

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA, POSGRADO**

---

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



**“RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA CONCOMITANTE CON  
CAPECITABINE COMO TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE  
RECTO. ESTUDIO FASE II: EVALUACIÓN DE MORBILIDAD AGUDA”**

**TESIS PROFESIONAL**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE RADIO-ONCÓLOGO

**Dr. Novelthys Velasco Cortes**

Asesores:

Dra. Judith Huerta Bahena

Dr. Ricardo Villalobos Valencia

Dr. Pedro Luna Pérez

Dr. Saúl Rodríguez Ramírez



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SUBDIRECCION GENERAL MÉDICA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
PROGRAMAS DE POSGRADO**

**TITULO:**

**RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA CONCOMITANTE CON CAPECITABINE  
COMO TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE RECTO. ESTUDIO  
FASE II: EVALUACIÓN DE MORBILIDAD AGUDA**

Que presenta como tema de tesis para obtener la Especialidad de Radio-Oncología.

**TESISTA:**

---

**DR. NOVELTHYS VELASCO CORTES**

RESIDENTE DE TERCER AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE RADIO-ONCOLOGIA  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SXXI

**ASESORES:**

---

**DRA. JUDITH HUERTA BAHENA**

MEDIO ADSCRITO AL SERVICIO DE RADIO-ONCOLOGIA Y TITULAR DEL CURSO  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SXXI

---

**DR. PEDRO LUNA PEREZ**

JEFE DE DIVISION DE CIRUGIA ONCOLOGICA, SERVICIO DE COLON Y RECTO  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SXXI

---

**DR. RICARDO VILLALOBOS VALENCIA**

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA MEDICA  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SXXI

---

**DR. GABRIEL GONZALEZ ÁVILA**

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SXXI

---

**DR. ANGEL LUIS CALVA ESPINOZA**

JEFE DE DEPARTAMENTO CLINICO DE RADIOTERAPIA  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SXXI

**DEDICATORIA:**

A DIOS TODO PODEROSO POR PERMITIRME VIVIR CADA DIA Y AYUDAR A MI SEMEJANTE EN SU ENFERMEDAD PARA PODER TENER ALIVIO Y DEMOSTRAR EL AMOR QUE EL NOS DA

A MI ESPOSA MARIA DE LA LUZ GARCIA TINOCO POR SU APOYO Y COMPRESION, A MI HIJA SARA ZULEYKA NUESTRO PEQUEÑO AMOR

A MIS PADRES, EDITH R. CORTES ROJAS Y NOVELTES VICTOR VELASCO LOPEZ Y HERMANOS

**AGRADECIMIENTO:**

A LA DOCTORA JUDITH HUERTA BAHENA POR SUS ENSEÑANZAS Y APOYO INCONDICIONAL, DR. PEDRO LUNA, DR. SAUL RODRIGUEZ, DR. RICARDO VILLALOBOS, DR. ALEJANDRO SILVA.

AL PERSONAL DEL HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI QUE SIN ELLOS NO HUBIERA SIDO POSIBLE ESTA INVESTIGACION YA QUE CON SU GRANITO DE ARENA NOS AYUDARON

## ÍNDICE

HOJA FRONTAL	1
ÍNDICE	4
ANTECEDENTES	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACION	12
HIPÓTESIS	13
OBJETIVO	14
MATERIAL Y MÉTODOS	15
ASPECTOS ÉTICOS	21
RESULTADOS	22
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÍA	31
ANEXOS	34

## **ANTECEDENTES**

El cáncer rectal es un problema de salud pública a nivel mundial. Aproximadamente se presentan anualmente 40,000 casos nuevos de cáncer rectal en los Estados Unidos de Norteamérica con cerca de 9,000 muertes anuales relacionadas.<sup>1</sup> El registro histopatológico de neoplasias en México notifica más de 1,118 casos nuevos en el 2001 que en conjunto con las neoplasias de colon corresponden a la quinta neoplasia más frecuente según topografía. La mayoría se detectan en etapas avanzadas de la enfermedad.<sup>2</sup> En el servicio de radioterapia del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional (HOCMNSXXI) se atienden anualmente a 3,900 nuevos pacientes, de ellos, aproximadamente 100 pacientes son de cáncer rectal que tendrán tratamiento radical.

### **Aspectos patológicos**

La mayoría se origina en la mucosa, siendo 90% adenocarcinomas, otros tipos histológicos que se encuentran son carcinoma de células escamosas, carcinoides, leiomiomas y linfomas. De acuerdo al grado histopatológico, los tumores se clasifican como bien, moderadamente o pobremente diferenciados. Los tumores que se originan por arriba del esfínter anal tienden a metastatizar a lo largo de la distribución de los vasos rectales medios y los ganglios iliacos internos, los tumores que se extienden al canal anal se diseminan vía rectal inferior e iliacos externos. Generalmente el cáncer rectal metastatiza a pulmones e hígado.<sup>3</sup>

La localización del tumor rectal es más comúnmente referido por la distancia entre el margen anal, línea dentada (pectínea) ó anillo anorectal y el borde inferior del tumor. Las mediciones se realizan mediante colonoscopia, esta distancia tiene implicación para determinar la capacidad de desarrollar una cirugía preservadora del esfínter. El mesorecto es donde se encuentra la mayoría del tejido graso perirrectal así como los ganglios perirrectales de importante factor pronóstico.<sup>3</sup>

### **Etapificación**

La evaluación del paciente inicia con la historia clínica en donde los síntomas más comúnmente reportados son rectorragia y alteraciones de los hábitos intestinales. Se debe tener confirmación histopatológica obtenida a través de la colonoscopia y evaluar la extensión tumoral así como descartar la presencia de un tumor primario simultáneo que ocurre del 3 al 5%.<sup>4</sup> El grado de fijación es considerado una variable de resultados finales en los pacientes con cancer de recto, el grado de involucro circunferencial, grado histologico y el estadio<sup>47</sup>.

Los estudios de imagen son la tomografía abdominopélvica cuya utilidad es identificar ganglios pélvicos y metástasis fuera de la pelvis. La sensibilidad de la tomografía ha sido reportada en un 50% a 80% de exactitud, con una especificidad de un 30% a 80%. Otros estudios útiles son la resonancia magnética con transductor endorectal, el ultrasonido endoscópico cuya exactitud dependiente del operador es del 80 al 95% y tiene una especificidad del 70% al 75% en el estadiaje ganglionar mesorectal. Finalmente, se realiza tomografía por emisión de positrones para evaluar la presencia de enfermedad metastásica.<sup>4</sup>

El cáncer rectal se clasifica en etapas progresivas con el sistema TNM del Comité Conjunto Americano sobre Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés) de manera pre-quirúrgica (clínica) ó post-quirúrgica (patológica).

### **Tratamiento estandar del cáncer rectal**

Diversos ensayos prospectivos han demostrado el beneficio de la quimioterapia y radioterapia concomitante en conjunto con la cirugía como tratamiento del cancer rectal avanzado.<sup>5,7</sup> La cirugía es la piedra angular del tratamiento del cáncer rectal, con solo cirugía se desarrollarán recurrencias locales (20% a 50%). La recurrencia tumoral local es altamente correlacionada con la profundidad de penetración del tumor y el número de ganglios involucrados por enfermedad metastásica. La mayoría se presenta inicialmente como enfermedad avanzada y requieren resección anterior baja ó resección abdominoperineal. Los principios generales del enfoque quirúrgico son la remoción de la enfermedad macro- y microscópica con márgenes negativos a los niveles proximales, distales y circunferenciales. En la cirugía radical se reseca el tejido mesorectal adyacente que contiene los ganglios regionales y el pedículo de la arteria hemorroidal superior. El margen distal considerado aceptable es de 2 cm., excepto en lesiones que son pobremente diferenciadas o en enfermedad ampliamente metastásica. El margen radial positivo es un factor pronóstico independiente para la recurrencia local y supervivencia.<sup>6</sup>

La meta es lograr la preservación del esfínter anal, mediante cirugía preservadora, con anastomosis coloanal, previo a la terapia neoadyuvante. Es de notar que la ausencia de colostomía ofrece una mejor calidad de vida en conjunto con la resección abdominal baja. La resección abdominoperineal y resección anterior baja se han reportado generalmente con resultados similares para tasas de recurrencia locales, a distancia y supervivencia con márgenes quirúrgicos negativos.<sup>6,7</sup>

La radioterapia de 45 Gy seguido de 5.4 Gy de incremento es considerado el regimen estandar para el tratamiento adyuvante del cancer rectal. La

quimioterapia con 5-fluorouracil como un radiosensibilizador es el tratamiento estándar para el cáncer rectal en el manejo adyuvante y neoadyuvante.<sup>8</sup>

El tratamiento convencional del cáncer de recto en el HOCMNXXI ha sido radioterapia con un esquema convencional de 45 Gy / 25 Gy a 50.4 Gy / 28 fracciones concomitante con 5-fluorouracil, seguido de cirugía en 8 semanas después del término de la radioterapia, con una tasa de morbilidad aguda grave (RTOG) del 10% en un estudio retrospectivo.<sup>9</sup>

### **Neoadyuvancia**

Desde los primeros estudios comparativos entre quimiorradiación pre-quirúrgica contra post-quirúrgica, como es el estudio del grupo alemán se reportó disminución en la tasa de falla local y mejor tolerabilidad a favor del enfoque preoperatorio y similar supervivencia global, comparado con quimiorradiación adyuvante.<sup>7</sup> Ha habido una considerable tendencia hacia el uso de la terapia neoadyuvante. Sus principales objetivos son la disminución de tumoral para mejorar la resecabilidad tumoral y aumentar la posibilidad de preservación del esfínter rectal distal.<sup>10,11,12</sup> Existe una gran variabilidad en respuesta al tratamiento entre los pacientes tratados con la terapia neoadyuvante. Algunos pacientes no responden completamente y presentan progresión de la enfermedad mientras que otros alcanzan la respuesta patológica completa.<sup>13</sup> La incidencia de respuesta patológica completa llega a variar en un intervalo que va del 10% al 30%.<sup>14</sup> Esto se ha asociado con la disminución de la recurrencia local, mayor supervivencia libre de recurrencia e incremento en la tasa de preservación del esfínter anal.<sup>15,16,17,18,19</sup> Los factores que predicen respuesta a la terapia en cáncer rectal no han sido bien caracterizados. Diversos estudios retrospectivos pequeños han observado que factores asociados con respuesta tumoral a quimiorradiación neoadyuvante con 5-FU, incluyendo altas dosis de radiación, diferentes agentes de quimioterapia, intervalo de la cirugía y marcadores moleculares tales como mutación del gen p53 y la expresión endógena del p21.<sup>20,21</sup>

### **Radioterapia preoperatoria con capecitabine**

En el Gastrointestinal Intergrup trial, se vio que la radioterapia postquirúrgica concurrente con infusión continua venosa de 5-FU tuvo mayor tasas significativas de supervivencia global y supervivencia libre de recaída comparado con pacientes tratados con radioterapia postquirúrgica concurrente con bolos de 5-FU. Y en base a este estudio, la infusión de 5-FU fue aceptado como el régimen estándar para quimiorradioterapia concurrente para el cáncer rectal en muchas instituciones.<sup>22</sup> Capecitabine es una fluoropirimidina que se administra vía oral, que imita la farmacocinética de la infusión continua de 5-fluorouracilo y es preferencialmente



convertido al metabolito activo 5-fluoracilo dentro de las células tumorales aprovechando la alta actividad de la enzima timidinfosforilasa en el tejido tumoral comparada con la actividad de timidinfosforilasa en tejidos sanos.<sup>23,24</sup>

Cuando se combina con radioterapia, la activación preferencial tumoral de capecitabine puede mejorarse porque la radioterapia sobre-regula la timidinfosforilasa en células tumorales, pero no en tejidos sanos. Se ha demostrado que la combinación de capecitabine y radioterapia ha reforzado la actividad antitumoral comparada con radioterapia o capecitabine solo.<sup>25</sup>

Como un agente oral, capecitabine puede ser administrado en forma ambulatoria, lo cual es más conveniente que 5-FU en bolos ó infusión. Además de evitar las complicaciones y dolor asociado con las terapias intravenosas.<sup>26</sup> En suma a lo anterior en un estudio basado en un cuestionario, la mayoría de los pacientes prefieren la quimioterapia oral a la intravenosa, lo que mejora el apego al tratamiento.<sup>27,28</sup> Capecitabine fue asociada con una tasa de respuesta superior, con supervivencia equivalente y perfil de seguridad más favorable que 5-FU y leucovorin.<sup>29,30,31</sup> El capecitabine fue bien tolerado con radioterapia y dio tasas de respuesta patológica completa de 10-30% y disminución del estadiaje de 77% - 86% y preservación del esfínter anal de 38% -54%, sin toxicidad hematológica grado III ó IV, 11% presentó solamente diarrea grado III, síndrome mano-pie 10%<sup>16</sup> La dosis que se administra y que muestra seguridad fue de 1650 mg/m<sup>2</sup>/d vía oral dos veces al día. Lunes a Viernes durante el curso de la radioterapia con cirugía a las semanas 6 a 8 del término de la radioterapia.<sup>32,33,34,35</sup>

Dos estudios fase I con radioterapia con capecitabine han establecido la dosis en el rango de 800 a 900 mg/m<sup>2</sup> dado dos veces al día (mañana y noche) durante la radioterapia (825 mg/m<sup>2</sup> con o 900 mg/m<sup>2</sup> sin fines de semana).<sup>27,35,36,37</sup> Datos recientes sugieren que capecitabine puede ser tomado una hora antes de la radioterapia para optimizar la radioterapia y la interacción con la quimioterapia.<sup>28</sup>

Cuando se comparó capecitabine con 5-fluoracilo en infusión ó pulsos de 5-fluoracilo/ácido folínico concurrentemente a la radioterapia preoperatoria en análisis retrospectivo, no se observaron diferencias significativas en la respuesta patológica, tasa de recaída tumoral y toxicidad grados 3 y 4 de acuerdo a la escala del Grupo de Radioterapia en Oncología (RTOG, por sus siglas en inglés).<sup>30,31</sup>

Actualmente se encuentra en estudios fase III, el ensayo alemán compara capecitabine con 5-fluoracilo en infusión pre- ó postquirúrgica radioterapia para cáncer rectal. Así como el estudio NSABP R-04 que está en progreso compara radioterapia neoadyuvante con capecitabine con 5-fluoracilo en infusión con y sin oxaliplatino como brazos.<sup>38</sup>

## Hipofracción

Se tiene el antecedente del estudio sueco publicado en 1997, donde se administra 25 Gy /5 fracciones de 5 Gy, con cirugía a la semana, mejoró la supervivencia global a 5 años de 58% comparada con la cirugía sola sin excisión del mesorecto. Con una tasa de preservación del esfínter anal de 61.2%, tasa de respuesta patológica de 0.7%, toxicidad aguda grave grado III y IV de 3.2%. Algunas observaciones de estos centros europeos fueron toxicidades aguda y tardía significativas, así como un corto intervalo entre la radiación y la cirugía, no hubo suficiente tiempo para la regresión tumoral para mejorar la preservación del esfínter.<sup>39</sup>

El estudio alemán Matthias comparo 29 Gy en fracciones de 2.9 Gy dos veces al día y a la semana después del término de la radioterapia la cirugía. Resultados encontrados con este esquema de hipofracción, llegaron a tener en estadio I 27.1%, resección completa local fue de 91.6%, con una mortalidad de 3.4%, complicaciones postquirúrgicas frecuentes, dehiscencia de la coloproctostomosis de 8.5% e infección de la herida en 7.6%. Con una supervivencia a 5 años de 67%.<sup>40</sup>

El estudio francés de Lyon 90-01, estudio dos esquemas de tratamiento hipofraccionado 30 Gy /10 fracciones y 39 Gy / 13 fracciones, sin quimioterapia preoperatoria, encontrando supervivencia global a 5 años de 69%, dividió la cirugía en menos de 2 semanas y mas de 6 semanas encontrando encontrando una respuesta patológica completa de 6% para el intervalo corto y 15% para un intervalo largo, preservación del esfínter anal de 40% y 60% respectivamente. Mortalidad de 3.5%, complicación quirúrgica de la anastomosis se encontró en un 17%. Concluyó también que un intervalo largo entre la radioterapia y cirugía no incrementa la incidencia de complicaciones.<sup>41,42</sup>

Por ultimo es de notar que el grado de regresión tumoral de acuerdo a la clasificación de Mandard, los grados I y II son un buen indicador de supervivencia libre de enfermedad en cancer rectal localmente avanzado, en pacientes tratados con radioterapia y quimioterapia neoadyuvante. En el estudio de J. Suárez et al. Que el grado de regresión demostro ser un factor de mejor pronostico que la disminución del estadiaje<sup>43</sup>

En nuestro hospital de oncología se ha usado frecuentemente el hipofraccionamiento para tratamiento paliativo en enfermedad voluminosa en pacientes con cáncer de recto, la dosis es de 37.5 Gy/ 15 fracciones. En experiencia de pacientes que fueron tratados con este esquema se ha observado

que algunos tuvieron disminución del estadio y fueron sometidos a resección quirúrgica alcanzando preservación del esfínter y control local.

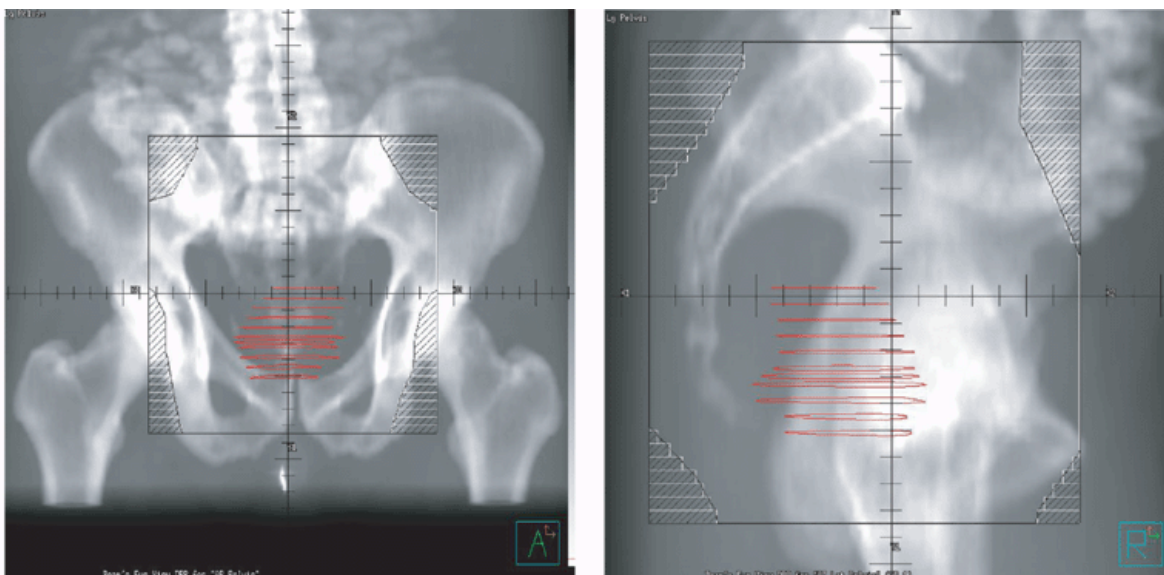
### Técnica de tratamiento

El volumen blanco clínico de acuerdo a la Comisión Internacional sobre Unidades y Mediciones de Radiación (ICRU 50, por sus siglas en inglés): incluye el sacro, el espacio presacral, la pared posterior de la vejiga y próstata/vagina, sitio del tumor primario, los ganglios linfáticos regionales que se extienden a la arteria iliaca común. Los ganglios iliacos externos deben ser cubiertos si la lesión se extiende a la línea dentada. Debe ser tratado en posición ventral con la vejiga llena.

Se utilizan cuatro campos (antero-posterior/postero-anterior y lateral derecho e izquierdo) tomando como límite superior entre L5/S1 para cN0 y L4/L5 para cN+, usualmente en la mitad del cuerpo vertebral L5. En la extensión ventral de los campos laterales se incluyen los ganglios iliacos externos en caso de involucro de los ganglios detectable clínicamente ó patológicamente. El límite distal se consideró a 5 cm. por abajo del tumor palpable, límites laterales a 1.5 cm. del margen del borde pélvico interno.

Para tumores que afectan el tercio inferior e invaden el canal anal se ocupa la técnica de dos campos anterior/posterior, teniendo como límite superior L4/L5, límite inferior 5 cm. por abajo del tumor macroscópico, límites laterales en borde externo de los trocánteres mayores, si tiene cN+ inguinal se deja el campo posterior igual, para pacientes con cN0 el campo posterior se cierra el campo posterior a 1.5 – 2 cm. de la línea innominada correspondiente.

Figura 1. Campos de tratamiento.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La radioterapia con quimioterapia neoadyuvante en cáncer rectal localmente avanzado es aceptada actualmente como un tratamiento estándar con fines de control local, disminución del estadio inicial y mayor preservación del esfínter anal

Se han estudiado tratamientos hipofraccionados de radioterapia y nuevos medicamentos que mejoran la radiosensibilidad obteniendo resultados similares al tratamiento estándar respecto al control local y a la respuesta patológica.

Dado que el servicio de radioterapia tiene una lista de espera prolongada, por el contado número de pacientes que se pueden tratar y el número insuficiente de salas de radioterapia, se plantea como una opción de tratamiento el hipofraccionamiento, para reducir los tiempos de espera, considerando la utilidad de un esquema hipofraccionado de radioterapia, el cual se ha observado que en los pacientes donde se usó este esquema de 37.5 Gy / 15 fracciones, que tenían tumores voluminosos, presentaron respuesta al tratamiento y finalmente fueron intervenidos quirúrgicamente con fines radicales.

De esa inquietud se propone observar que este esquema de tratamiento hipofraccionado, potenciado con quimioterapia tiene la misma morbilidad y tasa de respuesta patológica de acuerdo a los reportes de estudios que se han realizado con quimiorradiación con capecitabine.

Pregunta de investigación:

¿Cuáles es el grado de morbilidad aguda y de respuesta patológica con un esquema de radioterapia hipofraccionada de 37.5 Gy / 15 fracciones concurrente con capecitabine en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado?

## **JUSTIFICACIÓN**

El esquema convencional de tratamiento para el cáncer rectal localmente avanzado en el HOCMNSXXI es radioterapia convencional seguida de cirugía. Esto tiene una duración de 5 semanas y consume tiempo de uso de las salas de radioterapia. El empleo de esquemas acortados de radioterapia potenciados con quimioterapia permitiría optimizar el recurso físico de las salas de radioterapia.

Adicionalmente, se espera que el esquema alternativo de tratamiento neoadyuvante combinado con radioterapia hipofraccionada 37.5 Gy / 15 fracciones concurrente con capecitabine presente una tasa de morbilidad aguda semejante a la esperada con el esquema de fraccionamiento convencional y sea igual de efectivo que el esquema convencional con una tasa de respuesta patológica del orden reportado en la literatura.

## HIPÓTESIS

**Principal.** El esquema alternativo de tratamiento neoadyuvante combinado con radioterapia hipofraccionada 37.5 Gy / 15 fracciones concurrente con capecitabine presentará una morbilidad aguda semejante a la esperada en el esquema convencional de radioterapia.

**Secundaria.** La tasa de respuesta patológica del esquema alternativo de tratamiento neoadyuvante combinado con radioterapia hipofraccionada 37.5 Gy / 15 fracciones concurrente con capecitabine será en el rango de lo esperado de acuerdo a la literatura.

## OBJETIVOS

**Primario.** Determinar la tasa de morbilidad aguda de un tratamiento de radioterapia hipofraccionado 37.5 Gy en 15 fracciones concomitante con capecitabine en pacientes con cáncer rectal localmente avanzado candidatos a tratamiento neoadyuvante.

**Secundario.** Determinar la tasa de respuesta patológica de un tratamiento de radioterapia hipofraccionado 37.5 Gy en 15 fracciones concomitante con capecitabine en pacientes con cáncer rectal localmente avanzado candidatos a tratamiento neoadyuvante.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño del estudio.** Estudio experimental fase II, prospectivo, longitudinal

**Universo de trabajo.** Pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social atendidos en el HOCMNSXXI de género masculino ó femenino con cáncer rectal T3 y T4 clínico, N positivo clínico, M0 de acuerdo a la etapificación de la AJCC 2002 candidatos a tratamiento radical de primera vez a la consulta de radioterapia.

**Diseño muestral y tamaño de muestra.** Se realizará la inclusión de pacientes de forma consecutiva que cumplan los criterios de inclusión previamente seleccionados.

Para el cálculo de la muestra se tomó la información recabada en un estudio previo realizado en la unidad durante los años 2006-2008 en el cual se determinó la tasa de morbilidad aguda en pacientes con radioterapia radical de primera vez, T3 y T4, N+, M0 y los datos de morbilidad aguda post-quirúrgica.<sup>9</sup> Se empleó la fórmula para estudios descriptivos cuyo objetivo es demostrar la no-inferioridad/superioridad.<sup>44</sup>

Se aplicó la fórmula:

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 p(q)}{(\varepsilon - \delta)^2}$$

Sustituyendo con los valores:

$$n = \frac{(1.96 + 0.84)^2 0.15 (0.85)}{(0.15 - 0.10 - 0.10)^2}$$

Con lo que se obtuvo un total de 45 pacientes.

### **Criterios de inclusión:**

- Derechohabientes del IMSS atendidos en el HOCMNSXXI.
- Género masculino o femenino.
- Edad 18 a 75 años.
- Mujeres en edad fértil que usen un adecuado método anticonceptivo.
- Confirmación histológica de cáncer rectal, localizado a  $\leq 12$  cm del margen anal
- Adenocarcinoma rectal no metastásico localmente avanzado (T3–T4, cualquier N, M0) (Cuadros 1 y 2).
- Sin historia previa de radioterapia pélvica



- No haber recibido quimioterapia previa en al menos 6 meses previos
- Grados 0 a 2 de la escala de medición de la calidad de vida del Grupo Cooperativo de Oncólogos del Este (ECOG, por sus siglas en inglés) (Cuadro 3).
- Función hematológica aceptable: Hemoglobina  $\geq 10$  g./dL, leucocitos  $> 3,000/\mu\text{L}$ , conteo de neutrófilos absolutos  $\geq 1,500/\text{mm}^3$ , plaquetas  $> 100,000/\mu\text{L}$ .
- Función hepática aceptable: bilirrubina total  $\leq 2$  mg./dL, AST, ALT, FA menor a 2 veces el valor superior del intervalo normal de laboratorio.
- Función renal aceptable: creatinina  $\leq 1.4$  mg./dL o depuración renal de creatinina  $\geq 50$  mL./min.

**Criterios de exclusión:**

- Comorbilidad importante que limite la aplicación de quimioterapia.
- Tumor voluminoso no candidato a tratamiento quirúrgico.
- Otro neoplasia como segundo primario
- Hipersensibilidad al capecitabine.

**Criterios de eliminación:**

- Inasistencia a las consultas.
- Que no complete el esquema de tratamiento neoadyuvante
- Fallecimiento debido a otras causas no relacionadas al tratamiento.
- Pérdida de afiliación al IMSS

**Definición de variables**

NOMBRE	CONCEPTUAL	OPERATIVA	TIPO	ESCALA DE MEDICION
Edad	Tiempo de vida de una persona en años	Número de años de vida que el paciente dice al tener al momento de ser incluido en el estudio	Cuantitativa discreta	Número de años
Sexo	Condición orgánica, masculino o femenino de los animales y las plantas	Género al que el paciente pertenece	Cuantitativa nominal	Hombre, mujer
ECOG	Escala de evaluación del estado funcional en un paciente con cáncer	Estado funcional según la escala de ECOG	Cualitativa ordinal	0 a 5

Histología del tumor	Tipo histológico de un tumor según sus características morfológicas	Nombre del tipo histológico del tumor según la clasificación de OMS	Cualitativa nominal	1. Adenocarcinoma 2. Otro tipo
Grado de fijación del tumor	Es la característica clínica que consiste en evaluar el grado de fijación del tumor a los tejidos periféricos y/o óseos	Se clasifican de acuerdo al grado de fijación de acuerdo a lo reportado en la literatura en tres tipos <sup>47</sup>	Cualitativa nominal	1. Móvil 2. Parcialmente fijo 3. Fijo
Grado del tumor	Grado de diferenciación tumoral	Grado histológico del tumor	Cualitativa ordinal	1. Bien diferenciado 2. Moderadamente diferenciado 3. Poco diferenciado
Tumor primario clínico (Tc)	Representa el grado de penetración del tumor en pared y estructuras adyacentes determinado por evaluación clínica	Número de T según la estadificación TNM de AJCC 2002	Cualitativa ordinal	0 a 4
Ganglios linfáticos regionales clínico (cN)	Representa metástasis del tumor a ganglios linfáticos regionales determinado por evaluación clínica	Definición de presencia ó ausencia de ganglios linfáticos regionales afectados	Cualitativa nominal	1. Ganglios linfáticos negativos 2. Ganglios linfáticos positivos 3. Ganglios linfáticos desconocidos
Distancia del margen anal	Sitio afectado por el tumor en recto medido en centímetros desde el borde inferior del tumor hasta el margen anal	Clasificación en: Inferior de 0-5 cm, medio de 6-10 cm, superior >11cm	Cualitativa ordinal	1. Inferior 2. Medio 3. Superior
Nivel sérico de ACE	Concentración en suero de antígeno carcinoembrionario medido en ng/mL	Se define como ACE elevado una concentración >5 ng/dL, ACE negativo <5ng/Dl	Cualitativa nominal	1. ACE elevado 2. ACE negativo

Procedimiento quirúrgico	Técnica quirúrgica empleada para la resección del tumor	Técnica quirúrgica empleada para la resección del tumor	Cualitativa nominal	1. Resección abdomino perineal 2. Resección abdominal baja 3. Resección anterior ultrabaja 4. Otra
Toxicidad cutánea	Efectos adversos en piel y tegumentos causados por quimiorradiación	Grado de toxicidad asociada a quimiorradiación clasificada de acuerdo a la RTOG y EORTC	Cualitativa ordinal	0 a 4
Toxicidad gastrointestinal	Efectos adversos en sistema gastrointestinal causados por la radioterapia y quimioterapia	Grado de toxicidad asociada a quimiorradiación de acuerdo a la RTOG y EORTC	Cualitativa ordinal	0 a 4
Toxicidad genitourinaria	Efectos adversos en sistema genitourinario causado por la quimiorradiación	Grado de toxicidad asociada a quimiorradiación de acuerdo a la RTOG y EORTC	Cualitativa ordinal	0 a 4
Toxicidad Hematológica	Efectos adversos en sistema hematopoyético causado por la quimiorradiación	Grado de toxicidad asociada a quimiorradiación clasificada de acuerdo a la escala de RTOG y EORTC	Cualitativa ordinal	0 a 4
Presentación del esfínter anal	Resección del esfínter anal en el tratamiento quirúrgico del tumor primario de recto	Determinar si se realizó o no la resección del esfínter anal con el procedimiento quirúrgico	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Etapificación patológica del tumor primario(pT)	Grado de invasión de la pared del recto por el tumor en el examen de patología después de terapia neoadyuvante	Grado de invasión de la pared del recto por el tumor en el examen de patología después de la terapia neoadyuvante según la clasificación del TNM del AJCC	Cualitativa ordinal	0 a 4
Etapificación patológica de ganglios linfáticos regionales	Número de ganglios afectados por tumor en el examen de patología después de la terapia	Número de ganglios afectados por tumor en el examen de patología después de la terapia neoadyuvante según la clasificación del	Cualitativa ordinal	0 a 2

(pN)	neoadyuvante	TNM del AJCC		
Tasa de respuesta patológica completa	Ausencia de células tumorales en espécimen quirúrgico después de tratamiento neoadyuvante	No es posible identificar células tumorales, solo fibrosis	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
Grado de regresión tumoral	Medida semicuantitativa del grado de respuesta del tumor primario a terapia neoadyuvante con quimioterapia y radioterapia	Numero del grado de regresión del tumor después de terapia neoadyuvante de acuerdo a la escala de Mandar	Cualitativa ordinal	1 a 5
Dehiscencia de la anastomosis colorectal	La apertura espontánea de coloproctostomias o coloanoanastomosis	La apertura espontánea de la coloproctostomias o coloanoanastomosis	Cualitativa nominal	1.Si 2.No

### **Cálculo de la dosis biológica efectiva**

La dosis biológica efectiva (BED) fue calculada para comparación del esquema estándar 45 Gy / 25 fracciones con nuestro esquema propuesto de 37.5 Gy / 15 fracciones. Con un valor de  $\alpha/\beta = 10$  Gy para el tumor rectal y  $\alpha/\beta = 3$  Gy para toxicidad tardía del tejido normal.

Fue calculado con la siguiente fórmula:

$$BED (Gy) = nd[1 + (d/\alpha/\beta)]$$

Donde n es el número de fracciones y d la dosis de una sola fracción (Gy).

Encontrando que para 37.5 Gy, tiene BED agudo de 46.43 Gy y tardío de 68.75 Gy, con una entrega de 19 días, y el esquema estándar tiene una BED para efectos agudos de 51.46 Gy y tardío de 72 Gy. Comparando ambos esquemas se tiene que el esquema propuesto es 10% más frío que el esquema estándar. En nuestro esquema lo daremos concurrente con quimioterapia.

### **Procedimiento.**

Detección. Pre-consulta, consulta de primera vez en oncología médica, cirugía de colon y recto y radioterapia sin tratamiento previo de quimio- o radioterapia.

Invitación a participar en el estudio. Consentimiento informado (Anexo 1).

Reclutamiento. Realización de historia clínica, incluyendo tacto rectal, determinación de paraclínicos (biometría hemática completa, creatinina, depuración renal de creatinina, bilirrubinas totales, AST, ALT, FA y antígeno carcinoembrionario) y estudios de gabinete (tele de tórax, tomografía axial computarizada abdominopélvica y rectoscopia) (Anexo 2).

Primera evaluación clínica. Determinación de etapa según la AJCC.

Simulación en 2D y planeación. La dosis de capecitabine fue valorado por el servicio de oncología médica.

Radioterapia. Radiación 37.5 Gy/15 fracciones de lunes a viernes con descanso de sábado y domingo (3 semanas en total) (Anexo 3).

Seguimiento. Durante el tratamiento, semanalmente se evaluará la toxicidad usando la escala de RTOG para morbilidad aguda.

Cirugía. Una vez concluida la quimio-radiación seguirá tratamiento quirúrgico con intento radical y preservación del esfínter anal.

Evaluación patológica. Se evaluará la etapa patológica (Cuadro 5).

## **Mediciones.**

Clínicas. Historia clínica y exploración física completa y evaluación del estado general (ECOG).

Paraclínicas. Biometría hemática completa, pruebas de función hepática, creatinina, depuración renal de creatinina y antígeno carcinoembrionario.

Gabinete. Tomografía abdominopélvica y endoscopia rectal.

## **Análisis estadístico:**

La estadística descriptiva será acorde al tipo de variables, calculándose frecuencias simples, de proporciones así como de dispersión. Se utilizarán tablas y gráficos para presentar los datos. Se evaluarán las variables de la población obtenidas al inicio del estudio. Así como las tasas de morbilidad aguda y de respuesta patológica.

## **Recursos.**

Humanos. Se contará con un radio-oncólogo, un médico residente en radio-oncología, un médico oncólogo clínico, un equipo de cirujanos oncólogos, enfermeras ayudantes en la consulta externa, así como enfermeras especialistas en quirófano.

Financieros. Se ocuparon los recursos asignados para el servicio de estos pacientes, como es el medicamento capecitabine, así como papelería, proporcionada por la institución y financiamiento por parte del equipo investigador propio.

Físicos. Dos aceleradores lineales, mobiliario de consulta del instituto, material e instrumental quirúrgico asignado por el instituto.

**Análisis estadístico.**

Se utilizará estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de las variables.

**ASPECTOS ÉTICOS**

Se obtendrá consentimiento informado por escrito (Anexo 1) del tratamiento para radioterapia y quimioterapia por separado. Estos procedimientos están en base a las normas éticas vigentes, así como al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la Declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1989 y códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica, así como los principios contenidos en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, la enmienda de Tokio, el informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos. El protocolo fue revisado por el Comité Local de Ética y de Investigación con el folio 23HO09.

## Resultados:

Entre Marzo del 2009 a Enero del 2010 se reclutaron 51 pacientes con cáncer de recto, que cumplieron criterios de inclusión. Fueron 17 mujeres y 34 hombres, con un porcentaje de 33% y 67% respectivamente, edad mínima de 21 años y una edad máxima de 72 años, con un promedio de 54 años, con una desviación estándar de 11.2. Con respecto a su estado funcional se encontró con ECOG 0: 69%, ECOG 1: 30%, ECOG 2: 2%, 3 pacientes tuvieron hemoglobina menor de 10 g/dL, la hemoglobina mínima fue de 9.5 g/dL, con una hemoglobina máxima de 18.6 g/dL, con una desviación estándar de 2.5 y promedio de 14 g/dL. El antígeno carcinoembrionario tuvo un valor mínimo de 0.45 y un máximo de 227 ng/dL, con un promedio de 14.5 ng/dL, con una desviación estándar de 34.4 ng/dL, pero es de notar que el 96% se presentó dentro del rango menor de 50 ng/dL. La distancia del margen anal se dividió en tercio inferior (0-5 cm) con un 74.5%, tercio medio (6-10 cm) fue de 25.5%, con un valor promedio de 4.3 cm y desviación estándar de 2.4cm, con un mínimo de 0 cm y una distancia máxima de 10 cm. La obstrucción se dividió en porcentaje de 0-50% se presentaron el 47%, 51 a 80% el 25.5%, >80% el 27.5%, con un promedio de 60% y desviación estándar de 20, con una obstrucción mínima de 30% y una máxima de 100%.

Tabla 1: Características generales de los pacientes

<i>Variable</i>		<i>Número</i>	<i>Porcentaje</i>
<b>Edad</b> <b>54±11.2 (21-72 años)</b>	< 50 años	16	31.4%
	51 a 70 años	34	66.7%
	>71 años	1	2%
<b>Género</b>	Masculino	34	66.7 %
	Femenino	17	33.3%
<b>ECOG</b>	0	35	68.6%
	1	15	29.4%
	2	1	2%
<b>Hb al diagnóstico</b> <b>14.3±2.5 (9.5-18.6)</b>	< 10 g/dL	3	5.9%
	>10 g/dL	48	94.1%

<b>ACE</b> <b>14.35±34 (0.45-227)</b>	< 4ng/Dl	23	45.1%
	4.1 – 50 ng/dL	26	51. %
	>50 ng/dL	2	3.9%
<b>DMA</b> <b>4.3 cm ±2.4 (0-10 cm)</b>	0-5 cm	38	74.5%
	6-10 cm	13	25.5%
<b>Obstrucción</b> <b>60%±20(30%-100%)</b>	0-50%	24	47.1%
	51-80%	13	25.5%
	>80%	14	27.5%
<b>Estado del tumor</b>	Móvil	19	52%
	Parcial fijo	16	45%
	Fijo	1	2%

Dentro de las características patológicas de las biopsias diagnosticas, encontramos, que es bien diferenciado en 5.9%, moderadamente diferenciado 86.3%, pobremente diferenciado 2%, Adenocarcinoma mucinoso 5.9%. Se clasificaron clínicamente T3 94%, T4 5.9%, N clínicamente negativo 17.6%, N clínicamente positivo 42%. Correlacionando 4 grupos de etapas, encontramos T3 N positivo clínico 78%, T3 N negativo clínico 16%, T4 N positivo clínico 4%, T4 N negativo clínico 2%. Como se describe en la tabla 2 y 3.

Tabla 2. Características patológicas iniciales

Variable	Valor	Numérico	Porcentaje
<b>RHP</b>	Bien diferenciado	3	5.9%
	Moderadamente diferenciado	44	86.3%
	Pobremente diferenciado	1	2.0%
	Mucinoso	3	5.9%
<b>T</b>	T3	48	94.1%
	T4	3	5.9%



N	N0	9	17.6%
	N positivo	42	82.4%

Todos los 51 pacientes completaron tratamiento con quimiorradiación, se clasificó la morbilidad según la RTOG obteniendo el siguiente resultado de la tabla 3.

Tabla 3. Toxicidad durante el tratamiento con QT/RT (37.5Gy/15Fx y capecitabine)

<b>Toxicidad</b>	<b>Grado RTOG</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Cutánea</b>	Grado 0	6	11.8%
	Grado 1	24	47.1%
	Grado 2	15	29.4%
	Grado3	6	11.8%
<b>Gastrointestinal</b>	Grado 0	8	15.7%
	Grado 1	35	68.6%
	Grado 2	7	13.7%
	Grado3	1	2%
<b>Genitourinario</b>	Grado 0	23	45.1%
	Grado 1	28	54.9%
<b>Hematológico</b>	Grado 0	38	74.5%
	Grado 1	11	21.6%
	Grado 2	2	3.9%

No hubo morbilidad genitourinaria y hematológica aguda grado 3 y 4, la morbilidad genitourinaria grado 1 (disuria) se reportó en un 54.9%, la morbilidad hematológica grado 2 (leucocitos menores de 3000 y mayor de 2000 y neutropenia 1000 a 1500) fue de 3.9%, morbilidad grado 1 (neutrófilos 1500 a 1900 y leucocitos 3000 a 4000) fue de 21.6%, en forma global fue de 25.5%, no se encontró anemia o trombocitopenia. La morbilidad gastrointestinal fue grado 3 (diarrea) fue un caso que requirió apoyo de soluciones parenterales y hospitalización por

deshidratación, fue de 2%, la morbilidad grado 1 y 2 (diarrea que requiere medicamento parasimpático, dolor rectal que requiere analgésico) fue de 68.6% y 13.7% respectivamente, en forma global fue de 82.3%. La morbilidad cutánea grado 3 (descamación húmeda piel y pliegues) se reporto en 11.8%, pero no significó ningún contratiempo para la cirugía y se resolvió con tratamiento sintomático, la morbilidad cutánea grado 1 y 2 (descamación irregular húmeda, eritema, edema moderado, depilación, descamación seca) fue de 47.1% y 29.4% respectivamente, de forma global un 76.5%. No se encontró síndrome mano pie asociado con el tratamiento.

## **Cirugía**

De los 51 pacientes, se sometieron a cirugía 45, de los cuales un paciente fue intervenido con intento de resección del tumor, pero al operarlo se encontró con enfermedad que se considero irresecable y enviado a quimioterapia sistémica, 6 paciente fueron excluidos de este análisis por no estar operados, 1 paciente abandono el tratamiento, 1 paciente falleció al termino del tratamiento neoadyuvante por complicación de evento vascular cerebral sin ninguna relación con el tratamiento, 1 paciente que inicio tratamiento, se le había detectado quistes hepáticos, pero posteriormente se concluyo que eran metástasis hepáticas, 1 paciente se considero irresecable al momento del internamiento para su cirugía y fue enviada a quimioterapia sistémica, 2 de ellos se operaran en Febrero del 2010. Analizando finalmente 44 pacientes para morbilidad quirúrgica y valoración de respuesta patológica.

Se realizó cirugía preservadora de esfínter en 72.7 % de los pacientes operados, que consistió en RAB, RAUB, y exenteración pélvica posterior pero con coloproctanastomosis y preservación del esfínter anal. De los 32 casos que son de tercio inferior, se preservó el esfínter anal en un 62.5%. 12 casos de tercio medio de los cuales 100% fueron sometidos a cirugía preservadora del esfínter anal. Es de notar que se logro preservar el esfínter anal hasta una distancia de 2 cm del margen anal, ver tabla 5.

La dehiscencia fue del 18.7% del total de las cirugías, para tercio medio se presentaron 2 casos correspondiendo 16%, para tercio inferior se presentaron 4 casos correspondiendo al 20%. De los 6 casos de dehiscencia, 4 de ellos se presentaron en los pacientes operados en la semana 4-6 después del tratamiento neoadyuvante. Con una tasa de mortalidad de 2.3%, por un fallecimiento de un paciente con sepsis abdominal, presento dehiscencia del 100% de la coloanoanastomosis en un paciente de 72 años de edad, diabético e hipertenso controlado.

Otras complicaciones quirúrgicas se registraron en un 18.2%, como son laceración de la cola del páncreas, laceración del bazo, hemorragia, perforación intestinal accidental. La infección se presentó en 10 casos, 9.1% pélvico, 9.1% abdominal, 4.5% en tejidos blandos.

Los datos se presentan resumidos en la tabla 4

Tabla 4. Aspectos quirúrgicos del tratamiento neoadyuvante hipofracción más capecitabine

<i>Variable</i>		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Tipo de cirugía</b>	RAP	12	27.3%
	RAB	21	47.7%
	RAUB	8	18.2%
	EXENTERACION PELVICA	3	6.8%
<b>Preservación del Esfínter anal</b>	NO	12	27.3%
	SI	32	72.7%
<b>Dehiscencia</b>	Tercio medio	2	16%
	Tercio inferior	4	20%
	Global	6	18.7%
<b>Complicaciones quirúrgicas</b>	NO	36	81.8%
	SI	8	18.2%
<b>Infección</b>	SIN INFECCION	34	77.3%
	PELVICA	4	9.1%
	ABDOMINAL	4	9.1%
	TEJIDOS BLANDOS	2	4.5%

Tabla 5. Cirugía de preservación del esfínter y distancia del margen anal

<b>Tipo de cirugía No / %</b>					
<b>DMA</b>	<b>RAP</b>	<b>RAB</b>	<b>RAUB</b>	<b>Exenteración pélvica posterior</b>	<b>Total</b>
0- 5 cm	12 (37.5%)	13(40.6%)	6(18.8%)	1(3.1%)	32 /100%
6- 10 cm		8 (66.7%)	2(16.7%)	2(16.7%)	12/100%

En los 44 pacientes con valoración histopatológica, se encontró 2 casos de respuesta patológica completa lo que representa 4.5%, se documentaron en la tercera semana y otro caso en la octava semana, un caso con respuesta completa del tumor primario (T), presentó ganglios positivos N2 (4/20 con metástasis intracapsulares). El mayor porcentaje de la etapa patológica del T se encontró en T3 (63.6 %), N0 en un 65.9%, se encontró 3 casos de metástasis hepáticas 6.8%, los cuales todos fueron resecados.

Todos los casos se clasificaron de acuerdo a la clasificación propuesta por Mandar, considerando que el grado 1 y 2 tienen semejanza en su evolución con bajo riesgo de recurrencia, se encontró respuesta completa y subtotal en un 13.6%

Tabla 6. Etapa patológica.

<b>Variable</b>		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>pT</b>	pT0	3	6.8%
	pT1	3	6.8%
	pT2	9	20.5%
	pT3	28	63.6%
	pT4	1	2.3%
<b>pN</b>	pN0	29	65.9%
	pN1	5	11.4%
	pN2	10	22.7%

<b>pM</b>	M0	41	93.2%
	M1	3	6.8%
<b>Etapa Postquirúrgica</b>	Ep 0	2	4.5%
	Ep I	10	22.7%
	Ep IIA	14	31.8%
	Ep IIB	1	2.3%
	Ep IIIA	1	2.3%
	Ep IIIB	4	9.1%
	Ep IIIC	9	20.5%
	Ep IV	3	6.8%

Tabla 7. Respuesta patológica

<b>Variable</b>		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Respuesta completa</b>	NO	42	95.5%
	SI	2	4.5%
<b>Mandard</b>	1	2	4.5%
	2	4	9.1%
	3	8	18.2%
	4	30	68.2%

Tabla 10. Comparación entre tiempo quirúrgico y disminución de la etapa

<b>Variable</b>	<b>Intervalo QT/RT y Cirugía (semanas)</b>			<b>Total</b>
	<b>1 – 3</b>	<b>4 – 6</b>	<b>&gt;6</b>	
<b>Disminución de T,N</b>	7 (16%)	16(36.3%)	3(6.8%)	26((60%)
<b>Misma etapa de T,N</b>	7	8	3	18(40%)
<b>Total</b>	<b>14 (31.8)</b>	<b>24(54.5%)</b>	<b>6(13.6%)</b>	<b>44 (100%)</b>

Comparando las etapas de T y N prequirúrgico y postquirúrgico, se realizó una subdivisión de disminución de T y N, en disminución de etapa y los que permanecieron en la misma etapa, se observó que la máxima respuesta en disminución de etapa se observó entre la 4 y 6 semana después del término de la radioquimioterapia con un 36.3%. entre la 1 a 3 semana se observó 16%.

#### Discusión:

La quimiorradioterapia preoperatoria es el método de elección para disminuir el tamaño tumoral con la esperanza de preservación del esfínter anal, en pacientes con T3-T4 clínicos, con excelente control local cuando hay disminución del tumor<sup>10</sup>. El esquema de Hipofracción más conocido es el estudio sueco donde se dió un corto curso de radioterapia 25 Gy / 5 fracciones e inmediatamente seguido por cirugía. En nuestro estudio de Hipofracción se planteó un esquema de 37.5 Gy / 15 fracciones concurrente con capecitabine, no encontramos ningún estudio previo con esta dosis de radiación concurrente con capecitabine.

Donde el régimen propuesto fue bien tolerado, con bajas tasas de toxicidad cutánea grado 3 fue 11.8% , gastrointestinal aguda grado 3 de la RTOG de 2% pero que no limitó la cirugía. Jung-Sang et al. Reporto en un tratamiento neoadyuvante con fraccionamiento estándar de 45 Gy/25 fracciones neoadyuvante concurrente con capecitabine una morbilidad cutánea grado 3 del 2%, gastrointestinal grado 3 un 4%. Es de comentar que los pacientes que presentaron esta morbilidad se resolvió en una a dos semanas después del término de la radioterapia. No encontramos morbilidad aguda grado 3 y 4 con respecto a lo hematológico, genitourinario.

La tasa de disminución de estadiaje encontrada en nuestro estudio es de 60%, con una respuesta patológica completa de 4.5%, en estudios con radioterapia preoperatoria con capecitabine en fraccionamiento estándar se reporto una respuesta patológica completa en un rango amplio que va desde 22% a 30% y disminución del estadiaje en un 61% a 77%<sup>31</sup>. En un estudio retrospectivo de nuestro hospital se vió que la tasa de respuesta patológica completa fue de 11%<sup>9</sup>.

El porcentaje de dehiscencia de la coloanoanastomosis encontrado en nuestro estudio es de 13.6%, en la literatura se reporta un rango muy amplio de dehiscencia de la colorecto anastomosis de 6.5% a 18%<sup>45</sup> y en nuestro hospital de oncología CMN SXXI se ha reportado de un 11%<sup>46</sup>.

Nuestro estudio muestra que la morbilidad aguda por hipofraccionamiento mas capecitabine es muy semejante a lo reportado en la literatura, no se logra una

respuesta completa alta pero esto se deba quizás a que 31% de los pacientes se operaron antes de la cuarta semana al término de la radioterapia, en los reportes de estudios previos mencionan que las tasas de respuesta patológica son más frecuentes entre la sexta y séptima semana después del tratamiento, y que mayor tiempo de espera para la cirugía no se esperaría mayor respuesta patológica.<sup>21</sup>

### **Conclusiones:**

La radioterapia preoperatoria hipofraccionada de 37.5 Gy / 15 fracciones concurrente con capecitabine es bien tolerada, con morbilidad aguda aceptable. Con una tasa adecuada de preservación del esfínter anal en el rango reportado en la literatura. La respuesta patológica observada total fue del 60 % con un 4.5% de respuesta patológica completa, inferior a los rangos de respuesta patológica completa reportados en nuestro hospital 11%, sin embargo la sub estadificación inicial en nuestra muestra (dado que no contamos imagen de RMN, ni a todos los pacientes se les pudo realizó ultrasonido endorectal) no nos permiten ser categóricos o suficientemente claros en el grado de respuesta objetiva

Los datos preliminares del presente estudio nos permiten llegar a la conclusión de que el tratamiento utilizado es útil para preservar esfínter anal y con baja tasa de morbilidad sin embargo es necesario un seguimiento a largo plazo para analizar el impacto en sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global

Consideramos que es prematuro llegar a conclusiones respecto a la implementación de este esquema, y la necesidad de realizar un estudio prospectivo comparativo entre este esquema y tratamiento estándar

## BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global Cancer statistics. 2002. CA. Cancer J Clin 2005;55:74-100.
2. Compendio de cáncer/2001/Morbilidad/Mortalidad del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, de la Dirección de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades No Transmisibles, México.
3. Leonard L. Gunderson, Joel E Tepper. *Clinical Radiation Oncology. Rectal Cancer*. Philadelphia. ELSEVIER Churchill livinstone. 2007, pp 1113-1143.
4. Halperin, Edward C., Perez, Carlos A., Brady, Luther W. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2008, pp 1367 – 1382
5. Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, et al. Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. J Clin Oncol 2006;24:650-5.
6. DeVita, Vincent T., Lawrence, Theodore S., Rosenberg, Steven A. *Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2008, pp 1285 - 1301
7. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 2004;351:1731-40.
8. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. N Engl J Med 1985;312:1465-1472
9. Sandoval MAC. Control local y preservación del esfínter anal en pacientes con cáncer de recto del tercio inferior que recibieron tratamiento con radioterapia neoadyuvante. Tesis para titulación de médico radiooncólogo. Facultad de Medicina, UNAM. 2010.
10. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: The M.D. Anderson Cancer Center experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:1027-1038.
11. Valentini V, Coco C, Cellini N, et al. Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: Acute toxicity, tumor response and sphincter preservation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40:1067-1075
12. Wagman RW, Minsky BD, Cohen AM, et al. Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: Long term follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42:51-57
13. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. Int J Colorectal Dis 1997;12:19-23.
14. 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.
15. Chan AK, Wong A, Jenken D, et al. Post-treatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:665-77.
16. 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.
17. Wigg JN, Larsen SG, Dueland S, et al. Clinical outcome in patients with complete pathologic response (pT0) to preoperative irradiation / chemo-irradiation operated for locally advanced or locally recurrent rectal cancer. J Surg Oncol 2005;92:70-5.
18. Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. J Clin Oncol 2005;23:8688-96.



19. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation between final stage and survival. *J Gastrointest Surg* 2005;9:90-9; discussion 99-101.
20. 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.
21. Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, et al. An Interval > 7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2661-7.
22. O'Connell M, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331:502-507.
23. Claus R. Radiation therapy combined with novel chemotherapy regimens and targeted agents for patients with rectal cancer. *ASCO Educational Book*; 2008.
24. Sawada SA, Ishikawa T, Sekiguchi F, et al. X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 1999;5:2948-2953
25. Schüller J, Cassidy J, Dumont E, et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000;45:291-297
26. Lui G, Franssen E, Fitch, et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 110-115.
27. Dunst J, Reese T, Sutter T, et al. Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3982-91.
28. Ngan SY, Michael M, Mackay J, et al. A phase I trial of preoperative radiotherapy and capecitabine for locally advanced, potentially resectable rectal cancer. *Br J Cancer* 2004;91:1019-24.
29. Yu CS, Kim TW, Kim JM, et al. Optimal time interval between capecitabine intake and radiotherapy in preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1020-6.
30. Das P, Lin EH, Bhatia S, et al. Preoperative chemoradiotherapy with capecitabine versus protracted infusion 5-fluorouracil for rectal cancer: a matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1378-86.
31. 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;67:378-85.
32. Wong SJ, Sadasivan C, Erickson B, et al. A phase II trial of pre-operative capecitabine and concurrent radiation for locally advanced rectal cancer: 3771. *JCO* 2004 Vol.22 Sup 14, 15 July, p 311s
33. Prajnan D, Edward HL, Sumita B, et al. Preoperative chemoradiotherapy with capecitabine versus protracted infusion 5-fluorouracil for rectal cancer: a matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. Vol.66, No.5, pp. 1378-1383
34. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: A favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol* 2002;13:566-575.
35. Rinat Y, Efraim I, Ygael D, et al. Preoperative Chemoradiation in rectal cancer: retrospective comparison between capecitabine and continuous infusion of 5-fluorouracil. *J Surg Oncol*. 2006;93:529-533.
36. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696-270

37. Jin J, Ye-Xiong L, Yue-Ping, et al. A phase I study of concurrent radiotherapy and capecitabine as adjuvant treatment for operable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006. Vol 64, No. 3, pp 725-729.
38. Monga DK, O'Connell MJ. Surgical Adjuvant Therapy for Colorectal Cancer: Current Approaches and Future Directions. *Ann Surg Oncol*.2006; Aug 13(8):1021-33.
39. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336:980 -7
40. Matthias G, Joern W, Andreas T, et al. Prospective phase II of preoperative short-course radiotherapy for rectal cancer with twice daily fractions of 2.9 Gy to a total dose of 29 Gy Long-term results. *Radiation Oncology* 2009;4:67
41. Fric D, Ayzae L, Coquard R, et al. Radiotherapie pré-opératoire accéléré du cancer du rectum: Analyse d'une série de 158 patients. *Lyon Chir* 1996: 92;79-96.
42. Yves F, Chantal JN, Jacques B. 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 Randomised Trial.
43. Suárez J, Vera R, Balén E, et al. Pathologic response assessed by Mandard grade is a better prognostic factor than down staging for disease-free survival after preoperative radiochemotherapy for advanced rectal cancer. *Colorectal Dis* 2008 Jul;10(6):563-8.
44. Chow SCh, Shao J, Wang H, editors. Sample size calculations in clinical research. 1a. Ed. Estados Unidos de América: Taylor & Francis; 2003.
45. Pakkastic TE, Luukkonen PE, Järvinen HJ, et al. Anastomotic leakage after anterior resection to the rectum. *Eur J Surg* 1994; 160:293-7
46. Saúl ER, Pedro Luna, Arizbeth U. et al. Risk factors for anastomotic leakage after preoperative chemoradiation therapy and low anterior resection with total mesorectal excision for locally advanced rectal cancer. *Rev Inv Clin* 2006; Vol.58;Núm 3 pp204-210.
47. Neelofur RA, Gerald M, Mohammed M. High-dose preoperative radiation for cancer of the rectum: impact of radiation dose on patterns of failure and survival. *Int J radiation Oncology Biol Phys* 1993, Vol. 27, pp 773-778

## ANEXOS

**Cuadro 1. Tumor rectal, ganglios y metástasis estadiaje 2002.**

<b>Tumor primario T</b>	
Tx	Tumor primario no evaluado.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ intraepitelial o invasión a la lamina propia.
T1	Tumor que invade la submucosa.
T2	Tumor que invade la muscularis propia
T3	Tumor que invade toda la muscularis propia y la subserosa pero no invade el peritoneo ni los tejidos perirrectales.
T4	Tumor que invade otros órganos o estructuras y/o perforación visceral.
<b>Ganglios linfáticos regionales N</b>	
Nx	Ganglios linfáticos regionales no evaluados.
N0	Sin metástasis a los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales.
N2	Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales.
<b>Metástasis a distancia M</b>	
Mx	Metástasis a distancia no evaluadas
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.

**Cuadro 2. American Joint Committee on Cancer Stage Grouping.**

<b>ETAPA</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1	M0
IIIB	T3-T4	N1	M0
IIIC	CT	N2	M0
IV	CT	CN	M1

**Cuadro 3. Escala de medición de estado funcional del Grupo Cooperativo de Oncólogos del Este (ECOG, por sus siglas en inglés).**

GRADO	DESCRIPCIÓN
0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
1	El paciente presenta síntomas que no le impiden realizar su trabajo, ni las actividades de la vida diaria. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
2	El paciente no es capaz de desempeñar su trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades pero precisa de ayuda para alguna actividad que antes realizaba como por ejemplo la limpieza de la casa.
3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
5	El paciente está moribundo o morirá en horas.

**Cuadro 4. Criterios de toxicidad aguda de la RTOG y EORTC.**

<b>TEJIDO ÓRGANO</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Piel	No cambios	Folicular, eritema pálido o mate/depilación/descamación seca/disminución de la sudoración	Eritema blando o brillante, descamación irregular húmeda/edema moderado	Descamación húmeda confluyente otros además de los pliegues de la piel, edema abrasivo	Ulceración, hemorragia ó necrosis
G.I. bajo incluyendo la pelvis	Ningún cambio	Incrementa la frecuencia o cambios en calidad de los hábitos intestinales no requiere medicación/malestar rectal no requiere analgésicos	Diarrea requiere medicamentos parasimpáticos/no descarga mucosa requiere toallas sanitarias/dolor rectal o a abdominal que requiere analgésicos	Diarrea que requiere cuidados de apoyo parenteral/severa mucositis o rectorragia que necesita toallas sanitarias/distención abdominal (apoyo radiográfico demuestra distención de asas intestinales)	Obstrucción agudo o subagudo, fistula o perforación; hemorragia GI que requiere apoyo transfusional; dolor abdominal o tenesmo que requiere tubo de descompresión o derivación intestinal
Genitourinario	No cambios	Frecuencia urinaria o nicturia hábitos pre-tratamiento/ disuria. Urgencia que no requiere medicación	Frecuencia urinaria o nicturia tan frecuente como cada hora. Disuria, urgencia, espasmo vesical que requiere anestesia local	Frecuencia con urgencia y nicturia horaria o mas frecuente/disuria, dolor pélvico o espasmo vesical que requiere de forma regular narcóticos/hematuria macroscópica con ó sin paso de coágulos	Hematuria que requiere transfusión/obstrucción aguda vesical no secundaria al paso de coágulos, ulceración, o necrosis
Hematológico Leucocitos (x 1,000)	=>4.0	3.0-<4.0	2.0-<3.0	1.0-<2.0	<1.0
Plaquetas (x1,000)	<100	75-<100	50-<75	25-<50	<25 o hemorragia espontánea
Neutrófilos (x1,000)	=>1.9	1.5-<1.9	1.0-<1.5	0.5-<1.0	<0.5 ó sepsis
Hemoglobina (GM%)	>11	11.95	<9.5-7.5	<7.5-5.0	-
Hematocrito (%)	=>32	28-<32	<28	Requiere transfusión	-

**Cuadro 5. Clasificación de Mandard.**

<b>GRADO</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
I	Regresión completa
II	Nidos de células aisladas
III	Más células de cáncer residuales, pero predomina fibrosis
IV	Cáncer residual y creciente fibrosis
V	Ausencia de cambios regresivos

Anexo 1. Anexo 1. Carta de consentimiento informado.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA  
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD  
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA C.M.N. S XXI

**CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA  
PROCEDIMIENTOS DE RADIO - ONCOLOGÍA**

Lugar y Fecha \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_ Afiliación \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_

Nombre del representante legal, familiar o allegado \_\_\_\_\_

De \_\_\_\_\_ años de edad, en calidad de \_\_\_\_\_

Por medio de la presente manifiesto se me explicó a mi entera satisfacción el (los) procedimiento (s), al (los) que me han de someter; por lo tanto autorizo a los médicos del servicio de: RADIO - ONCOLOGÍA y a sus asistentes a realizar la siguiente intervención:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Así mismo he tenido la oportunidad de formular las preguntas referentes a los diagnósticos, el pronóstico, las alternativas de tratamiento, beneficios y sus posibles complicaciones entre los que se encuentran:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Así como para atender cualquier contingencia que se pudiera presentar durante la realización del procedimiento planeado, y de ser necesaria la intervención de otros especialistas que al momento sea justificado bajo los principios éticos y científicos de la práctica médica, atendiendo al principio de libertad prescriptiva, lo anterior con fundamento en la Norma Oficial Mexicana NOM - 168 - SSA1 - 1998 del expediente clínico.

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Médico Tratante

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Familiar Responsable

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Testigo.

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



## Anexo 2. Formato de captura de caso.

Número de caso [ ]	Expediente [ ]	
Nombre [ ]		
Hombre [ ]	Mujer [ ]	Edad [ ]

Criterios de eliminación.	
Comorbilidad importante que limite la aplicación de quimioterapia	[ ]
Grave alteración neurológica	[ ]
Tumor voluminoso no candidato a tratamiento quirúrgico	[ ]
Otro cáncer	[ ]
Hipersensibilidad al capecitabine	[ ]

Hb [ ]	Leucocitos [ ]	Neutrófilos totales [ ]	Plaquetas [ ]		
BT [ ]	AST [ ]	ALT [ ]	FA [ ]	Cr [ ]	DRCr [ ]
ACE inicial [ ]					

Fecha de diagnóstico [ ] [ ] [ ]					
dd		mm		aa	
ECOG 0 [ ]	1 [ ]	2 [ ]	3 [ ]	4 [ ]	5 [ ]
Linfonodos	No [ ]	Si [ ]			
Distancia al margen anal [ ] cm.			Obstrucción [ ]%		
RHP: Bien diferenciado [ ]		Moderadamente diferenciado [ ]			
Mal diferenciado [ ]		Mucinoso [ ]			

TNM pre-quirúrgico.								
T:	Tis [ ]	T1 [ ]	T2 [ ]	T3 [ ]	T4 [ ]			
N:	N0 [ ]	N1 [ ]	N2 [ ]					
M:	M0 [ ]	M1 [ ]						
Etapa:	0 [ ]	I [ ]	IIA [ ]	IIB [ ]	IIIA [ ]	IIIB [ ]	IIIC [ ]	IV [ ]

Radioterapia inicial	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Radioterapia final	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	dd	mm	aa		dd	mm	aa
Campos 2	<input type="checkbox"/>	4	<input type="checkbox"/>	Fecha de cirugía	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
					dd	mm	aa
Tipo de cirugía:	RAP <input type="checkbox"/>	RAB <input type="checkbox"/>	RAUB <input type="checkbox"/>	Colostomía <input type="checkbox"/>			
	Coloanastomosis <input type="checkbox"/>	Otra <input type="checkbox"/>	Especifique _____				
Hallazgos quirúrgicos:	_____						
	_____						
	_____						
Preservación del esfínter anal:	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>					

TNM post-quirúrgico.								
T:	Tis <input type="checkbox"/>	T1 <input type="checkbox"/>	T2 <input type="checkbox"/>	T3 <input type="checkbox"/>	T4 <input type="checkbox"/>			
N:	N0 <input type="checkbox"/>	N1 <input type="checkbox"/>	N2 <input type="checkbox"/>					
M:	M0 <input type="checkbox"/>	M1 <input type="checkbox"/>						
Etapas:	0 <input type="checkbox"/>	I <input type="checkbox"/>	IIA <input type="checkbox"/>	IIB <input type="checkbox"/>	IIIA <input type="checkbox"/>	IIIB <input type="checkbox"/>	IIIC <input type="checkbox"/>	IV <input type="checkbox"/>

Toxicidad de acuerdo a la RTOG											
Cutánea:	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>						
Gastrointestinal:	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>						
Renal:	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>						
Hematológica:	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>						
Dolor rectal (EVA):	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td colspan="3"></td> </tr> </table>					0	5	10			
0	5	10									
Suspensión del tratamiento:	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>									
Tratamiento por clínica del dolor:	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>									
Respuesta completa:	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>									
Grado Mandard	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>					

## CODIFICACIÓN PARA LA BASE DE DATOS

VARIABLE	TÍTULO	CÓDIGOS
Número de caso	Caso	Número consecutivo
Expediente	Expediente	Número de expediente del IMSS
Nombre	Nombre	Iniciales (nombre, apellido paterno, apellido materno)
Sexo	Sexo	0=Mujer 1=Hombre
Criterio de eliminación	CE1	0=Ausente 1=Presente
	CE2	0=Ausente 1=Presente
	CE3	0=Ausente 1=Presente
	CE4	0=Ausente 1=Presente
	CE5	0=Ausente 1=Presente
Hemoglobina	Hb	Valor de la hemoglobina con un decimal
Leucocitos	Leuc.	Valor de leucocitos en miles con una coma para la separación
Neutrófilos totales	NT	Valor de neutrófilos totales en miles con una coma para la separación
Plaquetas	Plaq.	Valor de plaquetas en miles con una coma para la separación
Bilirrubinas totales	BT	Valor de bilirrubinas totales con un decimal
Aspartato aminotransferasa	AST	Valor de la AST sin decimales
Alanino aminotransferasa	ALT	Valor de la ALT sin decimales
Fosfatasa alcalina	FA	Valor de la FA sin decimales
Creatinina sérica	Cr	Valor de la Cr con un decimal
Depuración renal de creatinina	DRCr	Valor de la DRCr sin decimales
Antígeno carcinoembrionario	ACE	Valor del ACE inicial con un decimal
Fecha de diagnóstico	FDx	Con el formato dd-mm-aaaa
Estado funcional ECOG	ECOG	Con valores entre 0 y 5
Linfonodos	LN	0=No 1=Si
Distancia al margen anal	DMA	En cm. con un decimal (No escribir la abreviatura cm. después del valor)
Obstrucción	Obst.	En porcentaje sin decimales (No escribir el

		símbolo % después del valor)
Grado de fijación tumoral	Grado de fijación	1. Móvil 2. Parcialmente fijo 3. Fijo
Reporte histopatológico	RHP	1=Bien diferenciado 2=Moderadamente diferenciado 3=Mal diferenciado 4=Mucinoso
Etapa T pre-quirúrgica	T-pre	0=Tis 1=T1 2=T2 3=T3 4=T4
Etapa N pre-quirúrgica	N-pre	0=N0 1=N1 2=N2
Etapa M pre-quirúrgica	M-pre	0=M0 1=M1
Etapa pre-quirúrgica	Etapa-pre	0=0 1=I 2=IIA 3=IIB 4=IIIA 5=IIIB 6=IIIC 7=IV
Radioterapia inicial	FRTxi	Con el formato dd-mm-aaaa
Radioterapia final	FRTxf	Con el formato dd-mm-aaaa
Campos	Campos	2=2 4=4
Fecha de cirugía	FQx	Con el formato dd-mm-aaaa
Tipo de cirugía	Qx	0=Excenteración 1=RAP 2=RAB 3=RAUB 4=Colostomía 5=Colo-anastomosis 6=Combinación de algunas de las anteriores 7=Otra 8=No se realizó
Colostomía	ColQx	0=No 1=Sí 2=Ileostomía 3=No se operó por alguna razón
Colo-recto-	CRA	0=No

anastomosis		1=Sí 2=No se operó
Otra cirugía, especifique	OtraQx	0=No 1=Sí 2=No se operó
Nombre de la otra cirugía	Descrip.	Texto
Hallazgos quirúrgicos	HQx	Escribir los hallazgos, tratando de que sean breves, los más importantes para el protocolo
Preservación del esfínter anal	PEA	0=No 1=Si 2=No se operó
Etapa T post-quirúrgica	T-pos	0=Tis 1=T1 2=T2 3=T3 4=T4 5=No se operó
Etapa N post-quirúrgica	N-pos	0=N0 1=N1 2=N2 3=No se operó
Etapa M pos-quirúrgica	M-pos	0=M0 1=M1 2=No se operó
Etapa post-quirúrgica	Etapa-pos	0=0 1=I 2=IIA 3=IIB 4=IIIA 5=IIIB 6=IIIC 7=IV 8=No se operó
Toxicidad cutánea	TC	0=0 1=1 2=2 3=3 4=4
Toxicidad gastrointestinal	TGI	0=0 1=1 2=2 3=3 4=4
Toxicidad renal	TR	0=0

		1=1 2=2 3=3 4=4
Toxicidad hematológica	TH	0=0 1=1 2=2 3=3 4=4
Dolor rectal	DR	El número sin decimal
Suspensión del tratamiento	Susp.Tx	0=No 1=Si
Tratamiento por clínica del dolor	TxCD	0=No 1=Si
Respuesta completa	Resp.Compl	0=No 1=Si
Grado Mandard	Mandard	0=0 1=1 2=2 3=3 4=4 5=5
Dehiscencia	Dehiscencia	0=No 1=Si 2=No se operó
Complicaciones Qx	Compl.Qx	0=No 1=Hemorragia 2=Perforación 3=Lesión orgánica 4=No se operó
Intervalo entre QT/RT y QX en semanas	Intervalo	Número de semanas
Edad	Edad	Años cumplidos
Comorbilidad (DM y/o HTAS)	Comorbilidad	0=No 1=Si
Número de cirugías	No. Qx	Número de cirugías
Infección	Infección	0=No 1=Absceso pélvico o sacro 2=Sepsis abdominal 3=¿? 4=No se operó
Fallecidos	Fallecido	0= No 1= Si