la respuesta mínima de su tumor. Grado 2 de Ryan.

Un 12% (n=6) no habían obtenido respuesta de su tumor. Grado 3 de Ryan.

En cuanto a la Amputación AbdominoPerineal el 32,1% (n=9) habían obtenido la remisión completa de su tumor.

Un 32,1% (n=9) habían obtenido la respuesta moderada de su tumor. Grado 1 de Ryan.

Un 28,6% (n=8) habían obtenido la respuesta mínima de su tumor. Grado 2 de Ryan.

Un 7,1% (n=2) no habían obtenido respuesta de su tumor. Grado 3 de Ryan.

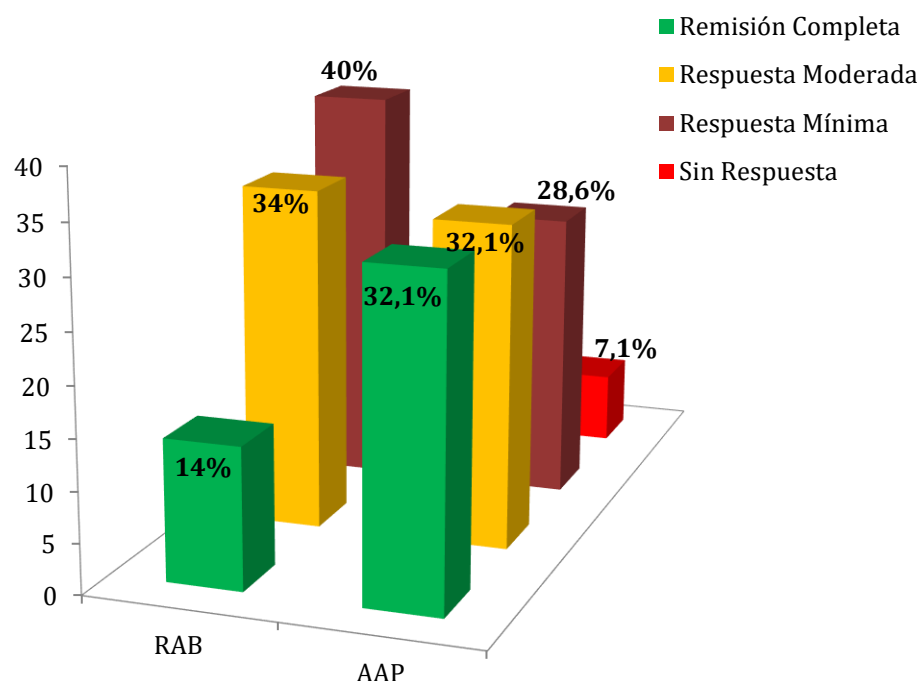


GRÁFICO 19: DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DE LA CLASIFICACIÓN DE RYAN EN LOS CÁNCERES RECTALES EN FUNCIÓN DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO UTILIZADO.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes estadios según la clasificación de Ryan y los diferentes procedimientos quirúrgicos utilizados.

INFRAESTADIAJE T TRAS RECIBIR TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Como se puede objetivar en la Tabla 6 el 30,7% de los pacientes (n=27) disminuyeron en un estadio T su tumor tras el tratamiento neoadyuvante.

El 9,1% de los pacientes (n=8) disminuyeron en dos estadios T su tumor tras el tratamiento neoadyuvante.

El 12,5% de los pacientes (n=11) disminuyeron en tres estadios T su tumor tras el tratamiento neoadyuvante.

El 1,1% de los pacientes (n=1) disminuyeron en cuatro estadios T su tumor tras el tratamiento neoadyuvante.

La mejor de las respuestas que es pasar de un T4 a un T0 se dio en un pequeño porcentaje de pacientes. Sin embargo en más de la mitad de los pacientes se obtuvo algún tipo de respuesta.

TABLA 6: FRECUENCIA Y PORCENTAJES DEL INFRAESTADIAJE T.

INFRAESTADIAJE T	"n"	%
No modificación de T	41	46,6%
1 estadio T menos	27	30,7%
2 estadios T menos	8	9,1%
3 estadios T menos	11	12,5%
4 estadios T menos	1	1,1%
TOTAL	88	100%

Merece la pena reseñar que no hubo valores perdidos por el sistema, con lo cual el porcentaje que se presenta en la tabla es el porcentaje válido.

INFRAESTADIAJE N TRAS RECIBIR TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Como se puede objetivar en la Tabla 7, el 40,9% de los pacientes (n=36) infraestadiaron un grado de afectación ganglionar.

Así mismo el 21,6% de los pacientes (n=19) infraestadiaron dos grados de afectación ganglionar.

Un 34,1% (n=30) no experimentaron modificación en su estadiaje N tras el tratamiento neoadyuvante.

Un 62,5% de los pacientes experimentaron algún tipo de infraestadiaje N tras el tratamiento neoadyuvante, es decir que obtuvieron beneficio de éste.

TABLA 7: FRECUENCIA Y PORCENTAJES DEL INFRAESTADIAJE N.

INFRAESTADIAJE N	“n”	%
1 estadio N más	3	3,4%
No modificación de N	30	34,1%
1 estadios N menos	36	40,9%
2 estadios N menos	19	21,6%
TOTAL	88	100%

Merece la pena reseñar que no hubo valores perdidos por el sistema, con lo cual el porcentaje que se presenta en la tabla es el porcentaje válido.

TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Como se puede objetivar en la Gráfico 20, más de la mitad de los pacientes estuvieron libres de toxicidad tras el tratamiento neoadyuvante, concretamente un 52,3% versus un 42%.

La toxicidad sobre todo consistió en neuropatía periférica, proctitis y astenia.

TOXICIDAD SI/NO

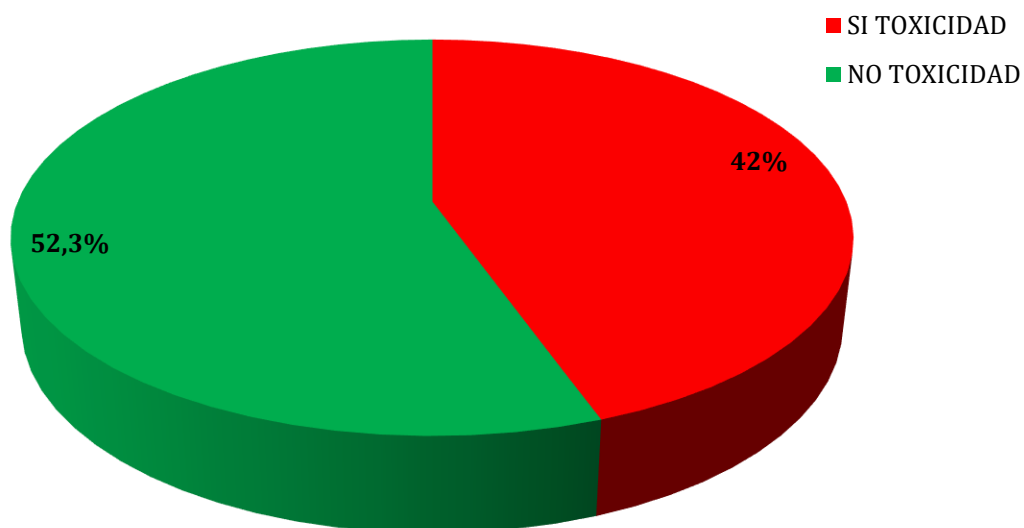


GRÁFICO 20: DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DE TOXICIDAD SI/NO AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Esta toxicidad, tal y como se puede observar en el Gráfico 21, se distribuyó en un 43,4% en Toxicidad Grado I-II, obteniéndose sólo un 4,5 % de Toxicidad Grado III-IV.

GRADOS DE TOXICIDAD

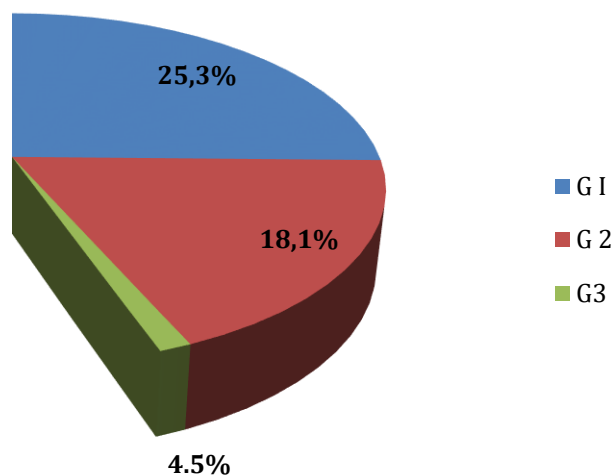


GRÁFICO 21: DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DE LA TOXICIDAD AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Se considera toxicidad aguda aquella que aparece durante el tratamiento, y hasta transcurridos los primeros noventa días desde la finalización del mismo.

La toxicidad subaguda y crónica aparecen entre meses y años desde el final del tratamiento radioterápico.

A los 3 meses desde el inicio del tratamiento presentaban toxicidad el 2,6 % de los pacientes. Sólo la mitad de éstos pacientes presentaban toxicidad grado III-IV, el otro 50 % presentaban toxicidad grado I-II.

A los 6 meses, el 11 % de los pacientes presentaban toxicidad, si bien al mayor parte de ellos era grado I-II.

En el grupo de pacientes menores de 65 años, se objetivó toxicidad en un 33,3% de los casos.

En el grupo de pacientes mayores de 65 años, el porcentaje de toxicidad fue del 54,2%. El incremento de edad, como se puede observar en el gráfico 22, contribuyó a incrementar la probabilidad de toxicidad.

Si bien estas diferencias observadas entre los diferentes grupos de edad no fueron estadísticamente significativas, lindaron a la significación; con un p valor de 0,064.

Probablemente aumentando el tamaño muestral se alcanzaría la significación estadística, tal y como se evidencia en el Gráfico 22.

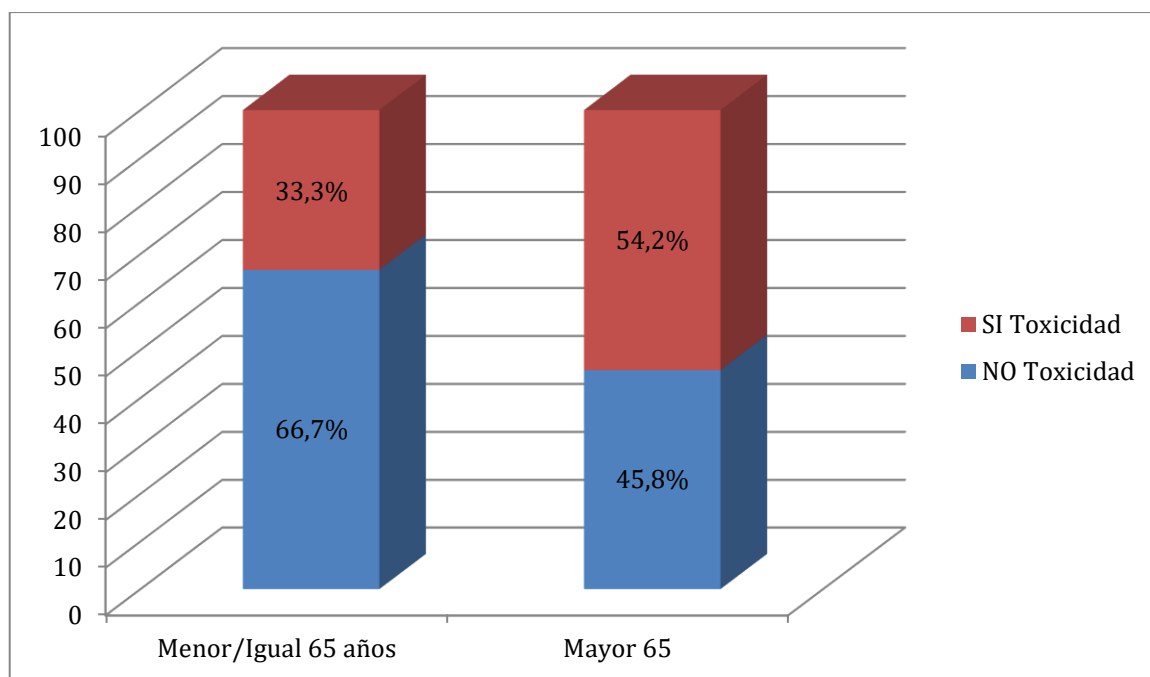


GRÁFICO 22. TOXICIDAD Y EDAD.

DISCUSIÓN

Tamaño muestral

Nuestro estudio se ha desarrollado en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Central de la Defensa “Gómez Ulla,” durante el periodo comprendido entre 2010 y 2016 ambos incluidos, con pacientes diagnosticados de cáncer de recto que cumplieran los criterios de inclusión referenciados en el apartado de material y métodos.

Durante el periodo de tiempo mencionado, se reclutaron 139 pacientes de los cuales formaron parte finalmente del estudio 88. Dicho tamaño muestral se asemeja al de otros proyectos de investigación de similares características.

Kim y Cols^{145 146}, realizaron dos estudios en pacientes con cáncer de recto, a los que administraron quimioterapia con Capecitabina y dos esquemas diferentes de dosis total y fraccionamiento de radioterapia.

El estudio de Kim y colaboradores publicado en el año 2005¹⁴⁶, con un tamaño muestral ligeramente superior al nuestro, 95 versus 88 pacientes respectivamente; utilizaron un esquema de fraccionamiento y dosis total de radioterapia diferente al utilizado por nosotros:

- Estudio Kim y Cols: Dosis total de 50 Gy con un fraccionamiento de 2Gy al día durante 25 días (50/25).
- Nuestro estudio: Dosis total de 50,4 Gy con un fraccionamiento de 1,8Gy al día durante 28 días (50,4/28).

Los resultados obtenidos en términos de remisión completa, fueron peores que los nuestros:

- Estudio Kim y Cols: 11 pacientes (12%) obtuvieron una respuesta completa. Tres pacientes (3%) tuvieron una toxicidad grado 3-4.
- Nuestro estudio: 18 pacientes (20,5%) obtuvieron una remisión completa. Cuatro pacientes (4,5%) tuvieron una toxicidad grado 3-4.

Sin embargo en la publicación del año 2006 de los mismos autores Kim y colaboradores¹⁴⁵, utilizaron la misma dosis total y fraccionamiento de radioterapia que nosotros (50,4/28), obteniendo unos resultados expresados en términos de respuesta completa superior solo en 1,5% a la nuestra (22% versus 20,5% respectivamente). El tamaño

muestral del estudio de Kim y cols es superior al nuestro, y por tanto su estudio es de mayor potencia, ello podría explicar el 1,5% de mejoría en la respuesta.

Hay que poner de manifiesto que en este último estudio de Kim¹⁴⁶, añadió al tratamiento con capecitabina oral (825mg/m²/12hrs), una dosis de 20mg/m²/día de leucovorin. En nuestro estudio administramos la misma dosis de capecitabina sin añadir el Leucovorin.

Si bien Kim y cols¹⁴⁵, obtuvieron unos resultados levemente superiores a los nuestros, en lo que se refiere a respuesta completa, tuvieron un mayor porcentaje de toxicidad G3-4. Ya que tanto la dosis de radioterapia como la pauta de capecitabina son exactamente las mismas que las nuestras, cabría pensar y estudiar si fue el leucovorin el causante del incremento de la toxicidad; un 11,3% frente a un 4,5% en nuestro caso.

EDAD

En nuestro estudio se observan una edades medias de 66 años, con una desviación estándar de +/- 9 años, coincidentes con las referidas en la literatura².

En un estudio similar llevado a cabo por P. Priego et al del Departamento de Cirugía General y Digestivo del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid¹⁴⁷, con un total de 90 pacientes, la edad media fue de 65,04 años, muy similar a la nuestra que fue de 66 años.

El estudio de kim y colaboradores¹⁴⁵, mencionado anteriormente, realizado durante el periodo comprendido entre julio del año 1993 y junio de 1999, con 127 pacientes afectos de cáncer rectal, que se distribuyeron en dos grupos;

- Grupo 1: Recibió bolus de 5 – FU
- Grupo 2: Capecitabina a iguales dosis que nuestro estudio + Leucovorin (LV).

Cabe destacar que ambos grupos recibieron el mismo esquema de dosis total y fraccionamiento de radioterapia que nosotros.

Como hemos mencionado anteriormente en el apartado del tamaño muestral, si nos comparamos con el Grupo 2, similar al nuestro en lo que a tratamiento radioquimio-

terápico se refiere, se obtenían diferencias en un 1,5% en cuanto a remisiones completas a favor del trabajo de Kim y cols; si bien el factor edad puede influir en estos resultados. La edad media de los pacientes de dicho trabajo era de 59 años versus los 66 años en la media de edad de nuestro estudio. A menor edad, mayor índice de respuestas.

SEXO

Según la IARC² (International Agency for Research on Cancer) de la OMS, en torno al 60 % de los nuevos casos diagnosticados de cáncer colorrectal a nivel mundial son varones, esa proporción superior del sexo masculino se pone de manifiesto en todos los estudios revisados, incluido el nuestro.

En nuestro trabajo de investigación, se estudiaron un total de 88 pacientes, de ellos 57 (64%) eran varones y 31 (36%) mujeres, proporción similar al estudio de kim y colaboradores¹⁴⁶, con 61varones (63%) y 36 mujeres (37%).

También existe una proporción similar a la referida en el trabajo de investigación de Ryan¹³⁶, en el que se estudió una muestra de 60 pacientes, con un total de 39 varones y 21 mujeres.

Nuestra distribución por sexos fue semejante a la obtenida tanto en el estudio coreano de Soo Hee Kim et al¹⁴⁹, como en el de Ryan et al¹³⁶. En estos tres estudios, más del sesenta por ciento de los pacientes eran del sexo masculino; 68% en el estudio Coreano, 65% en el de Ryan y 64% en el nuestro.

Si ahora nos centramos en el sexo femenino, nuestro trabajo de investigación obtuvo un porcentaje ligeramente superior al de Soo Hee Kim (36% versus 32%) y prácticamente igual al de Ryan, que obtuvo un 35 % de mujeres. Tabla 8

TABLA 8: DISTRIBUCIÓN DEL SEXO EN NUESTRO ESTUDIO Y LOS DE KIM¹⁴⁶, SOO HEE KIM¹⁴⁹ Y RYAN Y COLS¹³⁶.

SEXO	NUESTRO ESTUDIO n (%)	KIM Y COLS N (%)	SOO HEE KIM N (%)	RYAN N (%)
VARON	57(64)	61(63)	635(68)	39(65)
MUJER	31(36)	36(37)	298(32)	21(35)

ESTADIAJE TNM

ESTADIAJE T

En nuestro estudio hemos empleado la Resonancia Magnética para llevar a cabo el estadiaje del cáncer de recto, y hemos partido de ese diagnóstico inicial antes de efectuar el tratamiento neo adyuvante.

A. Burguete y colaboradores¹⁴⁸, efectúan un análisis retrospectivo de 120 pacientes con una edad comprendida entre 43 y 87 años, a los que se efectuó una Resonancia Magnética pélvica para llevar a cabo el estadiaje de su tumor de recto.

El estudio se efectuó entre los años 2005 y 2010. Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos:

- Grupo 1. Un total de 80 pacientes (66,6%)
 - fueron tratados con radioquimioterapia neo adyuvante.
- Grupo 2. Conformado por los 40 pacientes restantes (33,3%)
 - No se les administró tratamiento neo adyuvante

A los pacientes del Grupo 2, que no fueron sometidos a tratamiento neo adyuvante, se les efectuó una correlación entre los hallazgos del estadiaje establecido mediante Resonancia Magnética prequirúrgica y los obtenidos de la anatomía patológica de la pieza quirúrgica de resección. La concordancia entre ambos datos fue del 72 % para el estadio T, y del 60 % para el estadio N.

Este estudio concluye que la Resonancia Magnética es una técnica útil para el estadiaje locorregional del cáncer de recto, obteniéndose una buena correlación radiopa-

tológica, si bien en lo referente al estadiaje ganglionar, los resultados no son tan eficaces, y la estadificación ganglionar continúa siendo un problema diagnóstico.

Cuando comparamos la distribución de los estadios T en el estudio de A. Burguete y colaboradores¹⁴⁸ con el nuestro, observamos que el estadio T3 en ambos trabajos de investigación es el más frecuente, con un 70,5% en nuestro estudio y un 61,5% en el de Burguete.

El segundo estadio en orden de frecuencia es el T2, que aparece en un 17% en nuestro caso versus un 35,8% en el de Burguete.

El grupo menos frecuente en cuanto al estadio del cáncer de recto fue el del estadio T4, con un 12,5% en nuestro caso versus un 2,5% en el de Burguete.

Como se puede comprobar, en el Gráfico 23 la distribución por estadios es bastante similar en ambos estudios.

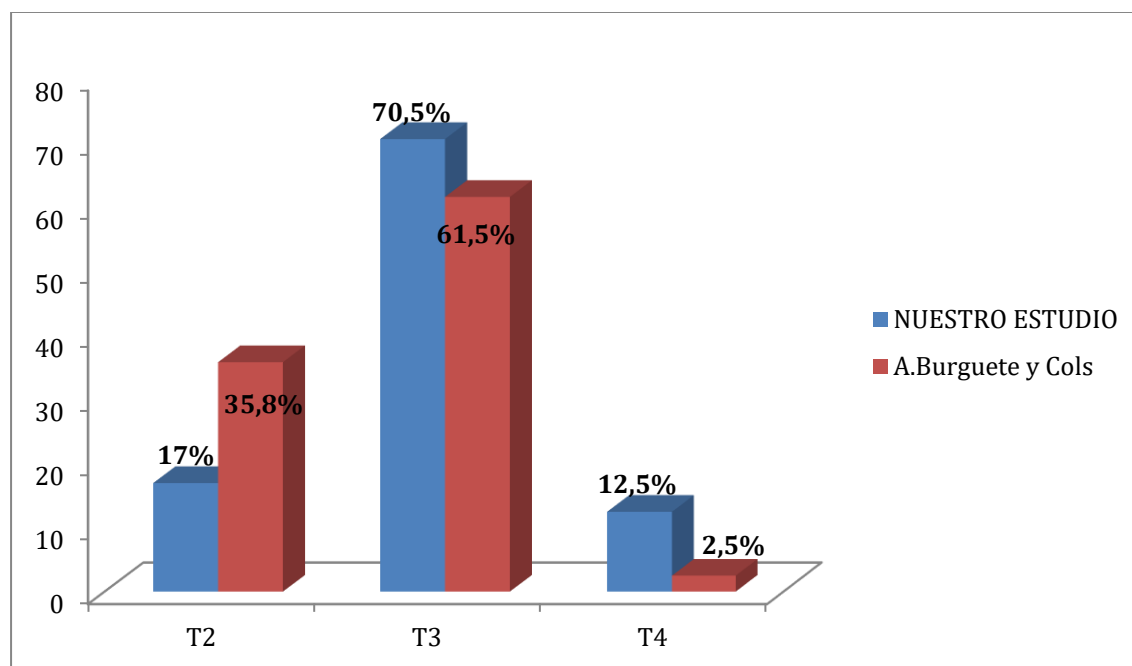


GRÁFICO 23: PORCENTAJE DE ESTADIOS T, EN NUESTRO ESTUDIO Y EL DE A. BURGUETE Y COLS.

ESTADIAJE N

Con respecto a la afectación ganglionar también se observan similitudes entre los dos estudios, aunque en el de Burguete y cols^{Error! Marcador no definido.} El estadio N0 es el más frecuente con un 47,5% de los casos. Frente al 21,6% en nuestro caso.

En cuanto a la afectación ganglionar N1, los porcentajes son bastante homogéneos, con un 46,6% en nuestro estudio frente a un 40 % en el estudio de Burguete y cols.

El estadio N2 apareció en un 31,8% en nuestro caso frente a un 2,5% en el de Burguete y cols.

Como puede observarse en el Gráfico 24 son distribuciones bastante similares en ambos casos.

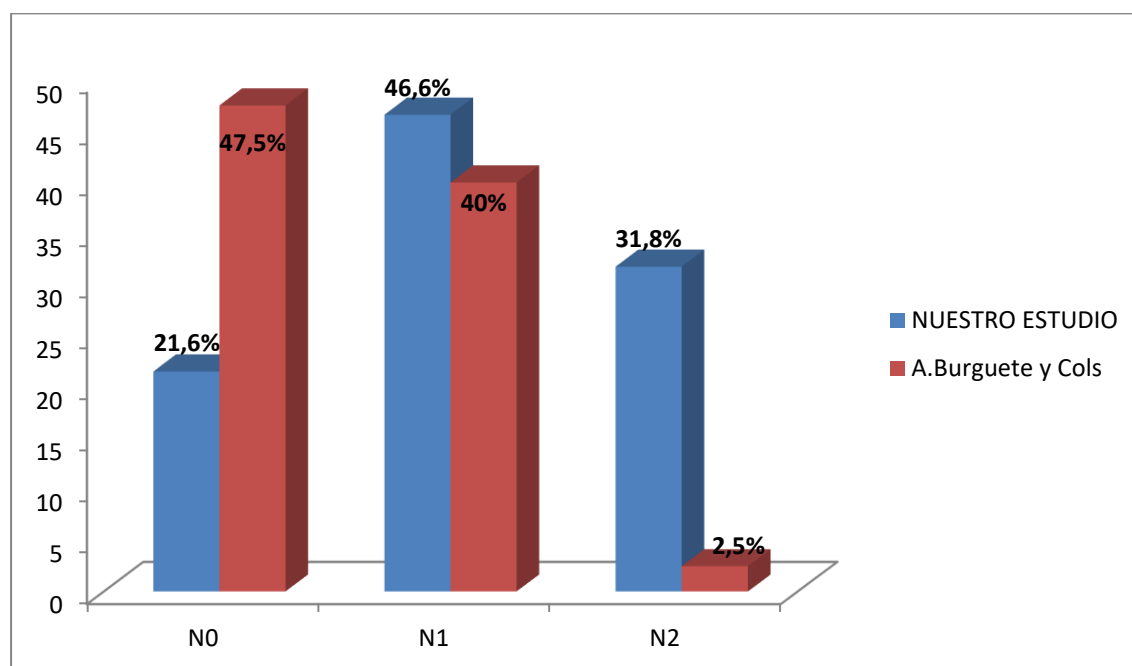


GRÁFICO 24. PORCENTAJE DE ESTADIOS N, EN NUESTRO ESTUDIO Y EL DE A. BURGUETE Y COLS.

DISTANCIA AL MARGEN ANAL

Si agrupamos los pacientes cuyo tumor se encuentran en el tercio medio y proximal del recto, es decir los que se encuentran a más de cinco centímetros del margen anal, podremos compararnos con el estudio realizado en el Centro Nacional del Cáncer en la ciudad de Goyang¹⁴⁹.

En nuestro estudio obtuvimos un 78,1% de pacientes cuyo tumor se encontraba a más de 5 cm del margen anal, porcentaje superior al encontrado en el de Goyang (65,91%).

En cuanto a los tumores situados en el tercio distal, es decir a menos de 5 cm del margen anal, nosotros obtenemos un 21,8%, versus el 34,08% en el de Goyang, tal y como se refleja en el Gráfico.

Diferimos mucho, en lo que a la localización de los tumores se refiere, del estudio realizado por kim y colaboradores¹⁴⁶. Estos últimos tenían un 42% de tumores localizados en el tercio distal, cifra que casi duplica a nuestros datos (21,8 %). Gráfico 25.

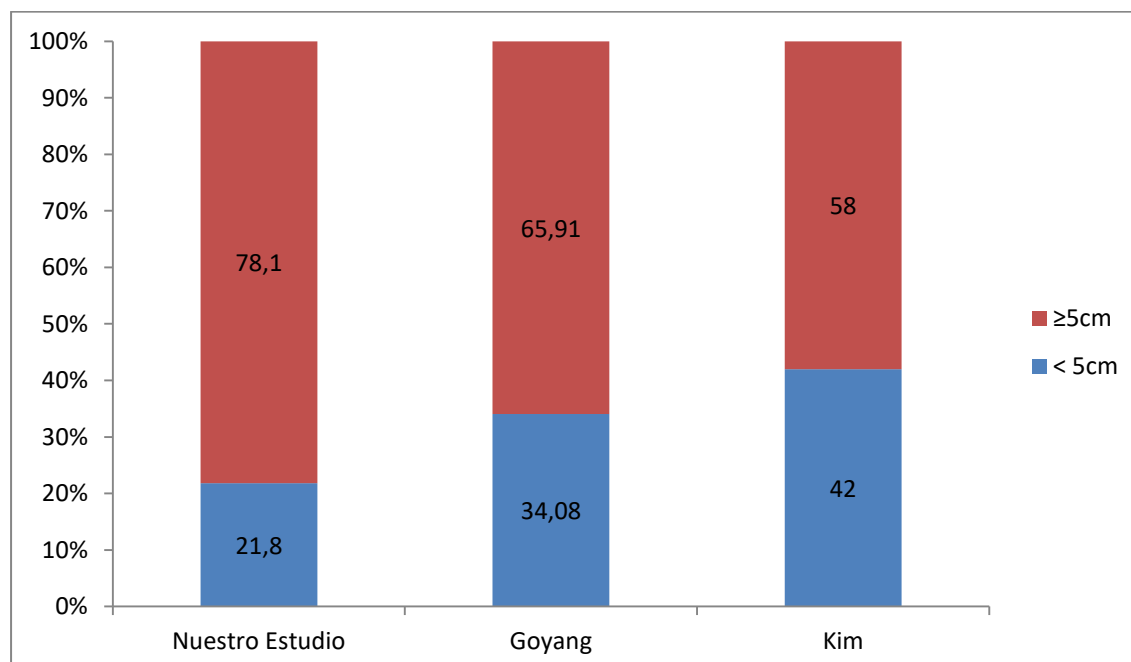


GRÁFICO 25: COMPARACIÓN EXPRESADO EN PORCENTAJES DE LA DISTANCIA AL MARGEN ANAL. NUESTRO ESTUDIO VERSUS EL DE GOYANG Y EL DE KIM Y COLABORADORES

En el estudio llevado a cabo por P. Priego y colaboradores¹⁴⁷, con un total de 90 pacientes, diagnosticados de adenocarcinoma de recto, que fueron reclutados entre 2000 y 2005, e intervenidos quirúrgicamente tras recibir tratamiento neo adyuvante, el tumor se localizaba en el tercio superior en 13,3% de los casos, (en nuestro caso el 19,5%) en el tercio medio en el 48,8%, (en nuestro caso el 58,6%) y en el tercio inferior en el 37,7% de los pacientes, (en nuestro caso el 21,8%). Estas comparaciones son de interés dado que las características epidemiológicas, temporales y terapéuticas son muy parecidas a las realizadas en nuestro trabajo de investigación. Gráfico 26

Como puede comprobarse, son datos coincidentes con los obtenidos por nuestro estudio, siendo la localización más frecuente el tercio medio en ambos casos¹⁴⁸. La segunda localización en orden de frecuencia fue el tercio distal en ambas muestras y la localización menos frecuente en ambos trabajos fue el tercio proximal. Gráfico 26

El análisis anatomopatológico de las piezas reseçadas demostró un porcentaje de remisiones completas del 11,1%, cifra sensiblemente inferior a nuestros resultados que alcanzaron el 20,5%. En lo referente al tipo de toxicidad de Grado 3-4 fue del 2,2% en el estudio de Priego, frente a un 4,5 % en nuestro estudio.

En el estudio de P. Priego colaboradores¹⁴⁷, se utilizaron:

- una dosis total y fraccionamiento radioterápico de 45 Gy administrando 1,8 Gy al día durante 25 días.
- En nuestro estudio hemos administrado 50,4 Gy con 1,8 Gy al día durante 28 días.

Con respecto al fármaco empleado en concomitancia con la radioterapia, en el estudio de P. Priego colaboradores¹⁴⁷ se ha utilizado:

- Quimioterapia con 5-FU y ácido folínico.
- Nosotros hemos empleado capecitabina oral concomitante.

Nuestros resultados han sido mejores en cuanto a remisiones completas, si bien con una toxicidad discretamente superior.

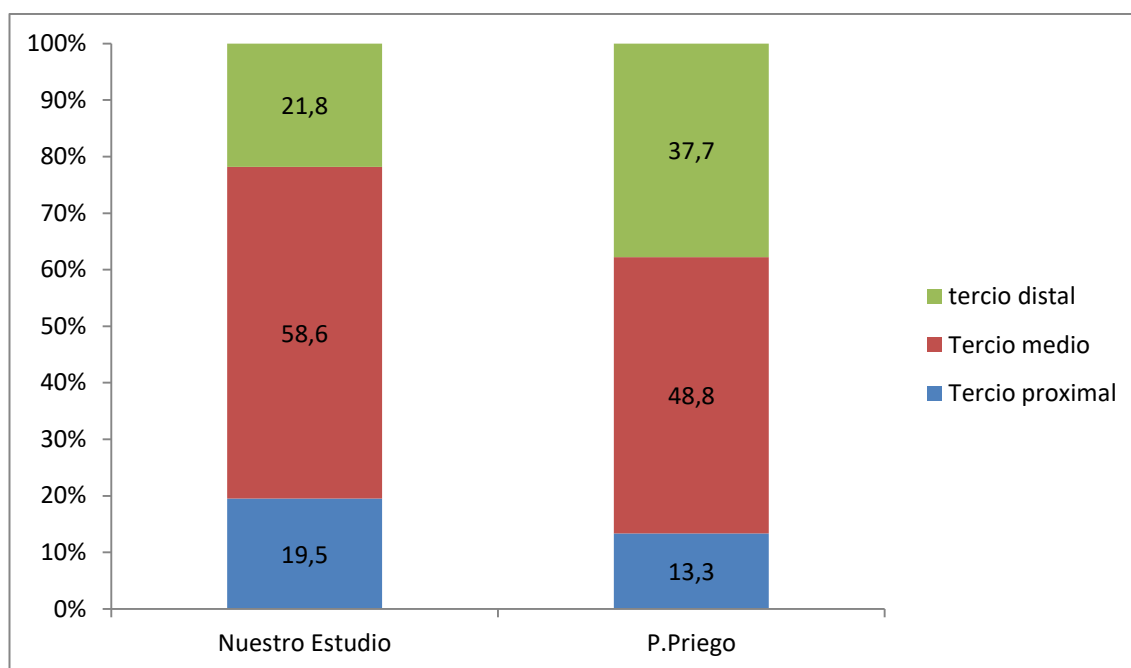


GRÁFICO 26. COMPARACIÓN EXPRESADO EN PORCENTAJES DE LA DISTANCIA AL MARGEN ANAL. NUESTRO ESTUDIO VERSUS EL DE P.PRIEGO.

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO UTILIZADO.

En el estudio llevado a cabo por P. Priego et al, del Departamento de Cirugía General y Digestivo del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid¹⁴⁷, con un total de 90 pacientes, diagnosticados de adenocarcinoma de recto e intervenidos quirúrgicamente tras recibir un tratamiento neo adyuvante parecido al nuestro, los procedimientos quirúrgicos utilizados fueron fundamentalmente:

- Resección Anterior Baja (RAB) en un 50% de los casos, y
- Amputación Abdominoperineal (AAP) en un 42,2%.

En nuestro estudio, de características muy similares, se sometieron a resección anterior baja un porcentaje superior al de Priego; concretamente:

- Resección Anterior Baja (RAB) en un 62,5% de los casos, y
- Amputación Abdominoperineal (AAP) en un 35%.

Como puede observarse, obtuvimos mejores porcentajes de cirugías conservadora de esfínteres, resección anterior baja, (62,5 vs 50%) que en el estudio del Hospital Ramón y Cajal, lo cual implica un mayor número de pacientes en los que se ha evitado la implantación de una bolsa de colostomía, con todo lo que ello implica en la calidad de vida de dichos pacientes.

Como se representa en la Tabla 9, al compararnos con el estudio de Ryan¹³⁶, nuestro estudio obtiene datos similares, aunque sensiblemente superiores, en cuanto al porcentaje de cirugías conservadora de esfínteres (Resección Anterior Baja), concretamente 62,5% vs 55%.

TABLA 9: PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO DE P. PRIEGO, RYAN Y EL NUESTRO.

CIRUGÍA	NUESTRO ESTUDIO n (%)	P. PRIEGO Y Cols N (%)	RYAN y Cols N (%)
RAB	55(62,5)	45(50)	33(55)
AAP	33(35)	19(42,2)	27(45)

GRADO DE REGRESIÓN TUMORAL SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE RYAN Y TOXICIDAD

Nuestro estudio ha obtenido mejores resultados en cuanto al grado de regresión tumoral según la clasificación de Ryan, que el obtenido por Soo Hee Kim et al, del departamento de Patología del Hospital Nacional de Cáncer en Goyang (Corea)¹⁴⁹.

Soo Hee y colaboradores¹⁴⁹, analizaron durante el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2002 y el 31 de diciembre del 2011, a un total de 1063 pacientes con carcinoma de recto ubicado en los 9 últimos cm del tubo digestivo (nuestro estudio abarcó los 15 últimos cm del mismo, es decir los tres tercios del recto, proximal, medio y distal) clasificados como cT3 o cT4 mediante RMN, sin evaluar la afectación ganglionar.

De los 1063 pacientes, 130 fueron excluidos

- 71 por rechazar la cirugía.
- 15 transferidos a otros hospitales y
- 44 por ser inoperables por la comorbilidad.

Los 933 pacientes restantes, fueron tratados con quimiorradioterapia neo adyuvante seguida de resección quirúrgica curativa.

- El tratamiento quimiorradioterápico consistió en radioterapia prequirúrgica 45 Gy a cadenas de drenaje linfático pélvico, administrados en 5-6 semanas,
- Seguidas de un Boost sobre el recto hasta alcanzar 5040 cGy en 28 fracciones.

En cambio, nuestros pacientes, recibieron solo capecitabina oral concomitante con radioterapia externa, con las mismas dosis de radioterapia que el estudio Koreano¹⁴⁹, en este último se administraron varios protocolos farmacológicos,

- n=536 pacientes (57,5 %) con 5FU Leucovorin.
- n=256 pacientes (27,3%) con capecitabina con o sin irinotecan.
- n=117 (12,5%) con tegafur-uracil.
- n=25 (2,7%) con cetuximab, irinotecan y capecitabina.

Tras dicho tratamiento, los pacientes fueron sometidos a cirugía radical con escisión total de mesorrecto, entre 4 y 6 semanas después de completar el tratamiento neo adyuvante, igual que sucedió en nuestro estudio.

Como puede observarse en la Tabla 10, cabe destacar que el 20,5% de nuestros pacientes obtuvieron una remisión completa (grado 0 de la Clasificación de Ryan), en términos absolutos fueron 18 pacientes. Nos sorprende que en el estudio Koreano de Soo no obtengan ninguna remisión completa, o al menos no la hayan publicado.

En lo que a la respuesta moderada se refiere, es decir, grado 1 de la Clasificación de Ryan, obtenemos un mayor porcentaje que el estudio Coreano; 33% versus 29,5%.

Si bien donde nuestros datos son significativamente mejores, es en la respuesta mínima (grado 2 de la Clasificación de Ryan), donde más de la mitad de los pacientes coreanos obtuvieron solo una respuesta mínima, versus el 35,2% en nuestro caso.

Los datos en el grado 3 de Ryan o ausencia de respuesta al tratamiento, son similares en ambos estudios, 11,5% en el estudio Coreano de Soo Hee y colaboradores¹⁴⁹ y 11,3% en el nuestro. Tabla 10

TABLA 10 COMPARACIÓN DEL GRADO DE REGRESIÓN TUMORAL DE RYAN.

TRG System(Ryan)	NUESTRO ESTUDIO N (%)	Soo Hee y cols. n(%)
Grado 0	18(20,5)	-
Grado 1	29(33)	275 (29,5)
Grado 2	30(35,2)	546 (56,1)
Grado 3	10(11,3)	112 (11,5)

El tratamiento neo adyuvante de radioterapia, con un fraccionamiento de 5 x 180 cGy hasta alcanzar 5040 cGy (50.4/28) más capecitabina oral concomitante, ha sido utilizado por otros autores, empleando diferentes dosis de radioterapia y de fármaco.

En la Gráfico 27 se puede observar la comparación de los diferentes estudios relevantes similares al nuestro.

En el ensayo aleatorizado Fase II realizado por Kim y cols¹⁴⁶, en el que se analizaron los datos de 95 pacientes diagnosticados de cáncer de recto en estadios T3/4 o con afectación ganglionar, potencialmente resecable, que recibieron capecitabina (825 mg/m² dos veces al día) concomitante con radioterapia (50.4 Gy) y seguido de cirugía con escisión total del mesorrecto en todos los casos.

El 21 % de los pacientes obtuvieron una respuesta completa patológica (grado 0 de la Clasificación de Ryan), cifras muy similares a las obtenidas en nuestro caso (20,5%).

Kim y colaboradores¹⁴⁷, observaron muy bajos porcentajes de toxicidad grado 3 ó 4.

En el ensayo de Sefr y colaboradores¹⁵⁰, con un tamaño muestral de 34 pacientes, y una media de edad de 62 años, empleando un esquema de dosis total y fraccionamiento de radioterapia similar al nuestro, (50,4/28) y empleando también capecitabina concomitante, obtienen un 18% de respuestas completas patológicas, cifras similares a las nuestras (20,5%); si bien las obtenidas en nuestro estudio son algo superiores.

En el estudio de Serf, se comunican datos de toxicidad grado 3-4 del 9%, el doble que en nuestro estudio que fue del 4,5%.

En el estudio de Paoli y cols¹⁵¹, con 53 pacientes, algo inferior al nuestro que tiene 88 pacientes, diagnosticados de tumores de recto potencialmente resecables, empleando un esquema de dosis total y fraccionamiento de radioterapia también similar al nuestro, (50,4/28) y empleando también capecitabina concomitante, y efectuando el abordaje quirúrgico de los pacientes a las 6-8 semanas de la finalización del tratamiento neo adyuvante, obtiene un 23% de respuestas completas patológicas, nosotros 20,5%.

Gráfico 27

Los porcentajes de toxicidad grado 3-4 del trabajo de investigación de Paoli y colaboradores fueron muy altas, concretamente del 40%. La toxicidad en esos grados en nuestro estudio fue del 4,5%. Se ponen de manifiesto unas cifras muy superiores de toxicidad, de hecho son las cifras más altas de todos los estudios revisados.

En el estudio de Dunts y cols¹⁵², con un tamaño muestral de 49 pacientes (entorno a la mitad de pacientes que el nuestro), con una media de edad de 62 años, y un rango de edad entre 35 y 78 años, con la misma dosis y fraccionamiento de radioterapia, empleando también capecitabina concomitante, y efectuando el abordaje quirúrgico entre 5 y 7 semanas desde la finalización del tratamiento neo adyuvante, obtuvieron un porcentaje de remisiones completas menores que los obtenidos por nosotros (4%, versus 20,5% en nuestro caso).

El grado de toxicidad 3-4 en el trabajo de investigación de Dunts y colaboradores fue ligeramente inferior al nuestro, solo en 0,5 puntos, 4% versus 4,5%.

Nuestros resultados son bastante superiores a los obtenidos por Dunts¹⁵². Si bien nuestro estudio tiene una potencia superior al tener mayor tamaño muestral. Gráfico 27.

Krishnan y cols¹⁵³, en un estudio con un total de 54 pacientes, con una media de edad de 56.7 años y un rango de edad de 21,3-78,7 años, empleando capecitabina como quimioterapia concomitante, pero con una dosis total de radioterapia de 52,5 Gy y un fraccionamiento de 30 sesiones, algo diferente al nuestro (50,4/28), obtuvieron un porcentaje de respuestas completas del 18%, (nosotros del 20,5%).

El grado de toxicidad 3-4 en el trabajo de investigación de Krishnan y cols¹⁵³, fue superior al nuestro con una toxicidad del 18% versus el 4,5% obtenido en nuestro estudio. Probablemente la dosis superior de radioterapia es la responsable de un mayor porcentaje de toxicidad, si bien el porcentaje de respuestas fue algo inferior al nuestro.

El estudio GERCOR¹⁵⁴ obtiene, con un tamaño muestral de 51 pacientes, algo inferior a nuestra serie, y con un esquema de radioterapia de 45 Gy en 25 fracciones de 1,8 Gy, un porcentaje de remisiones completas del 20%, nosotros de 20,5%.

La toxicidad grado 3-4 del estudio de GERCOR, fue del 12%, en nuestro caso del 4,5%.

Si bien los resultados en términos de respuesta son inferiores a los nuestros, la toxicidad es claramente superior en su caso.

Comparándonos con todos ellos, puede objetivarse que nuestro estudio se sitúa entre los que mejores resultados han obtenido, en cuanto a porcentaje de remisiones completas (Grado de remisión tumoral 0 de Ryan) con un 20,5% de los pacientes, sólo superados por el estudio de Paoli¹⁵⁵ con un 24 % y el de Kim¹⁴⁷ con un 22 %, los otros cuatro estudios presentan datos peores que el nuestro. Gráfico 27

A nuestro juicio, en nuestro estudio, cuando se ha diseñado el Boost o sobreimpresión con radioterapia del tumor primario, se han añadido al menos 3-4 cm de margen

cráneo caudal a dicho tumor. Este hecho implica que, en la mayor parte de los pacientes, la práctica totalidad del recto recibía 50,4 Gy de radioterapia. Este hecho puede haber influido en el excelente resultado obtenido en nuestro trabajo.

En cuanto a la toxicidad tipo diarrea G3/4, nuestro estudio también se sitúa entre los que menos toxicidad obtienen, con un total de 4,5 % de diarrea G3/4. Únicamente obtiene menos toxicidad que nosotros el trabajo de Dunts, el resto obtienen peores resultados en cuanto a toxicidad.

Los dos estudios que obtienen mejores resultados que el nuestro, en lo que al grado de regresión tumoral se refiere, tienen mayor toxicidad. El de Kim y cols, como ya hemos comentado, tiene un 11% de toxicidad de tipo diarrea grado 3-4, y el de Paoli y colaboradores, del 40%; mientras que en nuestro estudio tuvieron este efecto secundario solo 4 pacientes (4,5%). Todos estos datos son muy interesantes de contrastar, ya que en ambos estudios utilizan, al igual que nuestro estudio:

- La misma dosis de capecitabina que el nuestro.
- El mismo esquema de fraccionamiento y dosis total de radioterapia

Discrepamos con el estudio de Kim y cols¹⁴⁵, en que a la capecitabina le añaden Leucovorin 20 mg/m²/24 h, mientras que nosotros hemos empleado capecitabina sola.

No discrepamos en lo que a dosis de quimioterapia y radioterapia se refiere del estudio de Paoli y cols¹⁵¹; que emplea la misma pauta que nosotros, aunque nuestro estudio tiene una mayor potencia al tener mayor tamaño muestral que éste.(n=88 vs n=53 respectivamente).

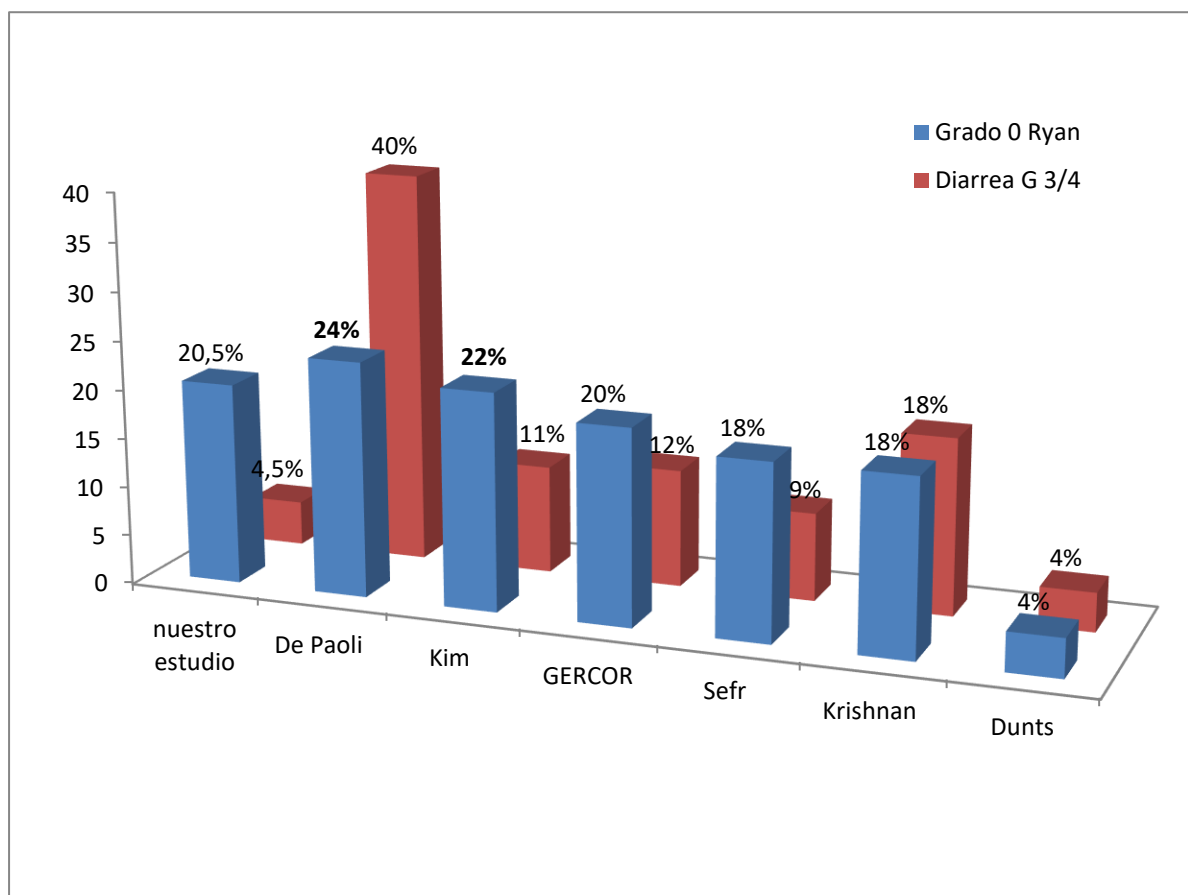


GRÁFICO 27. COMPARATIVA DE NUESTRO ESTUDIO CON DIFERENTES ENSAYOS RELEVANTES DE CÁNCER RECTAL TRATADOS CON RADIOTERAPIA-CAPACITABINA.

Con respecto a los objetivos planteados en nuestro estudio, los resultados que hemos obtenido ponen de manifiesto que, nuestra pauta de tratamiento neoadyuvnte radioquimioterápico, reduce el estadio del cáncer de recto.

Estos resultados son concordantes con los observados en otros estudios de similares características¹³⁶.

En nuestro estudio, el 88,7% de los pacientes obtuvieron algún grado de reducción del estadiaje de su tumor:

- De ellos un 20,5% obtuvieron la remisión completa,
- Un 33% respuesta moderada y

- Un 35,2% respuesta mínima.

En otros estudios similares^{147,146,146 136}, se han objetivado unas tasas de respuesta del 78,4%, en nuestro estudio del 88,7%, permaneciendo sin respuesta al tratamiento neo adyuvante el 21,6% de los pacientes, un 11,3% en nuestro estudio.

Nuestro porcentaje de remisiones completas patológicas fue del 20,5%, algo superior al encontrado por otros autores¹³⁶, que presentan ratios del 15% en este tipo de respuestas completas.

Los ratios de respuestas completas patológicas reportados por la literatura oscilan entre un 10% y un 30%^{156, 157,158,159}.

En otros estudios se han objetivado unos porcentajes de respuestas moderadas del 28,3%, algo inferiores a los recogidos por el nuestro, que estaban en torno al 33%¹³⁶.

Otros autores, ofrecen datos del 33,33%¹³⁶ en lo que a respuesta mínima se refiere; datos parecidos, aunque algo inferiores al nuestro que estaban en torno a un 35%.

Algunos autores consideran la mínima enfermedad residual como una forma de respuesta completa patológica. Nosotros hemos obtenido el 20,5% de respuestas completas patológicas, considerando éstas exclusivamente, sin incluir la enfermedad residual mínima^{159,160,161} igual que han hecho otros autores¹⁶². Hemos utilizado, la clasificación de Ryan, otros autores han empleado otras clasificaciones como la de Dworak¹⁶³ en el examen de la pieza quirúrgica.

En otros estudios publicados, todos los pacientes en los cuales persiste tumor residual después del tratamiento neoadyuvante, independientemente del grado de respuesta tumoral, son agrupados juntos^{198,164}.

Algunos autores¹⁹⁶, en base a los resultados obtenidos, sostienen que no puede equipararse la mínima enfermedad microscópica a las respuestas completas patológicas.

Sin embargo, la mínima enfermedad microscópica, indica claramente una buena respuesta al tratamiento radio-quimioterápico. Este tipo de respuesta es claramente distinta a la persistencia macroscópica de la enfermedad tras dicho tratamiento.

INFRAESTADIAJE “T” TRAS RECIBIR TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

En el estudio llevado a cabo por P. Priego y colaboradores¹⁴⁸, con un tamaño muestral de 90 pacientes, se produjo una disminución del parámetro T de la clasificación TNM en 32 casos (35,6%).

En nuestro estudio, con un número similar de pacientes, se infraestadía el estadiaje T en un 53,4% obteniéndose la siguiente distribución en función del grado de respuesta.

- El 30,7% de los pacientes (n=27) disminuyeron en un estadio T su tumor tras el tratamiento neo adyuvante.
- El 9,1% de los pacientes (n=8) disminuyeron en dos estadios T su tumor tras el tratamiento neo adyuvante.
- El 12,5% de los pacientes (n=11) disminuyeron en tres estadios T su tumor tras el tratamiento neo adyuvante.
- El 1,1% de los pacientes (n=1) disminuyeron en cuatro estadios T su tumor tras el tratamiento neo adyuvante.

La mejor de las respuestas, que es pasar de un T4 a un T0, se dio en un pequeño porcentaje de pacientes, sólo el 1,1 %. Sin embargo en más de la mitad de los pacientes se obtuvo algún tipo de respuesta del parámetro T de la clasificación TNM tras someterse al tratamiento neo adyuvante.

INFRAESTADIAJE “N” TRAS RECIBIR TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

En el estudio de Graf W¹⁶⁵, se pone de manifiesto que las metástasis ganglionares fueron menos comunes en pacientes que fueron sometidos a tratamiento quimio-radioterápico neo adyuvante, lo que sugiere un efecto de infraestadiaje ganglionar.

En nuestro estudio se obtienen datos concordantes a los descritos para la respuesta ganglionar:

- El 21,6% de los pacientes redujeron dos grados su afectación ganglionar, es decir pasaron de ser un N2 a un N0, y
- El 40,9% de ellos infraestadiaron en un grado su afectación ganglionar, pasaron de una afectación N1 a N0, o de N2 a N1.
- Un 62,5% de los pacientes experimentaron algún tipo de infraestadiaje N tras el tratamiento neo adyuvante, es decir que obtuvieron beneficio de éste.

1.¿CUÁL ES EL MEJOR ESQUEMA DE TRATAMIENTO NEOADUVANTE EN EL CANCER RECTAL?

1.1 Quimioterapia

Esta pregunta aún no ha sido contestada; el mejor régimen de tratamiento neo adyuvante no está establecido, no existe un régimen de tratamiento estándar para la neoadyuvancia en el cáncer de recto.

Numerosos autores, continúan recomendando la infusión de 5-FU durante la radioterapia, como tratamiento neo adyuvante. Las guías de la NCCN para pacientes con tumores en estadios T3-T4, sugieren que, tanto el 5-FU en infusión continua, como la capecitabina, son aceptables y preferidas al bolus de 5-FU con Leucovorin concomitante a radioterapia.

Aunque las técnicas y dosis de irradiación son similares en los estudios publicados, existe gran variabilidad en la administración de quimioterapia. Algunos estudios, como el ensayo clínico en fase III dirigido en Alemania por el equipo del Dr. Hofheinz

RD¹⁶⁶, emplean el bolus de 5-FU solo, mientras otros^{167,168}, emplean el bolus de 5-FU, modulado con Leucovorín durante 5 días consecutivos, durante la primera y última semanas del tratamiento radioterápico.

Algunos datos retrospectivos sugieren que, durante el tratamiento radioterápico. Mejor infusión continua que bolus de 5-FU, ya que esta estrategia incrementa la probabilidad de lograr una remisión completa patológica¹⁶⁹.

Para muchas instituciones, la recomendación habitual de 5-FU en infusión concomitante con RT, está basada fundamentalmente en un estudio que demostró la superioridad de este esquema comparado con 5-FU en bolus durante la RT en pacientes con cáncer de recto resecado.

1.1.1 Fluoropirimidinas orales.

La cuestión de si las Fluoropirimidinas pueden reemplazar al 5-FU en infusión continua durante la RT, es una cuestión que también está sin resolver.

En un ensayo no randomizado en el cual, 94 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, sometidos a tratamiento radioterápico prequirúrgico (45 Gy en 5 semanas), mas UFT (combinación oral de Fluoropirimidina Tegafur más Uracilo) cinco días por semana durante la radioterapia¹⁷⁰ se obtuvieron resultados prometedores.

La toxicidad grado 3-4 más frecuente fue diarrea, 14%, el ratio de respuestas completas patológicas fue únicamente del 9%, pero un 23% adicional tenía únicamente focos de enfermedad residual microscópica en la cirugía.

1.1.2 Otros fármacos utilizados.

Leucovorín. En los inicios del abordaje terapéutico del cáncer colorrectal metastásico, el Leucovorín potencia la eficacia del 5-Fu¹⁷¹.

La seguridad y eficacia de un bolus de Leucovorín añadido al 5-FU durante la primera y quinta semana de radioterapia pélvica fue estudiado en el NSABPR 03 descrito anteriormente¹⁷².

El 5-FU infusional ha sido también combinado con Leucovorín en un intento de mejorar la farmacocinética del tratamiento infusional comparado con el bolus de 5-FU. En un estudio de 22 pacientes, con enfermedad localmente avanzada, tratados con radioterapia concomitante, el tratamiento no fue asociado con grave toxicidad gastrointestinal ni hematológica¹⁷³.

El ratio de respuestas completas patológicas fue del 14%, el 82% de los pacientes tuvo una cirugía conservadora de esfínteres, la supervivencia a los tres años fue del 69%. No está claro si estos resultados son mejores que utilizando el 5-FU infusional solo. No hay ensayos randomizados de 5-FU infusional con y sin Leucovorín concomitante durante la radioterapia.

Oxaliplatino. El beneficio del Oxaliplatino como componente del tratamiento quimioradioterápico neo adyuvante no está claro.

En el ensayo ACCORD 12/0405 PRODIGE 1^{174,175} se empleó radioterapia hasta 50 Gy, con un fraccionamiento de 5 x 200 cGy más capecitabina a dosis de 800 mg/m²/12h todos los días de la semana, vs la misma dosis y fraccionamiento de capecitabina y radioterapia + oxaliplatino 50 mg/m²/semana. La adición del oxaliplatino incrementó la toxicidad grado 3-4 25 % vs 11 %, y no se incrementó el porcentaje de respuestas completas patológicas 19 vs 14. Nosotros hemos obtenido mejores datos de remisiones completas patológicas 20,5 %, con ratios de toxicidad inferiores.

Por consiguiente, el rol del Oxaliplatino en el tratamiento neo adyuvante del cáncer de recto permanece incierto, y la adición del Oxaliplatino a tratamientos quimioradioterápicos basados en fluoropirimidinas no puede ser considerados como estándar.

Irinotecán. Ensayos no randomizados sugerían beneficio al añadir Irinotecán al régimen de quimioradioterapia. Sin embargo, el resultado no se ha visto para la adición de Irinotecán a 5-FU. En un ensayo multi-institucional RTOG, el cual randomizó 106 pa-

cientes con tumores rectales avanzados a recibir 5-FU infusional concurrente a RT hiperfraccionada vs. 5-FU infusional más Irinotecán con el mismo esquema de radioterapia para pacientes que han sido operados, el ratio de respuestas completas patológicas fue similar en ambos brazos, así como la toxicidad aguda y tardía^{176,177,178}.

Bevacizumab. La mayor parte de los estudios sugieren que la adición de Bevacizumab, anticuerpo monoclonal humanizado contra el Factor de Crecimiento Endotelial Vascolar, a la quimioradioterapia basada en 5-FU proporciona incremento en los ratios de remisiones completas patológicas, aunque los datos de complicaciones han sido diversos^{179,180,181,182}.

Por consiguiente, el impacto de esta estrategia en los resultados a largo plazo, y especialmente las complicaciones post-tratamiento requieren de la finalización de ensayos Fase III en marcha.

Cetuximab y Panitumumab. Los primeros resultados son confusos en cuanto al aporte de beneficio de añadir Cetuximab y Panitumumab, dos anticuerpos monoclonales humanizado contra el Factor de Crecimiento Epidérmico, a la quimioradioterapia convencional basada en 5-FU^{183,184,185,186,187}.

El impacto de esta estrategia en los resultados a largo plazo, y especialmente las complicaciones post-tratamiento requieren de la finalización de ensayos Fase III en marcha.

En nuestro estudio hemos empleado la Capecitabina a dosis de 825 mg/m²/12 v.o. concomitante a radioterapia con fraccionamiento de 5x180 cGy/día hasta 4500 cGy sobre tumor rectal primario y cadenas de drenaje linfático locorregionales, posteriormente Boost hasta alcanzar 5040 cGy sobre tumor rectal primario con margen de seguridad, al objeto de valorar la respuesta del tumor rectal a dicho tratamiento, obteniéndose un elevado ratio de remisiones completas patológicas, 20,5%, que constituyen unos resultados excelentes comparándolos con los referenciados en la literatura.

1.2 TÉCNICA DE RADIOTERAPIA

1.2.1 RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA.

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es una modalidad de tratamiento que cambia la intensidad del haz de irradiación en distintos sitios de un mismo haz mientras el tratamiento es administrado.

Los primeros datos de series retrospectivas y los ensayos fase II, sugieren bajos ratios de toxicidad intestinal aguda y altos ratios de respuestas completas patológicas tras IMRT con fluoropirimidinas concomitantes^{188,189,190,191,192,193}.

Sin embargo, no existen ensayos randomizados que comparen IMRT con radioterapia conformada 3D, por tanto la IMRT no es un tratamiento que pueda ser considerado estándar. Podría considerarse su uso en aquellas situaciones clínicas que requieran una conformación extrema, por ejemplo en situaciones en las que exista irradiación pélvica previa, o en la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal.

Nuevos estudios que comparen los resultados obtenidos con radioterapia conformada 3D y los obtenidos mediante IMRT, aportarán evidencias de orientaciones futuras.

En nuestro estudio hemos empleado radioterapia con fraccionamiento de 5x180 cGy/día hasta 4500 cGy sobre tumor rectal primario y cadenas de drenaje linfático locorregionales, posteriormente Boost hasta alcanzar 5040 cGy sobre tumor rectal primario con margen de seguridad; como ya se ha comentado, con capecitabina oral concomitante, obteniéndose un elevado ratio de remisiones completas patológicas, 20,5%, y una toxicidad grado 3-4 del 4,5%, que constituyen unos resultados excelentes comparándolos con los referenciados en la literatura.

1.2.2 CURSO CORTO DE RADIOTERAPIA NEOADYUVANTE.

En algunas instituciones el curso corto de radioterapia ha sido adoptado como procedimiento estándar en tumores operables de recto. Tres ensayos han demostrado mejoría en el control local en pacientes que reciben el tratamiento de curso corto de radioterapia seguida de cirugía, versus cirugía exclusiva,^{194,195} aunque sólo uno de ellos, el Swedish rectal cancer trial, demostró beneficio en la supervivencia cuando se trataban los pacientes con curso corto de radioterapia versus cirugía exclusiva.

Sin embargo, en la mayor parte de las instituciones, el tratamiento neo adyuvante más habitualmente empleado es el de radioterapia con fraccionamiento convencional, 5x180 cGy o curso largo de radioterapia, reservando el curso corto para casos seleccionados.

En nuestro estudio hemos sometido a los pacientes a Radioterapia conformada 3D, con un fraccionamiento de 5 x 180 cGy y una dosis total de 4500 cGy sobre tumor primario y cadenas pélvicas locorregionales de drenaje linfático, administrándose después una sobreimpresión de 540 cGy hasta alcanzar una dosis sobre el tumor primario con margen de 5040 cGy.

Durante dicho tratamiento se le administra al paciente una dosis de 825/mg/m²/12 v.o. de capecitabina oral.

Los resultados obtenidos han sido equiparables a los referidos en la literatura en cuanto a porcentaje de remisiones completas patológicas y toxicidad¹⁹⁶.

Los pacientes que fueron sometidos a tratamiento con IMRT o a curso corto de radioterapia, no fueron incluidos en el estudio. La mayor parte de las instituciones, emplean radioterapia conformada 3D en el tratamiento neo adyuvante de los tumores de recto. Nuevos estudios pondrán de manifiesto si la IMRT (Radioterapia de Intensidad Modulada) consigue mejores resultados.

IMPLICACIONES PRONÓSTICAS EN FUNCIÓN DE LA RESPUESTA.

En estudios como el de Theodoropoulos G¹⁹⁷, en los que se consideró la respuesta completa patológica como factor pronóstico, éste fue excelente. En dicho estudio¹⁹⁷, se pudo observar que ningún paciente con esta respuesta tuvo recidiva local o a distancia, con una supervivencia actuarial del 100 % a los cinco años.

El mismo resultado fue aportado por García-Aguilar et al¹⁹⁸, obteniéndose un 17,9 % de respuestas completas patológicas. Una vez más, ninguno de los pacientes que presentaron respuesta completa, mostró recidiva local o metástasis a distancia. Todos los pacientes continuaban vivos, en un seguimiento a 33 meses. En línea con los datos publicados en la literatura, los pacientes que presentaban este tipo de respuesta, se acompañaban de un excelente pronóstico.

Otros estudios como el de Kaminsky-Forrett M.C¹⁹⁹, con un razonable tamaño muestral, evaluaron los resultados clínicos en pacientes con completa o casi completa respuesta tumoral al tratamiento neo adyuvante, se observó un excelente pronóstico en estos pacientes, con una media de seguimiento de tres años^{199,200}.

Aunque generalmente es aceptado que el 80% de las recidivas ocurren en los primeros 24 meses, un reciente estudio llevado a cabo por Ahmad N.R²⁰¹, con pacientes que recibieron tratamiento neo adyuvante, mostró que la media de tiempo hasta la aparición de recidiva local, o a distancia, fue de 34 y 24 meses respectivamente.

Para detectar un 80% de recidivas fueron necesarios 5 años de seguimiento²⁰¹.

En este estudio²⁰¹, con un seguimiento de 69 meses, la supervivencia libre de progresión actuarial a los 5 años fue del 94%.

En el estudio de Ruo et al¹⁶⁰, se sugiere que, una marcada respuesta al tratamiento radio-quimioterápico pre-quirúrgico, fue clínicamente asociada a un menor número de recidivas y a un buen resultado a largo plazo.

En cuanto a la supervivencia, Shia et al¹⁵⁸. Presentan un estudio con un largo seguimiento, encontrando una significativa relación con la supervivencia en pacientes con una completa o casi completa respuesta patológica.

Este estudio incluía, tanto pacientes tratados con radioquimioterapia neo adyuvante, como otros tratados sólo con radioterapia.

En nuestro caso se optó por el tratamiento combinado, y aunque no ha sido di-

señado para evaluar la supervivencia, se han obtenido valores similares a los descritos por otros autores¹⁵⁸.

De la misma forma, tal y como sucede en el estudio de Kaminsky-Forrett M.C, los pacientes sometidos a tratamiento neo adyuvante y posterior cirugía curativa, tenían un 100% de supervivencia global a los 5 años con una media de seguimiento de 33 meses¹⁹⁹.

Un análisis retrospectivo más reciente efectuado por Luna-Pérez P²⁰², de pacientes seleccionados con cáncer de recto tratados mediante neoadyuvancia y cirugía potencialmente curativa, también obtenían una ventaja en la supervivencia con una media de seguimiento de 43 meses, si los especímenes quirúrgicos estudiados mostraban una respuesta completa o casi completa²⁰².

Del mismo modo se ha objetivado un incremento en el control local y en la supervivencia en un estudio efectuado por Camma C.^{203,204}.

En nuestro estudio, aunque no fue diseñado para evaluar las consecuencias pronosticas de la respuesta al tratamiento neo adyuvante, se observan datos concordantes con los recogidos por la literatura en todos estos estudios mencionados. En el nuestro, el 97,9% de los pacientes estaban vivos a los 18 meses de la finalización del tratamiento neo adyuvante, y el 78,7% estaban vivos y sin recidiva de su enfermedad a los 42 meses.

La continuada recogida de datos de los pacientes de nuestro estudio, nos mostrará las implicaciones pronosticas, en términos de control local y supervivencia, de la respuesta al tratamiento neoadyuvante.

CONCLUSIONES

1. El tratamiento neo adyuvante radioquimioterápico basado en radioterapia, a dosis de 5040 cGy, con un fraccionamiento de 5x180 cGy asociado a Capecitabina oral concomitante, a dosis de 825 mg/m²/12 h. v.o., reduce el estadio del cáncer de recto.
2. Hemos obtenido un 20,5% de remisiones completas patológicas, grado 0 de la clasificación de Ryan, es decir que el tumor había desaparecido en la pieza de resección quirúrgica tras el tratamiento neo adyuvante.
3. Nuestro tratamiento neo adyuvante radioquimioterápico tiene unos ratios de toxicidad Grado III-IV del 4,5%.
4. La edad media de los pacientes con cáncer de recto en nuestra población ha sido de 66 años (DE 9 años).
5. En cuanto a la distribución por sexos, la edad de aparición del cáncer fue superior en 5 años en los varones que en las mujeres.
6. El estadio que más frecuentemente hemos encontrado ha sido el T3N1 con un 30 % de los casos.
7. La localización más frecuente en nuestro estudio ha sido el tercio medio de recto, tumor localizado entre 5 y 10 cm del margen anal con un total del 60 % de los casos.
8. El procedimiento quirúrgico habitualmente más empleado en nuestro estudio ha sido la Resección Anterior Baja con un 62 % del total.

BIBLIOGRAFÍA

1 World Health Organization. The World Health Report 2003-Shaping the future. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.

2 Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Globocan 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx

3 Eurostat. Estadísticas sobre causas de muerte durante el año 2010 en la Unión Europea. Disponible en:

http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php/Causes_of_death_statistics/es#C.C3.A1ncer. Última consulta el 20 de agosto de 2014.

4 De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Engholm G, Nennecke A, Siesling S, Berrino F, Capocaccia R; EUROCARE-5 Working Group. Cáncer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014 Jan; 15(1):23-34. Doi: 10.1016/S1470-2045(13) 70546-1. Epub 2013 Dec 5.

5 Notas de Prensa del Instituto del Instituto Nacional de estadística INE sobre epidemiología del cáncer de fecha 23 de febrero de 2013, consultada por última vez el 19 de agosto de 2014. <http://www.ine.es/prensa/np767.pdf>

6 OECD (2013), Health at a Glance 2013: OECD Indicators, OECD Publishing. doi: 10.1787/health_glance-2013-en

7 Rubín E, Palazzo JP. "El aparato digestivo". En: Rubín E., Gestean F, Rubín R, Schwerin R, Atrajer D. Rubín: Patología estructural. Fundamentos clinicopatológicos en Medicina. Barcelona: McGraw.Hill/Interamericana, 2006. P 647-673.

8 Fearon ER, Vogelstein B (1990) A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61:759-767.

- 9 Lledó S (ed) (2000). Guía clínica de Cirugía Colorrectal. Arán Ediciones S.A.
- 10 Castells A, Piqué JM. Tumores intestinales. En: Farreras V, Rozman C, Eds. Medicina Interna 14^º Edición Harcourt, Madrid, 2000: 261-272
- 11 Boyle P. et al. Epidemiology of colorectal cáncer. Division of Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology, Milan, Italy. British Medical Bulletin 2002;64: 1-25.
- 12 Tawadros PS, Paquette IM, Hanly AM, Mellgren AF, Rothenberger DA, Madoff RD. Adenocarcinoma of the rectum in patients under age 40 is increasing: impact of signet-ring cell histology. Dis Colon Rectum. 2015 May;58(5):474-8.
- 13 Catalan V, Honorato B, García F, Bandrés E, Zabalegui N, Zárata R. Carcinogénesis colónica: proceso de transformación neoplásica. Rev Med Univ Navarra. 2003; 47(1):15-19.
- 14 Alfaro J, Andreu M, Arnau JM, Artigas V, Auñón MC, Barrios P, et al. Oncoguía de colon y recto. Departamento de Salud de Cataluña; 2008. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_498_oncog_colon_2008_esp.pdf (último acceso 6 mayo 2015).
- 15 Rodríguez BM. Adenocarcinoma of the colon and rectum. En: Holland JF, Frei E, Kufe DW, (Eds.). Cáncer Medicine, vol 2. Ontario: BC Decker Inc, 2003;1635-44
- 16 Guttmacher A, Collins F. Hereditary colorectal cáncer. N Eng J Med 2003;348:919-32
- 17 Libuth SK. Cáncer of the colon.,.Cáncer Principles and Practice of Oncology, vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005;1061-5
- 18 Janne P, Mayer R. Chemoprevention of colorectal cáncer. N Eng J Med 2000;342:1960-8.26,2
- 19 Read R, Kodner I. Colorectal cáncer: risks factors and recommendations for early

detection. *Am Fam Physician* 1999;59:3083.

20 Casey G, Lindor NM, Papadopoulos N, Thibodeau SN, Moskow J, Steelman S, et al. Conversion analysis for mutation detection in MLH1 and MSH2 in patients with colorectal cancer. *Jama* 2005;293(7):799-809

21 Jenkins MA, Baglietto L, Dowty JG, Van Vliet CM, Smith L, Mead LJ, et al. Cancer risks for mismatch repair gene mutation carriers: a population-based early onset case-family study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(4):489-98

22 Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(4):261-8

23 Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *Jama* 2005;293(16):1979-85

24 Jarvinen HJ, Peltomaki P. The complex genotype-phenotype relationship in familial adenomatous polyposis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(1):5-8

25 Andrade DO, Ferreira AR, Bittencourt PF, Ribeiro DF et al. Clinical, Epidemiologic, and Endoscopic profile in children and adolescents with colonic polyps in two reference centers. *Arq Gastroenterol*. 2015 Dec;52(4):303-10.

26 Wirtzfeld D, Petrelli N, Rodríguez- Bigas M. Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Ann Surg Oncol* 2001;8:319-27

27 Eaden J, Abrahams K, Mayberry J. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35

28 Stoffel EM, Mangu PB, Limburg PJ. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology clinical prac-

tice guidelines. American Society of Clinical Oncology; European Society for Medical Oncology. *J Oncol Pract.* 2015 May;11(3):e437-41

29 Rodríguez BM. Adenocarcinoma of the colon and rectum. En: Holland JF, Frei E, Kufe DW, (Eds.). *Cáncer Medicine*, vol 2. Ontario: BC Decker Inc, 2003;1635-44

30 Libuth SK. Cáncer of the colon. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, (Eds.). *Cáncer Principles and Practice of Oncology*, vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005;1061-5

31 Dietary patterns, food groups, and rectal cancer risk in Whites and African-Americans. Department of Nutrition, University of North Carolina. *Cáncer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009 May;18(5):1552-61

32 Franco A, Departamento de Nutrición Universidad de California, Berkeley, E.E.U.U., A.K. Sikalidis, Servicio Gastroenterología Centro Médico Universidad de California, San Francisco ,E.E.U.U, J.A.Solis Herruzo, Servicio de Medicina de Aparato Digestivo, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Cáncer de colon: influencia de la dieta y el estilo de vida. *Revista Española de enfermedades Digestivas* 2005; 97 (6) 432-448.

33 Humphreys KJ, Conlon MA, Young GP, Topping DL, Hu Y, Winter JM, Bird AR, Cobiac L, Kennedy NA, Michael MZ, Le Leu RK. Dietary manipulation of oncogenic microRNA expression in human rectal mucosa: a randomized trial. *Cancer Prev Res (Phila).* 2014 Aug;7(8):786-95.

34 Lindzon GM, et al. Effect of folic acid supplementation on the progression of colorectal aberrant crypt foci. *Carcinogenesis*, 2009 Jun 18.

35 Osorio-Costa F, et al. Epidemiological and molecular mechanisms aspects linking obesity and cancer. Departamento de Clinica Medica, Faculdade de Ciencias Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Brazil. *Arg Bras Endocrinol. Metabol.* 2009 . Mar; 53(2):213-26.

36 Pischon T, et al. Department of Epidemiology, German Institute of Human Nutrition

Postdam-Rehbruecke. Proc. Nutr. Soc. 2008. May ;67(2):128-45

37 Morrison DS1, Parr CL, Lam TH, Ueshima H, Kim HC, Jee SH, Murakami Y, Giles G, Fang X, Barzi F, Batty GD, Huxley RR, Woodward M. Behavioural and metabolic risk factors for mortality from colon and rectum cancer: analysis of data from the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(2):1083-7.

38 Bongaerts BW, et al. Alcohol consumption, type of alcoholic beverage and risk of colorectal cáncer at specific subsites .*Int J Cáncer.*2008 Nov 15;123(10):2411-7.

39 Rodríguez BM. Adenocarcinoma of the colon and rectum. En: Holland JF, Frei E, Kufe DW, (Eds.). *Cáncer Medicine*, vol 2. Ontario: BC Decker Inc, 2003;1635-44

40 Archer S, Hodin R. Histone acetylation and cáncer. *Curr Opin Genet Dev* 1999;9:171-4

41 Alberts D, Martínez M, Roe D, Guillén-Rodríguez J, Marshall J, Van Leeuwen B, Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. *N Eng J Med* 2000;342:1156-62

42 Vulcan A, Brändstedt J, Manjer J, Jirström K, Ohlsson B, Ericson U. Fibre intake and incident colorectal cancer depending on fibre source, sex, tumour location and Tumour, Node, Metastasis stage. *Br J Nutr.* 2015 Sep 28;114(6):959-69.

43 Wactawski-Wende J, Morley J, Anderson G. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cáncer. *N Eng J Med* 2006;354:684-96.

44 Chlebowski R, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh Ch. Estrogen plus progestin and colorectal cáncer in postmenopausal women. *N Eng J Med* 2004;350:991-1004

45 Palmer H, González-Sancho J, Espada J. Vitamin D3 promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of B catenin signalling. *J Cell Biol* 2001;154:369-87

46 Slattery M. Benson J, Curtis K. Carotenoids and colon cáncer. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:575-82

47 Flossmann E, Rothwell P. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomized and observational studies. *Lancet* 2007;369:1603-13

48 Ishikawa H1, Mutoh M2, Suzuki S3, Tokudome S4, Saida Y5, Abe T6, Okamura S7, Tajika M8, Joh T9, Tanaka S10, Kudo SE11 et al. The preventive effects of low-dose enteric-coated aspirin tablets on the development of colorectal tumours in Asian patients: a randomised trial. *Gut*. 2014 Nov;63(11):1755-9.

49 Wolin KY1, Tuchman H. Physical activity and gastrointestinal cancer prevention. *Recent Results Cancer Res*. 2011;186:73-100.

50 Galeone C1, Turati F, La Vecchia C, Tavani A. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2010 Nov;21(11):1949-59.

51 Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15:67.

52 Moiel D, Thompson J. Early detection of colon cancer-the kaiser permanente northwest 30-year history: how do we measure success? Is it the test, the number of tests, the stage, or the percentage of screen-detected patients? *Perm J* 2011; 15:30.

53 Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brünner N, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, and Ovarian Cancers. *Clin Chem* 2008;54(12):e11-79.

54 de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Ducreux M, Lévi F, Paule B, et al. Tumor Marker Evolution: Comparison with Imaging for Assessment of Response to Chemotherapy in Patients with Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2010;17(4):1010-1023

55 Langevin JM, Nivatvongs S. The true incidence of synchronous cancer of the large

bowel. A prospective study. *Am J Surg* 1984; 147:330.

56 McGory ML, Shekelle PG, Ko CY. Development of quality indicators for patients undergoing colorectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1623.

57 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology.

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed on February 27, 2016).

58 Kim NK, Kim MJ, Yun SH, et al. Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:770.

59 Kobayashi H, Kikuchi A, Okazaki S, et al. Diagnostic performance of multidetector row computed tomography for assessment of lymph node metastasis in patients with distal rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:203.

60 Solomon MJ, McLeod RS. Endoluminal transrectal ultrasonography: accuracy, reliability, and validity. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:200.

61 Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, et al. Imaging for predicting the risk factors--the circumferential resection margin and nodal disease--of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR* 2005; 26:259.

61 Gualdi GF, Casciani E, Guadalaxara A, et al. Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:338.

62 Brown G, Richards CJ, Bourne MW, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 2003; 227:371

64 Blomqvist L, Machado M, Rubio C, et al. Rectal tumour staging: MR imaging using pelvic phased-array and endorectal coils vs endoscopic ultrasonography. *Eur Radiol* 2000; 10:653.

65 Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:2212.

66 Shin R, Jeong SY, Yoo HY, et al. Depth of mesorectal extension has prognostic significance in patients with T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2012; 55:1220.

67 Evans J, Patel U, Brown G. Rectal cancer: primary staging and assessment after chemoradiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2011; 21:169.

68 Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg* 2011; 253:711.

69 Latkauskas T, Paskauskas S, Dambrauskas Z, Gudaityte J, Saladzinskas S, Tamelis A, et al. Preoperative chemoradiation vs radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2010;12:1075-83.

70 American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th edition, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al. Springer-Verlag, New York 2010; p.143.

71 Chau I, Brown G, Cunningham D, Tait D, Wotherspoon A, Norman AR, et al. Neoadjuvant Capecitabine and Oxaliplatin Followed by Synchronous Chemoradiation and Total Mesorectal Excision in Magnetic Resonance Imaging-Defined Poor-Risk Rectal Cancer. *JCO*. 2006; 24(4): 668-674.

72. Saklani AP, Bae SU, Clayton A, Kim NK. Magnetic resonance imaging in rectal

- cancer: A surgeon's perspective. *World J Gastroenterol* 2014; 20(8): 2030-2041.
- 73 . Smith R, Colangelo L, Wieand H, Begovic M, Wolmark N. Randomized Trial of Adjuvant Therapy in Colon Carcinoma: 10-Year Results of NSABP Protocol C-01. *JNCI*. 2004; 96(15): 1128-1132.
- 74 Bannura G, Barrera A, Melo C, Contreras J, Soto D. Resultados del tratamiento con neoadyuvancia del cáncer de recto localmente avanzado. *Rev Chilena de Cirugía*. 2010;62(6): 607-613.
- 75 . Siegel R, Burock S, Wernecke KD, Kretzschmar, Dietel M, Loy V et al. Preoperative short- course radiotherapy versus combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a multi-centre prospectively randomised study of the Berlin Cancer Society. *BMCcancer*. 2009; 9 (50).
- 76 Glimelius B, Oliveira J. Rectal cáncer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19 Suppl 2:ii31-ii32
- 77 Willett CG. Sphincter preservation in rectal cancer. Local excision followed by postoperative radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 1998; 8:24.
- 78 Havenga K, Maas CP, DeRuiter MC, et al. Avoiding long-term disturbance to bladder and sexual function in pelvic surgery, particularly with rectal cancer. *Semin Surg Oncol* 2000; 18:235.
- 79 Kapiteijn E, Putter H, van de Velde CJ. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cáncer in The Netherlands. *Br J Surg* 2002;89(9):1142-9
- 80 Matthiessen P, Hallbook O, Rutegard J, Simert G, Sjodahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cáncer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2007;246(2):207-14
- 81 Garcia-Granero E. [Surgeon-related factors and surgical quality in rectal cáncer outcomes. Implications for specialization and organization]. *Cir Esp* 2006; 79(2):75-

7

82 Buess G, Kipfmuller K, Ibaldo R, Heintz A, Hack D, Braunstein S, et al. Clinical results of transanal endoscopic microsurgery. *Surg Endosc* 1988;2(4):- 245-50

83 Serra A, Bombardo JJ, Mora LL, Alcantara MM, Ayguavives G, I, Navarro SS. [Transanal endoscopic microsurgery (TEM). Current situation and future expectations]. *Cir Esp* 2006;80(3):123-32

84 Middleton PF, Sutherland LM, Maddern GJ. Transanal endoscopic microsurgery: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2005;48(2):270-84

85 Floyd ND, Saclarides TJ. Transanal endoscopic microsurgical resection of pT1 rectal tumors. *Dis Colon Rectum* 2006;49(2):164-8

86 Hahnloser D, Wolff BG, Larson DW, Ping J, Nivatvongs S. Immediate radical resection after local excision of rectal cancer: an oncologic compromise? *Dis Colon Rectum* 2005; 48 (3): 429-37

87 Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger DA, Madoff RD, Garcia-Aguilar J. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2000;43(8):1064-71

88 Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:579.

89 Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; 23:5620.

90 Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24:4620.

91 Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ, et al. The impact of capecitabine and oxali-

platin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. *J Clin Oncol* 2011; 29:221s.

92 Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:579.

93 Nissan A, Stojadinovic A, Shia J, et al. Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone. *J Clin Oncol* 2006; 24:4078.

94 Guillem JG, Díaz-González JA, Minsky BD, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008; 26:368.

95 Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986; 2:996.

96 Merkel S, Mansmann U, Siassi M, et al. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16:298.

97 Allal AS, Bieri S, Pelloni A, et al. Sphincter-sparing surgery after preoperative radiotherapy for low rectal cancers: feasibility, oncologic results and quality of life outcomes. *Br J Cancer* 2000; 82:1131.

98 Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997; 336:980.

99 Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1731.

100 Pahlman L. Radiotherapy in rectal cancer requires careful preoperative investigation. More benefits than risks for the right patients]. *Lakartidningen*. 2007 Aug 22-28;104(34):2314-5

101 Ciernik I.F, Huser M, Burger C, et al. Automated functional image-guided radiation treatment panning for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:893-900

102 Killingback M, Barron P, Dent O.f. Local recurrence after curative resection of cancer of the rectum without total mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:473-486.

103 ICRU 62. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). International Commission of radiation Units and Measurements.1999.

104 Nuyttens J., Robertson J., Yan D., et al. The variability of the clinical target volume for rectal cancer due to internal organ motion during adyuvant treatment. *Int J radiation Oncology Biol Phys* 2002; 53(2): 497-503.

105 Hernando-Requejo O, López M, Cubillo A, et al. Complete pathological responses in locally advanced rectal cancer after preoperative IMRT and integrated-boost chemoradiation. *Strahlenther Onkol* 2014; 190:515.

106 Zhu J, Liu F, Gu W, et al. Concomitant boost IMRT-based neoadjuvant chemoradiotherapy for clinical stage II/III rectal adenocarcinoma: results of a phase II study. *Radiat Oncol* 2014; 9:70.

107 Engels B, Platteaux N, Van den Begin R, et al. Preoperative intensity-modulated and image-guided radiotherapy with a simultaneous integrated boost in locally advanced rectal cancer: report on late toxicity and outcome. *Radiother Oncol* 2014; 110:155.

108 Li, Y, Wang, L, Li, Z, et al. Compliance and safety of neoadjuvant intensity modulated radiotherapy (IMRT) with concurrent capecitabine for locally advanced rectal cancer: Updated results from a phase II trial (ChiCTR-TNC-10001094) (abstract). *J Clin Oncol* 32: 5s, 2014 (suppl; abstr 3598).

<http://meetinglibrary.asco.org/content/131950-144> (Accessed on June 10, 2014).

109 Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24:4620.

110 Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; 23:5620.

111 Mohiuddin M, Regine WF, John WJ, et al. Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: dose time factors for pathological complete response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:883.

112 Fernández-Martos C, Aparicio J, Bosch C, et al. Preoperative uracil, tegafur, and concomitant radiotherapy in operable rectal cancer: a phase II multicenter study with 3 years' follow-Up. *J Clin Oncol* 2004; 22:3016.

113 Park JH, Yoon SM, Yu CS, et al. Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer. *Cancer* 2011; 117:3703.

114 Craven I, Crellin A, Cooper R, et al. Preoperative radiotherapy combined with 5 days per week capecitabine chemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer* 2007; 97:1333.

115 Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ, et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. *J Clin Oncol* 2011; 29:221s.

116 Kim DY, Jung KH, Kim TH, et al. Comparison of 5-fluorouracil/leucovorin and capecitabine in preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:378.

117 Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:579.

118 O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014; 32:1927.

119 Dhadda AS, Zaitoun AM, Bessell EM. Regression of rectal cancer with radiotherapy with or without concurrent capecitabine--optimising the timing of surgical resection. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009; 21:23.

120 Sloothaak DA, Geijssen DE, van Leersum NJ, et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2013; 100:933.

121 Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, et al. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg* 2009; 250:582.

122 De Campos-Lobato LF, Geisler DP, da Luz Moreira A, et al. Neoadjuvant therapy for rectal cancer: the impact of longer interval between chemoradiation and surgery. *J Gastrointest Surg* 2011; 15:444.

123 Wolthuis AM, Penninckx F, Haustermans K, et al. Impact of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and TME for locally advanced rectal cancer on pathologic response and oncologic outcome. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:2833.

124 Zeng WG, Zhou ZX, Liang JW, et al. Impact of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer on surgical and oncologic outcome. *J Surg Oncol* 2014; 110:463.

125 Tran CL, Udani S, Holt A, et al. Evaluation of safety of increased time interval between chemoradiation and resection for rectal cancer. *Am J Surg* 2006; 192:873.

126 Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD, et al. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:279.

127 Dolinsky CM, Mahmoud NN, Mick R, et al. Effect of time interval between surgery and preoperative chemoradiotherapy with 5-fluorouracil or 5-fluorouracil and oxaliplatin on outcomes in rectal cancer. *J Surg Oncol* 2007; 96:207.

128 Kerr SF, Norton S, Glynne-Jones R. Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer may reduce postoperative morbidity without compromising prognosis. *Br J Surg* 2008; 95:1534.

129 Evans J, Tait D, Swift I, et al. Timing of surgery following preoperative therapy in rectal cancer: the need for a prospective randomized trial? *Dis Colon Rectum* 2011; 54:1251.

130 Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17:2396.

131 Bujko K, Glynne-Jones R, Bujko M. Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomised trials. *Ann Oncol* 2010; 21:1743.

132 Kiran RP, Kirat HT, Burgess AN, et al. Is adjuvant chemotherapy really needed after curative surgery for rectal cancer patients who are node-negative after neoadjuvant chemoradiotherapy? *Ann Surg Oncol* 2012; 19:1206.

133 Khrizman P, Niland JC, ter Veer A, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy use in patients with stage II/III rectal cancer treated with neoadjuvant therapy: a national comprehensive cancer network analysis. *J Clin Oncol* 2013; 31:30.

134 Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma colorrectal. Madrid. Fundación Médica Mutua madrileña; 2009.

http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/colectivos/grupocooperativo/2009/oncosur/guia_clinica_oncosur_carcinoma_colorrectal.pdf (último acceso 3 mayo 2015).

135 Alfaro J, Andreu M, Arnau JM, Artigas V, Auñón MC, Barrios P, et al. Oncoguía de colon y recto. Departamento de Salud de Cataluña; 2008. Disponible en:

http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_498_oncog_colon_2008_esp.pdf (último acceso 6 mayo 2015).

136 Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*. 2005; 47 (2): 141-146.

137 "Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)." Cox JD et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1341-6.

138 McGory ML, Shekelle PG, Ko CY. Development of quality indicators for patients undergoing colorectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1623.

139 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology.

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed on February 27, 2016).

140 Kim NK, Kim MJ, Yun SH, et al. Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:770.

141 Kobayashi H, Kikuchi A, Okazaki S, et al. Diagnostic performance of multidetector row computed tomography for assessment of lymph node metastasis in patients with distal rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:203.

142 Kobayashi H, Kikuchi A, Okazaki S, et al. Diagnostic performance of multidetec-

tor row computed tomography for assessment of lymph node metastasis in patients with distal rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:203.

143 Koelbi O, Richter S, Flentue M. Influence of patient positioning on dose-volume histogram and normal tissue complication probability for small bowel and bladder in patients receiving pelvic irradiation: a prospective study using a 3D planning system and radiobiological model. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1999;45: 1193-1198.

144 Kim TH, Chie EK, Kym DY, et al. Comparison of the belly board device method and the distended bladder method for reducing irradiated small bowel volumes in preoperative radiotherapy for rectal cancer patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005;62: 769-775.

145 Kim JS, Cho MJ, Yoon WH, Song KS. Comparison of the efficacy of oral capecitabine versus bolus 5-FU in preoperative radiotherapy of locally advanced rectal cancer. *J Korean Med Sci* 2006;21:52-57.

146 Kim JC, Kim TW, Kim JH, et al. Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:346.

147 P. Priego, A. Sanjuanbenito, V. Morales, E. Lobo, E. Martinez Molina et al. Abordaje multidisciplinar en el tratamiento del cáncer de recto: Eficacia del tratamiento neo adyuvante. *Rev Esp Enferm Dig.* Vol. 100. Nº 7, pp 395-399, 2008.

148 A. Burguete, J. Zabalza, L. Ibiricu, y cols. Estadificación prequirúrgica del cáncer de recto mediante RM y correlación radiopatológica. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2011; 34 (2): 167-174.

149 Soo Hee Kim, Hee Jin Chang, Dae Yong Kim et al. What is the ideal tumor regression grading system in rectal cancer patients after preoperative chemoradiotherapy?. *Cancer Res Treat.* 2016; 48(3):998-1009

150 Sefr R et al. Preoperative radiotherapy and oral capecitabine improve surgical

results in patients with locally advanced mid-lower rectal cancer. *Eur J Cancer* 2005;3(suppl 2):201.

151 De Paoli A, Chiara S, Luppi G, Friso ML, Beretta GD, Del Petre S, Pasetto L, et al.

Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced rectal cancer. A multicentric phase II study. *Ann Oncol* 2006;17:246-51.

152 Dunst J, Reese T, Debus J, et al. A phase II study of preoperative chemoradiation with capecitabine in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(suppl):260.

153 Krishnan S et al. Phase II study of capecitabine and concomitant boost radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1378-84.

154 Dupuis O, et al. Preoperative treatment combining capecitabine with radiation therapy in rectal cancer: A GERCOR phase II study. *Oncology* 2007;73:169-76.

155 De Paoli A, Chiara S, Luppi G, Friso ML, Beretta GD, Del Petre S, Pasetto L, et al.

Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced rectal cancer. A multicentric phase II study. *Ann Oncol* 2006;17:246-51.

156 Minsky B, Cohen A, Enker W et al. Preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for rectal cancer. *Cancer* 1994; 73; 273–280.

157 Williamson PR, Hellinger MD, Larach SW et al. Endorectal ultrasound of T3 and T4 rectal cancers after preoperative chemoradiation. *Dis. Colon Rectum* 1996; 39; 45–49.

158 Shia J, Guillem JG, Moore HG et al. Patterns of morphologic alteration in residual rectal carcinoma following preoperative chemoradiation and their association with long-term outcome. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28; 215–223

159 Wheeler JM, Warren BF, Mortensen NJ et al. Quantification of histologic regres-

sion of rectal cancer after irradiation: a proposal for a modified staging system. *Dis Colon Rectum* 2002; 45; 1051–1056.

160 Ruo L, Tickoo S, Kimstra DS, et al. Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* 2002; 236:75–81.

161 Kaminsky-Forret MC, Conroy T, Luporsi E, et al. Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3-T4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:935–41.

162 Gavioli M, Luppi G, Losi L, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(10):1851-1857.

163 Rich TA, Skibber JM, Ajani JA, et al. Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:1025–1029.

164 Mohiuddin M, Regine WF, John WJ, et al. Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: dose time factors for pathological complete response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:883–8.

165 Graf W, Dahlberg M, Osmann MM et al. Short-term preoperative radiotherapy results in down-staging of rectal cancer: a study of 1316 patients. *Radiother Oncol* 1997;43: 133-137.

166 Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:579.

167 Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, Untch M, Leduc B, Francois E, Maurel J, Seitz JF, Buecher B, Mackiewicz R, Ducreux M, Bedenne L. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 2006;24(28):4620.

168 Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Briffaux A, Collette L. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol*. 2005;23(24):5620.

169 Loos M, Quentmeier P, Schuster T, et al. Effect of preoperative radio(chemo)therapy on long-term functional outcome in rectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:1816.

170 Fernández-Martos C, Aparicio J, Bosch C, Torregrosa M, Campos JM, Garcera S, Vicent JM, Maestu I, Climent MA, Mengual JL, Tormo A, Hernandez A, Estevan R, Richart JM, Viciano V, Uribe N, Campos J, Puchades R, Arlandis F, Almenar D. Preoperative uracil, tegafur, and concomitant radiotherapy in operable rectal cancer: a phase II multicenter study with 3 years' follow-Up. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3016.

171 Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK, Krook JE, Mailliard JA, Laurie JA, Tschetter LK. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 1989;7(10):1407.

172 Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, Kahlenberg MS, Baez-Diaz L, Ursiny CS, Petrelli NJ, Wolmark N. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol*. 2009;27(31):5124.

173 Lam CW, Chen WT, Liu MT, Chang CS, Huang TM, Hsu GH, Chen HC, Hsiao KH, Chiu CM, You JJ. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced low rectal cancer after radical resection surgery. *Int Surg*. 2005;90(1):53.

174 Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL, Vendrely V, François E, de La Roche G, Bouché O, Mirabel X, Denis B, Mineur L, Berdah JF, Mahé MA, Bécouarn Y, Dupuis O, Lledo G, Montoto-Grillot C, Conroy T. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol*.

2010;28(10):1638.

175 Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Lafay I, Hennequin C, Etienne PL, Vendrely V, François E, de La Roche G, Bouché O, Mirabel X, Denis B, Mineur L, Berdah JF, Mahé MA, Bécouarn Y, Dupuis O, Lledo G, Seitz JF, Bedenne L, Juzyna B, Conroy T. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(36):4558.

176 Navarro M, Dotor E, Rivera F, Sánchez-Rovira P, Vega-Villegas ME, Cervantes A, García JL, Gallén M, Aranda E. A Phase II study of preoperative radiotherapy and concomitant weekly irinotecan in combination with protracted venous infusion 5-fluorouracil, for resectable locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(1):201.

177 Willeke F, Horisberger K, Kraus-Tiefenbacher U, Wenz F, Leitner A, Hochhaus A, Grobholz R, Willer A, Kähler G, Post S, Hofheinz RD. A phase II study of capecitabine and irinotecan in combination with concurrent pelvic radiotherapy (CapIri-RT) as neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer.* 2007;96(6):912.

178 Mohiuddin M, Paulus R, Mitchell E, Hanna N, Yuen A, Nichols R, Yalavarthi S, Hayostek C, Willett C. Neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: 5-year updated results of a randomized phase 2 study of neoadjuvant combined modality chemoradiation for distal rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Jul;86(3):523-8.

179 Willett CG, Duda DG, di Tomaso E, Boucher Y, Ancukiewicz M, Sahani DV, Lahdenranta J, Chung DC, Fischman AJ, Lauwers GY, Shellito P, Czito BG, Wong TZ, Paulson E, Poleski M, Vujaskovic Z, Bentley R, Chen HX, Clark JW, Jain RK. Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study. *J Clin Oncol.* 2009;27(18):3020.

180 Crane CH, Eng C, Feig BW, Das P, Skibber JM, Chang GJ, Wolff RA, Krishnan S,

Hamilton S, Janjan NA, Maru DM, Ellis LM, Rodriguez-Bigas MA. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):824.

181 Uehara K, Hiramatsu K, Maeda A, Sakamoto E, Inoue M, Kobayashi S, Tojima Y, Yoshioka Y, Nakayama G, Yatsuya H, Ohmiya N, Goto H, Nagino M. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine and bevacizumab without radiotherapy for poor-risk rectal cancer: N-SOG 03 Phase II trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43(10):964.

182 Landry JC, Feng Y, Prabhu RS, Cohen SJ, Staley CA, Whittington R, Sigurdson ER, Nimeiri H, Verma U, Benson AB. Phase II Trial of Preoperative Radiation With Concurrent Capecitabine, Oxaliplatin, and Bevacizumab Followed by Surgery and Postoperative 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin (FOLFOX), and Bevacizumab in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: 5-Year Clinical Outcomes ECOG-ACRIN Cancer Research Group E3204. *Oncologist.* 2015 Jun;20(6):615-6.

183 Velenik V, Ocvirk J, Oblak I, Anderluh F. A phase II study of cetuximab, capecitabine and radiotherapy in neoadjuvant treatment of patients with locally advanced resectable rectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(3):244.

184 Horisberger K, Treschl A, Mai S, Barreto-Miranda M, Kienle P, Ströbel P, Erben P, Woernle C, Dinter D, Kähler G, Hochhaus A, Post S, Willeke F, Wenz F, Hofheinz RD. Cetuximab in combination with capecitabine, irinotecan, and radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer: results of a Phase II MARGIT trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(5):1487.

185 Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, Capdevila J, Glimelius B, Cervantes A, Tait D, Brown G, Wotherspoon A, Gonzalez de Castro D, Chua YJ, Wong R, Barbachano Y, Oates J, Chau I. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1620.

186 Kim SY, Shim EK, Yeo HY, Baek JY, Hong YS, Kim DY, Kim TW, Kim JH, Im SA,

Jung KH, Chang HJ. KRAS mutation status and clinical outcome of preoperative chemoradiation with cetuximab in locally advanced rectal cancer: a pooled analysis of 2 phase II trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jan;85(1):201-7.

187 Helbling D, Bodoky G, Gautschi O, Sun H, Bosman F, Gloor B, Burkhard R, Winterhalder R, Madlung A, Rauch D, Saletti P, Widmer L, Borner M, Baertschi D, Yan P, Benhattar J, Leibundgut EO, Bougel S, Koeberle D. Neoadjuvant chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with wild-type KRAS, locally advanced rectal cancer (LARC): a randomized, multicenter, phase II trial SAKK 41/07. *Ann Oncol*. 2013 Mar;24(3):718-25.

188 Hernando-Requejo O, López M, Cubillo A, Rodriguez A, Ciervide R, Valero J, Sánchez E, Garcia-Aranda M, Rodriguez J, Potdevin G, Rubio C. Complete pathological responses in locally advanced rectal cancer after preoperative IMRT and integrated-boost chemoradiation. *Strahlenther Onkol*. 2014 Jun;190(6):515-520.

189 Zhu J, Liu F, Gu W, Lian P, Sheng W, Xu J, Cai G, Shi D, Cai S, Zhang Z. Concomitant boost IMRT-based neoadjuvant chemoradiotherapy for clinical stage II/III rectal adenocarcinoma: results of a phase II study. *Radiat Oncol*. 2014;9:70.

190 Parekh A, Truong MT, Pashtan I, Qureshi MM, Martin NE, Nawaz O, Cerda S, Willins J, Hartshorn KL, Kachnic LA. Acute gastrointestinal toxicity and tumor response with preoperative intensity modulated radiation therapy for rectal cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2013 Sep;6(5-6):137-43.

191 Engels B, Platteaux N, Van den Begin R, Gevaert T, Sermeus A, Storme G, Verellen D, De Ridder M. Preoperative intensity-modulated and image-guided radiotherapy with a simultaneous integrated boost in locally advanced rectal cancer: report on late toxicity and outcome. *Radiother Oncol*. 2014 Jan;110(1):155-9.

192 Samuelian JM, Callister MD, Ashman JB, Young-Fadok TM, Borad MJ, Gunderson LL. Reduced acute bowel toxicity in patients treated with intensity-modulated radiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Apr;82(5):1981-7.

193 Sclafani F, Gonzalez D, Cunningham D, Hulkki Wilson S, Peckitt C, Tabernero J,

Glimelius B, Cervantes A, Dewdney A, Wotherspoon A, Brown G, Tait D, Oates J, Chau I. TP53 mutational status and cetuximab benefit in rectal cancer: 5-year results of the EXPERT-C trial. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(7)

194 Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Quirke P, Couture J, de Metz C, Myint AS, Bessell E, Griffiths G, Thompson LC, Parmar M. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2009;373(9666):811.

195 Birgisson H, Páhlman L, Gunnarsson U, Glimelius B, Swedish Rectal Cancer Trial Group. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8697.

196 Margherita Gavioli, M.D., Gabriele Luppi, M.D., Lorena Losi, M.D.,

Federica Bertolini, M.D, et al.. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Diseases of the Colon & Rectum.* 2005;48(10):1851-1857.

197 Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A, et al. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis Colon Rectum* 2002;45:895– 903.

198 García-Aguilar J, Hernandez de Anda E, Sirivongs P, et al. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:298–304.

199 Kaminsky-Forrett MC, Conroy T, Luporsi E, et al. Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3-T4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:935–941

200 Willett CG, Warland G, Hagan MP, et al. Tumor proliferation in rectal cancer following preoperative irradiation. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1417–1424.

201 Ahmad NR, Nagle D. Long-term results of preoperative radiation therapy alone for stage T3 and T4 rectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84:1445–1448

202 Luna-Perez P, Trejo-Valdivia B, Labastida S, et al. Prognostic factors in patients with locally advanced rectal adenocarcinoma treated with preoperative radiotherapy and surgery. *World J Surg* 1999; 23:1069–1075

203 Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1008–15.

204 Janjan NA, Crane C, Feig BW, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24:107–12.