



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.S**

**TESIS DE POSGRADO  
GUIAS DE MANEJO DEL CANCER DE RECTO  
UNIDAD DE COLOPROCTOLOGIA  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO. 2012**

**QUE PRESENTA:  
DR. NORMAN JAVIER NARVAEZ CHAVARRIA**

**PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN CIRUGIA DE COLON, RECTO Y ANO**

**ASESOR DE TESIS:  
DR BILLY JIMENEZ BOBADILLA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGIA COLON, RECTO Y ANO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

**MÉXICO, D.F.**

**2012**



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.

**GUIAS DE MANEJOS DEL CANCER DE RECTO  
UNIDAD DE COLOPROCTOLOGIA  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO. 2012.**

**VoBo**

---

**DR. BILLY JIMENEZ BOBADILLA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGIA COLON, RECTO Y ANO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

## **AGRADECIMIENTOS:**

*A Dios, por darme la vida y todo lo que soy.*

*A mi madre, Elsa Chavarría Acevedo: por su amor, por sus consejos, su apoyo incondicional y la sabiduría de sus palabras. Un éxito suyo de nadie más, fruto de su sacrificio.*

*A mi esposa Carolina: Por su apoyo incondicional, durante estos 14 años de sacrificio mutuo, porque juntos hemos vencido todos los obstáculos, gracias siempre.*

*A mis hijas Michelle y Vanessa: Dos regalos de vida y Esperanza que Dios me ha dado, Michelle motor de mi vida en estos primeros 14 años de tu existencia y Vanessa la Esperanza del futuro.*

*Al Dr. Billy Jiménez Bobadilla, por brindarme la oportunidad de formarme y entrenarme en esta apasionante especialidad.*

*A la Dra. Teresita Navarrete Cruces, por enseñarme desinteresadamente sus conocimientos, invaluable como usted.*

*A la Dra. Rosa Martha Osorio, por todas sus enseñanzas, su entusiasmo y confianza.*

*Al Dr. Luis Charua Guindic, por aceptarme en el curso de Coloproctología.*

*A mis compañeros residentes, con los que conviví durante la etapa de mi formación, haciendo este viaje más agradable con sus altos y bajos normales en una formación como la nuestra.*

## **ÍNDICE:**

<b>AUTORIZACIÓN DE TESIS</b>	<b>2</b>
<b>DEDICATORIAS</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>7</b>
<b>JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b>	<b>83</b>
<b>OBJETIVOS Y MATERIAL Y METODOS</b>	<b>84</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>85</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>99</b>

# INTRODUCCION

El cáncer de colon y recto (CCR), es el cuarto cáncer más comúnmente diagnosticado en hombres y el tercero más común en mujeres a nivel mundial, con alrededor de 1.2 millones de nuevos casos y aproximadamente 608,700 muertes en 2008. Existiendo variaciones internacionales significantes (2, 4,6).

La razón del aumento en la incidencia de CCR a nivel mundial puede explicarse por el crecimiento poblacional y la mayor expectativa de vida en los países desarrollados, así como la adopción de factores de riesgos inherentes a la aculturización de los migrantes lo que predispone a la adopción de costumbres favorables para el desarrollo de CCR como lo es el tabaquismo, la ingesta de alcohol, la inactividad física y la adopción de dietas occidentales ricas en grasa (1, 2, 3, 4,6).

Las muertes debido al cáncer en general a nivel mundial se calculan en unas 12 millones de defunciones por esta causa para el 2030, hasta el 2007 se habían producido 7.6 millones de defunciones. En E.U el riesgo de CCR en hispanos-americanos es de 5.21 es decir 1 de cada 9 hombres y 4.43 es decir 1 de cada 23 mujeres, observando similares picos de incidencia entre sexta y séptima década de la vida para ambos sexos. Tomando en cuenta que los México-Americanos representan un 64% de los migrantes viviendo en EU, es un considerable problema de salud pública para E.U (4, 6).

En México el CCR desde 1980 hasta 2008, se ha notado una tendencia a la alza significativa de una tasa del 0.9 por cada 100,000 mil habitantes a 3.1 por cada 100,000, representando en promedio 3.6% del total de los tumores malignos y 0.4% de las defunciones generales, de tal forma el CCR en México paso de ser una enfermedad rara a ocupar uno de los 10 primeros lugares de mortalidad en la población siendo los estados federativos más afectados Chihuahua, Jalisco, Baja California, Coahuila, Nuevo León, Distrito Federal, Oaxaca, Puebla y Guanajuato (1, 3,13).

De tal manera en los últimos 25 años el manejo del CCR ha cambiado pasando de un enfoque quirúrgico meramente a un enfoque multidisciplinario lo que ha brindado como resultado el control local de la enfermedad con altos índices de sobrevida y mejora en la calidad de vida de los pacientes. (1)

Las condiciones actuales de desarrollo a nivel mundial de las técnicas quirúrgicas los avances en el conocimiento de la utilización de las terapias combinadas de quimio radioterapia, el advenimiento de nuevos medios diagnósticos o mejora en los ya existentes ha permitido evaluar a los pacientes pre operatoriamente con mejor precisión lo que ha impactado en la sobrevida de los mismos, como ya decíamos el enfoque actual del manejo del paciente con Ca de Recto en etapas tempranas, localmente avanzado y con enfermedad metastásica depende no solo del cirujano sino también de un grupo multidisciplinario que lleven a cabo las intervenciones médico-quirúrgicas en un contexto adecuado del paciente.

Aún más los estadios tempranos del Ca de Recto pueden beneficiarse del manejo local de la enfermedad lo que repercute en la calidad de vida de los pacientes, esto se debe al perfeccionamiento de nuevas técnicas quirúrgicas poco invasivas que a la luz de sus resultados han permitido la preservación de la continencia en los pacientes, efecto deseado en todos.

Además los avances en las nuevas terapias o combinaciones farmacológicas y el perfeccionamiento de las técnicas de Radioterapia, la introducción de la Resección o Escisión Mesorrectal Total al manejo de todo paciente en etapas II – III de Ca de Recto ha logrado obtener tasas de sobrevida a 5 años superiores al 65% y una tasa de recidiva local hasta de un 10 % a un 8%, según múltiples estudios Randomizados valorados en esta revisión.<sup>(7)</sup>

# MARCO TEORICO

## PANORAMA MUNDIAL EPIDEMIOLOGICO

El cáncer puede afectar a cualquier persona, ya que el riesgo de ser diagnosticado con cáncer aumenta con la edad. El número estimado de nuevos casos de cáncer y muertes por esta razón en 2008, corresponden a 12.7 millones de personas y 7.6 millones respectivamente a nivel mundial, lo que representa el 56% de casos, de los cuales el 64% de las muertes ocurrieron en los países en vía de desarrollo. El cáncer de mama en las mujeres y el de pulmón en los hombres son las neoplasias malignas más frecuentemente diagnosticados en los países desarrollados y en vías de desarrollo. Estas neoplasias son seguidas sin orden específico por el cáncer cervico uterino (CACU) en la mujer, el cáncer colorrectal y próstata respectivamente en los hombres en los países desarrollados. (2, 4, 5)

Se encontró una alta tasa de incidencia en Australia, Nueva Zelanda, Europa y América del Norte, con tasas menores encontradas en África y Asia Central. Las incidencias son ligeramente más altas en los hombres que en las mujeres. Se ha notado una alta incidencia en países que históricamente han presentado baja incidencia de cáncer colorrectal (CCR), como España, el este de Asia y El este de Europa, lo que puede reflejar un aumento en factores predisponentes al desarrollo del CCR, como lo son el cambio en los hábitos dietéticos, obesidad y el tabaquismo. (2, 4, 5)

Los Estados Unidos (E.U) es el único país con niveles significativos de disminución de la incidencia de CCR en ambos sexos, esta disminución en la incidencia probablemente se debe a los programas de screening y al tratamiento oportuno. Sin embargo la incidencia en los países de centro y sur américa sigue en aumento debido a la limitación de recursos y la falta de infraestructura, así como la dificultad de acceder a los servicio de salud locales. Existen factores de riesgo modificables para el CCR entre los que se incluyen el tabaquismo, sedentarismo, sobrepeso y obesidad, consumo de carnes rojas y procesadas y el excesivo consumo de alcohol. Sin embargo actualmente las políticas de screening basados en la población son factibles únicamente en los países desarrollados. (2, 4, 5, 6)

El cáncer colorrectal, afecta a hombres y mujeres casi por igual con una proporción hombre: mujer de 1.3:1, el riesgo promedio de desarrollar CCR de un individuo durante su vida es de 6% aproximadamente, este riesgo aumenta de 2 a 4 veces si el paciente presenta historia personal o de un familiar en primer grado con antecedentes de CCR, existen numerosos factores de riesgo para desarrollar CCR entre los cuales podemos mencionar: La Enfermedad Inflamatoria Intestinal, se ha demostrado que durante los primeros 10 años después del diagnostico inicial se presenta una incidencia de CCR del 2-5%, sin embargo este riesgo aumenta 1% por año de enfermedad, de tal manera que todos los pacientes con colitis ulcerativa de 25 años de evolución presentan un riesgo acumulado de 25% para desarrollar CCR. (2, 4)



La Enfermedad de Crohn presenta un riesgo similar para CCR. Se conocen además la existencia de factores de riesgo genéticos establecidos en la patogénesis del CCR , siendo uno de ellos la Poliposis adenomatosa familiar, enfermedad autosómica dominante con un 100% de riesgo para desarrollar CCR, la anomalía es causada por un defecto en el gen APC localizado en el cromosoma 5q21, una segunda anomalía asociada al desarrollo del CCR, es una falta de reparación del ADN en los genes MSH2 y MLH1, lo que evita reparar errores en la replicación del ADN contribuyendo a la aparición del Cáncer colorrectal hereditario no polipòsico (HNPCC, por sus siglas en inglés), se conocen además factores de riesgo dietarios asociados a CCR, de tal manera las personas que consumen menos de 15% de su dieta como grasa animal tiene menor incidencia de CCR, en cambio las personas que su dieta está compuesta hasta por un 20% de grasa animal , presenta un aumento de la incidencia de CCR. (4, 5, 6)

## PANORAMA EN EUROPA

En España para 1996 aparecieron 17,140 casos de CCR (9970 varones y 8270 mujeres). En Andalucía es la segunda causa de muerte por cáncer y supone el 11% del total de las muertes por cáncer, presenta una tasa de incidencia bruta de 39/100.000 en hombres y 32/100.000 mujeres. El CCR, es más frecuente en pacientes de edad avanzada con un pico de incidencia a los 70 años, solo 5% se presentan antes de los 40 años y más del 70% se originan a partir de un pólipo. El adenocarcinoma colorrectal (CCR) es la 2da neoplasia maligna en frecuencia y mortalidad en los países occidentales (tercero en el mundo). (4, 7,8,9)

El estadio tumoral en el momento del diagnóstico es el mayor determinante del pronóstico de la enfermedad. La OMS considera que la detección temprana comprende tanto el diagnóstico precoz en la población con síntomas como el screening practicado en la población con riesgo asintomática. (4, 7,8,9)

En Francia la incidencia de cáncer de recto es de 15,000 nuevos casos por año en 2006, sin embargo datos del 2008 publicados por The International Agency for Research on Cancer, el CCR en ese año represento 11.7% de incidencia es decir 38,924 casos, con una mortalidad en ambos sexos de 11.9% unas 17,362 personas. Se espera una prevalencia para los próximos 5 años de 11.5% aproximadamente unos 117,139 casos. El CCR representa la cuarta causa de mortalidad en ambos sexos, siendo la tercera causa de fallecimiento en los hombres después del cáncer de próstata y pulmón. Todos los estadios combinados representa una esperanza de vida a 5 años de 50%, con similares factores de riesgo presentes.(4, 7, 8,9)

En Alemania más de 70,000 nuevos casos ocurren cada año, es decir una incidencia de 14.7% anual. Según un informe de Global Cancer Statistics 2008 el CCR ocupa el tercer lugar de las neoplasias en ambos sexos, solo por detrás del Cáncer de próstata en el hombre y de mama en la mujer, con una mortalidad del 13.0% representando unos 27,582 casos de defunciones por esta causa, se proyecta una prevalencia a 5 años de 15.1% es decir unos 204,282 casos. (4, 7, 8,9)

En Italia el Cáncer Colorrectal representa en el hombre la tercer neoplasia más frecuentemente diagnosticada, por detrás del cáncer de próstata y pulmón, en la mujer es la segunda neoplasia más frecuentemente diagnosticada solo por detrás del Cáncer de mama, para ambos sexos representa la tercera causa de mortalidad, con un 15.2% de incidencia anual es decir unos 51,770 casos, una mortalidad del 11.6% unos 19,200 casos Y una prevalencia a 5 años de 15.8% aproximadamente unos 150,411 casos de CCR.(4, 7, 8,9)

## PANORAMA EN LATINOAMERICA

En Chile según datos publicados en 2008, por The International Agency for Research on Cancer, el CCR representa en los hombres la cuarta neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada con una incidencia anual de 7.2% (1319 casos), de los cuales 829 fallecieron por esta causa, en las mujeres represento la cuarta neoplasia más frecuente por detrás del CACU, cáncer de mama, y de vesícula biliar, con una incidencia de 8.1 (1,418), para ambos sexos, representando la sexta causa de mortalidad con un 7.8 % del total de defunciones por neoplasias malignas.(4, 10, 11, 12)

Argentina reporta una incidencia de CCR en ambos sexos de 10.5%, unos 11,043 casos, siendo la cuarta neoplasia maligna más frecuente, con una mortalidad del total de neoplasias del 11.5% y con una prevalencia a 5 años de 10.8% lo que representaría un total de casos de 27,066 casos. Entre los factores de riesgo predisponentes para esta y otras neoplasias se encuentra el tabaquismo que entre las mujeres Argentinas se ha observado un incremento en el número de neoplasias asociadas a su uso. (4, 10, 11, 12)

En Cuba, represento 2,983 casos del total de neoplasias diagnosticadas en 2008, con una incidencia de 9.5%, siendo la quinta causa de mortalidad en ambos sexos. La mortalidad por cáncer de colon y recto en Cuba en 1980 fue de 722 fallecimientos, el 6,9 % del total de fallecidos por tumores malignos. En el año 2003 el número de defunciones se elevó a 1,568, constituyendo el 8,6 % del total de fallecidos para ese año y en el año 2008 el número de defunciones fue de 2,146, lo que representó el 10,1% de los fallecidos por neoplasias. En la mujer el CCR representó la cuarta causa de mortalidad por detrás del cáncer de mama y cuello uterino. (4, 10, 11, 12)

En Venezuela no se dispone de información actualizada sobre los datos de prevalencia e incidencia sobre CCR, según un artículo publicado en julio 2011 en la revista de vigilancia epidemiológica de Venezuela se hace hincapié en tal aseveración, ya que los datos disponibles son del 2005, no obstante en la página de The Global Cancer Statics reportan datos de 2008, donde se nota que el CCR representa la sexta causa de muerte por Cáncer con una incidencia de 6.6% del total de neoplasias malignas reportadas, con una mortalidad de 6.7% del total de defunciones por causas neoplásicas representando un total de 1,431 defunciones en 2008. En 2005 se presentaron 1,170 casos siendo la sexta causa de mortalidad, con una tasa cruda de 4.35%.(4, 10, 11, 12)

En Colombia según datos de Global Cancer statistics 2008 el CCR representa la sexta neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada, con una incidencia para ambos sexos de 7%, con una mortalidad de 7.0% del total de neoplasias diagnosticadas; en el hombre representa la cuarta causa de muerte por detrás del cáncer de próstata, estómago y pulmón. En la mujer representa la cuarta causa de mortalidad general por cáncer únicamente superada por el cáncer de mama, cuello uterino y gástrico. (4, 10, 11, 12)

En Nicaragua el CCR representa la sexta causa de mortalidad en cuanto a las causas de origen neoplásicas, con una incidencia de 5.3% es decir unos 299 casos en el 2008, con una mortalidad de 5.6% equivalente a unos 187 casos del total de neoplasias reportadas según datos del Ministerio de salud, en los que se proyecta una prevalencia a 5 años del 2.0%. (4, 10, 11, 12)

## Estadísticas de México 2008.

En México, entre el año 1922 y el año 2001, la proporción de muertes por cáncer pasó de 0.60% a 13.1% de la población. En el 2002 existieron 110,094 casos de cáncer, de los cuales el 34.9% se presentaron en hombres y el 65.1% en mujeres, reflejando también que a mayor edad es mayor incidencia de casos. De 1980 al 2008 se nota una tendencia a la alza en cuanto a casos de CCR se refiere, ya que se aprecia una tasa por cada 100,000 habitantes de 0.9 a 3.1, representando en promedio 3.6% del total de los tumores malignos y 0.4% de las defunciones generales. Es decir el CCR pasó de ser una entidad rara a ocupar una de las 10 primeras causas de defunción en los mexicanos en los últimos 30 años. (1, 3, 4, 5, 13, 17)

De acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de México, durante el periodo de 1998 a 2002 se reportaron 18,204 casos nuevos de cáncer Colorrectal (CCR), representando el 3.8% de los nuevos casos de cáncer con un incremento del 36% durante este período, siendo el segundo tipo de cáncer más prevalente. (1, 3, 4, 5, 13)

En el año 2003 la mortalidad por cáncer en hombres se presentó en los tres primeros lugares: 4,563 defunciones por tumor en bronquios y pulmón, 4,231 por tumor en próstata y 2,757 por tumor en estómago. En contra parte los tres primeros lugares de mortalidad en las mujeres fueron: 4,330 defunciones por tumor en cuello del útero, 3,861 por tumor en mama y 2,376 por tumor en estómago. En el 2004 el número de registros de neoplasias según el RHNM, fue de 115,313 años en el que 12 entidades federativas superan el promedio nacional de la tasa cruda anual. A pesar de no ser tasas estandarizadas, se puede notar un problema en el DF y Nuevo León. El DF, por ser una entidad de referencia nacional, registra muchos más diagnósticos que el resto de las entidades. (1, 3, 4, 5, 13)

En el 2008 se encontró que México presenta una tendencia a la alza en la incidencia de CCR, demostrado por ser la cuarta causa de mortalidad en hombres, con una incidencia de 5.1 % del total de neoplasias malignas diagnosticadas en ese periodo y en la mujer representa la quinta causa de mortalidad por neoplasias malignas con una incidencia de 4.8%, actualmente en ambos sexos representa la sexta causa de muerte por enfermedades neoplásicas malignas. (1, 3, 4, 5, 13)

Según el informe del perfil epidemiológico de los tumores malignos de México se puede apreciar que las entidades federativas más afectadas por las defunciones secundarias a tumores malignos de Colon y/o Recto son en orden decreciente Distrito Federal 407 casos reportados en 2008, para una tasa de 4.6 % de incidencia, el segundo lugar le corresponde al Estado de México que reporta un total de 364 casos de CCR, con una tasa de incidencia de 2.5%. (1, 3, 4, 5, 13)

Los estados al norte del país como lo son Chihuahua y Baja California presentan 166 y 135 casos de CCR reportados, Jalisco reporta un total de 4,858 casos de tumores malignos, correspondiendo al CCR un total de 257 casos para una tasa de 3.7% de incidencia, Nuevo León reporto 2,974 casos de tumores malignos siendo los de CCR un total de 150 casos y Veracruz reporta un total de CCR 227 casos para una tasa de incidencia de 3.1%. (1, 3, 4, 5, 13)

En general para el 2008 se reportaron un total de 67,048 casos de tumores malignos, de los cuales 3,275 correspondieron a CCR, lo que indica una tasa de incidencia de 4.9% anual. Los datos anteriores puede explicarse debido a la implementación del sistema de Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, que a falta de un sistema estadístico que muestre claramente los registros de esta enfermedad, representa el instrumento óptimo para conocer la amplitud de la patología, así pues en muchos estados aún no se implementa de manera correcta o algunos recién han comenzado a implementar este sistema. Por otro lado los estados al norte de la República Mexicana estarían condicionado el aumento de la incidencia de este tipo de neoplasia a la cercanía con los EU y la adopción de dietas ricas en grasa, el sedentarismo, el alto consumo de alcohol y el tabaquismo. En otros casos se puede deber a la implementación del sistema de registro o a la adopción de medidas epidemiológicas de intervención para mitigar el impacto de las mismas. (1, 3, 4, 5, 13)

**Defunciones por tumor maligno del colon, según entidad federativa.  
2008**

Entidad Federativa	Total		Tumor maligno del colon		Porcentaje	
	Núm.	Tumores malignos	Núm.	Tasa <sup>1/</sup>	<sup>2/</sup>	<sup>3/</sup>
<b>E. U. M.</b>	<b>539,530</b>	<b>67,048</b>	<b>3,275</b>	<b>3.1</b>	<b>0.6</b>	<b>4.9</b>
Aguascalientes	4,955	666	27	2.4	0.5	4.1
Baja California	14,052	1,784	135	4.4	1.0	7.6
Baja California Sur	2,385	401	27	4.9	1.1	6.7
Campeche	3,516	436	18	2.3	0.5	4.1
Coahuila	12,981	1,770	98	3.8	0.8	5.5
Colima	3,052	408	22	3.7	0.7	5.4
Chiapas	19,570	2,358	78	1.7	0.4	3.3
Chihuahua	21,066	2,353	166	4.9	0.8	7.1
Distrito Federal	52,404	7,188	407	4.6	0.8	5.7
Durango	8,628	1,035	46	3.0	0.5	4.4
Guanajuato	25,104	2,788	98	2.0	0.4	3.5
Guerrero	14,262	1,676	67	2.1	0.5	4.0
Hidalgo	12,363	1,539	63	2.6	0.5	4.1
Jalisco	35,862	4,858	257	3.7	0.7	5.3
México	63,389	7,145	364	2.5	0.6	5.1
Michoacán	22,035	2,630	108	2.7	0.5	4.1
Morelos	8,951	1,115	45	2.7	0.5	4.0
Nayarit	5,298	727	37	3.8	0.7	5.1
Nuevo León	20,418	2,974	150	3.4	0.7	5.0
Oaxaca	19,990	2,132	66	1.9	0.3	3.1
Puebla	29,320	2,972	130	2.3	0.4	4.4
Querétaro	7,452	859	46	2.7	0.6	5.4
Quintana Roo	3,849	391	14	1.1	0.4	3.6
San Luis Potosí	12,263	1,569	68	2.7	0.6	4.3
Sinaloa	13,299	1,911	84	3.2	0.6	4.4
Sonora	13,210	1,904	141	5.7	1.1	7.4
Tabasco	9,536	1,175	55	2.7	0.6	4.7
Tamaulipas	14,870	2,154	108	3.4	0.7	5.0
Tlaxcala	5,130	593	25	2.2	0.5	4.2
Veracruz	41,273	5,279	227	3.1	0.5	4.3
Yucatán	10,172	1,202	46	2.4	0.5	3.8
Zacatecas	7,633	923	43	3.1	0.6	4.7
Extranjeros	1,242	133	9			

INEC Dirección General de Información en Salud (DIGIS). Base de datos defunciones 1979-2008

## Tasa de mortalidad por tumor maligno del colon

Tasa de mortalidad por tumor maligno del colon, según entidad federativa.



(1, 3, 4, 5, 13)

## **Epidemiología de Hispanos en E.U GENERALIDADES**

Disponemos de datos sobre las tasas de incidencia del cáncer entre los hispanos desde 1992. Al examinar las tendencias en un período de 10 años (1997-2006), las tasas de incidencia de todos los cánceres combinados en hombres hispanos disminuyeron un promedio del 1.3% cada año, lo cual supone una mayor reducción que la de los hombres blancos no hispanos (0.8% al año). En el mismo intervalo de tiempo, las tasas de incidencia de todos los cánceres combinados disminuyó 0.6% al año entre las mujeres hispanas y 0.4% al año entre las mujeres blancas no hispanas. (2, 4, 5)

Las tasas de mortalidad de todos los cánceres combinados disminuyeron durante el intervalo comprendido entre 1997 y 2006 un promedio del 2.2% anual entre los hombres hispanos y del 1.2% anual entre las mujeres hispanas. La reducción anual media entre los blancos no hispanos en el mismo intervalo de tiempo fue de 1.5% en los hombres y 0.9% en las mujeres. (2, 4, 5)

Aproximadamente 47,900 casos nuevos de cáncer en general serán diagnosticados entre los hombres hispanos y 51,000 casos nuevos entre las mujeres hispanas. Se espera que el cáncer de próstata sea el cáncer más comúnmente diagnosticado entre los hombres y que el cáncer de seno sea el más común entre las mujeres. Los cánceres del colon y el recto y el pulmón serán respectivamente el segundo y el tercer cáncer más comúnmente diagnosticado entre mujeres y hombres hispanos. (2, 4, 5)

Los cuatro cánceres más comunes (seno, próstata, colorrectal y de pulmón) representan casi la mitad de todos los casos de cáncer entre los hispanos. (2, 4, 5)

14,400 hombres hispanos y 14,400 mujeres hispanas fallecerán a causa de cáncer. Se espera que entre los hombres el cáncer de pulmón represente aproximadamente un 22% del total, seguido por los cánceres colorrectal (11%) y del hígado (11%). Entre las mujeres, el cáncer de seno es la principal causa de mortalidad por cáncer (15% del total), seguido por el cáncer de pulmón (13%) y el cáncer colorrectal (10%). En contraste, la principal causa de mortalidad por cáncer entre las mujeres no hispanas es el cáncer de pulmón. (2, 4, 5)

El cáncer colorrectal (CCR), es poco común en los países en vía de desarrollo, pero no en los países desarrollados, en los que las dietas tienden a ser con un alto contenido de grasas, hidratos de carbono refinados, proteínas animales y predomina el sedentarismo, las tasas de incidencia de CCR en los hombres que viven en Puerto Rico y los que viven en Estados Unidos (EU), son 8% mayores entre los hispanos y 45% mayor entre los blancos no hispanos. (2, 4, 5)

La incidencia y mortalidad por cáncer entre los hispanos que habitan en EU es en general similar a la observada en sus países de origen. La incidencia de cáncer de seno, CCR, pulmón y próstata es más baja en Puerto Rico, Cuba, América Central y América del sur, mientras que las tasas de incidencia en los cánceres de cuello uterino, hígado y estómago son mayores. (2, 4, 5)



En un estudio se determinó que las tasas generales de mortalidad por cáncer entre los hispanos eran 22% más altas entre aquellos que nacieron en Estados Unidos que entre los que nacieron en el extranjero. (2, 4, 5)

Se calcula que en 2009 se diagnosticara cáncer de colon o recto a 4,900 mujeres hispanas y 5,500 hombres hispanos. El cáncer CCR, es el segundo cáncer más comúnmente diagnosticado en los hombres y mujeres hispanas, representando 19 % y 15 % respectivamente. Se espera que en 2009 fallezcan 1,600 hombres hispanos y 1,500 mujeres hispanas a causa del cáncer colorrectal. (2, 4, 5)

El cáncer colorrectal constituye la segunda causa de mortalidad entre los hombres hispanos y la tercera entre las mujeres hispanas. Las tasas de incidencia de cáncer colorrectal disminuyeron 1.7% al año entre los hombres hispanos y 0.4% al año entre las mujeres hispanas de 1997 a 2006, para el mismo periodo las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal disminuyeron 2.2% al año entre los hombres hispanos y 1.2% al año entre las mujeres hispanas. (2, 4, 5)

Los factores que protegen contra el cáncer colorrectal incluyen la actividad física, ocupacional o recreativa, el uso de fármacos antiinflamatorios, detección y extirpación de los pólipos antes de que se vuelvan cancerosos. (2, 4, 5)

El cáncer colorrectal se puede tratar exitosamente si se detecta en sus etapas tempranas. La tasa de supervivencia relativa de cinco años en el caso de los cánceres colorrectales diagnosticados en una etapa localizada es de 91 por ciento; la supervivencia se reduce al 70 por ciento y al 11 por ciento en los casos diagnosticados en una etapa regional y en una etapa distante, respectivamente. (2, 4, 5)

Sólo cuatro de cada 10 pacientes tiene la enfermedad localizada al momento del diagnóstico. Los hispanos tienen más probabilidades de ser diagnosticados con un cáncer colorrectal en etapa avanzada que los blancos no hispanos y tienen menores probabilidades de supervivencia después del diagnóstico si se toman en cuenta las diferencias de edad y etapa. Los factores que pueden contribuir a las disparidades en la supervivencia incluyen menor acceso y menor uso de las pruebas de detección de cáncer colorrectal, así como un menor acceso al tratamiento oportuno y de alta calidad. Los hispanos se someten a menos exámenes de detección de cáncer colorrectal que cualquier otro grupo minoritario en EE.UU. (2, 4, 5)

## DEFINICION ANATOMICA DE RECTO Y CANCER DE RECTO

El recto se extiende desde la unión recto-sigmoidea hasta el anillo anorrectal, múltiples estudios refieren que se extiende hasta 12-15cm del margen anal, por tal motivo los cáncer que aparezcan por arriba de este nivel deben ser manejados como cáncer de colon, según esta definición llegada al consenso de Barcelona en 2007, sin embargo las guías de la NCCN 2012, definen al recto hasta 12 cm del margen anal, en múltiples estudios se define al recto como la distancia que existe desde la unión anorrectal aproximadamente 3-4cm del margen anal hasta 15-16 cm, existiendo variaciones anatómicas entre los individuos según sexo y raza, para fines prácticos de esta revisión y manejo de la patología rectal maligna se considera adecuado sub dividir al recto de acuerdo a la definición del consenso en Barcelona 2007.<sup>(21, 30, 32)</sup>

Para tal efecto el recto o los tumores de recto se pueden describir como bajos cuando se sitúan a 5 cm del margen anal, medio al estar localizados 5.1 cm – 10 cm por arriba del margen anal y superiores de 10.1cm a 15cm del margen anal. La distancia entre el borde inferior del tumor y el margen anal es importante para el tratamiento, debido a que puede influir en el tipo de quimioterapia neoadyuvante a recibir así como el tipo de cirugía y el seguimiento ulterior.<sup>(21, 30, 32)</sup>

En los estudios de imagen basado en las anteriores definiciones y conociendo las variaciones anatómicas se ha optado por definir el inicio del recto por Resonancia magnética encontrando que este se sitúa su inicio a nivel de S1-S2.<sup>(21, 30, 32)</sup>

# FACTORES DE RIESGO CCR

## TABACO

El consumo de tabaco tanto en los fumadores activos como pasivos, se ha identificado como factor de riesgo para desarrollar CCR, demostrados en estudios cohorte y casos control. Los fumadores recientes y aquellos que han fumado durante años, presentan hasta un 50% de aumento de la probabilidad de desarrollar CCR con respecto a los no fumadores. (14, 15, 21, 30, 31, 32)

De igual manera se ha demostrado que la exposición prolongada al humo del tabaco incrementa el riesgo de desarrollar CCR hasta en un 50% tanto en hombres como en mujeres. (14, 15, 21, 30, 31, 32)

El tabaquismo parece ejercer su acción sobre el gen P53, generando una mutación, más específicamente una transversión lo que se ha visto relacionado con el cáncer de colon. Además se está en estudio la posible interacción con el gen K-ras como una mutación de transición para el desarrollo del CCR. También se han reportado una relación directa entre el fumado y la aparición de inestabilidad microsatelital, así como una posible asociación con CpG Island Methylator phenotype (CIMP) y BRAFF V600E que genere el desarrollo de CCR. (14, 15, 21, 30, 31, 32)

Un estudio japonés acerca del consumo de tabaco y su asociación con Cáncer Rectal en el que se incluyeron 6 estudios cohortes y 15 estudios caso control, se encontró un aumento en la incidencia de Ca de recto en los pacientes fumadores de larga data que suponía un 20% a 40% de aumento en el riesgo, de hecho se ha demostrado que el tabaquismo está relacionado directamente con la aparición de adenomas rectales, sin embargo a pesar de encontrar esta asociación no se demostró una evidencia clara del aumento del Ca de Recto y el tabaquismo en la población japonesa. (14, 15, 21, 30, 31, 32)

La asociación entre cigarrillo y Ca de recto puede impactar en la habilidad de desintoxicar los hidrocarburos aromáticos policíclicos, que se generan por el humo del cigarro, así variaciones genéticas en Glutation s-transferasa o N-acetil transferasa II, enzimas metabolizantes fase II pueden considerarse componentes individuales en la habilidad de desintoxicar los carcinógenos y ser estas la asociación directa para el desarrollo de una adenoma con potencial maligno. (14, 15, 21, 30, 31, 32)

## ALCOHOL

Numerosos estudios han demostrado la relación entre el consumo de alcohol y la formación de adenomas y el CCR, el mecanismo por el cual se asocia aun es un camino incierto, sin embargo se ha observado que el alcohol inicia directamente el daño al ADN o actúa para promover dicho daño en las células, así mismo la dieta baja en folatos y metionina , podrían explicar parte del daño generado por el alcohol al ADN, ya que siendo estos cofactores para la síntesis del ADN, una disminución de la ingesta de los mismos genera hipometilación del ADN, quien es precursor de aneuploidia y pérdida de la heterocidad. Además se han identificado varias enzimas como la 5,10metilintetrahidrofolato reductasa, que cataliza la conversión de metilintetrahidrofolato a 5,10 metilintetrahidrofolato, algunas mutaciones en esta enzima incrementa su actividad mientras que otras mutaciones generan disminución de la misma, su baja actividad provoca disminución de la síntesis de metionina y antagoniza la metilación de los grupos metil en la síntesis de ADN. (14, 15, 21, 30, 31, 32)

Se observa además que la ingesta diaria de alcohol a un consumo de 25 gramos al día muestra un riesgo de 1.08, con un intervalo de confianza del 98% y la ingesta diaria de 100 gramos al día presenta una tasa de incidencia de 1.38 con un intervalo de confianza del 95%. Además se conoce que la ingesta excesiva de alcohol juega un papel importante, en la progresión de los adenomas a tumor. (14, 15, 21, 30, 31, 32)

Un estudio realizado en Japón acerca de la asociación de la ingesta de alcohol y su relación con el CCR refiere que se encontró una fuerte asociación de la ingesta de alcohol con la aparición de displasia en los adenomas en cuanto a cáncer de Colon se refiere tanto en hombres como en mujeres sin embargo la asociación de la ingesta de alcohol con aparición de pólipos con displasia en recto es débil y se demostró en un estudio cohorte de Otani et al en un periodo de 10 años (1990-1999) encontrando una fuerte asociación de Ca de Colon y la ingesta de alcohol cuando es mayor de 30 gr diarios, presentando una mayor frecuencia que en la población occidental hasta 2.7 veces el riesgo relativo mayor en los japoneses vs 1.2 en la población occidental, se sugiere que esto se explica por la alta incidencia de acetiladores lentos, o variantes de ALDH que existe en Japón. (14, 15, 21, 30, 31, 32,86)

## **DISPLASIA Y CÁNCER COLORRECTAL EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

La Colitis Ulcerativa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC) con afectación de colon presentan mayor riesgo de desarrollar cáncer de colon y recto (CCR). Según los resultados de un meta análisis que incluye 116 estudios de CU con CCR, la prevalencia de CCR en los pacientes con CU es del 3,7%. En este mismo estudio se demostró una probabilidad acumulada para CCR del 2% a los 10 años, el 8% a los 20 años y el 18% a los 30 años. Los factores de riesgo que se han relacionado con un incremento del riesgo son el tiempo de evolución de la CU, la extensión de la enfermedad, la edad, ser portador de una colangitis esclerosante y la historia familiar de CCR. La EC con afectación de colon de larga evolución podría tener un riesgo de CCR similar a la CU.<sup>(1, 16, 21)</sup>

La asociación entre EII y CCR sugiere que la vigilancia endoscópica podría ser eficaz para reducir la mortalidad relacionada con esta neoplasia. Sin embargo, no existen estudios que proporcionen una evidencia clínica suficiente. Disponemos de 2 estudios de casos y controles, y 1 de seguimiento que sugieren que la vigilancia endoscópica podría ser beneficiosa. A pesar de la poca evidencia disponible se recomienda iniciar la vigilancia endoscópica a los 8-10 años de evolución de la enfermedad en los individuos con una colitis extensa y a los 15 años en la CU distal. <sup>(1, 16, 21)</sup>

Durante la exploración endoscópica debe realizarse un examen minucioso de la mucosa y obtener muestras de forma sistemática (3-4 biopsias cada 10 cm, así como biopsias de todas las lesiones macroscópicas detectadas). La sensibilidad para detectar displasia depende del número de muestras obtenidas. La aparición de la cromo endoscopia y la endoscopia de magnificación han permitido mejorar el rendimiento de las biopsias.<sup>(1, 16, 21)</sup>

En el caso de encontrar displasia en un pólipo, sin que exista displasia alrededor de la lesión, éste podrá researse endoscópicamente y el paciente deberá continuar en el programa de vigilancia. Por el contrario, si no existe pólipo y se aprecia displasia de alto grado, múltiples focos de displasia de bajo grado o aparece displasia asociada a una lesión o masa, debe considerarse la colectomía. En el supuesto de que se observe sólo un foco de displasia de bajo grado, se puede realizar una nueva colonoscopia a los 6 meses (si vuelve a aparecer displasia se realizará una colectomía). Por último, el descubrimiento de un CCR implicará también la práctica de una colectomía total. <sup>(1, 16, 21)</sup>

## Factores Dietarios.

Los mecanismos bajo los cuales se proponen los efectos de la dieta sobre la patogénesis del CCR, no están del todo claros, pero algunas hipótesis sugieren que el exceso de la ingesta de energía en la dieta desarrolla resistencia a la insulina y un incremento en sus niveles plasmáticos así como el incremento de los niveles de ácidos grasos no esterificados y triglicéridos que resultan en un daño epitelial colonico secundario, probablemente por acción de sustancias pro inflamatorias (eicosanoides), que generan directamente el daño en la membrana celular del colonocito. De igual manera aún no se determina cual es el camino mediante el cual el ejercicio físico disminuye el riesgo de CCR. (1, 18, 19, 21)

En un estudio publicado por National Institute for Health en mayo 2009, acerca de la asociación de la dieta y el riesgo de CCR en blancos americanos y Afroamericanos, incluyendo en el estudio un total de 1,520 pacientes anglosajones y 384 Afroamericanos, encontraron que existe una asociación directa entre el consumo de carnes rojas, papa y no ingerir fibra para el desarrollo de CCR en la población blanca, no así en los Afroamericanos, sin embargo la ingesta de pescado, frutas y legumbres se asoció a disminución del riesgo de CCR en ambos grupos, la ingesta de pescado probablemente sea un factor benéfico por su alto contenido en omega 3 y ácidos grasos poli insaturados que provocan disminución de los eicosanoides. (1, 18, 19, 21)

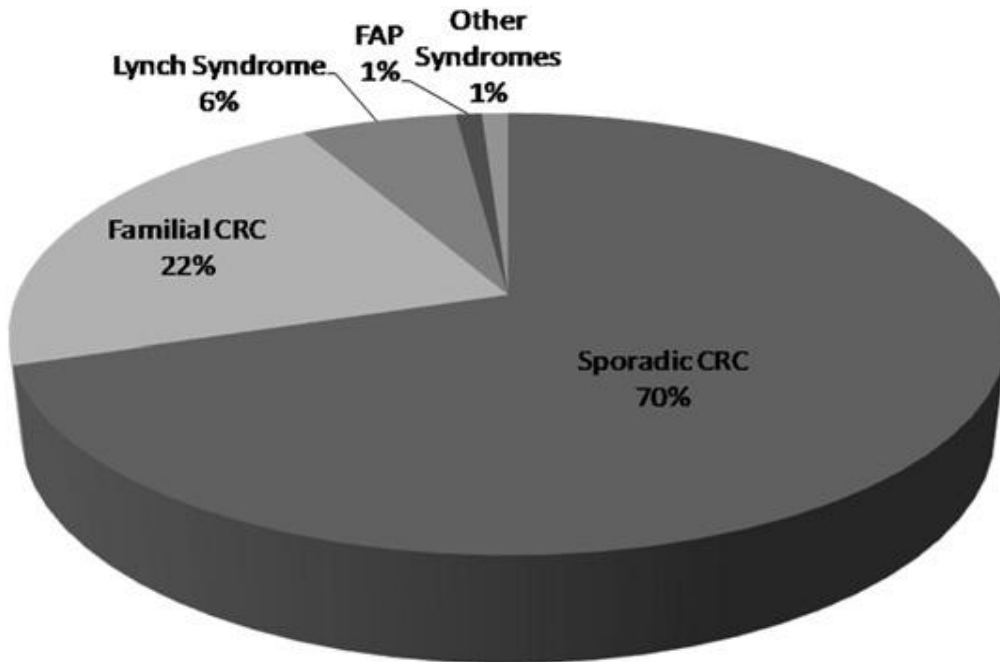
Existen muchos mecanismos biológicos por los cuales se explican la carcinogénesis de la ingesta de carnes rojas asociadas a CCR, estos incluyen el potencial mutagénico de las aminas heterocíclicas, contenidas en las carnes cocinadas a altas temperaturas. (1, 18, 19, 21)

El segundo mecanismo que se asocia a CCR y la ingesta de carnes rojas es la formación a nivel gastrointestinal de compuestos n-nitroso, de hecho se ha demostrado la asociación dosis respuesta de la producción de productos nitrosos, lo cual se puede explicar por la abundancia de grupos Hem en la carne roja que pueden actuar como agentes nitrogenados. Los nitritos y nitratos que se agregan como preservantes a las carnes procesadas incrementan la exposición exógena de productos nitrogenados, n-nitroso y sus precursores. (1, 18, 19, 21)

En un meta-análisis publicado en 2011 por Doris Chang et al realizado en Londres, se encontró que para la ingesta de carnes rojas después de revisar 16 estudios prospectivo el RR fue de 1.1, 95% IC y 1.18, 95% IC, para Ca Colon y Ca de Recto respectivamente, cuando se ingiere un promedio de 26-197grs por día. El mismo estudio reporta que en 18 estudios prospectivos, la ingesta de carnes procesadas presenta un RR de 1.17 y 1.19 para CCR y Ca colon con un intervalo de confianza de 95%, para la ingesta de 50 gr diarios de carnes procesadas. En conclusión el riesgo de desarrollar cáncer, con la ingesta de 100gr al día de carnes rojas y procesadas fue de 14% en total con un riesgo individual de 25% en Ca de colon y 31% en Ca Recto. (1, 18, 19, 21)

## FACTORES GENETICOS

Durante los últimos 10-15 años, la genética molecular ha tenido un significado importante en la identificación de las líneas germinales y mutaciones somáticas, asociadas con el desarrollo de CCR, una simple mutación genética en una línea germinal confiere una susceptibilidad para el CCR de aproximadamente 6%-7%. La mutación en los genes reparadores del ADN (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, MYH) y en los genes envueltos en la transducción de la señal (APC, SMAD4), está asociada con verdaderos síndromes hereditarios. (1, 20, 21, 22, 26, 30,31)



# SINDROME DE LYNCH, ADN MISMATCH REPAIR, Y LA INESTABILIDAD MICROSATELITAL

El Síndrome de Lynch (SL) previamente conocido como Cáncer Colorrectal no Poliposo Hereditario, es el más común de los CCR hereditarios, en 1990 se descubrió las bases genéticas de este síndrome, con la identificación de la mutación en la línea germinativa del ADN (genes de reparación o MMR por sus siglas en inglés) MMR MLH1 y MSH2, la mutación en estos genes explican más del 90% de los casos de SL. Subsecuentemente la mutación en los genes de reparación MSH6 y PMS2, también resulta en la aparición de SL, tal vez más común de lo que se pensaba. El espectro fenotípico que incluye el SL, incluye CCR, Endometrio, Estomago, Tracto urinario superior, Intestino delgado, Ovario, vías biliares, cerebro y piel (tumores seboreicos y Querantoacantomas en la variante Muir-Torre frecuentemente causada por la mutación del MSH2), existen criterios clínicos basados en la historia familiar y los criterios de Amsterdam I y II. (1, 20, 21, 22, 26, 30,31)

Síndrome de Lynch posee una alta incidencia de datos histopatológicos reconocibles como una apariencia mucinosa pobre diferenciada, infiltrado linfocítico, heterogeneidad histológica y células en anillo de sello. La característica molecular del SL se basa en la inestabilidad satelital, debido a que el sistema de genes reparadores responsable por la vigilancia y la corrección de los errores en la replicación del ADN no corrigen estos errores de la transcripción. (1, 20, 21, 22, 26, 30,31)

La Epigenética se refiere a los cambios estables en la expresión de genes como resultado de cambios en un cromosoma, sin alteración de la secuencia genética actual, los genes supresores tumorales inactivados por la hipermetilación son APC, BRAF, MRE11A. Estos detectan la pérdida en la expresión del MLH1, probablemente causada por hipermetilación espontanea, dando como resultado SL. Por otra parte la mutación del gen K-ras, se observa en el 30-40% de los CCR y simultáneamente se observa mutación del gen BRAF en un 10% de los CCR, estas mutaciones predicen la resistencia al receptor anticuerpo anti factor del crecimiento epidermal (Cetuximab). (1, 7, 20, 21, 22, 26, 30,31)

**Tabla 1. Criterios Clínicos para Identificar CCHNP**

Criterios de Amsterdam I (1991)

Tres o mas familiares con CCR (al menos 1 debe ser pariente primer grado de los otros dos)

Dos generaciones sucesivas o mas afectadas con CCR

Un familiar menor de 50 años diagnosticado con CCR

Poliposis Adenomatosa Familiar debe ser Excluida

Los tumores deben ser verificados por Patología



## Tabla 2. Criterios Clínicos Para Identificar CCHNP

### Criterios de Amsterdam II (1998)

Tres o mas familiares con un cáncer asociado a CCHNP (al menos 1 debe ser pariente en primer grado de los otros dos)

Dos generaciones sucesivas o mas afectadas con un cáncer asociado a CCHNP

Un familiar menor de 50 años diagnosticado con un cáncer asociado a CCHNP

Se debe descartar Poliposis Adenomatosa Familiar

Los tumores deben ser revisados por patología

(1, 7, 20, 21, 22, 26, 30,31)

### Guías Revisadas de Bethesda ( Para Test de MSI )

Cancer Colorrectal Diagnosticado antes de los 50 años

Presencia de tumor sincrónico o metacronico CCR u otro Cancer asociado a CCHNP, independientemente de la edad.

Cancer Colorrectal, diagnosticado en 1 o mas familiares de primer grado, relacionado con CCHNP , diagnosticando uno de las neoplasias en parientes mayores de 50 años

CCR diagnosticado en 2 o mas familiares relacionado con CCHNP, independientemente de la edad

Paciente con Diagnostico de CCR asociado a inestabilidad microsatelital histologica, diagnosticado en apcientes mayores de 60 años

(1, 7, 20, 21, 22, 26, 30,31)

## **POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR**

La segunda más común pero más fácilmente reconocible forma de CCR hereditario, la prevalencia de Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) es alrededor de 1 de cada 800 individuos, este síndrome es caracterizado por la presencia de cien o miles de pólipos adenomatosos en el colon o recto, que inician en la juventud temprana cerca de los 20 años (media 16 años), y progresa a CCR alrededor de los 40 o 50 años en todos los casos. (1, 7, 20, 21, 22, 26, 30,31)

Un mínimo de 100 pólipos son generalmente necesarios para diagnosticar la forma clásica de PAF, ya que la mutación que genera el SL raramente presenta más de 12 pólipos adenomatosos. Se puede observar pólipos Hamartomatosos benignos en el fondo gástrico y cuerpo, la mitad de los pacientes presentan pólipos duodenales en alrededor del 90% (4-12% presentan carcinoma duodenal o ampular), se observa además una alta incidencia para cáncer de tiroides, especialmente en su forma papilar, la mayoría de las mujeres y niños presentan riesgo de hepatoblastoma. (1, 7, 20, 21, 22, 26, 30,31)

El síndrome de Gardner es una variante de PAF, caracterizada por la presencia de lipomas, fibromas, quistes sebáceos o epidermoides en la cara, piernas, espalda y brazos, así como también la presencia de osteomas en la mandíbula, dientes supernumerarios, hipertrofia congénita de los pigmentos de la retina, y la presencia de tumores desmoides, así como fibromatosis mesentérica. (1, 7, 20, 21, 22, 26, 30,31)

El gen responsables en la aparición de PAF, es el gen APC un gen largo con 15 exones, localizado en el cromosoma 5q21, las mutaciones somáticas y deleciones que inactivan ambas copias del gen APC, se encuentra presente en 60-80% de los casos de CCR esporádico. Este gen codifica una larga cadena de proteínas que actúa a través de varios dominios regulando el ciclo celular a través de la apoptosis, estabilizando el citoesqueleto y mediando en la adhesión celular, mediante la asociación con las proteínas llamadas cateninas, que se unen a la superficie celular con las Cadherinas esenciales para la adherencia celular. La mutación del gen APC es autosómica dominante 100% penetrante. Aproximadamente 30% ocurren de Novo. (1, 7, 20, 21, 22, 26, 30,31)

Dado que la penetrancia es de un 100% en PAF, para riesgo de CCR, la colectomía profiláctica es estándar, según las Guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2012, en general los pacientes con mutación del gen APC deben ser valorados con Rectosigmoidoscopia flexible anualmente, iniciando a la edad de 10 años a 12 años, debiendo ser tratados con colectomía una vez que se detectan la presencia de pólipos (mayor de 20-30). Las opciones quirúrgicas incluyen Colectomía más Ileorrecto anastomosis (IRA), Proctocolectomía con ileostomía y proctocolectomía con pouch ileal. Cuando se realiza colectomía total con IRA, el objetivo es preservar la función del recto y su seguimiento debe ser con sigmoidoscopia con resección endoscópica de pólipos y el uso de Argón Plasma cada 6 meses. (1, 7, 20, 21, 22, 26, 30,31)

Los individuos pre sintomáticos con antecedentes familiares de PAF, pero en quienes su estatus genético no es conocido, se debe realizar una sigmoidoscopia flexible desde los 10 años, hasta los 24 años, luego cada 2 años hasta los 34 años, luego cada 3 años hasta los 44 años, luego cada 3 a 5 años. La colonoscopia debe considerarse 10 años después de los 20 años. (1, 7, 20, 21, 22, 26, 30,31)

## **POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR ATENUADA**

Una forma atenuada de Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), ha sido descrita en los pacientes adultos con más de 10 pero menos de 100 pólipos adenomatosos en colon y recto, esta entidad aparece por la mutación del gen APC, a nivel de 30 o 50 exones finales o en ciertas aéreas de los exones 9,94, lo que da unos alelos hipomorficos, que no completan la inactivación del producto proteínico final del gen APC. Este síndrome se caracteriza por iniciar mas tarde que la PAF, alrededor de los 44 años, con una edad promedio de 56 años, en general la forma atenuada de PAF presenta menos adenomas colónicos. (1, 7, 20, 21, 22, 26, 30,31)

## **SINDROME POLIPOS HAMARTOMATOSOS**

### **Síndrome Peutz-Jeghers.**

El síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), es una rara condición autosómica dominante, caracterizada por la presencia de pólipos hamartomatosos en todo el tracto gastrointestinal (patognomónico) y hiperpigmentación de la mucosa oral, mucosa anal, palmas de las manos y pies, con una variable presentación entre la familia. (1, 7, 20, 21, 22, 26, 30,31)

Los tumores más comúnmente asociados son de intestino delgado, estomago, páncreas y CCR, aumenta además el riesgo de cáncer de mama, útero, testículo, ovario, tumores de los cordones sexuales y pulmón. (1, 7, 20, 21, 22, 26, 30,31)

El riesgo acumulativo para todos los cánceres ha sido reportado en un meta-análisis de 6 publicaciones y se encontró un rango de 93% desde los 15-64 años. El riesgo para cáncer de mama es de 54% para CCR 39%, Páncreas 36%, estómago 29% y cáncer de ovario 21%. (1, 7, 20, 21, 22, 26, 30,31)

## **SINDROME POLIPOSO JUVENIL**

EL SINDROME POLIPOSO JUVENIL (JPS), es una condición rara autosómica dominante, que se presenta 1 en cada 100,000 nacimientos, caracterizada por la presencia de múltiples pólipos juveniles (10 o más) en el tracto gastrointestinal. (1, 7, 20, 21, 22, 26, 30,31)

La expresión fenotípica se encuentra en niños y jóvenes y el término juvenil se refiere al tipo de pólipo visualizado. El riesgo acumulado para desarrollar CCR es alrededor del 40% a 50%, el riesgo de desarrollar cáncer gástrico es de 20%. Se ha reportado la mutación en la línea germinativa BMPR1A (Bonemorphogenic Protein Receptor), SMAD4 y raramente ENG (Endoglin ,anaccessory receptor for TGF-b) , sin embargo la mayoría de los pacientes con SPJ no presentan esta mutación. El panel d expertos de las guías NCCN V 3 2012, recomienda PANENDOSCOPIA Y COLONOSCOPIA después de los 15 años y que se repita cada 2 a 3 años, si es normal, se debe repetir anualmente si se encuentran pólipos. Se asocia telangiectasias hemorrágicas en 15% a 22% de los individuos con mutación de SMAD4, lo que requiere especial atención.(1, 7, 20, 21, 22, 26, 30,31)

## **CANCER FAMILIAR TIPO X**

En recientes años se ha observado que familia que satisficieron los criterios de Amsterdam I, pero no se encontró una mutación identificable de los genes conocidos, lo que ha permitido su investigación. El tumor ocurre en el colon distal y recto en estos pacientes más comúnmente que en los pacientes con Síndrome de Lynch, son pobremente diferenciados, mas aneuploides y menos mucinosos, al compararlos con muestras de pacientes portadores de SL y que demuestran inestabilidad satelital. (1, 7, 20, 21, 22, 26, 30,31)

# SCREENING

## DEFINICION SCREENING

Se define como el proceso mediante el cual se genera políticas de salud estandarizadas y consensuadas aplicables a la población asintomática pero que presenta algún factor de riesgo para desarrollar una enfermedad determinada. En el caso del CCR se refiere a exámenes periódicos destinados a detectar lesiones potencialmente maligna en la población de riesgo para CCR, y/o tratamiento oportuno en etapas tempranas de lesiones neoplásicas, lo que generara mejores tasas de sobrevivida, mejoras en la calidad de vida de los pacientes, disminución de la recurrencia y obviamente disminución de la mortalidad. (1, 21, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 31, 32, 33)

Lamentablemente las políticas de screening no son aplicables en todos los territorios conocidos como de alta incidencia de CCR, debido a discrepancias políticas, éticas, económicas y profesionales de los prestadores de servicios de salud. Que a pesar de existir un sin números de guías en la mayoría de los casos no se aplican de manera consistente o son usadas parcialmente o en el peor de los casos no son conocidas, lo que impacta en el reconocimiento temprano del CCR. (1, 21, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 31, 32, 33)

Se iniciara por definir el concepto de población en riesgo, categorizando en riesgo bajo, medio y alto riesgo:

- **Población de Riesgo Bajo:**

Se clasifican aquí los individuos sin factores de riesgo, para cáncer de colon y recto mayores de 50 años, ya que el 90% de los CCR se presentan en la población mayor de 50 años, sin factores predisponentes, con un riesgo relativo de 1.2-5, por lo que las Guías de manejo CCR de México recomiendan el escrutinio de estos pacientes de la siguiente forma:

- Pacientes mayores de 50 años. (afroamericanos a partir de los 45 años). (1)
- Sin historia personal de CCR o pólipos.
- Sin historia personal de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)
- Sin historia familiar de CCR
- Sin historia familiar de pólipos Adenomatosos

**Población Riesgo Medio:** Se consideran en esta categoría a las personas que cumplan los siguientes criterios:

- Pacientes con EII mayor de 10 años de evolución, con asociación de pólipos
- Pacientes con antecedentes de pólipos hamartomatosos y adenomatosos/ Pólipos serrados sésiles

Según la literatura consultada se ha demostrado que el screening resulta coste-eficaz para prevenir el CCR, aunque en ninguna se refiere un consenso sobre la mejor estrategia para realizar el mismo. (1)

### **Población de Alto Riesgo:**

- **Cáncer Colon y recto Familiar**

Incluye a todos aquellos CCR con diverso grado de agregación familiar. Este grupo de riesgo que tiende a denominarse cáncer de colon familiar, para así distinguirlo de forma inequívoca hereditaria, representa el 10-30% de todos los casos de CCR, con un riesgo de desarrollar CCR 4.5 veces mayor a la población general.(1)

Se incluyen todos los síndromes conocidos:

- Síndrome de Lynch
- Cáncer Hereditario No Polipòsipo
- Poliposis Familiar Adenomatosa
- Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada
- Síndrome de Peutz-Jeghers
- síndrome pólipos Juveniles
- Síndrome de pólipos Hiperplásico

## PRINCIPIOS DE SCREENING

La prevención del cáncer tradicionalmente se ha categorizado de dos maneras, primaria y secundaria.

La prevención primaria hace referencia a la identificación de factores de riesgos para desarrollo de CCR en la población susceptible como factores genéticos, biológicos y ambientales. El screening en la población asintomática vale la pena si una enfermedad en particular representa un serio problema de salud pública, obteniendo un manejo oportuno de la enfermedad, permitiendo que los estudios determinados para la detección de una patología en particular sean costo-efectiva. (1, 21, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 31, 32, 33)

Los hallazgos arriba mencionados, han hecho que numerosas instituciones como The Evidence Based United States Preventive Services Task Force (USPSTF), recomienden el screening para la detección oportuna y manejo del CCR, por lo tanto recomiendan realizar screening a toda persona entre los 50 y 75 años de edad con una colonoscopia cada 10 años, una rectosigmoidoscopia flexible cada 5 años y un test anual de Sangre oculta en heces , sin embargo no está indicado el screening de rutina para los pacientes entre los 76-85 años y no se recomienda en los pacientes mayores de 85 años. (1, 21, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 31, 32, 33)

El Screening reduce la morbilidad, debido a la detección temprana de lesiones precancerosas. El screening ideal para CCR debe ser costo-efectivo, que aumente la sobrevivencia de los pacientes, permita un intervalo largo entre los test en los pacientes con factores de riesgo para CCR y debe presentar bajo riesgo para el paciente. (1, 21, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 31, 32, 33)

## TECNICAS DE SCREENING

- **SANGRE OCULTA EN HECES :**

Esta prueba es sencilla, no invasiva, de bajo costo y se basa en que tanto los adenomas como los CCR tienden a sangrar. El test es positivo si hay reacción con la pseudoperoxidasa con el grupo hem presente en las heces, su sensibilidad puede variar debido a una inadecuada recolección, manejo e interpretación de la muestra. Se debe tomar múltiples muestras (dos muestras de tres movimientos intestinales consecutivos) de manera anual o bianual. Múltiples muestras incrementan la posibilidad de detectar sangre en las heces, sin embargo estas múltiples muestras aumentan la posibilidad de falso positivo. (1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 33)

El test de Sangre Oculta en Heces (SOH), es el único que ha mostrado eficacia en estudios randomizados controlados, de hecho en una revisión de Cochrane en la que se incluyó 300,000 participantes de Estados Unidos, Dinamarca, Suecia y Reino Unido, reveló una disminución del 16% de la mortalidad asociada a CCR, cuando a estos pacientes se les comparó con aquellos que no se sometieron a screening con SOH, sin embargo también mostró 80% de falsos positivos. Para una sensibilidad que varía desde 37%-79%. Test de Inmunohistoquímica (FIT), aprobado por la FDA en 2001, detecta directamente el grupo globina de la hemoglobina humana, esta no requiere restricciones dietéticas y un simple examen es suficiente, sin embargo la sensibilidad y especificidad corresponden con un 25-72% y 59-97% respectivamente. (1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 33)

Las guías de la Unión Europea 2010, refieren que de manera diaria se pierde menos de 1ml diario de sangre, pérdidas mayores son debido a cepillado intenso de los dientes, irritación e inflamación del tracto gastrointestinal, la ingesta de AINES y ASA provocan un aumento en la pérdida diaria de sangre de 1-2ml en 24 hrs a 5ml diario, la ingesta diaria de aspirina a dosis de 1.8 gr por día genera una pérdida de 5-10ml por día, de igual manera la EII, así como lesiones perianales aumentan la pérdida diaria de sangre se está revisando el valor promedio de pérdida de sangre en pacientes con adenomas según el tamaño y localización de la lesión. (1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 33)

El método aprovecha las propiedades de pseudoperoxidasa de la fracción hem de la hemoglobina y libera el oxígeno contenido en una solución de 3-5 % de peróxido de hidrógeno en etanol o metanol, tiene la desventaja de detección limitada de 0.3-1mg de Hb por gramo de heces. (1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 33)



## ADN EN HECES

El mecanismo de detección de ADN en las heces está basado en el entendimiento que las células normales, células de los adenomas y células cancerosas, están constantemente desprendiéndose de la mucosa colónica a las heces, estas células contienen ADN mutado y puede ser usado como un marcador biológico para detección temprana de CCR. Para obtener suficiente muestra de ADN se necesita todas las heces del paciente (mínimo 30gr) y debe ser transportado tratando de minimizar la degradación del ADN, sin embargo los costos de esta prueba son elevados comparados con otros métodos de evaluación de las heces. (1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 33, 85, 87)

En sus inicios esta técnica se dirigía a buscar células que presentaban mutaciones del gen K-ras encontrando una sensibilidad de 40%. Se ha intentado comparar la técnica de ADN en heces con SOH, encontrando datos promisorios, de una sensibilidad para ADN en heces del 91% para cáncer y 82% para adenomas, cuando se usa una técnica de multiblancos (21 mutaciones), sin embargo estudios posteriores han fallado en reproducir estos hallazgos y han encontrado una sensibilidad entre 50-60% para cáncer y 40% para adenomas. En este momento no hay estudios randomizados que puedan dilucidar estas aseveraciones. Esta prueba a pesar que se han realizado esfuerzos por mejorar la sensibilidad y especificidad aún no ha sido aprobada por la Food Drugs Administration (FDA), por lo que no se considera un test de screening de primera línea, ya que además se necesitan más estudios sobre su aplicabilidad.(1, 21, 30, 31, 33, 85, 87)

## PROCTOSIGMOIDOSCOPIA FLEXIBLE

La Rectosigmoidoscopia flexible realizada en la población con factores de riesgo, asintomática, permite la identificación de lesiones malignas de recto en etapas tempranas así como la identificación y remoción de lesiones pre malignas. (1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 33, 85, 87)

En la población que se realiza screening para Ca de Recto se encontró que aproximadamente un 50% de los CCR fueron detectados usando la RSF hasta 60 cm, lo que sugiere que la realización periódica de RSF en la población de riesgo puede reducir la mortalidad global por CCR en un tercio aproximadamente, debido a que la RSF es superior a la Rectosigmoidoscopia Rígida (RSR), la RSF ha reemplazado a esta última como medio de screening en CCR. La ventaja de la RSF radica en su simplicidad y el no uso de sedación para realizar el estudio puede ser practicada en el consultorio con mínima preparación intestinal, genera menos discomfort en el paciente, además su éxito radica en la frecuencia de aparición de las neoplasias CCR, ya que es más frecuente en la unión rectosigmoidea hasta en un 55%, el Ciego con un 13 % y en tercer lugar de frecuencia el colon transverso con un 11%. Basados en estos datos la RSF evalúa entre 40-60cm y permite la identificación de la mayoría de las lesiones precursoras o neoplásicas, sobre todo en los pacientes mayores de 60 años. (1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 33, 85, 87)

Debido a que la RSF evalúa prácticamente desde el margen anal hasta 40-60 cm del colon, no permite la evaluación completa del colon en todos sus segmentos, por lo que la realización de una colonoscopia completa seguida de polipectomía , reduce la mortalidad y el riesgo de CCR, lo cual se demostró en un estudio reciente Británico que incluyo 110,000 individuos en lo que se observó una reducción del riesgo de CCR entre 33% y 43%, la incidencia y mortalidad respectivamente, cuando se comparó la RSF en pacientes de edad 55-64 años comparados con el grupo a los que no se les realizo screening. (1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 33, 85, 87)

Durante la RSF si se identifican pólipos deben ser removidos y examinados por un patólogo para determinar si se trata de un pólipo hiperplásico, adenomatoso o serrados sésiles, que pudiesen perderse durante la colonoscopia, además se debe enviar a colonoscopia todo paciente en los que se observe pólipo mayor de 1 cm para descartar la presencia de displasia. (1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 33, 85, 87)

# COLONOSCOPIA

Desde 1992-2002, se ha utilizado la colonoscopia para la detección de CCR, la mayor ventaja de este medio diagnóstico, es la posibilidad de evaluar todo el colon, la posibilidad de realizar toma de biopsia y/o polipectomía en la misma sesión, generalmente cuando otro medio diagnóstico necesita una confirmación o se tiene duda el siguiente paso es la colonoscopia. Este presenta desventajas como la necesidad de preparar completamente el colon, dieta 1 o 2 días previos al estudio y la necesidad de sedación, lo que limita al paciente a realizar sus actividades por al menos 24 hrs posterior al estudio. A pesar de estas desventajas se considera que la colonoscopia es el estándar de oro para el diagnóstico y screening del CCR. Se ha observado una disminución del CCR basado en el uso de la colonoscopia hasta en un 80%, la razón se le atribuye a la resección de todos los pólipos encontrados durante el estudio. El rango de pasar inadvertida un pólipo mayor a 1 cm es de aproximadamente 12% y de pasar inadvertido un CCR es de 5%, la significancia clínica de efectos adversos se sitúa en 2.9 por cada 1000 individuos asintomáticos según 12 estudios combinados, incluyendo perforación, sangrado, diverticulitis, eventos cardiovasculares, dolor abdominal severo y muerte. La sigmoidoscopia flexible presenta menos incidencia de efectos adversos cuando se compara con la colonoscopia aproximadamente 0.34 por cada 1000. (1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 85, 87)

La colonoscopia es el arma más efectiva para la detección temprana de CCR. The National Polyp Study of Polypectomy and Surveillance, claramente refiere que ha habido una reducción de los CCR como resultados de la polipectomía, realizada durante una colonoscopia, por lo que se sugiere que la colonoscopia puede ser costo-efectiva. (1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 33, 85, 87)

Según las Guías de la NCCN 2012 para el screening del CCR, refieren que la colonoscopia es el estándar de oro para el screening en la detección temprana del CCR, sin embargo no hay estudios randomizados que demuestren su sensibilidad ni la reducción de la mortalidad, por el uso de la colonoscopia, según este estudio se demostró una reducción desde el 70 has 90 % reducción de la incidencia de CCR. En estudios cohortes se ha demostrado una reducción en la mortalidad por CCR debido a la utilización de colonoscopia cercana al 50%. Un modelo matemático de expectativa de vida refiere que el screening por colonoscopia vs RSF es dos veces mayor, mientras que al comparar la colonoscopia vs SOH es tres veces mayor. (1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 33, 85, 87)

Existen factores de riesgo, que puedan provocar la no visualización de lesiones malignas o poliposas, como son la falta de preparación para el estudio, la realización de colonoscopia en un medio privado, pacientes ancianos, pacientes femeninas. El beneficio de la colonoscopia es desconocido, actualmente estudios demuestran que su beneficio puede ser menor del que se creía, como resultados de las complicaciones inherentes al procedimiento, la falta de visualización de lesiones con alguna frecuencia, pudiesen ser los factores que afecten, sin embargo la utilización de la cromo colonoscopia para lesiones sospechosas de malignidad puede ayudar a disminuir estas omisiones. (1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 33, 85, 87)

## CAPSULA ENDOSCOPICA

Es una capsula inalámbrica, que contiene una cámara y una fuente de luz, capaz de transmitir 2 imágenes por segundo durante 8 horas posterior a su ingesta, es un procedimiento ambulatorio que su utilidad primaria es en detectar afecciones de intestino delgado, sobre todo en los sangrados de origen oscuro cuando la PANENDOSCOPIA Y COLONOSCOPIA SON NEGATIVAS, no es capaz de realizar acciones terapéuticas ni toma de biopsias y últimamente se ha descrito su utilidad en el screening de cáncer de recto. La capsula usualmente pasa por el recto en 1 o 2 días y sus complicaciones son pocas, la retención de la misma ocurre en 2% de los pacientes. Se realizó un estudio piloto se evaluaron a 44 pacientes con colonoscopia y además se realizó la evaluación con la capsula endoscópica, encontrando que este último encontró lesiones en 7 de los pacientes que la colonoscopia no encontró lesiones, para una especificidad de 70% y sensibilidad de 77%. Sin embargo es necesario realizar estudios prospectivos o ensayos clínicos evaluando su utilidad en el screening de CCR. (1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 33, 85, 87)

## COLON POR ENEMA

Las guías de la NCCN 2012, refieren que la experiencia con el enema doble contraste ha decrecido en la actualidad, únicamente se debe recurrir a ella si existe una contraindicación de colonoscopia para el paciente. En un estudio publicado en Gastroenterology clinics of N.A por **Jack S. Mandel**, Screening for Colorectal Cáncer, publicado en 2008 refiere que para el colon por enema, no existen estudios controlados randomizados que permitan evaluar la eficacia del mismo en la detección del CCR. REX et al, reportan una sensibilidad de 85% vs 95% comparada con la colonoscopia. Winawer et al reportan una sensibilidad del 32% para pólipos menores 5 mm y de 53% para pólipos de 6-10mm y 48 % para pólipos mayores de 10mm, concluyendo que su uso debe limitarse cuando no está disponible la colonoscopia o existe una contraindicación para realizarla. (1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 33, 45, 85, 87)

## POLIPOS RECTALES

El CCR es particularmente accesible al screening, se cree que la enfermedad se desarrolla en la mayoría de los casos a partir de una lesión precursora no maligna llamada adenoma, de acuerdo con la secuencia Adenoma- Carcinoma, los adenomas pueden aparecer en cualquier sitio del colon o recto y posterior a una serie de mutaciones puede aparecer la neoplasia del epitelio, la mayoría de los adenomas son pólipos que pueden ser sésiles o pedunculado. Los adenomas crecen en tamaño y pueden desarrollar diversos grados de displasia que con el tiempo desarrolla malignidad. Aproximadamente 40-50% de la población presentan el desarrollo de un adenoma en el transcurso de su vida, sin embargo la mayoría de estos adenomas no desarrollan una neoplasia, únicamente 5-6% de la población realmente desarrolla la neoplasia. El tiempo de progresión entre la aparición de adenoma y el desarrollo de la neoplasia es de al menos 10 años, esta es la base sobre la que se debe implementar la modalidad de screening para CCR actualmente.

(1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 45, 85, 87)

Al detectar un lesión en su fase de adenoma, la remoción del adenoma puede prevenir la incidencia de CCR ya que el pronóstico del paciente dependerá de la etapa clínica en la que se encuentre la lesión por tal razón existen múltiples medios diagnósticos para realizar el screening en el CCR ya mencionados anteriormente.

(1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 45, 85, 87)

Los adenomas son neoplasias benignas del epitelio colónico con diferentes grados de malignidad, la secuencia adenoma carcinoma es bien conocida y es aceptada a nivel mundial como la causa del 95% de los CCR, la Organización Mundial de la Salud (OMS), clasifica a los adenomas en tubular (presentan menos del 20% de su arquitectura celular características vellosas), Tubulo-vellosos y Vellosos, de los cuales 87% son tubulares, 8 % tubulovellosos y 5% Vellosos, de este total solo un 5% presenta riesgo de malignidad.

(1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 45, 85, 87)

Por otro lado la posibilidad de aumentar su malignidad depende de su tamaño (>1cm), componente velloso, múltiples pólipos, edad del diagnóstico mayor de 60 años, se hace notar que más del 25% de estos pólipos se encuentran cerca de la flexura esplénica. La prevalencia de pólipos malignos en múltiples series revisadas es de 0.2%-11%. El termino carcinoma in situ, displasia de alto grado o neoplasia intraepitelial, es el estado en el que se denota que no existe invasión de la muscular de la mucosa, en general este estado tumoral no causa metástasis (pTis o estadio 0 de la clasificación TNM) es una neoplasia no invasiva según la clasificación de Vienna, estos términos se refieren a la invasión de la capa epitelial de las células neoplásicas, sin afectación de la lámina propia.

(1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 45, 85, 87)

La invasión de la lámina propia se define como una neoplasia intramucosa, que invade la lámina propia con potencial metastásico, es una lesión T1 de la clasificación TNM, en la clasificación de Vienna corresponderá con un tumor intramucoso o pólipo maligno. Las lesiones pueden ser poliposas (pedunculadas o sésiles) o no poliposas (planas o ulceradas). El termino alto grado de displasia implica el termino carcinoma in situ. (1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 45, 85, 87)

En las Guías de la NCCN v3.2012, definen un pólipo maligno aquel que invade la muscular de la mucosa hasta la submucosa, en estas guías se aconseja siempre marcar el sitio de la resección del pólipo si fuera posible en el mismo momento del procedimiento o dos semanas después, en los pacientes con adenomas tubular, tubulo-velloso o velloso, que el reporte histopatológico muestre cáncer no ameritan más tratamiento si el margen de resección de la lesión en un pólipo sésil o pedunculado es mayor a 2mm. No existe un consenso general sobre la distancia adecuada del margen de resección (1,2 ó 3mm), lo que si se ha observado es que márgenes menores de 1mm representan un porcentaje de recidiva entre el 22 y 33%, en cambio los porcentajes de recurrencia con márgenes mayores de 1mm son de 0-2%. (1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 45, 85, 87)

Una vez decidida y realizada la resección del pólipo debe enviarse a valoración de la pieza quirúrgica con un patólogo quien determinara los márgenes de resección y el grado histológico. Se reconocen 4 grados de diferenciación, Grado 1 Bien diferenciado con 95% de componente glandular, Grado 2 Moderadamente Diferenciado, contiene 50%-95% de diferenciación glandular, Grado 3 Pobremente diferenciado, contienen entre 5-50% de diferenciación glandular (Células anillo de sello, Mucinoso), Grado 4 Indiferenciados contienen menos del 5% de diferenciación glandular, aquí se pueden clasificar los adenocarcinoma medulares con inestabilidad satelital. (1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 45, 85, 87)

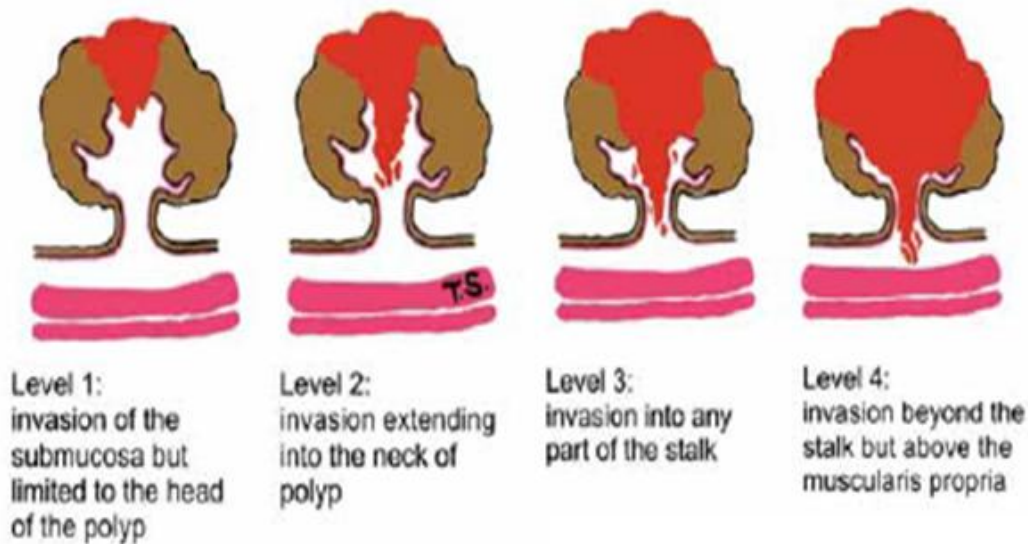
El tratamiento ulterior radica en la adecuada valoración de la pieza quirúrgica, con márgenes y grado de diferenciación lo que incide en el pronóstico, se ha valorado que los pacientes con grado 3 de diferenciación se observan en un 5.7% -9.2%, en el cual el riesgo de enfermedad residual o recidiva es de 36-38%. Los grados de diferenciación más favorables son los 1 y 2 sin presencia de invasión angiolinfática y que presenten márgenes negativos. (1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 45, 85, 87)

Sin embargo la recomendación del panel de expertos de las NCCN v3.2012, es que se realice cirugía a todo paciente con pólipo sésil aunque presente márgenes de resección libres, y un grado histológico favorable en vista que se han reportado que los pacientes con pólipos sésiles, presentan hasta 10% de riesgo de metástasis ganglionares. En las Guías Europeas se hace mención que el riesgo de metástasis ganglionares en los pólipos sésiles clasificados como sm1 es de 1-3%, 8% en sm2 y 23% en sm3. (1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 45, 85, 87)

Existen criterios para definir el riesgo de recidiva tumoral en un pólipo, así se puede clasificar en favorables o no favorables. Se considera pólipo histológicamente favorable cuando es grado 1-2, margen igual o mayor a 2mm, sin invasión angiolinfática. Se considera no favorable a los tipos histológicos 3-4, margen menor de 2mm (no hay consenso del margen), hay evidencia de células cancerosas en el margen de resección, o hay presencia de invasión angiolinfática, en ausencia de estos hallazgos la polipectomía se considera curativa, ya que en general se considera que 12-16% de todos los pólipos presentan invasión linfática, presentando un riesgo de enfermedad residual o recidiva de un 17-39%. Por todo lo anterior es necesario realizar una adecuada interpretación de la pieza quirúrgica ya que condiciona el tratamiento posterior, el seguimiento y la sobrevida del paciente. (1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 45, 85, 87)

## Clasificación de Haggitt

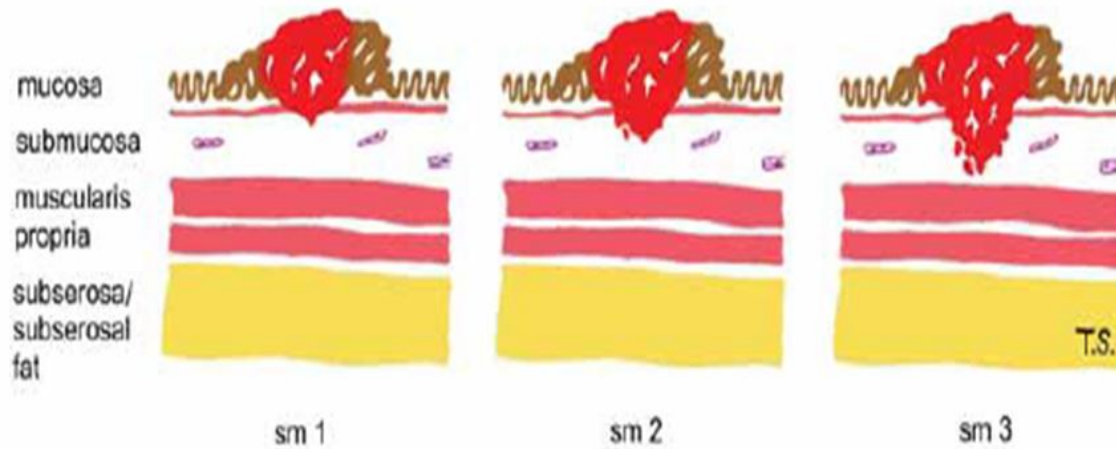
**Figure 7.2: Haggitt levels of invasion in polypoid carcinomas**



Los niveles de invasión de Haggitt se utilizan para determinar el nivel de infiltración de un carcinoma en un adenoma. Se basan en la morfología macroscópica del adenoma (pediculado, sésil, plano o deprimido) y en el nivel de invasión profunda del carcinoma. El nivel 1 describe un adenocarcinoma limitado a la cabeza del pólipo, el nivel 2 incluye el cuello, el nivel 3 incluye la base del pólipo y el nivel 4 es por definición un adenocarcinoma que invade submucosa, en este sistema los pólipos sésiles corresponden al nivel 4. (1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 45, 85, 87)

## Niveles de Kikuchi modificado por Nascimbeni et al 2002

Figure 7.1: Kikuchi levels of submucosal infiltration modified from Nascimbeni et al. (2002)



En los tumores pT1 la frecuencia de metástasis linfáticas pueden involucrar los tercios superficiales, medios e inferiores de la sub mucosa, para evaluarlos se creó el sistema de clasificación de Kikuchi el cual evalúa las lesiones no poliposas, según el nivel de infiltración de la submucosa, para los niveles de invasión ya descritos se prevé una frecuencia de metástasis ganglionares de 2%,8% y 23% respectivamente. ( 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 45, 85, 87)



# DIAGNOSTICO CÁNCER COLON Y RECTO

El diagnóstico se debe basar en los resultados de la examinación patológica, que se debe obtener de todo tumor rectal, antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento. En el diagnóstico debe consignarse los detalles de la historia clínica familiar.(1, 21, 30, 31, 33)

La determinación clínica de la extensión de la lesión incluye el examen físico, dentro de lo cual se menciona el Tacto Rectal, el que debe ser realizado por una persona entrenada, este nos dará información acerca de la distancia del tumor y el margen anal, localización, tamaño y si se encuentra fijo nos permitirá evaluar la profundidad de penetración en la pared rectal, pero no obviamente el estado ganglionar. El tacto rectal permite la identificación de un tumor rectal entre un 40-80% de los casos. Se debe intentar la realización de una rectosigmoidoscopia rígida en el momento del diagnóstico, aunque la presencia de dolor anal secundario a la presencia de fisura anal, absceso o por invasión tumoral puede limitar su uso.(1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 45, 85, 87)

Todo paciente con un tumor rectal se le debe realizar una colonoscopia completa para descartar la presencia de tumor Metacrónico o pólipos. Los laboratorios que se deben incluir dentro de la evaluación del paciente con un tumor rectal incluyen, los que evalúan funciones vitales, así como la determinación del ACE. TAC de abdomen, tórax son parte del estándar en la evaluación preoperatoria del paciente con tumor rectal, nos permite evaluar metástasis.(1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 45, 85, 87)

El ultrasonido endoanal, es el medio diagnóstico más útil en la estadificación de Ca recto pequeños, varios estudios han demostrado que presenta una especificidad para determinar el estadiaje tumoral de 73-93% y para estadificar ganglios 61-88%, sin embargo es menos confiable para la determinación del margen circunferencial y es difícil realizar en Ca recto tercio superior y prácticamente imposible en los pacientes con estenosis rectal secundaria a crecimiento tumoral.(1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 45, 85, 87)

Se pueden utilizar múltiples modalidades de imagen para establecer las características de una neoplasia en el recto, así el Us Endoanal se puede utilizar para estadiar tumores superficiales, ya que permite la visualización de las capas del recto con mucha precisión espacial, sin embargo es operador dependiente, se producen con frecuencia artefactos y existe limitancia de penetración (menor 14cm), por lo que los tumores del tercio superior y avanzados no pueden ser evaluados. (1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 45, 85, 87)

La Tomografía Computada tiene su mayor utilidad en el escaneo rápido de todo el abdomen y en la búsqueda de metástasis a distancia, su capacidad para detectar tumores en recto es menor que otros medios diagnóstico debido a su pobre resolución espacio/contraste. ( 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 45, 85, 87)

La Tomografía de Emisión de Positrones es útil en el seguimiento posoperatorio de los Pacientes con cáncer rectal, debido a que permite la identificación de cáncer recurrente en etapas tempranas, pero su débil resolución espacial no la hace óptima para la evaluación preoperatoria del cáncer rectal. (1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 45, 85, 87)

La Resonancia Magnética es el mejor método para evaluar el cáncer rectal en términos de extensión local y recurrencia.(1, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 45, 85, 87)

# MEDIOS DIAGNOSTICOS

## TOMOGRAFIA COMPUTADA

Las imágenes juegan un papel importante en la evaluación preoperatoria del Ca de Recto, las Guías de The American Colorectal Cancer Society recomienda realizar una Colonoscopia virtual cada 5 años, en individuos asintomáticos, con factores de riesgo alto para CCR. The American College of Radiology Imaging Network en su estudio National CT Colonography Trial, en el que se incluyeron 2500 pacientes de 15 instituciones de los Estados Unidos (E.U), demostró resultados comparables entre la Colonoscopia Virtual y la colonoscopia estándar, de hecho se hace mención en el estudio de Pickhardt et donde reportaron una sensibilidad de 89% para adenomas mayores de 5mm, la sensibilidad de la Colonoscopia Virtual fue superior al 96%. (36, 37)

La Tomografía Computada (TC) se realiza típicamente en los siguientes casos: 1. Sospecha de metástasis hematológica, o invasión linfática a distancia (para aórticos), 2 Sospecha de invasión a órganos adyacentes o formación de abscesos, 3. Síntomas inexplicables o atípicos, 4. Resultados Histológicos inusuales, el mayor éxito de la Tomografía computada es para determinar si existe invasión directa del tumor a órganos adyacentes, aumento de tamaño de los ganglios linfáticos o evidencia de metástasis a distancia. El uso clínico de la TC para la estadificación tumoral es limitado con reportes alrededor de un 70% de sensibilidad, lo que es atribuible a la atenuación de los tejidos entre el tumor y las vísceras normales. (36, 37)

En un estudio realizado por O'Neill et al, la TC sobreestimo la distancia ente el tumor y el margen anal, comparado con la Resonancia Magnética, además sobreestimo el tamaño tumoral, también nos brinda poca información acerca de la invasión o no de los elevadores del ano en las lesiones del tercio inferior del recto, con una sensibilidad y especificidad del 60-67% respectivamente, para la detección de afectación transmural del tumor. (36, 37)

## **ULTRASONIDO ENDOANAL EN EL DIAGNOSTICO DE CANCER RECTAL**

El ultrasonido endoanal es actualmente la modalidad diagnóstica más ampliamente usada para el diagnóstico y pre-estadificación del cáncer de recto, con una sensibilidad y especificidad de 80-95% en la estadificación tumoral y 70-75% para la estadificación de nódulos linfáticos. Que es ligeramente más alta que lo observado cuando se compara con la Resonancia Magnética (75-85% y 60-70%). El ultrasonido endoanal, permite medir el tamaño del tumor, circunferencia, la distancia del tumor a otras estructuras como el margen anal, línea anorrectal, es capaz de examinar el esfínter anal para descartar defectos anatómicos o invasión tumoral, así como la relación del tumor con la reflexión peritoneal pélvica, lo que ayuda a planificar el tratamiento a seguir, ya sea quirúrgica de inicio o quimio radioterapia Neoadyuvante. (21, 30, 31, 38, 39, 85, 87)

Un meta-análisis de 11 estudios demostró variabilidad en la sensibilidad para la estadificación tumoral, de acuerdo al tamaño de la neoplasia, así se encontró que para T1,T2,T3 y T4, la sensibilidad se situó entre 84%,76%, 96% y 76% , respectivamente. Para la evaluación correcta de la neoplasia es necesario realizar el rastreo con una frecuencia entre 5 y 15 MHZ, dependiendo que parte del recto se desea examinar, así las frecuencias más altas proveen mejor información de la pared del recto y del esfínter, sin embargo la evaluación de los ganglios y el tejido perirrectal se evalúan mejor con bajas frecuencias. (21, 30, 31, 38, 39, 85, 87)

Durante la realización del ultrasonido endoanal la aparición del tumor se observara de manera hipocogénica y se clasificara de acuerdo al estadiaje TNM con el prefijo “u”, en la identificación de metástasis ganglionares se debe valorar su tamaño normalmente miden más de 3mm de diámetro, hipocogénicos, no homogéneos, con bordes definidos y más circulares, esto sirve para diferenciarlos de los ganglios inflamatorios, que tienden a ser ovalados y de bordes irregulares, sin embargo estas características están aún en discusión ya que algunos autores consideran muy sugestivos estos datos de diferenciación, ya que se ha demostrado que hasta un 72% de los nódulos con características hipocogénicas resultaron con evidencia de metástasis. (21, 30, 31, 38, 39, 85, 87)

## RESONANCIA MAGNETICA

La Resonancia Magnética es hasta ahora el mejor medio diagnóstico para definir la profundidad de la infiltración del tumor, la invasión de tejidos circundantes, el margen de resección circunferencial, la presencia de nódulos linfáticos, invasión vascular así como la extensión transmural del tumor dadas en mm. Por lo que esta información es determinante para elegir la estrategia de manejo, el tipo de resección, si el tumor es resecable o no, si amerita el paciente Quimioterapia-Radioterapia Neoadyuvante, toda esta información obtenida a través de este medio diagnóstico impacta en la sobrevida del paciente, disminuye la morbilidad y permite la resección completa de la lesión. (21, 30, 31, 34, 35, 40, 41, 85, 87)

La RM permite la visualización de lesiones 1-2 mm de diámetro, ya que se realiza bajo un campo de visión pequeño, menor de 200mm, los cortes deben ser de 3mm o menos y al menos una resolución de 2D aproximadamente 256\*256 pixeles. Las imágenes del tumor son críticas por que tienden a reducir la estimación de la profundidad de invasión del tumor, las imágenes en corte coronal son importantes porque permite evaluar la relación del tumor en tercio inferior con el esfínter anal interno y externo, así como el complejo de músculos elevadores, los cortes sagitales T2, son también necesarios para determinar la relación del tumor con la reflexión peritoneal. (21, 30, 31, 34, 35, 40, 41, 85, 87)

Suzuki et al mencionan que el seguir un protocolo de imagen como el mencionado anteriormente permite mejorar la sensibilidad y especificidad para la detección de afectación de órganos vecinos a un 80% y 95% respectivamente, la calidad de las imágenes, según este estudio, se pueden mejorar si se administra un poco de aire en el recto, espasmolíticos intravenosos, sin embargo el estudio de Magnetic Resonance Imaging of Rectal Cancer, publicado en 2008 por Mai-Lan Ho et al en las clínicas quirúrgicas de colon y recto no aconseja este uso debido a que provoca pérdida de la relación en cuanto a la invasión tumoral con las capas del recto se refiere debido a la distensión del mismo. (21, 30, 31, 34, 35, 40, 41, 85, 87)

La Resonancia magnética presenta una precisión para establecer el estadio tumoral del 67-86%, esto se debe a la pobre diferenciación entre los tumores T1/T2 y los llamados borderline T3, en los que no es posible distinguir la invasión mesorrectal verdadera de una reacción desmoplástica (reacción fibrosa en los bordes circundantes del tumor que puede o no contener células tumorales), sin embargo esta aseveración no es de mucha importancia, a como lo es la relación del tumor con la fascia mesorrectal y su margen circunferencial. (21, 30, 31, 34, 35, 40, 41, 85, 87)

El margen de Resección Circunferencial (MRC) se define como la distancia mínima que existe entre el tumor y la fascia mesorrectal, lo que determina el plano de resección necesario para obtener bordes libres de tumor. Se considera que el mesorrecto está afectado cuando en el margen circunferencial se aprecia invasión de 1mm del tumor o este ha invadido visiblemente el mesorrecto. Se considera que el Margen de Resección Circunferencial esta libre cuando las células neoplásicas se sitúan hasta 6 mm por fuera del margen circunferencial de resección. El MRC es mucho mas adecuado para predecir la recurrencia local, lo que es excelentemente descrito por la RM, la infiltración extramural de las venas y la afectación del repliegue peritoneal son también factores pronósticos que se evalúan en la RM. (21, 30, 31, 34, 35, 40, 41, 85, 87)

La RM también brinda criterios para la identificación de Nódulos Linfáticos afectados por metástasis como lo son bordes irregulares (espiculados o indistintos) y una imagen heterogénea, sin embargo no existe una imagen que nos permita distinguir con exactitud un nódulo linfático metastásico de uno reactivo. La RM tiene una precisión de afectación ganglionar de 57-85%. La recurrencia tumoral después de la cirugía con fines curativos varía de 3-32%, cuando se realiza Resección Mesorrectal Total se presenta en un 10%, pero cuando el margen lateral está afectado los rangos de recurrencia son de 83% según Quirke et al. (21, 30, 31, 34, 35, 40, 41, 85, 87)

Bissett et al, encontraron una precisión entre lo descrito preoperatoriamente con la RM y los hallazgos patológicos de la pieza quirúrgica de un 95%. En el análisis de regresión que se realizó para determinar los márgenes histológicos de 1-10mm, demostraron que un margen de resección libre de tumor de 2mm se predijo con exactitud en un 97%, cuando en las imágenes de RM la distancia entre el tumor y la fascia Mesorrectal era de 6mm. (21, 30, 31, 34, 35, 40, 41, 85, 87)

En la cirugía de cáncer de recto actualmente se realiza de manera rutinaria la Resección Mesorrectal Total, en esta cirugía el plano de disección es formado por la fascia mesorrectal, que envuelve la grasa perirrectal, la fascia forma el margen de resección circunferencial y el tumor que se encuentre menos de 1mm de este margen presenta altas tasas de recurrencia, por tal razón actualmente se prefiere planear preoperatoriamente de manera adecuada a los pacientes con CCR, los métodos tradicionales confieren a como ya se ha visto poca información de la relación del tumor con el margen circunferencial. (21, 30, 31, 34, 35, 40, 41, 85, 87)

Por lo tanto se realizó un estudio prospectivo acerca de la exactitud diagnóstica de la RM en predecir el margen libre circunferencial, se estudiaron 408 pacientes de los cuales fueron elegibles para cirugía 349 en los que la RM predijo margen circunferencial libre de tumor mayor de 1mm, 327 presentaron márgenes libres (94-95% IC 96%), el rango de exactitud para predecir márgenes libres de los 408 pacientes fue de 88%. Se demostró además que la Resonancia Magnética brinda mayor información acerca de los márgenes libres, ya que mientras que el examen de tacto rectal valoraba un tumor fijo, adherido a las estructuras al realizar RM se encontró solo que un 15% de los pacientes presentaban márgenes comprometidos, de hecho la eficacia de predecir los márgenes con tacto rectal únicamente fue de 70%, mientras que con RM fue de 92% con una  $P < 0.001$ . se encontró una especificidad de 89-95% para predecir márgenes libres una vez valorado las piezas quirúrgicas. (21, 30, 31, 34, 35, 40, 41, 85, 87)

Por los datos encontrados en este estudio se concluyó que la RM es el mejor método de imagen para predecir los márgenes circunferenciales, lo que hace necesario estadificar de manera adecuada a los pacientes, para brindar un tratamiento oportuno y acorde a su estadio clínico, sin embargo la RM tiene unas limitaciones debido a que los ganglios linfáticos pueden contener células tumorales cuando se localizan menos de un 1mm del margen de resección, además el estudio no puede prever la ruptura de la pieza en el transquirúrgico lo cual ocurre en <3% de los pacientes. En conclusión la RM es el mejor método diagnóstico para estadificar a los pacientes con cáncer de recto y determinar los márgenes de resección circunferencial, lo que evita cirugías innecesarias a pacientes, permite escoger el mejor tratamiento pre quirúrgico y clasificar a los pacientes que ameritan terapia dirigida. (21, 30, 31, 34, 35, 40, 41, 85, 87)

## COLONOSCOPIA VIRTUAL

Es un procedimiento no invasivo de imágenes tridimensional, que se crean por la combinación de múltiples cortes tomográficos. El riesgo de efectos adversos por su uso se coloca en un 16% , los pacientes en los que los hallazgos sugieren lesiones mayores a 10mm deben enviarse a realizar colonoscopia, aún faltan estudios para popularizar su uso como arma para la detección oportuna de CCR, sin embargo es una opción en los pacientes con marca paso que no se les puede realizar una Resonancia Magnética, o presentan claustrofobia, en los pacientes con falla renal aguda o crónica en quienes la utilización de medios iodados esta contraindicados o en aquellos pacientes que han presentados reacciones adversas severas ( anafilaxias).(21, 30, 31, 46, 85, 87)

Este procedimiento necesita actualmente de preparación intestinal, la insuflación previa de aire en el colon, el tiempo de estudio es entre 25 y 30 segundo. Con los nuevos programas y estaciones de trabajo, su utilidad se basa en la eficacia de mostrar todo el colon, inclusive en los casos de colonoscopia convencional incompleta, localización precisa de lesiones neoplásicas y la visualización del colon en todos sus segmentos aun en la presencia de estenosis proximales. (21, 30, 31, 46, 85, 87)

En un estudio publicado por The American Cancer society 2009, refiere que la colonoscopia virtual reporto una sensibilidad de 93.8 para pólipos de 10mm diámetro, 93.9 para pólipos de al menos 8mm diámetro y 88.7% para lesiones de 6mm o menos, la especificidad fue de 96%, 92.2% y 79.6%, para los tres grupos de pólipos respectivamente, en este estudio se hace referencia a una publicación realizada por Cotton et al quienes refieren que la colonoscopia virtual aún no está lista para utilizarse ampliamente, ya que reportan una sensibilidad de 39-55% y especificidad 90-96% para lesiones entre 6-10mm diámetro. En las guías de la NCCN screening 2012, mencionan un estudio realizado por National CT Colonography Trial, organizado por The American College of Radiology reportan que de 2531 pacientes 109 se les detecto Carcinoma o pólipo con diferentes grados de displasia, demostrando que la colonoscopia virtual detecto lesiones en el 90% de los pacientes, para lesiones de 10mm. (21, 30, 31, 46, 85, 87)

Se debe tomar en cuenta también la dosis de radiación a la que se expondrá el paciente, ya que la dosis reportada es de 10msv. El riesgo preciso para desarrollar cáncer durante la vida no se ha estimado pero se considera que alrededor de 1 de cada 1000 personas desarrollaran cáncer posterior a la exposición de esta dosis de radiación.(21, 30, 31, 46, 85, 87)

El riesgo de complicaciones posterior a este estudio es relativamente bajo, esto basado en un reporte realizado en Inglaterra donde se incluyeron 17,067, colonoscopia virtuales, encontrando que los efectos adversos se presentaron en 0.08% de los pacientes sin ninguna muerte, por lo que se promueve su uso para screening, sin embargo es más costoso que una colonoscopia convencional, lo que constituye una limitación importante. Se debe corregir la heterogeneidad de la sensibilidad, antes de indicar su uso con amplitud, para la detección oportuna del CCR, así como su costo. El screening con la colonoscopia representa aproximadamente un gasto de 10 billones de dólares, existen actualmente 70 millones de personas mayores de 50 años en los Estados unidos, lo que excede la capacidad de los médicos para realizarla, por lo que se necesita un medio diagnóstico de screening barato, accesible, no invasivo, para el diagnóstico oportuno de CCR. (21, 30, 31, 46, 85, 87)

## TOMOGRAFIA EMISION DE POSITRONES

La Tomografía Emisión de Positrones (PET) puede ser útil para la estadificación preoperatoria de los CCR, el valor de la PET radica en el hecho que puede detectar sitios de metástasis a distancia basado en la actividad tumoral, sin embargo está limitado su uso en la estadificación del tumor primario debido a la pobre resolución y la inhabilidad de distinguir las capas del recto, para esto el US endoanal y la Resonancia Magnética proveen mucho mejor resolución anatómica y tienen un gran valor en la estadificación del tumor primario. La habilidad del PET scan en la detección de nódulos linfáticos a distancia radica en la actividad metabólica de este y la utilización de las células tumorales de Fluorodeoxiglucosa (FDG), por los colonocitos y las células neoplásicas, existiendo diferencia en la utilización de este compuesto en las diferentes porciones del Colon, lo que permite su estandarización en los valores de referencia, sin embargo es imposible determinar la presencia de nódulos perilesional debido al incremento de la actividad tumoral. La sensibilidad para este estudio de determinar la metástasis ganglionar fue de 29%. (21, 30, 31, 42, 43, 44, 46, 85, 87)

La PET-FDG mostro una certeza diagnóstica para lesiones metastásica de hígado con una sensibilidad de 99% -100% y una especificidad del 98%. En un estudio se demostró que la FDG-PET en pacientes con Ca recto inferior los planes pre quirúrgicos se cambiaron en 18% de los casos, al realizar este estudio debido a que se demostró la presencia de actividad metastásica en ganglios inguinales no sospechadas previamente. (21, 30, 31, 42, 43, 44, 46, 85, 87)

Hay evidencia que muestra que la FDG-PET es superior a la Tomografía para la búsqueda de recurrencia local y regional con una sensibilidad del 84%-100% Y especificidad del 74%-96%. Los niveles de ACE de 10ng o mayores son una indicación de PET, la elevación del ACE está asociada a una recurrencia de 80% sensibilidad y 70-80% de especificidad. La sensibilidad del PET-FDG para detección de recurrencias con elevación del ACE sin evidencia de recurrencia tumoral por otros medios es de 79-100% y especificidad 50-83%. (21, 30, 31, 42, 43, 44, 46, 85, 87)

En los pacientes con historia familiar de CCR la PET es comúnmente utilizada para determinar la presencia de recurrencia o se sospecha por un incremento del Antígeno CarcinoEmbrionario (CEA), pero que los estudios de gabinete no muestran lesiones, Flanagan et al reportaron que con el uso de la FDG-PET se encontró enfermedad en 15 de 22 pacientes con elevación del ACE y en los que los estudios previos no habían mostrado lesiones. (21, 30, 31, 42, 43, 44, 46, 85, 87)

La actividad metabólica de las células tumorales pueden ser detectadas antes que ocurran cambios morfológicos o se puedan observar en las imágenes de otros medios diagnósticos, de hecho la FDG-PET vs TC cuando se compararon e un meta-análisis donde se incluyeron 577 pacientes mostro una sensibilidad del 97% y especificidad 76% para la detección de recurrencia a favor del FDG-PET. Una desventaja de la PET es que se el equipo cuesta 2 a 3 veces más que el tomógrafo convencional, el tiempo promedio del estudio es de 20-40 minutos, se realiza scan cada 5-10 minutos, además se debe agregar el costo del FDG que es sustancialmente más caro que el medio contraste yodado utilizado en la Tomografía computada. (21, 30, 31, 42, 43, 44, 46, 85, 87)

PET es aun considerada una modalidad emergente, cuya utilidad es apreciada en la vigilancia de la recurrencia local, loco regional y a distancia, este medio diagnóstico puede encontrar futuras aplicaciones particularmente con el advenimiento de nuevos radiomarcadores. (21, 30, 31, 42, 43, 44, 46, 85, 87)



## **COLON POR ENEMA DE BARIO DOBLE CONTRASTE**

El enema de Bario con doble contrastes, es una investigación radiológica del colon que se realiza con la introducción de sulfato de Bario y aire en el colon a través del recto, lo que provee una visión panorámica de todo el colon y tiene la habilidad de localizar y determinar con precisión la extensión de la lesión en el colon. Es un método seguro, accesible, bajo costo, conveniente para el paciente y según este estudio es costo-efectivo.<sup>(21, 45, 31)</sup>

Este reporta refiere que se encontraron de un total de 362 pacientes, el 62% fue normal, 23.9% se encontró enfermedad diverticular y solo el 7.3% se diagnóstico neoplasia de colon o recto. De un total de 102 pacientes que se indicó el estudio por sangrado transanal, se encontró que 43.1% su estudio fue normal, en 41.2% se encontró Enfermedad Diverticular y únicamente un 9.8% se encontró neoplasia y únicamente se logró encontrar 1.34% de pólipos. <sup>(21, 45, 31)</sup>

La sensibilidad del enema de bario para detectar pólipos, es de acuerdo al tamaño, por lo tanto esta herramienta diagnostica no es útil para el screening de CCR.<sup>(21, 45, 31)</sup>

## **RECTOSIGMOIDOSCOPIA RIGIDA EN ESTADIFICACION CA RECTO**

En un estudio publicado por The American Journal of Surgery en Agosto 2008, se planteó la necesidad de valorar la utilidad de la Rectosigmoidoscopia Rígida (RSR) en la actualidad, se estudiaron retrospectivamente todos los pacientes diagnosticados con Ca de Recto y Recto Sigmoide del 2001-2006, con un total de 53 pacientes incluidos. (21, 30, 31, 47, 85, 87)

Se encontró una diferencia significativa entre la medición de la colonoscopia en los diferentes segmentos del recto y localización del tumor según sea recto inferior, medio o superior y a nivel de la unión rectosigmoidea, así la variación por cada una de estas sub zonas fue de 0.8 cm cuando se comparó la medición por colonoscopia vs medición por RSR, a nivel del recto inferior, esta diferencia aumento a 1.8 cm al medir recto medio y la diferencia para el recto superior aumento hasta 3.1cm, sin embargo la diferencia más significativa fue la encontrada entre la medición por colonoscopia y RSR de la unión Recto sigmoidea en la que se demostró un diferencia de 5 cm. Mientras más proximal este una neoplasia mayor será la discrepancia entre la colonoscopia y la RSR. (21, 30, 31, 47, 85, 87)

Por lo antes expuesto en este estudio se encontró que la realización de la RSR en los pacientes con Ca Recto y Unión Recto-sigmoidea modifica hasta en un 25% el tratamiento de los pacientes. Por lo tanto se concluye que la colonoscopia es el Gold estándar para el diagnóstico de Neoplasias CCR, sin embargo resulta ineficiente en la localización de la lesión lo que influye en el tratamiento del paciente, ya que una lesión que necesite neoadyuvancia y posteriormente cirugía puede erróneamente manejada. (21, 30, 31, 47, 85, 87)

La RSR es segura, eficaz, bajo costo, con mínimas complicaciones y debe ser realizada en todo paciente con Ca de recto. (21, 30, 31, 47, 85, 87)

## TRATAMIENTO QUIRURGICO

Determinar el manejo adecuado del cáncer rectal en un individuo es un proceso complejo, al que se debe sumar la decisión de realizar una cirugía con fines curativos o paliativos, estas consideraciones deben incluir además la posibilidad de mantener los resultados funcionales adecuados, incluyendo la posibilidad de mantener un tránsito intestinal íntegro, la continencia, así como la preservación de las funciones genitourinarias.(1, 21, 30, 31, 32, 85, 87)

Actualmente la cuidadosa elección de las opciones terapéuticas individuales y la adopción del tratamiento multimodal son las más adecuadas para el tratamiento de los pacientes, ya que a diferencia del Ca Colon en el Ca de Recto la incidencia de recurrencia en la pelvis es mayor y su recurrencia local o regional es de un pobre pronóstico.(1, 21, 30, 31, 32, 85, 87)

El progreso en el tratamiento de los tumores de recto a la par de mejores técnicas de asepsia y antisepsia, antibióticos más poderosos y mejoría en lo relacionado a la anestesia y cuidados posoperatorios ha logrado disminuir notoriamente la morbimortalidad del tratamiento, por otro lado la adopción de nuevos procedimientos quirúrgicos que van de la mano con los avances tecnológicos como lo es el uso de engrapadoras mecánicas y el uso de la cirugía laparoscópica, hacen que en la actualidad la cirugía del cáncer de recto sea una de las más exitosas en el tratamiento de neoplasias gastrointestinales. (1, 21, 30, 31, 32, 85, 87)

El tratamiento primario de los pacientes de cáncer de recto es la resección quirúrgica del tumor. La escisión local de los tumores en estadio clínico T1 es una técnica quirúrgica aceptable para determinados pacientes minuciosamente seleccionados en forma apropiada. Una escisión mesorrectal es el tratamiento preferido para todos los tumores, excepto los T1. Pacientes de tumores T2 pueden ser aptos para una escisión local. Se notificaron tasas de fracaso local en el rango de 4 a 8% después de la resección de recto con una escisión mesorrectal apropiada (Resección mesorrectal total (RMT). Existe una variedad de procedimientos quirúrgicos para el abordaje de las neoplasias de recto, dependiendo de la localización y extensión de la enfermedad, la etapa clínica y la necesidad de realizar terapia neoadyuvante o adyuvante.(1, 21, 30, 31, 32, 85, 87)

Estos métodos incluyen: Polipectomía, escisión transanal, Micro Cirugía Transanal endoscópica (TEM, por sus siglas en inglés Transanal endoscopic microsurgery), así como procedimientos mayores que envuelven desde procedimientos abdominales, como la Resección Anterior Baja (RAB), o Resección Anterior Ultra baja (RAUB) y la resección Abdomino perineal (RAP). (1, 21, 30, 31, 32, 85, 87)

Los carcinomas situados en el tercio superior del recto, se realizara una RAB, mas anastomosis colorrectal manual o mecánica, los tumores localizados en tercio medio se beneficiaran de la RAB siempre y cuando se logre un margen distal de 2cm y en aquellos pacientes con tumor del tercio inferior del recto en los que no se puede asegurar este margen o aun los del tercio medio que no cumplan con este criterio serán sometidos a Resección Abdomino Perineal, existe además la opción de realizar RAUB o Resección transesfintérica, en estos pacientes, sin embargo se recomienda la realización de ileostomía de protección por su alto índice de dehiscencia anastomosis, por isquemia.(1, 21, 30, 31, 32, 85, 87)

## DEFINICION DE INVASION

En el epitelio columnar es difícil definir el inicio del carcinoma invasor de una lesión con alto grado de displasia, los criterios como la identificación de una simple célula tumoral es más frecuente en los carcinomas avanzados, pero no en los carcinomas de etapas tempranas, Sin embargo la estructura de la membrana basal son frecuentemente identificable en los carcinomas bien diferenciados de etapas tempranas, por lo que la definición de invasión a través de la membrana basal no es correcto de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud el termino carcinoma del colon se refiere a la invasión de la neoplasia en la submucosa, razón por lo que existe reporte de neoplasia con alto grado de displasia tanto en colon como en recto.<sup>(30)</sup>

Sin embargo cabe destacar que la definición de invasión se encuentra en discusión aun por el grupo de expertos de la Unión Europea para tratar de llegar a un consenso sobre esta definición, ya que el manejo clínico de una lesión que invade la lámina propia, no cambia de aquella en la que se observa un alto grado de displasia confinada a las glándulas.<sup>(30)</sup>

Las guías de la Unión Europea para el manejo del Cancer Colorrectal 2010, refieren por lo tanto que la utilización del término In situ utilizado por las Guías de la NCCN de Norte América, es inadecuado por ser un término muy vago que no se aplica al epitelio columnar.<sup>(30)</sup>

La Invasión Peri neural, ha sido recientemente descrita como un factor independiente de alto riesgo para la progresión y recidiva tumoral, esta se asocia con un alto grado de estadificación del tumor, su grado de diferenciación y metástasis, además este factor se considera un predictor de seguimiento para determinar si el paciente se encuentra libre de enfermedad y su sobrevida. Se ha descrito que aquellas piezas operatorias con invasión peri neural son más probables que progresen después del régimen de quimioterapia según el esquema de la Clínica Mayo.<sup>(30)</sup>

## **MANEJO DE LAS LESIONES pT1 N0 M0 y pT2 N0 M0 (ECI)**

La neoplasia clasificada como pT1, se define como aquella limitada a la submucosa, estas se pueden referir comúnmente como pólipos neoplásicas, debido a que estas lesiones son detectadas y removidas con frecuencia durante la colonoscopia. (21, 30, 31, 85, 87)

El manejo primario de una lesión pT1 es por definición igual al manejo realizado a los adenomas, debido a que el diagnóstico de esta lesión se realiza por patología, posterior a su remoción por endoscopia se debe sospechar malignidad en aquellos pólipos que son mayores de 20mm, que estén indurados o fijos y que se visualicen ulcerados. (21, 30, 31, 85, 87)

Las lesiones pT1 se pueden categorizar en bajo y alto riesgo, de acuerdo a la asociación de invasión linfática, se caracteriza las de bajo riesgo por presentar un reporte histopatológico según el grado de diferenciación sea está bien o moderadamente diferenciados, sin invasión linfovascular, cuyo porcentaje de metástasis linfáticas es de < 5%. Las lesiones pT1 de alto riesgo son aquellas con reporte histopatológico pobremente diferenciado o en los que se demuestra invasión linfovascular, la cual presenta un porcentaje de metástasis a nódulos linfáticos > 35%. (21, 30, 31, 85, 87)

Los pacientes con reporte histopatológico de una lesión pT1, en los que se demuestra los criterios de bajo riesgo, no necesitan mayores tratamiento, el seguimiento es similar al que se realiza con los adenomas de alto riesgo es adecuado. (21, 30, 31, 85, 87)

Los pacientes con reporte histopatológico de una lesión pT1 de alto riesgo, pero con bordes de resección libres es decir una R0, se debe discutir con el grupo multidisciplinario para decidir si amerita cirugía, sin embargo en aquellos en los que se sospecha resección incompleta de la lesión o en el que no se garantiza la invasión de la submucosa y la neoplasia se observa a 1 mm del margen de resección, con un pobre grado de diferenciación, así como la presencia de invasión linfovascular se debe realizar cirugía la cual se puede completar por vía endoscópica, según el caso. (21, 30, 31, 85, 87)

En el seguimiento de las lesiones pT1 de alto riesgo que no ameritaron completar cirugía, por cualquier causa se debe realizar un seguimiento más exhaustivos por lo que se recomienda una colonoscopia trimestral por un año con especial énfasis en el sitio de la polipectomía previa, luego se debe realizar una colonoscopia cada 6 meses por los próximos 2 años, después de esto el seguimiento se debe realizar de la misma forma que un adenoma de alto riesgo, además se sugiere realizar estudio de imágenes cada 6 meses por al menos 3 años en vista de su alto riesgo de recurrencia extramural para estas lesiones. (21, 30, 31, 85, 87)

Los programas de screening permiten la identificación de neoplasias en etapas tempranas lo que se traduce en lesiones pequeñas, que pueden ser abordadas a través del ano, ya sea a través de una escisión transanal con retractores como los Pratt Biovalve y los LoneStar o si el tumor se encuentra en el recto medio o superior se puede realizar microcirugía transanal endoscópica (TEM, por sus siglas en inglés Transanal endoscopic microsurgery). (21, 30, 31, 85, 87)

En el caso de realizar una escisión transanal las Guías de la NCCN V.3 2012 refieren que se debe realizar una remoción completa de la lesión con un margen de 3mm, debiéndose evitar la fragmentación de la pieza quirúrgica, se debe realizar la señalización y orientación correcta de la pieza para su adecuada evaluación por el patólogo, sin embargo las Guías de la Unión Europea 2010 refieren que son necesario un margen de 5mm, con el objetivo de maximizar la remoción completa de la lesión. (21, 30, 31, 85, 87)

Se recomienda realizar este tipo de procedimientos en lesiones posteriores o en neoplasias tercio inferior del recto, debido a que una escisión de espesor total en la pared anterior del recto, particularmente en las mujeres puede resultar en perforación y subsecuente peritonitis. Las ventajas de este procedimiento radican en su baja morbilidad y mortalidad con una rápida recuperación post operatoria, si la pieza quirúrgica muestra invasión linfocascular o neural, así como un pobre grado de diferenciación se debe realizar un procedimiento quirúrgico más agresivo. (21, 30, 31, 85, 87)

Las limitaciones de la cirugía transanal incluyen la ausencia de clasificación patológica de la afectación ganglionar, el alto índice de recurrencia local (13.2%) vs 2.7% en la resección radical de los tumores T1 según la NCCN y la evidencia de micro metástasis más frecuentemente en las lesiones tempranas que no pueden ser valoradas preoperatoriamente por ultrasonido endoanal. (21, 30, 31, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 85, 87)

El índice de recurrencia está directamente relacionado con el grado de diferenciación de la lesión, la profundidad de la invasión del tumor primario y si existe o no invasión linfocascular. Los tumores T2 están asociados con un 20% de recurrencia local, después de una escisión local. En las guías de la Unión Europea para la detección y manejo del CCR, se hace mención que existen estudios de realizar escisión local más quimio-radioterapia de los tumores T1, T2 e inclusive T3, lo que genera aceptables porcentajes de recurrencia local del 0% en pT0 (respuesta patológica completa después de QT-Rt mas Escisión local), 2% para pT1, 7% para pT2 y 21% para pT3. (21, 30, 31, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 85, 87)

El TEM demuestra que en los pacientes sometidos a esta intervención asociado a QT-RT Neoadyuvante, para los cáncer pT1 y pT2, que el tiempo quirúrgico fue menor, menor pérdida hemática, menos uso de analgesia y corta estancia intrahospitalaria, pero no se logró demostrar menor índice de recurrencia (winde et al 1996 y Lezoche et al 2008), la Radioterapia preoperatoria disminuye las tasas de recidiva local después de una excisión local. Sin embargo aún no hay estudios Randomizados que determinen el verdadero impacto de estas aseveraciones. (21, 30, 31, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 85, 87)

## CRITERIOS PARA CLASIFICAR LESIONES NEOPLASICAS BAJO O ALTO RIESGO

Lesiones pT1 de bajo Riesgo
• Bien o moderadamente diferenciado
• sin invasión linfovascular y / o Perineural
• Bordes circunferenciales negativos
• Margen quirúrgico mayor de 2mm
• porcentaje de metástasis ganglionar < 5%
• Seguimiento según los adenomas de alto riesgo

(21, 30, 31, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 85, 87)

Lesiones pT1 de Alto Riesgo
• Pobre o mal diferenciado
• Con invasión linfovascular y / o Perineural
• Bordes circunferenciales positivos
• Margen quirúrgico menor o igual 1 mm
• Porcentaje de metástasis ganglionar 35%
• Tratamiento ulterior (EMR, TEMS, RAUB, RAB, RAP)

(21, 30, 31, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 85, 87)

## **BRAQUITERAPIA EN EL MANEJO DE LOS T1-T2**

Se valora un estudio basado en la aplicación de la Braquiterapia para el manejo del Ca de Recto T1-T2, después de la Escisión Local, publicado en 2009 por Int. Journal Radiation Oncology , cuyo objetivo principal era determinar la recurrencia y la respuesta clínica después de realizar Escisión Local con previa aplicación de Braquiterapia, la muestra fue de 32 pacientes los cuales fueron incluidos en el periodo de 1989-2007, con un seguimiento de 6.2 años. (49, 48, 78, 81, 82)

Se encontró que la aplicación de Braquiterapia (Bt) pos-operatoria después de Escisión local del tumor presenta una sobrevida a 5 años del 91% para los T1 y de 82 % para los T2, así mismo los datos de recurrencia local fueron de 21 y 28% respectivamente , la toxicidad fue baja y en general se obtuvieron tasas considerables de Resección completa con márgenes libres (R0), para los T1 y T2, de tal manera que ellos recomiendan realizar Escisión Local más Bt dosis bajas para el tratamiento de las neoplasias de recto situado a mínimo 5-6 cm del margen anal, sin embargo la muestra es pequeña, por lo que se debe realizar decisiones de manejo individual. No se definió el tiempo óptimo entre la finalización de la Bt y la cirugía. (49, 48, 78, 81, 82)

En otro estudio publicado en 2010, se reporta que 36 pacientes, que presentaban etapa II A en Ca de Recto (T3N+M0), fueron sometidos a Quimio-Radioterapia neoadyuvante a dosis de 45gy en 25 fracciones, durante 5 semanas, la quimioterapia se brindó con Capecitabine a dosis oral de 825mg por metro cuadrado de superficie corporal, durante el tiempo que se brindó RT, posteriormente se dividieron en dos grupos uno al que se les aplicó 5-5.4 gy dividido en 2 fracciones y otro con altas dosis de Bt las cuales fueron aplicadas 5.5 - 7gy, la cirugía se llevó a cabo 8 a 10 semanas después, siendo los procedimientos más utilizados la RAB o RAUB mas RAP, posterior a la aplicación de Bt se observó una reducción del tamaño tumoral hasta en un 68% , con respecto al tamaño inicial, se reportó que 12 pacientes fueron sometidos a cirugía conservadora de esfínteres , así mismo la disminución del estadio tumoral por regresión o disminución del tamaño así como la presencia o ausencia de nódulos linfáticos fue de 55% para cada uno, sin embargo no brinda resultados acerca de la sobrevida de los pacientes ni el seguimiento realizado. (49, 48, 78, 81, 82)



## Cáncer de recto en estadio 0

El cáncer de recto en estadio 0 es la más superficial de todas las lesiones rectales y se limita a la mucosa, sin invasión de la lámina propia. Debido a su naturaleza superficial, la cirugía y otros procedimientos pueden ser limitados. (21, 30, 31, 48, 49, 78, 81, 85, 87)

Opciones de tratamiento estándar:

- Escisión local o polipectomía simple.
- Resección del recto en todo su espesor por vía transanal o trascocígea en las lesiones grandes no susceptibles de escisión local.
- Radioterapia endocavitaria.
- Radioterapia local.

## Cáncer de recto en estadio I

Los tumores en estadio I se extienden por debajo de la mucosa hacia la submucosa (T1) o hacia la pared muscular intestinal (T2), pero no a través de ella. Debido a su naturaleza localizada en el momento de presentación, el estadio I tiene una tasa alta de curación. (21, 30, 31, 48, 49, 78, 81, 85, 87)

### Opciones de tratamiento:

Resección quirúrgica amplia y anastomosis cuando se puede realizar una resección anterior baja (RAB) adecuada, con suficiente recto distal como para permitir una anastomosis convencional o una anastomosis coloanal. (21, 30, 31, 48, 49, 78, 81, 85, 87)

Resección quirúrgica amplia con resección abdominoperineal (RAP) en lesiones demasiado distales como para permitir una RAB. Resección local transanal o resección de otro tipo con radioterapia de haz de radiación externa (THRE) perioperatoria, más fluorouracilo (5-FU) o sin este.

CRITERIOS DE RESECCION TRANSANAL
1. NEOPLASIA DEBE CUBRIR MENOS DEL 30% CIRCUNFERENCIA DEL RECTO
2. DEBE MEDIR MENOS DE 3CM
3. SE DEBE TENER UN MARGEN LIBRE DE AL MENOS 3MM
4. DEBE SER MOVIL Y NO ESTAR FIJO
5. AL MENOS A 8CM DEL MARGEN ANAL
6. SOLAMENTE LOS ESTADIOS pT1 N0
7. ENDOSCOPICAMENTE SE DEBE HABER REMOVIDO UN POLIPO QUE EL REPORTE HISTOPATOLOGICO DEMUESTRE CANCER O INDETERMINADO
8. REPORTE HISTOPATOLOGICO SEA BIEN O MODERADAMENTE DIFERENCIADO
9. SIN EVIDENCIA DE TRATAMIENTO PREVIO ( LINFADENECTOMIA)

(21, 30, 31, 48, 49, 78, 81, 85, 87)

## **RADIOTERAPIA ADYUVANTE**

La radioterapia para el cáncer rectal fue introducida por primera vez en el tratamiento del Ca de recto en 1980, como una manera de disminuir los niveles de recurrencia local en los pacientes con Ca recto localmente avanzado, debido que existía una tasa de recurrencia mayor al 50% después de la resección quirúrgica. (21, 30, 31, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55)

Uno de los primeros estudios controlados publicados en 1985, por The Gastrointestinal Tumor Study Group, en el que incluyeron 227 pacientes subdividiéndolos en 4 sub grupos el primero no se le administro terapia adyuvante (58px grupo control), terapia adyuvante con Radioterapia (50 px), quimioterapia adyuvante (48 px), y el último grupo se le administro Quimio-Radioterapia (46 px), los pacientes sometidos a terapia adyuvante de QT-RT presentaron una disminución significativa de la recurrencia local ( $P < 0.009$ ), cuando se comparó con los grupos controles, sin embargo las tasas de sobrevida no fueron significantes ( $P = 0.07$ ). En los Estados Unidos la primera recomendación oficial para instaurar Quimio radioterapia adyuvante vino de The National Institutes of Health (NIH) en el consenso publicado en 1990, en los que se indicaba QT-RT adyuvante en los estadios II y III, sin especificar el régimen más óptimo. (21, 30, 31, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55)

## **RADIOTERAPIA NEOADYUVANTE**

Esfuerzos por realizar el control local y mantener una mayor sobrevida, fueron los que llevaron a experimentar con radioterapia en el tratamiento del Ca de Recto, en 1990, lo que dio el origen al nombre de Neoadyuvancia, al inicio los reportes reflejaban que la RT neoadyuvante era comparable con la Rt Adyuvante, sin embargo la toxicidad era menor, lo que origino el debate acerca de la mejor estrategia de Radioterapia para el manejo del Ca recto localmente avanzado. (21, 30, 31, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55)

## PRINCIPIOS DE RADIOTERAPIA NEOADYUVANTE Y ADYUVANTE

- Los campos del tratamiento incluyen el tumor y las estructuras adyacentes al mismo, con un margen de 2-5cm incluyendo además los ganglios presacrales, los iliacos internos y en los casos de un T4 que envuelven las estructuras anteriores se debe incluir los ganglios iliacos externos.
- se deben utilizar técnicas que incluyan varios campos de aplicación para la RT (3-4), además de utilizar diferentes posiciones y técnicas para minimizar la afectación del intestino delgado.
- Para los pacientes sometidos a Resección Abdominoperineal, el tejido perianal debe ser incluido en el campo de radiación.
- Las dosis de radiación se indican de 45-50 gy, dividida en 25-28 fracciones de 1.8gy cada una dirigida en la pelvis.
- Para las lesiones resecables, después de completar 45 gy el lecho tumoral debe ser de 2cm.
- La dosis para intestino delgado de Radiación debe considerarse hasta 45 gy
- Si la Radioterapia intraoperatoria es factible se debe considerar para aquellos casos en los que se tienen márgenes de resección comprometidos, especialmente en los paciente con T4 o cáncer rectal recurrente, si no es factible la aplicación de 10-20gy debe ser considerada posterior a la cirugía sumado a la terapia adyuvante. Se debe evaluar una dosis mayor de 54gy en Ca de recto no resecables. (21, 30, 31, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55)

## TERAPIA NEOADYUVANTE PARA Ca de RECTO RESECABLE

De acuerdo con los diferentes artículos de revisión, los estadios Clínicos II y III ( cT3-cT4 con N+), la terapia Neoadyuvante está claramente definida sobre la RT-QT adyuvante, para ello la estadificación óptima de los tumores rectales es necesaria para decidir el tratamiento mas adecuado, además se considera adecuado brindar esta opción de tratamiento en aquellos pacientes con Ca de recto en el tercio inferior, estadio clínico cT2N0M0 , debido a que estos tumores presentan un alto riesgo de recurrencia debido al riesgo que implica dejar márgenes circunferenciales positivos. Además se consideran que los tumores estadificados como etapa II (T3N0M0) , son sobre estadificados ,s in embargo el riesgo de efectos adversos es menor comparado con los altos niveles de recurrencia regional que presentan estos tumores.(21, 30, 31, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57)

Con los datos disponibles sabemos que la terapia Neoadyuvante, permite estadificar los tumores de recto, disminuye el tamaño tumoral lo que ha permitido aumentar el número de cirugías preservadoras de esfínter, con buenos resultados oncológicos.

Cammá et al, realizaron un análisis en el que incluía 14 estudios ramdomizados y encontraron que la RT Neoadyuvante, aumenta la sobrevida a 5 años con un OR de 0.84, IC 95%, P <0.001. De igual manera The Colorectal Cancer Collaborative Group evaluó 222 estudios Ramdomizados ( 8507px), se compararon las terapias de Neoadyuvancia vs Adyuvancia vs únicamente Cirugía, en los que se incluía la terapia corta y larga de Rt, encontrando una disminución de la recurrencia en los pacientes que fueron sometidos a RT Neoadyuvante hasta en un 46% cuando se comparó con la cirugía para una P= 0.00001 y la terapia adyuvante presento una tasa de recidiva local del 37% al compararse con la Cirugía como único tratamiento, sin embargo la sobrevida a 5 años fue similar, sin embargo se logró estadificar que la dosis de 30gy es la dosis biológica activa contra el Ca de recto.(21, 30, 31, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57)

El tratamiento estándar para los pacientes con Ca de Recto Localmente Avanzado en los Estados Unidos consiste en la aplicación perioperatoria de radiación a una dosis de (45-55 gy) administrada durante 5-6 semanas, concomitante con Quimioterapia Neoadyuvante a base de (5-FU en infusión + Leucovorin), realizando posteriormente abordaje quirúrgico 6-8 semanas posterior a la QT, posteriormente se indicara Qt adyuvante después de la cirugía. En contraste el régimen estándar en Europa es realizar Rt Neoadyuvante de curso corto (25gy administrado en una semana) en especial cuando se combina con Qt Neoadyuvante.(21, 30, 31, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57)

Existen cuatro indicaciones principales para brindar RT Neoadyuvante: 1. Reducir el riesgo de recurrencia local en Ca de Recto resecable, 2. Disminuir el tamaño tumoral para permitir su resección, 3. Reestadificación del Ca recto con el objetivo de realizar cirugía preservadora de esfínter, 4. Paliativa en Ca de Recto inoperables o con recurrencia local. (21, 30, 31, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57)

Un meta-análisis de 22 estudios realizados desde 1987, comparo la Radioterapia Neoadyuvante (6350 px) vs Rt adyuvante (2157 px) vs Cirugía, demostró que la Rt pre operatoria disminuye a 5 y 10 años las tasas de recurrencia, sin embargo no se encontró mejoría en las tasas de sobrevida, por lo que se realizó un análisis de las diferentes dosis empleadas (20, 20-29 gy, 29 gy) con dosis individuales que variaban entre 7.5-37.5 gy, para Rt pre-operatoria y 35.4-43gy para terapias post operatorias, encontrando que los pacientes manejados con altas dosis de Radioterapia 29gy, presentaron menos tasas de recurrencia 57 vs 37%, con una tasa de mortalidad que disminuyo en un 22% comparadas con los controles, lo que sugiere que la RT pre o post operatoria concede beneficios en la sobrevida de los pacientes más que la cirugía empleada en el tratamiento del Ca de Recto. (21, 30, 31, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57)

Los Beneficios de la Radioterapia post operatoria se debe a que permite una mejor oxigenación de los tejidos, disminuye el estadiaje tumoral, y permite mejor tratamiento de las complicaciones, además las bajas dosis de RT fraccionadas permite la aplicación de Quimioterapia concomitante que aumenta la posibilidad de disminuir el estadiaje tumoral y teóricamente aumenta el margen de resección circunferencial y por ende permite realizar mayor número de cirugías conservadoras de esfínter y posiblemente permite eliminar las metástasis microscópicas, sin embargo esto estos beneficios están a expensas del incremento de la toxicidad, especialmente en los pacientes que se sobre estadifican. (54, 56, 57, 58, 59, 63)

The German Rectal Cancer Trial, realizo un estudio randomizado en el que se incluyeron 823 pacientes, a los que se les realizo estadificación utilizando Us endoanal y Tomografía Computada, para estadiar a los pacientes con Ca de Recto T3-T4 M0, a quienes se les aplico curso largo de QT-RT preoperatoria o QT-RT de curso largo pos operatorio, encontrando que la QT-RT preoperatoria es superior para el control local de la enfermedad pero no encontró diferencias en la sobrevida, además se encontró que la aplicación de RT-QT de curso largo fue pobremente tolerado y presento altas tasas de toxicidad 3 de cada 4 pacientes, se demostró que la RT-QT no son factores que aumenten la progresión tumoral o aumenten la morbilidad en los pacientes tratados preoperatoriamente. (54, 56, 57, 58, 59, 63)

## **RADIOQUIMIOTERAPIA PRE OPERATORIA VS POSTOPERATORIA**

European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy Group Trial 22921, este estudio randomizó 823 pacientes de 26 hospitales con Ca de Recto resecables T3/T4, estadificados por Tomografía Computada y Us Endoanal, separando a los pacientes en varios sub grupos ( RT preoperatoria, Pre operatoria RT mas QT posoperatoria , Curso largo de QT-RT únicamente y Curso largo de QT-RT mas QT posoperatoria , se demostró una diferencia del 10% en la sobrevida de los pacientes sometidos a QT-RT prequirúrgica cuando se comparó con los pacientes del grupo tratamiento post quirúrgico, basados en el seguimiento de 5.4 años , el tratamiento pos operatorio se asoció nuevamente con pobre tolerancia y mayor toxicidad , observándose esta complicación en más de la mitad de los pacientes 58% sometidos a terapia adyuvante postquirúrgica. (54, 56, 57, 58, 59, 63)

Se demostró nuevamente los beneficios de la QT-RT pre quirúrgica dado que en los grupos que recibieron esta forma de tratamiento presentaron menores tasas de toxicidad, menos metástasis ganglionares, y aún menos frecuente invasión neuronal, así Como la invasión linfática y venosa, nuevamente las altas tasas de recurrencia local se asociaron a la falta de RMT o parcial, no se encontró diferencia en la sobrevida a 5 años en los dos grupos. (21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 63)

El esquema corto de Quimio-Radioterapia, fue diseñado para dar dosis biológicas en un periodo corto de tiempo, teóricamente el esquema largo de Qt-Rt que usa pequeñas dosis, con múltiples fracciones a través de un periodo prolongado de tiempo (46gy, 25 fracciones de 1.8-2gy por 6 semanas), con el subsecuente intervalo para realizar la cirugía puede permitir el avance de la enfermedad, por lo tanto los cursos cortos de Rt pueden disminuir el intervalo para la realización de la cirugía, pero los tejidos requerirán de altas dosis de fracción para obtener la dosis biológica , la cual en el estudio Alemán de Rt neoadyuvancia vs adyuvancia calcularon el efecto de la radiación acumulativa y lo corrigieron para disminuir las tasas de efectos adversos, por lo que consideran que una dosis de 5-5.1 gy es óptima para aplicar los esquemas cortos de RT , los estudios más importantes acerca de los esquemas cortos son los de Estocolmo I y II, Swedish Rectal cáncer Trial y Dutch TME trial, en los que concluyen e manera objetiva los beneficios de la terapia neoadyuvante. (21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 63)

The German Rectal Cancer Trial , publicado en Colorectal Disease en el 2003, es un estudio que incluyó 807 pacientes de 26 instituciones diferentes por un periodo de 7 años, 1995-2002, donde se evaluó la terapia Pre y post Quirúrgica en el tratamiento del Ca de Recto localmente avanzado resecables valorados y estadificados por Us Endoanal y Tomografía Computada (uT3-uT4, N+ M0) EC según UICC II-III, excluyendo a los estadios IV en vista que no se logra una resección completa (R0), se dividió en dos grupos en los que se aplicó primero Cirugía y posteriormente Qt – Rt concomitante (50.4gy + 5,4gy a nivel de lecho tumoral, con infusión continua de 5-FU a una dosis de 120 mg por kg por 5 semanas y posteriormente 500mg en bolo de 5FU diarios por 5 días cada 4 semanas.(21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 63)

En el grupo 2 se indicó RT-QT preoperatoria con similar esquema, realizando intervención quirúrgica 4-6 semanas posterior, seguida de 4 ciclos de QT 3-4 semanas posteriores a la cirugía. (21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 63)

Los resultados no mostraron mayor tasa de complicaciones en cuanto a la toxicidad generada por el esquema de RT, siendo en ambos grupos de 12 y 11%, con una tasa similar de dehiscencia de anastomosis, sangrado y el retardo en la curación del sitio quirúrgico fue de 6 y 4% respectivamente, por lo tanto se observó que la RT-QT brindada preoperatoriamente mejora las tasas de resección R0 debido a que genera disminución del tamaño tumoral y por ende la reestadificación lo que permite realizar más procedimientos preservadores de esfínter, las complicaciones son similares a la RT-QT pos operatoria, pero definitivamente existe beneficio en la aplicación de la misma previo a la intervención quirúrgica. (21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 63)

The Swedish Rectal Cancer Trial, randomizó 1,168 pacientes entre marzo de 1987 y febrero de 1990, con un seguimiento de 13 años, en promedio (rango 3-15 años), se observó que la RT preoperatoria de periodos cortos, 5gy diario por 5 días, seguidos de cirugía una semana después, presentó aumento en la supervivencia de los pacientes al unir todas las etapas, sin embargo no hubo diferencia significativa al separarlas, la recurrencia local disminuyó al analizarlas de manera individual excepto en la etapa I, el porcentaje de recurrencia fue de 6% en el grupo radiado y de 26% en el que no recibió radioterapia, según estadios II y III. No hubo diferencias significativas en la toxicidad relacionada a RT de corto periodo al aplicar 5x5gy. (21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 63)

El tratamiento estándar de los Ca de Recto T2-T3, es Cirugía más RMT, en los estudios previamente citados (The Dutch Colorectal Cancer Group Trial y the Swedish preoperative trial), con la introducción de la RMT, el estudio Alemán demostró que la radioterapia preoperatoria de corto curso (5x5gy) seguida de Cirugía reduce los niveles de recurrencia local en la pelvis a 3 años de un 10.1% a 3.4%. Sin embargo antes de este estudio no se había valorado los procedimientos de preservación de esfínteres. (21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 63)

El presente estudio se elaboró para determinar la factibilidad de obtener mejores porcentajes en cuanto a la cirugía preservadora de esfínter se refiere, con el uso de RT preoperatoria, los pacientes elegidos fueron todos los T2-T3 según la UIJCC (88px), con un adenocarcinoma de recto cuyo borde inferior estuviera a máximo 6cm del margen anal, sin evidencia de metástasis y que fueran candidatos a Cirugía, para tal fin se dividió a los pacientes en 2 grupos, al primero se les aplicó una dosis total de 85 gy, dividida en 3 fracciones de 35,30 y 20gy en los días 1, 8,21. (21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 63)

Al segundo grupo se les aplicó una dosis RT preoperatoria de 39gy dividida en 13 fracciones por 17 días, posteriormente se brindó Braquiterapia (6Px), de manera arbitraria, 4 semanas después del final de la última fracción de Rt a nivel del lecho tumoral con la aplicación del implante de Iridio 192, si el tumor estaba de 4-6cm del margen anal depositando 25 gy en un lapso de 24-36 hrs, cabe destacar que se aplicó Quimioterapia neoadyuvante a 23 pacientes en este protocolo y la cirugía se realizó 5 semanas posterior al finalizar Rt y Bt preoperatoria, siendo los procedimientos quirúrgicos más frecuentes RAB, RAUB, RAP más colostomía permanente. (21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 63)

Se encontró entonces que 4-6 semanas después de finalizado la RT la respuesta clínica completa fue de 24% vs 2% en el grupo control y un 57% vs 34% en la esterilización del espécimen con presencia de algunas células tumorales, lo que se trasladó al aumento de Cirugías Preservadoras de esfínteres realizadas a un 76% , sin embargo la muestra de este estudio es pequeña (88 px), por lo que no es representativa ya que tendrían que realizarse estudios con mayor número de pacientes y no aplicar como en este caso Bt de manera arbitraria sino establecerla como parte del protocolo de estudio para evitar omisiones o errores en la interpretación de datos. (21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 63)

Además se debe valorar la asociación con Qt para eliminar el margen de error debido a que en este reporte solo 23 pacientes recibieron Qt adyuvante lo que pudo incidir en los resultados. Sin embargo los datos fueron alentadores con el uso de Rt preoperatoria dosis altas periodos cortos con cirugía 4-6 semanas después en lo que a cirugía preservadora de esfínter se refiere. (21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 63)

Actualmente está en curso, The Stockholm III Trial on Different Preoperative Radiotherapy Regimens in Rectal Cancer, los objetivos de estudio es determinar si la radioterapia de periodos cortos 5x5gy , resulta en mayor tasa de complicaciones debido a mayor toxicidad a largo plazo , además de valorar el plazo optimo entre Radioterapia y cirugía valorando la morbilidad, mortalidad , post operatoria así como la posibilidad de reducción del tamaño tumoral. (21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 63)

Para este fin se diseñó un estudio que involucra Rt preoperatoria de corto curso, dividiendo a los participantes en tres sub grupos, al primero se le indico una terapia con RT preoperatoria, 5x5 gy seguido por cirugía una semana después. El segundo Sub-grupo recibió Rt pre operatoria 5x5 gy seguida de Cirugía 4-8 semanas después y un grupo en el que se administra curso largo de Rt a dosis de 2 gy x 25 fracciones para un total de 50Gy, durante 5 semanas, seguidos de cirugía 4 – 8 semanas posterior. (21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 63)

La Rt pre operatoria está recomendada para muchos pacientes con cáncer de recto localizado, que no han recibido anteriormente Radiación en la pelvis, sin embargo la dosis optima de Radiación emitida por fracción, así como, el tiempo óptimo de la cirugía y la mejor quimioterapia concomitante continua en controversia, el curso corto de Rt preoperatoria puede inducir complicaciones agudas y tardías, es más se ha afirmado un mayor número de efectos adversos a largo plazo que al compararla con la dosis de Rt a largo plazo. Hasta el momento se ha publicado un análisis de 303 pacientes, en los cuales los datos demográficos son similares, únicamente en 2.6% de los pacientes se ha presentado toxicidad aguda inducida por radiación, sin observar diferencias con el grupo que recibió RT de periodos largos (25 fr x 2gy durante 5 semanas). A todos los pacientes se les realizo Procedimientos quirúrgicos que incluyen RAB, RAP, o procedimiento de Hartman con RMT, a los que recibieron RT preoperatoria el tiempo de la cirugía fue de 1-10 días, observando mayor tasa de complicaciones, siendo las más frecuentes infección del sitio quirúrgico y la dehiscencia de la anastomosis. Aún queda por esperar los resultados finales de este estudio. (21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 63)



## **PRINCIPIOS DE QUIMIOTERAPIA PARA EL MANEJO DE Ca de RECTO LOCALMENTE AVANZADO**

A pesar de que la terapia posoperatoria para pacientes de cáncer de recto en estadios II o III sigue siendo una opción aceptable, actualmente se prefiere la terapia neoadyuvante para cáncer de recto usando quimiorradiación preoperatoria para los pacientes con enfermedad en estadio II y estadio III. Los beneficios de la quimio radioterapia neoadyuvante incluyen regresión tumoral, descenso de estadio y mejor resecabilidad, así como una tasa más alta de preservación del esfínter y control local. Se pueden lograr tasas de respuestas patológicas completas en 10 a 25% de los pacientes con quimio radioterapia preoperatoria. Sin embargo, la radioterapia preoperatoria se relaciona con un aumento de complicaciones en comparación con la cirugía sola. Algunos pacientes con cánceres de riesgo más bajo de recidiva local se podrían tratar adecuadamente con cirugía y quimioterapia adyuvante. (21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 63, 74)

En múltiples estudios en fase II de quimiorradiación preoperatoria se indicó que la administración de radioterapia antes de la cirugía mejoró el perfil de toxicidad de la quimiorradiación y aumentó la posibilidad de una cirugía para preservar el esfínter. En el German Rectal Cancer Study Group, Las tasas de supervivencia general a 5 años fueron de 76 y 74% para la quimiorradiación preoperatoria y posoperatoria, respectivamente ( $P = 0,80$ ). La incidencia acumulada de recaída local a 5 años fue de 6% en los pacientes asignados a quimiorradiación preoperatoria y de 13% en el grupo de tratamiento posoperatorio ( $P = 0,006$ ). (21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 63, 74)

Sobre la base de este estudio, la quimiorradiación preoperatoria se convirtió en el tratamiento estándar para los pacientes estadificados clínicamente con enfermedad T3/T4 o enfermedad N1. La quimioterapia posoperatoria dentro de los 4 a 6 meses del tratamiento con base en la fluoropirimidina se convirtió en el tratamiento estándar, tal como se observa en el grupo de control de los estudios de grupos cooperativos en curso. Actualmente, el tratamiento posoperatorio aceptable para los pacientes de cáncer de recto en estadios II o III no inscritos en ensayos clínicos incluye una infusión continua de 5-FU durante la radiación pelviana de 45 a 55 Gy y cuatro ciclos de quimioterapia adyuvante de mantenimiento con un bolo de 5-FU modulado con leucovorin o sin esta. (21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 63, 74)

## QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La Quimioterapia temprana o de inducción se utiliza para los pacientes con factores de riesgo identificables de alto riesgo en los Ca de Recto localmente avanzados, de tal manera que el estudio fase II Expert study resume los datos que consideraron según sus resultados como de alto riesgo así los tumores T4, N2 o si el tumor se encontraba a menos de 1mm de la fascia mesorrectal o se extendía más allá de 5mm de la grasa perirrectal se indicaba 12 semanas de Quimioterapia Neoadyuvante a base de Capecitabine mas Oxaliplatino, seguido de RT-QT concomitante según el reporte a dosis de 54 gy por 6 semanas y capecitabine 825mg por metro cuadrado 2 veces al día, lo que brindo una sobrevida a 3 años de 68% IC 95%, se observó además que la terapia combinada de capecitabine mas RT presento hasta un 20% más de respuesta en cuanto a la reducción patológica del tumor, sin embargo en este estudio se hace mención a una revisión sistemática española donde compara el uso combinado de capecitabine mas Oxaliplatino en adición con RT preoperatoria no encontrando diferencias significativas en cuanto a la disminución del tamaño tumoral , la disminución del estadiaje tumoral y la resección R0.(21, 30, 31, 54, 56, 57, 58, 59, 63, 74, 85, 87)

Actualmente en E.U y Alemania, el tratamiento preoperatorio estándar para el manejo del cáncer de recto estadios II-III es base de 5 FU mas RT, debido a que se ha demostrado que genera una respuesta patológica completa en 4-10% de los pacientes , sin embargo existen múltiples combinaciones que se han buscado como estandarizar para el manejo del Ca de Recto localmente avanzado, sin obtener consenso aun a pesar que existen una variedad de estudios que demuestran su utilidad, a como se menciona anteriormente el estudio de Estocolmo III probablemente nos brinde una base para establecer los parámetros óptimos de QT y RT así como su duración. (21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 63, 74)

La quimioterapia neoadyuvante nació de las observaciones realizadas por estudios randomizados de la aplicación de la QT adyuvante, en vista a sus beneficios se ha practicado actualmente su uso en la búsqueda de la disminución del tamaño tumoral, lograr márgenes quirúrgicos libres de tumor y la posibilidad de realizar resección R0, así como en algunos casos al aplicar QT-RT neoadyuvante la respuesta patológica completa que permita realizar procedimientos preservadores de esfínter. (21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 63, 74)

Como se ha mencionado anteriormente el tratamiento de elección en los pacientes con Ca de recto localmente avanzado etapas de la UIICC y según NCCN v3-2012 estadios II y III es la Quimio-Radioterapia Neoadyuvante mas Cirugía, sin embargo el tiempo óptimo de la administración de estas terapias no están claros, este estudio se administró QT basado en 5 FU más Leucovorin mas Rt 45 gy dividido en 25 fracciones más 5.4 gy a nivel del lecho tumoral , en este grupo la cirugía se llevó a cabo 8 semanas posterior a la finalización de la RT. En el grupo que no se usó QT preoperatoria la QT se inició posterior a la recuperación de la cirugía pero no mayor de 4 semanas, los puntos primarios a evaluar fueron el tiempo libre de enfermedad y la sobrevida de los pacientes.(21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 63, 74, 85, 87)

Este estudio randomizo 254 pacientes que dividió en dos sub grupos, de los cuales 123 pacientes formaron el sub grupo a quienes se les aplicó RT-QT preoperatoria y 131 pacientes recibieron QT-RT adyuvante, los resultados revelaron hasta un 35.7% de mortalidad en el grupo que se le administró QT-RT neoadyuvante, sin embargo este dato no está reportado en el estudio, se habla además de un incremento en la toxicidad preoperatoria de la QT neoadyuvante hasta de 33% cuando se compara con el estudio The German Rectal Cancer Study el cual reporta 23% de toxicidad en el mismo grupo, se observó que la tasa de recurrencia local en ambos grupos se situó a 5 años en 10.7%, la supervivencia a 5 años de los pacientes en seguimiento fue de 74.5% vs 65.6% para los grupos que recibieron QT-RT neoadyuvante vs QT-RT adyuvante. Este estudio no presenta las complicaciones que incidieron en las altas tasas de mortalidad para ambos grupos en total fueron 106 pacientes fallecidos y no se especifican las causas. Sin embargo es el primer estudio que demuestra un aumento significativo en la supervivencia a 5 años de los pacientes sometidos a QT-RT neoadyuvante. No se especifica además el tipo de cirugía que se le realizó a los pacientes y si se realizó o no Cirugía preservadora de esfínteres. (21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 63, 74, 85, 87)

El estudio publicado por New England Journal Disease en 2006 acerca de la quimioterapia más Radioterapia preoperatoria incluía un total de 1011 pacientes, a los cuales se dividió en cuatro grupos, al primer grupo (252 px) se les instauró Radioterapia preoperatoria 45 gy, dividido en 25 fracciones de 1.8 gy en 5 semanas, el segundo grupo (253px) se le indicó Qt a base de 5-FU más Leucovorin, aplicado durante 5 días seguidos en la semana 1 y 5 de la RT, seguido del mismo esquema de RT, la cirugía se realizó entre 3 a 10 semanas posterior a finalizar la RT, los otros dos grupos recibieron QT pos operatoria de similares esquemas, pero se les instauró RT preoperatoria (253px), la QT se aplicó entre 3 y 10 semanas posterior a la recuperación de los pacientes y el último grupo se indicó QT-RT neoadyuvante más QT adyuvante posoperatoria. Se demostró un estadio T3 en el 90% de los pacientes, siendo el tumor localizado a 10 cm del margen anal en el 92.8% de los pacientes. (21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 61, 63, 64, 67, 74, 85, 87)

Los Resultados muestran que el tiempo promedio entre la finalización de la RT y la cirugía fue de 5.4 semanas, el tumor fue resecado en el 95.4% de los pacientes, encontrando metástasis hepáticas en 42 pacientes, se realizó cirugía preservadora de esfínter en el 50.5% de los pacientes sometidos a Rt sola y el 52.8% de los pacientes sometido a QT-RT preoperatoria, las complicaciones pos operatorias se situaron en 23.3 y 22.8% respectivamente, desde el punto de vista patológico los pacientes sometidos a neoadyuvancia presentaron menor evidencia de invasión linfática o neuro-vascular, así como la tendencia a presentar regresión tumoral, la supervivencia a 5 años en ambos grupos fue similar 64.8% y 65.8% en los dos grupos que recibieron RT-QT neoadyuvante, el tiempo libre de enfermedad de igual manera fue similar en los grupos de estudio. (21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 61, 63, 64, 67, 74, 85, 87)

En este estudio se demuestra que la QT-RT preoperatoria genera disminución del tamaño tumoral, disminución por ende de la estadificación y en algunos casos se logra respuesta patológica completa, además se observó cambios en las características histológicas del tumor, lo cual genera un aumento significativo en el control local del tumor pero no en la progresión de la enfermedad, así mismo en los pacientes sometidos a Cirugía Preservadora de esfínter las tasas de incontinencia fueron del 9%.(21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 61, 63, 64, 67, 74, 85, 87)

La Quimio-Radioterapia Neoadyuvante ha demostrado ser más efectiva que la terapia adyuvante, ya que reduce la recurrencia local, disminuye los efectos tóxicos y se ha asociado con disminución del tamaño tumoral, respuesta patológica completa, disminuye significativamente el estadiaje tumoral y la presencia de nódulos linfáticos, disminuye los datos de invasión vascular y neuronal y aumenta las tasas de resecabilidad. (21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 61, 63, 64, 67, 74, 85, 87)

Para los pacientes en estadio II y III el tratamiento neoadyuvante a base de Rt más 5 FU en infusión continua ha demostrado que mejora las tasas libre de enfermedad y sobrevida de los pacientes, al tiempo que presenta evidencia de respuesta patológica completa en los pacientes con Ca de recto Localmente avanzado. (21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 61, 63, 64, 67, 74, 85, 87)

Se han realizado estudios donde se compara la utilización de 5 FU en infusión continua comparado con la administración oral de capecitabine con la adición o no de Oxaliplatino, encontrando los autores en el estudio NSABP R-04 TRIAL que la capecitabine oral obtiene los mismos resultados desde el punto de vista disminución del tamaño tumoral, la sobrevida, el intervalo libre de enfermedad y e algunos casos también se observó regresión patológica completa, cuando se aplica concomitantemente con radioterapia al igual que la terapia con 5 FU en infusión. (21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 61, 63, 64, 67, 74, 85, 87)

En otro estudio fase III al que hace referencia esta bibliografía, refiere que se realizó un estudio randomizado de 392 pacientes a los que se les administro 5FU y capecitabine, de estos fue más frecuente encontrar RAM del tipo del síndrome de pies y manos así como diarrea en los pacientes que se les administro Capecitabine, la recurrencia local a 5 años fue similar en ambo grupos 6.1 % y 7.2% respectivamente, sin embargo se observó una disminución en las tasas de recurrencia a distancia en el uso de Capecitabine al compararlo con 5FU a una tasa de 18.8 % vs 27.7%. Y las tasas de sobrevida fueron comparables. (21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 61, 63, 64, 67, 74, 85, 87)

El uso de Leucovorin en el cáncer de recto no está bien establecido su utilidad, frecuentemente en los esquemas de tratamiento se asocia esta droga al uso de 5FU, demostrando que las tasas de recurrencia local fueron de 15% y la sobrevida a 3 años con esta terapia combinada fue de 69%.(21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 61, 63, 64, 67, 74, 85, 87)

Oxaliplatino se ha encontrado en estudios fase III randomizados que la adición de esta droga al 5FU semanalmente aumenta significativamente la toxicidad , sin aumentar los resultados en cuanto a la respuesta patológica o la sobrevida de los pacientes, en el estudio STAR -01 no se encontró diferencias entre los pacientes que recibieron capecitabine con o sin Oxaliplatino o 5-FU con o sin Oxaliplatino, pero si se asoció con mayores tasas de toxicidad en ambos grupos al adicionar esta droga a los esquemas, por lo que la utilización de fluoropiridinas mas Oxaliplatino no debe considerarse un tratamiento estándar en los pacientes con Ca de recto localmente avanzado, de hecho el Oxaliplatino no debe ser usado concomitante con la RT a menos que sea en un estudio controlado.(21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 61, 63, 64, 67, 74, 85, 87)

Sin embargo también se observó que existe reducción en cuanto a la aparición de metástasis a distancia con el uso de Oxaliplatino probablemente al efecto de este sobre las micro metástasis, por lo que se necesitaran más estudios para conocer este efecto.

The Gastro-intestinal WorkingGroup de la asociación Italiana de Radiólogos Oncólogos, han registrado datos de 566 pacientes con respuesta patológica completa después de terapia Neoadyuvante , encontrando que presentaron recurrencia local 1.6% de los pacientes, con evidencia de metástasis a distancia en 8.9% de los pacientes con tasas de sobrevida y datos libre de enfermedad en un 85-90% respectivamente, lo que demuestra una vez más la utilidad de la Neoadyuvancia en el manejo del Ca de Recto estadios II-III.(21, 30, 54, 56, 57, 58, 59, 61, 63, 64, 67, 74, 85, 87)

## QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

La decisión de usar quimioterapia adyuvante está basada en la estadificación preoperatoria del tumor, así como la exanimación de la pieza quirúrgica. Sin embargo el uso de Oxaliplatino en el CCR no ha demostrado que aumente los beneficios en la terapia adyuvante del CCR, desafortunadamente el uso de 5-FU + Oxaliplatino +Leucovorin (FOLFOX) con o sin la adición de Bevacizumab es frecuentemente adoptado para la terapia adyuvante en el CCR, además aun o existe consenso en cuanto al periodo óptimo de duración de la terapia adyuvante, ya que muchos quimioterapeutas indican hasta 6 meses de QT adyuvante, pero con la aplicación actual de QT Neadyuvante los régimen de QT pos operatoria se redujeron de manera arbitraria a 4 meses.(21, 30, 31, 65, 66, 85, 87)

Por tal razón se están realizando actualmente estudios para determinar el tiempo óptimo de la terapia adyuvante, uno de ellos es el estudio GERCOR, en el que se investiga el uso de quimioterapia adyuvante a base del esquema FOLFOX (3 vs 6 meses), en los pacientes con CCR, datos preliminares del uso de los esquemas cortos de adyuvancia no son inferiores al régimen actual de 6 meses de terapia adyuvante con el mismo esquema. Habría que esperar los resultados finales para determinar el tiempo óptimo de adyuvancia..(21, 30, 31, 65, 66, 85, 87)

De hecho las Guías de la NCCN v3 2012, refieren como tratamiento de primera de línea preoperatoria al 5-FU hasta por seis meses, si se trata de un estadio II- III, posterior a la resección quirúrgica, se puede aplicar además, en base a las consideraciones del paciente de alto riesgo la aplicación de 5FU+Luecovorin o FOLFOX mas Radioterapia adyuvante o la adición de 5FU mas capecitabine. Los parámetros del uso de la quimioterapia adyuvante quedaron establecidos por estudios multicentricos randomizado que se iniciaron en la década de los 90, uno de ellos realizado por Fisher et al donde se incluyeron 555 pacientes se demostró la utilidad del uso de QT posoperatoria en los pacientes con CCR estadio II-III debido al aumento de la sobrevida de estos..(21, 30, 31, 65, 66, 85, 87)

No hay evidencia clara del beneficio de la QT adyuvante posterior al tratamiento neoadyuvante con RT-QT, se ha demostrado que el beneficio aparente es la elegibilidad de los pacientes a recibir QT una vez obtenido el estadiaje de la pieza quirúrgica y la cantidad de nódulos linfáticos examinados, sin embargo los altos índices de falla en el control de la enfermedad a distancia hacen necesario replantearse esta opción, debido a que su principal desventaja es su alta toxicidad lo que hace el apego a la misma sub óptimo. Las Guías de la NCCN v3 2012, recomiendan el uso de terapia adyuvante posterior a recibir QT-RT neoadyuvante sin especificar el tiempo entre la recuperación de la cirugía y el inicio óptimo de la QT adyuvante, además no recomiendan el uso de Leucovorin en el tratamiento del Ca de recto localmente avanzado. .(21, 30, 31, 65, 66, 85, 87)

Un análisis de los pacientes tratados con quimioterapia posoperatoria y radioterapia indica que estos pacientes pueden padecer de más disfunción intestinal crónica en comparación con los que se someten a resección quirúrgica sola. Se pueden usar mejores técnicas para planificar y administrar la radiación de modo de reducir al mínimo las complicaciones relacionadas con el tratamiento. Estas técnicas incluyen el uso de múltiples campos pelvianos, colocación prona, moldes personalizados de inmovilización intestinal (tablas abdominales), distensión vesical, visualización del intestino delgado mediante el contraste oral, así como planificación e incorporación de tratamientos tridimensionales o comparativos..(21, 30, 31, 65, 66, 85, 87)

## **Cáncer de recto en estadio II**

### **Opciones de tratamiento Quirúrgico:**

1. Quimio radioterapia preoperatoria con fluorouracilo (5-FU) en los pacientes de adenocarcinoma de recto clínicamente estadificado como T3/T4.
2. Escisión mesorrectal total (EMT) con resección anterior baja (RAB) o resección abdominoperineal (RAP).
3. Quimio radioterapia posoperatoria para los pacientes de cáncer de recto en estadio II o III que no recibieron quimio radioterapia preoperatoria. Cuatro a 6 meses de quimioterapia posoperatoria con base en 5-FU.<sup>(21, 30, 31, 85, 87)</sup>

## **Cáncer de recto en estadio III**

### **Opciones de tratamiento:**

1. Quimio radioterapia preoperatoria con fluorouracilo (5-FU) para los pacientes con adenocarcinoma de recto estadificado clínicamente como T3/T4.
2. Escisión mesorrectal total (EMT) con resección anterior baja (RAB) o resección abdominoperineal (RAP).
3. Quimiorradiación posoperatoria para los pacientes de cáncer de recto en estadios II o III que no recibieron quimiorradiación preoperatoria. Cuatro a 6 meses de quimioterapia posoperatoria con base en 5-FU.<sup>(21, 30, 31, 85, 87)</sup>

## MANEJO DEL CANCER DE RECTO ESTADIO IV

### Cáncer de recto metastásico

El tratamiento de los pacientes de cáncer colorrectal recidivante o avanzado depende de la localización de la enfermedad. Para los pacientes con enfermedad metastásica que recidiva localmente o solo en el hígado o solo en el pulmón, la resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo, si es factible. Para los pacientes con metástasis hepática que se considera resecable (es decir, con un número limitado de lesiones, localización intrahepática de las lesiones, ausencia de compromiso vascular importante, enfermedad extrahepática ausente o limitada, y suficiente reserva hepática funcional), Los avances en las técnicas quirúrgicas y los adelantos en imagenología preoperatoria permitieron mejorar la selección de pacientes para la resección. Además, en múltiples estudios de quimioterapia multifarmacológica se demostró que los pacientes de enfermedad metastásica aislada en el hígado, que tradicionalmente se considerarían inoperables, en ocasiones se pueden hacer resecables después de la administración de quimioterapia. (21, 30, 31, 68,69, 85, 87)

Actualmente, hay siete medicamentos activos y aprobados para los pacientes de cáncer colorrectal metastásico: 5-FU, capecitabine, Irinotecan, Oxaliplatino, Bevacizumab, cetuximab y panitumumab. (21, 30, 31, 68,69, 85, 87)

Las guías de la NCCN v3 2012 indican tratamiento para estadio IV de Cancer de Recto un régimen basado en el esquema FOLFOX con o sin la adición de Bevacizumab por 2 a 3 meses en el caso de que la lesión metastásica sea resecable y se someta de inicio al paciente a cirugía, se ofrece además otras opciones terapéuticas basadas en capecitabine con o sin Bevacizumab o Panitumumab si se demostró mutación en el gen K-ras, así como otras combinaciones con o sin Irinotecan, Leucovorin, Oxaliplatino, usando como base al 5FU. (21, 30, 31, 68,69, 85, 87)



## **CRITERIOS DE RESECABILIDAD DE LAS METASTASIS EN Ca de RECTO.**

- A nivel hepático la resección es el tratamiento de elección en el manejo de la enfermedad metastásica del Ca de Recto.
- La resección completa debe ser factible, basada en la extensión de la enfermedad, y el mantenimiento adecuado de la función hepática
- El tumor primario debe ser resecado (R0), no debe haber enfermedad metastásica no resecable en otro sitio
- Si el tumor es resecable y la enfermedad metastásica se encuentra en hígado se debe intentar la resección con fines curativos en el mismo tiempo quirúrgico siempre y cuando las condiciones hemodinámicas del paciente lo permitan así como la localización de las metástasis, su accesibilidad quirúrgica y la experiencia del cirujano
- Si la enfermedad Metastásica de hígado no es resecable se deberá intentar la embolización selectiva del o los segmentos involucrados
- en algunos pacientes se debe considerar la resección parcial de las metástasis y plantearse la re-resección de las mismas.
- A nivel pulmonar se debe realizar la resección completa de las metástasis basados en su localización y garantizando funcionalidad pos operatoria
- Se debe considerar en ambos casos el uso de técnicas ablativas si el caso lo requiere
- Se debe considerar además la re- resección de metástasis en pacientes seleccionados.(21, 30, 31, 68,69, 85, 87)

# **CONTRAINDICACION PARA LA RESECCION QUIRURGICA**

1. Dolor del Nervio Ciático
2. Obstrucción Uretral Bilateral
3. Fijación extensiva del tumor a la pared lateral de la pelvis valorada por RM
4. Tumor este involucrando a columna vertebral desde S2, ya que su resección puede producir inestabilidad de la medula espinal.
5. Linfedema Bilateral o Trombosis Venosa Bilateral
6. Metástasis peritoneal o que las metástasis estén involucrando estructuras vitales. (21, 30, 31, 68,69, 85, 87)

## MANEJO CA DE RECTO ESTADIO IV

Cuando en la evaluación pre quirúrgica se determina que el paciente no es candidato a resección quirúrgica curativa debido a que existen evidencias de metástasis a distancia o afectación regional en los que la resección quirúrgica con fines curativos brinda una tasa de márgenes positivos de 6-36% de los casos. (21, 30, 31, 68,69, 85, 87)

En este contexto la terapia adyuvante ya sea paliativa o con intenciones de permitir posteriormente una resección quirúrgica es factible, ya que a como se ha descrito la terapia multifarmacológica se ha demostrado mejores tasas de sobrevida sin avance en la enfermedad con disminución del tamaño tumoral, lo que permite convertirla en enfermedad potencialmente resecable, a como lo definen las Guías de la NCCN v3 2012. (21, 30, 31, 68,69, 85, 87)

Aproximadamente 50% de los pacientes se presentan al momento del diagnóstico con enfermedad metastásica o presentan metástasis posterior al tratamiento primario. Por lo tanto aquellos que no son candidatos para tratamiento curativo debe brindarse atención de acuerdo a los deseos del paciente en cuanto a funcionabilidad, manejo del dolor y expectativa de vida de los pacientes. (21, 30, 31, 68,69, 85, 87)

Los síntomas más frecuentes en los pacientes con Ca de Recto son obstrucción intestinal 24%, sangrado 17% y 16% dolor, por tal motivo el manejo de un Ca de Recto en tratamiento paliativo que se presente con estos síntomas debe ser evaluado para considerar su tratamiento sea este Quirúrgico o No Quirúrgico. (21, 30, 31, 68,69, 85, 87)

## **OBSTRUCCION INTESTINAL POR CA DE RECTO TERMINAL**

10-25 % de los casos se presentan con síntomas de obstrucción intestinal la evaluación de estos pacientes debes ser cuidadosa en vista que la resección del tumor en el mismo tiempo quirúrgico presento mayores complicaciones y mayor tasa de recidiva local que el tratamiento posterior dirigido a tratar una vez estadificado el cáncer de recto. (21, 30, 31, 68,69, 85, 87)

Por tal motivo la decisión de intervención quirúrgica vs no quirúrgica es mandatorio, en el caso que se decida por un abordaje no quirúrgico existe la opción de la colocación de stent metálico expandibles los cuales pueden ser tratamiento definitivo en el caso de una enfermedad metástasis múltiples o resolutivo de la obstrucción aguda para posteriormente brindar un tratamiento definitivo.

Existen diferentes tipos de stent para tal fin, para mencionar algunos se describen los stent auto expandibles metálicos cuya colocación es guiada por fluoroscopia o endoscópica o una combinación de ambos procedimientos, de los cuales existen de diferentes tamaños y diámetros de acuerdo a la localización del tumor el grado de obstrucción y el tamaño de la lesión estos incluyen los z- stent con una longitud de 25mm y un diámetro de 28mm, los ultra flexible stent con una longitud de 25mm y 30 mm de diámetro, una vez colocados estos se integran paulatinamente al tumor debido a la presión que ejercen sobre este lo que evita la migración, la colocación de los stents se logra bajo mínima sedación y con altas tasas de éxitos según este reporte de hasta 90% con una duración media de su estancia 290 días, y el paciente curso en promedio 2 días hospitalizado. Algunas complicaciones como sangrado. Migración o perforación ha sido reportado sin embargo en vista de la expectativa de vida de estos pacientes es corta y a falta de estudios randomizados que permitan la evaluación más objetiva de estos instrumentos se consideran una opción en el tratamiento de los estadios terminales del Ca de Recto, de manera paliativa. (21, 30, 31, 68,69, 85, 87)

En el caso de presentar oclusión esta se pueda resolver con la recolocación del stent o el retiro y colocación de una nueva prótesis por las vías ya antes mencionadas. Si el evento adverso fue el sangrado este se resolvería mediante electrocoagulación endoscópica, la perforación intestinal como consecuencia de la colocación del stent se presenta en menos del 5% de los pacientes, lo que amerita intervención quirúrgica de urgencia sin embargo esto condiciona una gran tasa de mortalidad. (21, 30, 31, 68,69, 85, 87)

Los pacientes que se presentan con obstrucción intestinal que no son candidatos a colocación de stent debido a la localización del tumor (< o igual a 3 cm del margen anal, dolor anal intratable, tenesmo o incontinencia posterior a la colocación de stent) son candidatos para cirugía ya sea colostomía derivativa usualmente de colon descendente o transversal o en algunos casos se puede intentar realizar cirugía con intensiones curativas para este caso se debe realizar exenteración pélvica sin embargo representa unas altas tasas de complicaciones y mortalidad. (21, 30, 31, 68,69, 85, 87)

En el caso de realizar colostomía esta se puede realizar de por vía Laparoscópica debido a que las incisiones son pequeñas, menos dolor del paciente, la función intestinal regresa más rápidamente, menos estancia intrahospitalaria y el paciente puede optar por su recuperación más rápida a un inicio temprano de la Quimioterapia sea esta paliativa o adyuvante con intenciones curativa. (21, 30, 31, 68,69, 85, 87)

La resección primaria del tumor en ocasiones está indicada para tal fin se indica la RAB, RAP, Exanateracion pélvica con sus variantes y el procedimiento de Hartman, la escogencia de estos procedimientos está de acuerdo a la localización del tumor, tamaño, comorbilidades del paciente, estado hemodinámica en el momento de la obstrucción, la expectativa de vida debe ser considerada y la probabilidad de lograr márgenes quirúrgicos libres de enfermedad. (21, 30, 31, 68,69, 85, 87)

La exenteración pélvica es un procedimiento que provee poca o ninguna ventaja sobre la calidad de vida de los pacientes y en cambio presenta altas tasas de complicaciones con una morbilidad del 30-60%, altos índices de estancia intrahospitalaria. (21, 30, 31, 68,69, 85, 87)

Los pacientes que se presentan con estadios IV representan un 20% del total, de estos los que son sometidos a tratamiento paliativo tienen una expectativa de vida de 6-9 meses, una sobrevida a 5 años de 0-5%, los pacientes sometidos a QT para tratamiento de las metástasis se reportan una sobrevida de 15 – 20 meses.(21, 30, 31, 68,69, 85, 87)

La ablación con Laser es una técnica paliativa bien establecida para el manejo del sangrado secundario a un Ca de recto, el más frecuentemente utilizado es el Neodimium Itrium Argon Garnet (Nd: YAG) , quien tiene la habilidad de tratar el sangrado y vaporizar tejido tumoral, la energía se puede brindar o programar para que genere coagulación por necrosis o vaporización dependiendo de la intención del tratamiento, esta técnica es también utilizada para tratamiento paliativo en la obstrucción intestinal del Ca de recto inoperable, sin embargo la ablación con láser está indicado para el sangrado rectal de origen maligno la coagulación completa se logra después de unas 2-5 sesiones en el 80-90% de los casos, el rango de complicaciones es de 2-15% y los pacientes sometidos a esta opción presentaron un intervalo libre de sangrado de 10 meses.(21, 30, 31, 68,69, 85, 87)

La coagulación con Argón Plasma es una opción eficaz para el manejo del sangrado por Ca de Recto, presenta menor tasa de complicaciones debido a que su penetración se limita a 2-3mm lo que la hace útil para generar coagulación, la utilización de Argón Plasma es más barata que el utilizar la ablación por láser, más fácil de usar y es portable. Las opciones quirúrgicas del sangrado en la enfermedad maligna son similares a las indicadas para el tratamiento quirúrgico de las obstrucciones intestinales por esta causa. (21, 30, 31, 68,69, 85, 87)

## **Cáncer de recto en estadio IV y recidivante**

### **Opciones de tratamiento para el control local:**

1. Resección del cáncer de recto localmente recidivante: puede ser curativa en pacientes minuciosamente seleccionados.
2. Resección quirúrgica paliativa con resección anterior baja (RAB) o resección abdominoperineal (RAP).
3. Radioterapia paliativa.
4. Quimioterapia paliativa.
5. Quimiorradioterapia paliativa.
6. Quimioterapia sola para el control local.
7. Derivaciones paliativas colocadas mediante endoscopia para aliviar la obstrucción.

### **Opciones de tratamiento para el control sistémico:**

1. Resección de metástasis hepáticas en determinados pacientes (la tasa de curación a 5 años con resección de metástasis solitarias es superior a 20%).
2. Resección de metástasis pulmonares u ováricas aisladas.
3. Quimioterapia sistémica.

(21, 30, 31, 68,69, 72, 85, 87)

## NUEVAS TERAPIAS MÉDICAS

Anticuerpos como el Cetuximab es un anticuerpo monoclonal dirigido hacia el Receptor del Factor de crecimiento epidermal(EGF-R), es el que ha sido aprobado por la FDA, para el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado o en la enfermedad metastásica en aquellos que se demuestre la mutación silvestre del gen K-ras, refractario a Irinotecan, sin embargo en un estudio aleatorizado randomizado publicado en 2009 por The New England Journal, donde se compara la eficacia del Cetuximab cuando se agrega a la terapia FOLFIRI vs FOLFIRI sola demostró que sus efectos son comparables con respecto al esquema FOLFIRI , en cuanto a la detención de la progresión de la enfermedad se refiere ambos esquemas 15%, sin embargo la toxicidad fue mayor en los pacientes que se les agrego Cetuximab y no se observó diferencia en la sobrevida de los pacientes al comparar ambos esquemas de tratamiento. (21, 30, 31, 70, 71, 72, 73, 85, 87)

En otro estudio Fase II en el que se incluyeron 42 pacientes con enfermedad metastásica secundaria a cáncer de recto, se valoró la eficacia de agregar Cetuximab a la terapia de primera línea que incluía 5FU, Leucovorin, Irinotecan y Oxaliplatino (FOLFIRIX) en el manejo de pacientes con Ca de Recto metastásico, esta terapia consistía en agregar Cetuximab semanalmente y posterior cada dos semanas hasta completar 12 ciclos de QT, se encontró un 11% de respuesta clínica tras un promedio de 8 ciclos de este esquema, con efectos adversos hasta de un 52%, siendo el principal la Diarrea, sin embargo no se encontró que fuera mejor que el esquema de FOLFIRIX en la conversión de pacientes potencialmente resecables las metástasis posterior a 8 ciclos , no se presentaron tasas de sobrevida ni evaluaron el porcentaje de reducción tumoral. Se necesitan más estudios que evalúen su eficacia vs su toxicidad y seguridad. Se indicó que las respuestas a la terapia de anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE) se limitan a pacientes con tumores que albergan tipos silvestres de KRAS (es decir, carecen de mutaciones activantes en el código 12 o 13 del gen KRAS). (21, 30, 31, 70, 71, 72, 73, 85, 87)

Se indicó que las respuestas a la terapia de anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE) se limitan a pacientes con tumores que albergan tipos silvestres de KRAS (es decir, carecen de mutaciones activantes en el código 12 o 13 del gen KRAS). Los pacientes con tumores con mutación KRAS tratados con cetuximab presentaron una supervivencia sin avance (SSA) significativamente más corta que los pacientes de tumores con mutación KRAS que no recibieron cetuximab (8,1 meses contra 12,5 meses; P = 0,003) al igual que una sobrevida general (SG) significativamente más corta (17,2 meses contra 24,9 meses; P = 0,03). (21, 30, 31, 70, 71, 72, 73, 85, 87)

## • PANITUMUMAB

Es una nueva opción para el tratamiento del Ca de Recto estadio IV a y b es un anticuerpo monoclonal que está dirigido su actuar al EGF-R similar a la actuación del Cetuximab, pero posee menos afinidad y por ende menos efectos adversos el cual ha sido aprobado para su utilización en el Ca de Recto estadio IV refractario a los régimen de QT FOLFOX o FOLFIRI

Ambos anticuerpos compiten para inhibir la proteína ligando del EGF-R, promoviendo el internamiento del receptor y bloqueando la señal de activación de este, el Cetuximab es un anticuerpo quimérico que contiene un 30% de proteína de Murina, en cambio el Panitumumab es un anticuerpo monoclonal humano completamente, lo que genera mayor riesgo de efectos adversos con el uso de Cetuximab hasta de un 3% cuando se compara con el 1% del Panitumumab, en el estudio que compara ambos anticuerpos con la QT de Irinotecan mas cetuximab seguido de Panitumumab después de la progresión en monoterapia de 6mg por kg cada 14 días, se encontró una respuesta al control de la enfermedad de 72% cuando se prescribió en pacientes que previamente habían respondido al Cetuximab, por lo que no se encontró beneficio a su adición. (21, 30, 31, 70, 71, 72, 73, 85, 87)

Actualmente, hay siete medicamentos activos y aprobados para los pacientes de cáncer colorrectal metastásico: 5-FU, capecitabine, irinotecán, oxaliplatino, bevacizumab, cetuximab y panitumumab. Cuando el 5-FU era el único medicamento activo de quimioterapia, los ensayos con pacientes de enfermedad localmente avanzada, irresecable o metastásica lograron respuestas parciales y prolongación del período de tiempo hasta el avance de la enfermedad, así como mejor supervivencia y calidad de vida para los pacientes que reciben quimioterapia en comparación con los que reciben los mejores cuidados médicos de apoyo. (21, 30, 31, 70, 71, 72, 73, 85, 87)

Existen múltiples esquemas de tratamiento como opción de primera línea en el manejo de los pacientes con enfermedad metastásica:

- Irinotecan (100 mg/m<sup>2</sup>) administrado en infusión de dos horas el día 1; Leucovorin (500 mg/m<sup>2</sup>) administrada en infusión de dos horas el día 1; seguidos de un bolo de 5-FU intravenoso (IV) vía bomba ambulatoria (2.000 mg/m<sup>2</sup>) durante un período de 24 horas semanalmente cuatro veces al año (52 semanas). Este estudio no mostro mejora estadísticamente significativa en la sobrevida general de los pacientes.
- Régimen CAPOX (capecitabina y oxaliplatino):Capecitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup>) dos veces por día los días 1 a 14, más oxaliplatino (70 mg/m<sup>2</sup>) los días 1 y 8 cada tres semanas
- Régimen FOLFOX4 (oxaliplatino, leucovorina y 5-FU): Oxaliplatino (85 mg/m<sup>2</sup>) administrado en infusión de dos horas el día 1; leucovorina (200 mg/m<sup>2</sup>) administrada en una infusión de dos horas los días 1 y 2; seguidos de una dosis de ataque de 5-FU (400 mg/m<sup>2</sup>) en bolo IV; luego, 5-FU (600 mg/m<sup>2</sup>) administrado vía bomba ambulatoria durante un período de 22 horas los días 1 y 2 cada dos semanas.(21, 30, 31, 70, 71, 72, 73, 85, 87)



- Régimen FOLFIRI (ácido fólico, 5-FU e irinotecán): Irinotecán (180 mg/m<sup>2</sup>) administrado en infusión de dos horas el día 1; leucovorina (400 mg/m<sup>2</sup>) administrada en infusión de dos horas el día 1; seguidos de una dosis de ataque de 5-FU (400 mg/m<sup>2</sup>) en bolo IV administrado el día 1; luego, 5-FU (2.400–3.000 mg/m<sup>2</sup>) administrado vía bomba ambulatoria durante un período de 46 horas cada dos semanas.
- Régimen XELOX (capecitabina más oxaliplatino): Capecitabina oral (1.000 mg/m<sup>2</sup>) dos veces al día durante 14 días, más oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup>) el día 1 cada tres semanas.

Estos esquemas están indicados en las guías de la NCCN v3 2012, así como en múltiples guías consultadas en la presente revisión. Ya se ha demostrado la eficacia de la combinación multifarmacológica en el tratamiento del cáncer de recto metastásico cuando se agrega irinotecán u Oxaliplatino al 5 FU, encontrando mejores tasas de sobrevida general y detención en el avance de la enfermedad, de hecho la adición de Bevacizumab ha demostrado un aumento en la sobrevida de los pacientes con mínimos efectos adversos. (21, 30, 31, 70, 71, 72, 73, 85, 87)

## SEGUIMIENTO CA DE RECTO

- Historia Clínica y examen físico cada 3-6 meses por 2 años, luego cada 6 meses por un total de 5 años.
- Antígeno Carcino-embriionario cada 3-6 meses por 2 años, luego cada 6 meses por un total de 5 años, para T2 o mayores
- TAC Tórax, Abdomen y Pelvis cada año por 3 años, para paciente con alto riesgo de recurrencia
- Colonoscopia al año, si no se realizó una colonoscopia previa se debe realizar 6 meses posteriores a la cirugía realizada.
- Si existe un adenoma de alto riesgo se realizara al año, si no es un adenoma de alto riesgo se debe realizar a los 3 años y posteriormente a los 5 años.
- se debe considerar RSR cada 6 meses por 5 años
- PET scan no es utilizado de rutina en las Guías de la NCCN, ni en las guías Europeas 2010, ni en las guías de Inglaterra 2011.
- El tiempo adecuado para iniciar la vigilancia de la anastomosis rectal no está consensado, así mismo no está establecido una diferencia acerca del uso de la RSF o RSR, así como el US endoanal para detectar lesiones recidivas tempranas.
- El objetivo del seguimiento en el Cancer de Recto posterior a tratamiento quirúrgico con intenciones curativas es detectar recurrencia temprana en el sitio de la anastomosis potencialmente resecables, así como lesiones meta crónicas en etapas tempranas
- Las Guías de la NCCN v3-2012, refieren que las recidivas tumorales se presentan hasta en un 80% en los tres primeros años.

(21, 30, 31, 85, 87)

## **SEGUIMIENTO POSTERIOR A LA REMOCION DE UN POLIPO RECTAL**

- El paciente con un adenoma previo, presenta un elevado riesgo de presentar adenomas recurrentes y subsecuentemente una neoplasia maligna de recto, este riesgo está relacionado con el tamaño del tumor y el grado de diferenciación histológica. El seguimiento de estos pacientes depende además de la clasificación del riesgo individual, y en segundo lugar por las comorbilidades del paciente, la edad y por último el deseo del paciente.
- El principio del seguimiento endoscópico es reducir la morbilidad y mortalidad del cáncer de recto, realizando la remoción de los adenomas antes de su transformación maligna, así como la detección de cáncer en etapas iniciales que permiten su curación
- La colonoscopia es un medio diagnóstico costo-efectivo, sin embargo debe ser utilizada en los pacientes con alto riesgo de neoplasia, con el mínimo de riesgo para el paciente, así como la frecuencia adecuada para garantizar el bienestar del paciente y la detección temprana de neoplasias malignas
- Los pacientes pueden ser divididos en 3 grupos de bajo, medio y alto riesgo, de tal manera que el intervalo del primer seguimiento varía de acuerdo a esta estratificación de riesgo
- Los paciente clasificados como de bajo riesgo y que se les removi6 uno o dos pólipos rectales, sin factores de mal pron6stico ni de riesgo personales deben ser seguidos de manera rutinaria.
- Pacientes con riesgo intermedio 3 o 4 adenomas peque6os o al menos un adenoma mayor de 10mm y menor de 20 mm, deben ser seguidos al menos por 3 a6os, despu6s de un resultado negativo se dar6 seguimiento a los 5 a6os y si no hay cambios se indicara seguimiento de manera rutinaria
- La presencia de 5 o m6s adenomas o un adenoma mayor de 20 mm, el seguimiento endosc6pico debe realizarse al a6o en busca de lesiones sincr6nicas no vistas, antes de iniciar el seguimiento de 3 a6os, despu6s de 2 estudios normales se extiende cada 5 a6os.
- El sitio de resecci6n endosc6pica de un adenoma debe ser reexaminado al menos 2 a 3 meses despu6s.
- La decisi6n de no continuar con la vigilancia endosc6pica radica en las caracter6sticas y estratificaci6n del riesgo del paciente y del adenoma removido, as6 como tambi6n de los deseos del paciente. Usualmente la edad promedio de omitir la vigilancia es a los 75 a6os.
- Las lesiones pT1 se deben vigilar de la misma manera que un adenoma de alto riesgo. (21, 30, 31, 85, 87)

## **JUSTIFICACION.**

Existen múltiples guías para el manejo del Ca de Recto, así como un buen número de publicaciones acerca de los tratamientos preoperatorios médicos y quirúrgicos tratando de establecer protocolos de manejos óptimos para los pacientes, con el objetivo único de aumentar la sobrevida de los pacientes con esta enfermedad, así como la obtención de resultados funcionales adecuados que impacten en la calidad de vida con mínimos efectos adversos y disminución de la morbilidad y mortalidad deseable en este tipo de afecciones.

Sin embargo no existe un consenso acerca de la mejor forma de tratarlos, ni existe uniformidad en cuanto al diagnóstico oportuno, estadificación adecuada y manejo del tumor primario tanto en Europa como en Estados Unidos. En México al igual que en el resto de Latinoamérica existen aún deficiencias en cuanto a la accesibilidad en los servicios de salud se refiere, con un sub registro importante de la neoplasias y que sin embargo a pesar de estas deficiencias, se ha notado un aumento en la incidencia del cáncer de colon y recto, situándose actualmente como la 6ta causa de mortalidad tanto para hombres y mujeres, en cuanto a cáncer se refiere en los Estados Unidos Mexicanos.

Por lo antes escrito y la necesidad de crear un consenso de manejo de los pacientes diagnosticados y atendidos en nuestro hospital se realiza esta revisión con el objetivo de crear un protocolo de manejo único para estos pacientes.

## **OBJETIVO PRINCIPAL**

Establecer las guías de manejo del cáncer de recto en la unidad de Coloproctología del hospital general de México

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

1. Determinar El Flujograma para el diagnóstico oportuno del Ca de recto en los pacientes con bajo, medio y alto riesgo
2. Establecer la estadificación preoperatoria de los pacientes con diagnóstico de Ca de recto.
3. Determinar el manejo de los pacientes con Ca de recto según el estadio clínico del tumor primario.
4. Conocer las diferentes opciones quirúrgicas para el manejo de la enfermedad local, localmente avanzada, loco regional o a distancia.
5. Manejo de la enfermedad metastásica o en etapa terminal.

## **DISEÑO METODOLOGICO.**

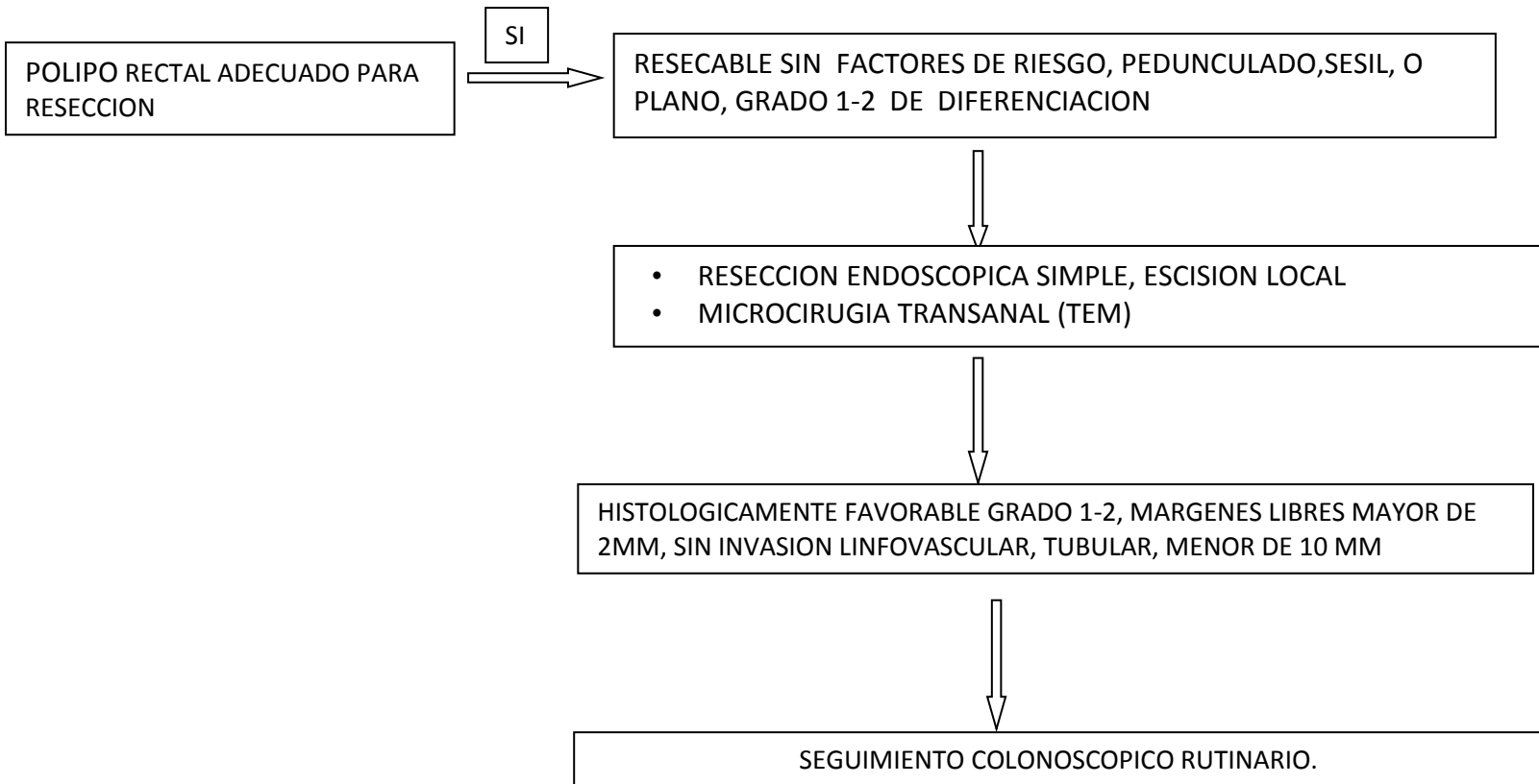
**Diseño:** Revisión bibliográfica

### **Material y métodos:**

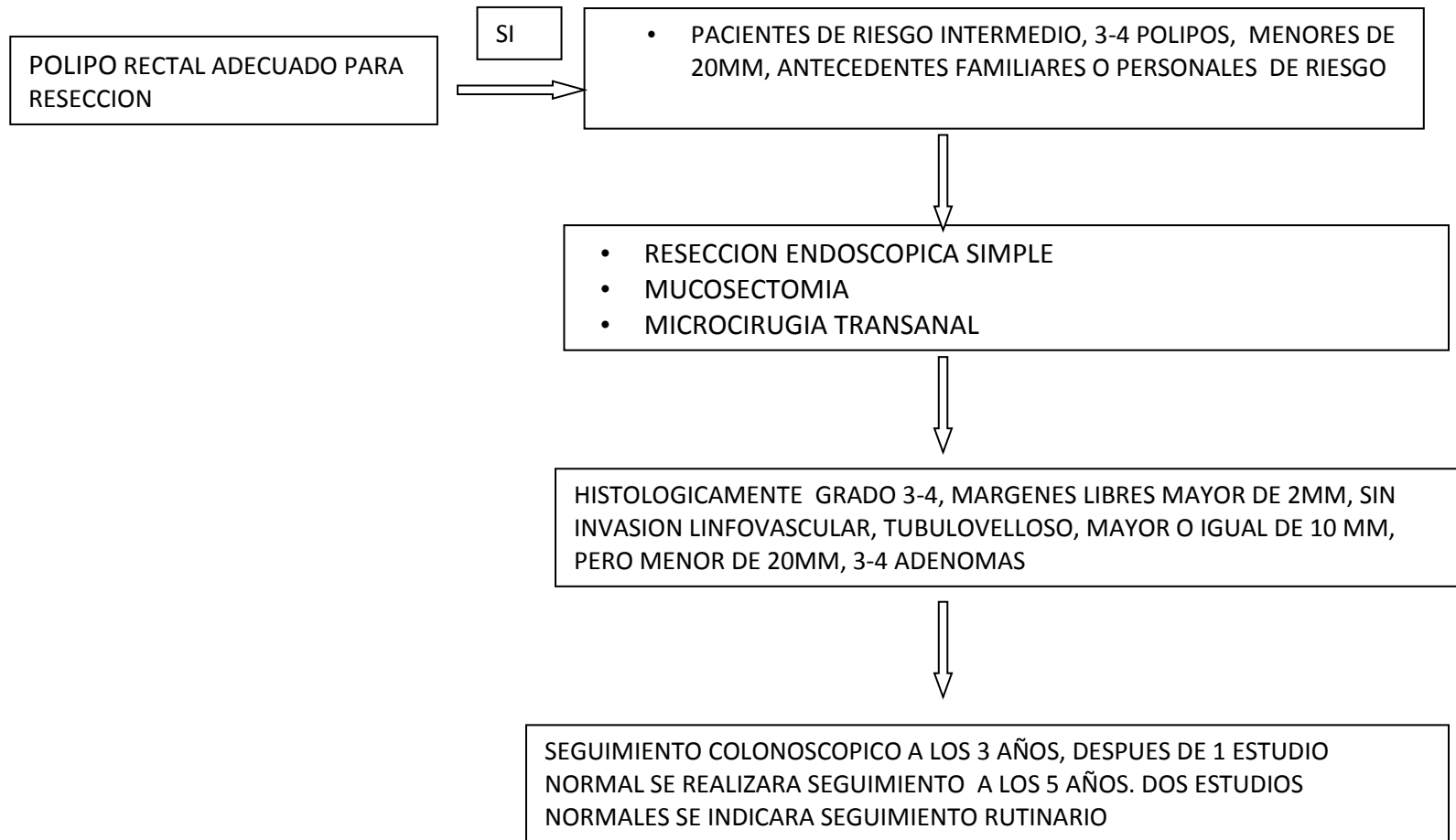
Con el objetivo de evaluar la literatura disponible actualmente, se realizó búsqueda en base de datos como: Pubmed central, medline, scielo, eyes on evidence, tripdatabase, Cochrane library, springer, incluyendo palabras claves como tumor de recto, neoplasia de recto, tratamiento cáncer de recto, neoadyuvancia, adyuvancia, radioterapia, encontrando estudios sistemáticos y randomizados, así como múltiples guías de manejo del cáncer de recto tanto Europeas, como norteamericanas y se incluye en la presente lo publicado por la secretaria de salud de los estados unidos mexicanos 2008, para el diagnóstico oportuno del cáncer de colon y recto.

# ANEXOS

# ESQUEMA DE MANEJO POLIPOS RECTALES

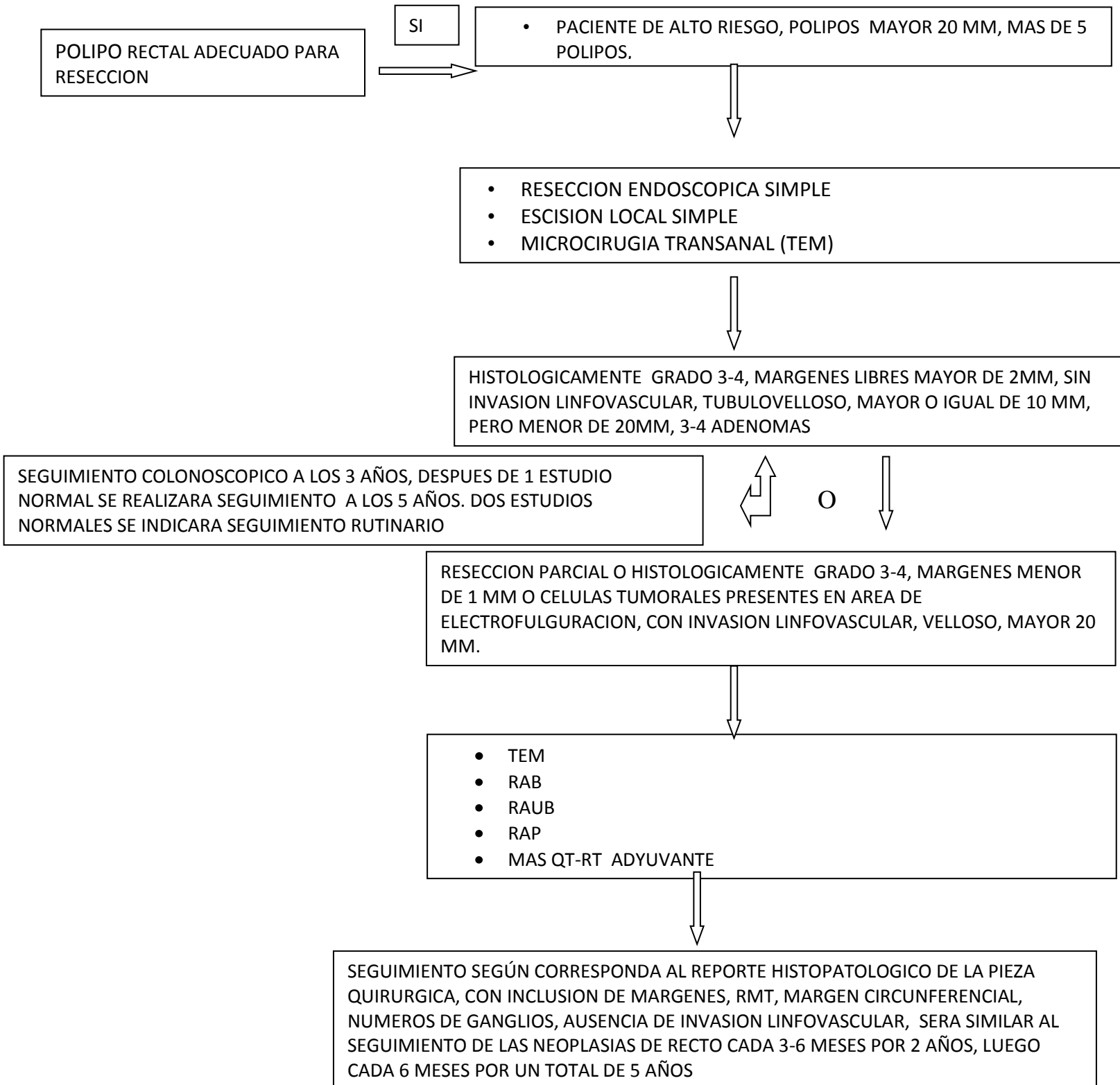


# ESQUEMA DE MANEJO POLIPOS RECTALES

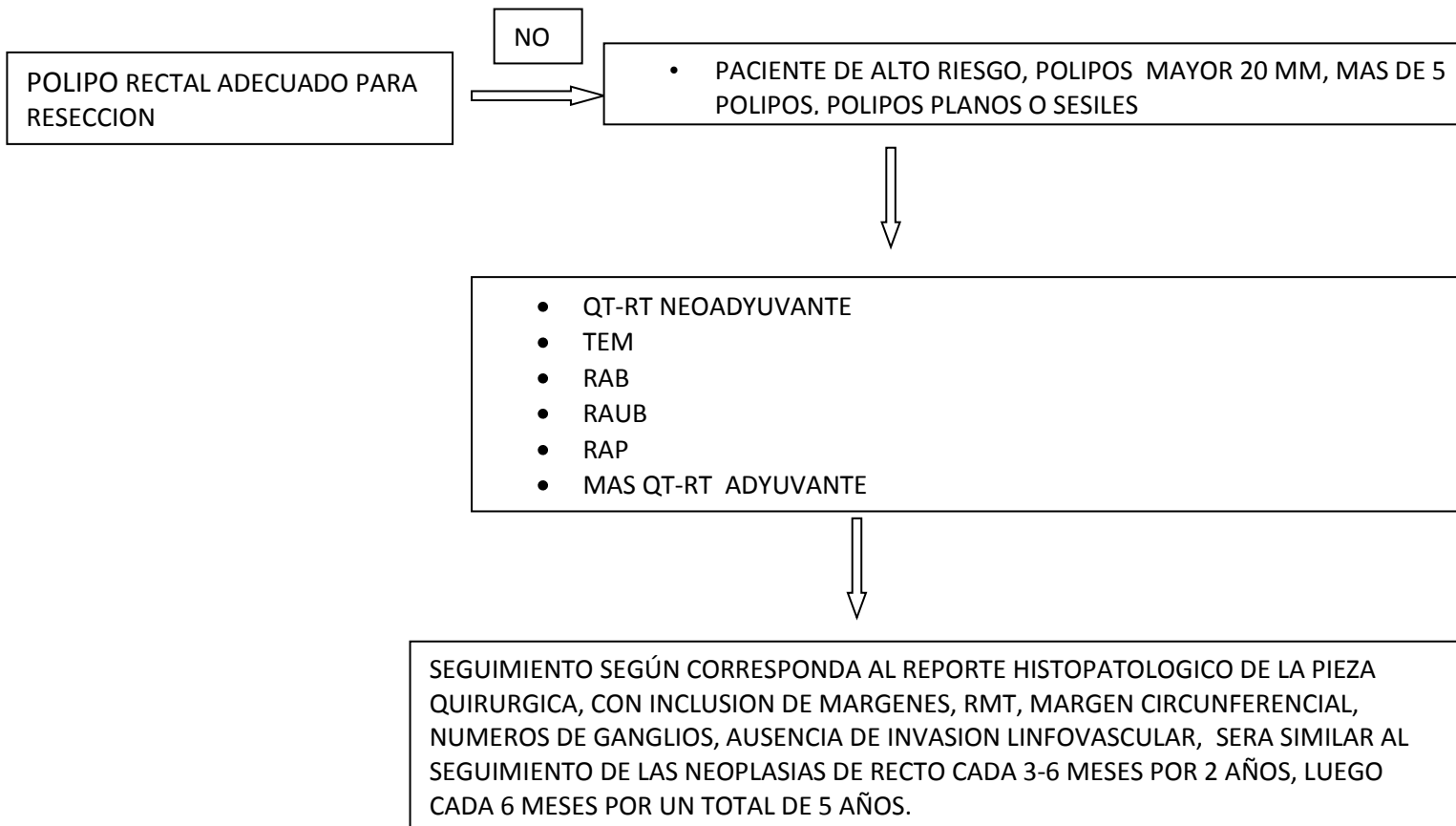




# ESQUEMA DE MANEJO POLIPOS RECTALES



# ESQUEMA DE MANEJO POLIPOS RECTALES



## QUIMOTERAPIA NEOADYUVANTE INDICADA EN EL MANEJO PRIMERA LINEA DEL CA DE RECTO EC II-III-IV

QT NEOADYUVANTE CA DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO EC II-III

- 5-FU BOLO + LEUCOVORIN/CAPECITABINE + RT CURSO LARGO 1.8GY – 2GY, POR 25 FRACCIONES DURANTE 6 SEMANAS (GUIAS NCCN V3. 2011).  
Ó
- 5-FU EN INFUSION + LEUCOVORIN / CAPECITABINE + RT DE CURSO CORTO 5.5GY POR 5 DIAS. (GUIAS UNION EUROPEA 2010). POR 6-8 SEMANAS

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE CA DE RECTO ESTADIO CLINICO IV

- QT COMBINADA EXISTEN DIFERENTES ESQUEMAS TODOS LOS CUALES INCLUYEN COMO BASE EL 5 FU.
- 5-FU INFUSION CONTINUA + LEUCOVORIN O CAPECITABINE + RT  
Ó
- FOLFIRI O FOLFOX POR 2-3 MESES + BEVACIZIMAB Ó CETUXIMAB Ó PANITUMUMAB + RT CONCOMITANTE  
Ó
- CAPECITABINE + OXALIPLATINO +- BEVACIZUMAB Ó PANITUMUMAB + RT CONCOMITANTE  
Ó
- 5-FU EN BOLO O INFUSION + LEUCOVORIN Ó CAPECITABINE + RT CONCOMITANTE

Los estudios favorecen el uso de Bevacizumab en el tratamiento del Ca de Recto metastásico al usarlo en conjunto con los régimen ya sea FOLFOX-FOLFIRI-FOLFOX-FIRI ó Capecitabine + Oxaliplatino, observando un aumento de la sobrevida de los pacientes, sin avance de la enfermedad manteniendo resecables las metástasis hepáticas o disminuyendo de tamaño a las mismas. Sin embargo el uso de Bevacizumab se ha asociado a falla cardiaca y eventos arteriales con su uso y se sugiere que interviene en el proceso de cicatrización de la herida quirúrgica, es decir retarda el proceso. Tanto la adición de Bevacizumab o Cetuximab han brindado resultados similares en el uso de la terapia multifarmacológica de pacientes Ca recto etapa IV, sin embargo ambos presentan toxicidad asociada siendo el principal efecto adverso Diarrea.(21, 30, 31, 85, 87)

## SEGUNDA Y TERCERA LINEA DE TRATAMIENTO CA DE RECTO AVANZADO

SEGUNDA LINEA QT PREVIO TRATAMIENTO CON FOLFOX EN LOS ULTIMOS 12 MESES

- FOLFIRI + BEVACIZUMAB Ó CETUXIMAB Ó PANITUMUMAB
- REEVALUAR PARA CONVERSION A CIRUGIA CADA 2 MESES
- 

TERCERA LINEA DE TRATAMIENTO EN CA DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO CON TRATAMIENTO PREVIO MAYOR DE 12 MESES CON FOLFOX O 5-FU +LEUCOVORIN O PREVIO TRATAMIENTO CON CAPECITABINE

- FOLFOX4-6 + BEVACIZUMAB Ó CAPEOX +BEVACIZUMAB ÓFOLFOX +CETUXIMAB/PANITUMUMAB
- FOLFIRI + BEVACIZUMAB Ó CETUXIMAB/PANITUMUMAB
- FOLFOXFIRI

DESPUES DE LA PRIMERA PROGRESION

- FOLFIRI O IRINOTECAM O CETUXIMAB + IRINOTECAN
- FOLFOX O CAPEOX O CETUXIMAB + IRINOTECAN O CONSIDERAR TERAPIA UNICA CON CETUXIMAB O PANITUMUMAB

El Uso De Panitumumab ha demostrado igual resultados que Bevacizumab sin embargo en un estudio fase 2 demostró mayor toxicidad asociado al uso de este con 5-Fu-Leucovorin, aunque también se encontró un aumento de la sobrevida general comparado con Cetuximab, faltan estudios que demuestren su utilidad vs toxicidad, sin embargo La FDA lo aprobó como opción en tratamiento de Ca de Recto metastásico. (21, 30, 31, 70, 71, 72, 73, 85, 87)

## QT NEOADYUVANTE DESPUES DE LA SEGUNDA PROGRESION

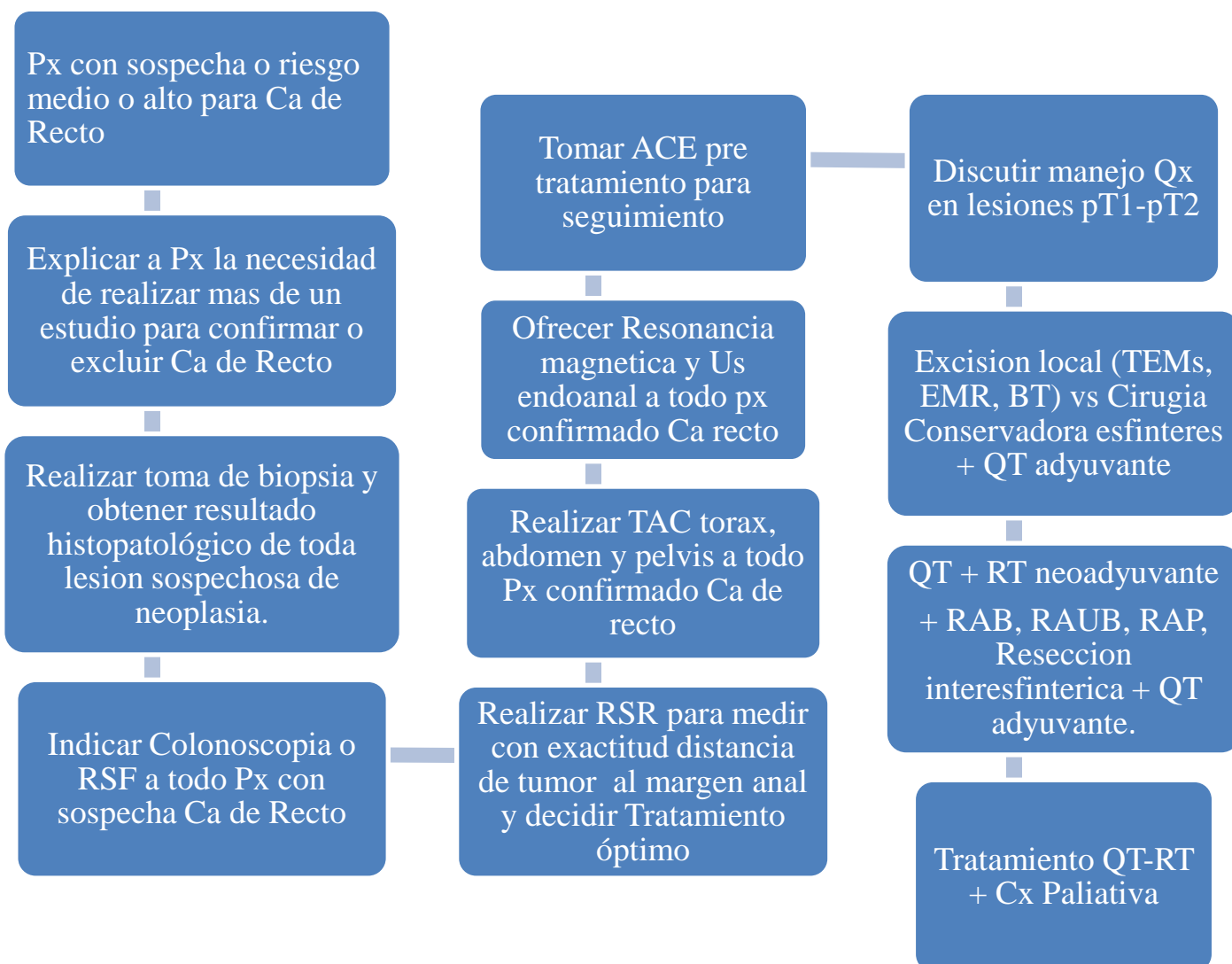
- TERAPIA DESPUES DE SEGUNDA PROGRESION

- CETUXIMAB + IRINOTECAM O TERAPIA UNICA CON CETUXIMAB O PANITUMUMUB EN PACIENTES QUE NO TOLERAN LA COMBINACION DE ESTOS DOS FRAMACOS
- FOLFOX O CAPEOX
- PANITUMUMAB COMO UNICA TERAPIA
- CONSIDERAR LOS MEJORES CUIDADOS PALIATIVOS DEL PACIENTE EN EL CASO DE NO TOLERAR NINGUNO DE LOS ESQUEMAS ANTES MENCIONADOS O EXISTA CONTRAINDICACION
- CONSIDERAR INGRESAR A ESTUDIOS CLINICOS CON TERAPIAS NUEVAS.

(21, 30, 31, 85, 87)

# ANEXOS

## FLUJOGRAMA DECISIONES PARA DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO CA DE RECTO



## ANEXOS

Haciendo el diagnóstico de cáncer de recto

- A. Se debe explicar al paciente que quizás se necesite más de un medio diagnóstico para establecer o excluir el diagnóstico de ca de recto.
- B. Se debe ofrecer una colonoscopia a todo paciente con sospecha de Ca de recto, si durante la exploración se encuentra una lesión sospechosa se debe tomar biopsia para obtener la prueba histopatológica a menos que este contraindicado.
- C. Ofrecer rectosigmoidoscopia flexible mas toma de biopsia si no existe contraindicación para la misma
- D. Ofrecer colonoscopia virtual como alternativa en caso que el paciente no acepte colonoscopia o esta contraindicada o exista una colonoscopia previa incompleta, de demostrarse una lesión sospechosa se debe ofrecer rectosigmoidoscopia flexible mas toma de biopsia a menos que exista una contraindicación.

### ESTADIFICANDO EL CA DE RECTO

1. Ofrecer TAC de tórax abdomen y pelvis a todo paciente con diagnóstico confirmado histopatológicamente con Ca de recto.
2. Ofrecer Resonancia Magnética para determinar el riesgo de recurrencia local anticipando el margen circunferencial, estadio tumoral y nodular, a todo paciente con diagnóstico Ca de recto.
3. Ofrecer a todo paciente con diagnóstico de Ca de recto en el que la resonancia magnética demuestra un tumor resecable por excision local, la realización de Us Endoanal
4. No se debe utilizar los hallazgos de la exanimación digito rectal como parte de la estatificación preoperatoria de un Ca de recto
5. Ofrecer rectosigmoidoscopia rígida preoperatoria a todo paciente con diagnóstico de Ca de recto para definir con exactitud la distancia del tumor al margen anal.

## MANEJO PREOPERATORIO TUMOR PRIMARIO

Tumor que posterior a los estudios de extensión aparece resecable:

1. se debe discutir el riesgo de recurrencia local, morbilidad a corto y largo plazo con el paciente, previa valoración del grupo multidisciplinario.
2. No ofrecer cursos cortos de Rt o Qt a pacientes de bajo riesgo y Ca de recto operables, a menos que sea como parte de estudio clínico.
3. Se debe considerar Qt - Rt en pacientes pos operados con riesgo moderado, así como considerar Qt -Rt en pacientes con Ca de recto riesgo alto o borderline.
4. Ofrecer Qt- Rt preoperatoria a todo paciente con Ca de recto riesgo alto

## CA DE RECTO NO RESECABLE

1. Se debe discutir el riesgo de recurrencia local y toxicidad del manejo preoperatorio con el paciente, previa discusión del grupo interdisciplinario.
2. Ofrecer Qt- Rt en pacientes con Ca de recto no resecable con intervalos previo cirugía ( 5-11 semanas)
3. No ofrecer Qt -Rt pre operatoria únicamente para facilitar cirugía preservadora de esfínter.
4. No ofrecer Rt- Qt preoperatoria como único tratamiento en pacientes con Ca de recto de alto riesgo, a menos que sean parte de estudios clínicos.



**Tabla 1. DEFINICION DE T, N, M NCCN V3 2012**

<b>TUMOR PRIMARIO</b>	
<b>TX</b>	Tumor primario no puede ser evaluado
<b>T0</b>	No hay evidencia de tumor primario
<b>TIS</b>	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión a la lámina propia
<b>T1</b>	Tumor Invade sub mucosa
<b>T2</b>	Tumor invade muscular propia
<b>T3</b>	Tumor invade a través de la muscular propia a los tejidos perirrectal
<b>T4a</b>	Tumor penetra la superficie del peritoneo visceral
<b>T4b</b>	Tumor invade directamente o esta adherido a otros órganos o estructuras.
<b>NODULOS LINFATICOS REGIONALES</b>	
<b>Nx</b>	Ganglios Linfáticos Regionales no pueden evaluarse
<b>N0</b>	No ganglios linfáticos regionales
<b>N1</b>	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales
<b>N1a</b>	Metástasis en 1 ganglio linfático regional
<b>N1b</b>	Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales
<b>N1c</b>	Existen depósitos del tumor en subserosa, mesenterio o tejido no peritonizado pericólico o perirrectal, sin presencia de ganglios linfáticos regionales.
<b>N2</b>	Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales
<b>N2a</b>	Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales
<b>N2B</b>	Metástasis en 7 o más ganglios regionales
<b>METASTASIS A DISTANCIA</b>	
<b>M0</b>	No evidencia de metástasis a distancia
<b>M1</b>	Metástasis a distancia
<b>M1a</b>	Metástasis confinada a un órgano o sitio ( hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional)
<b>M1b</b>	Metástasis en más de un órgano, sitio o peritoneo

GUIAS NCCN V3 2012

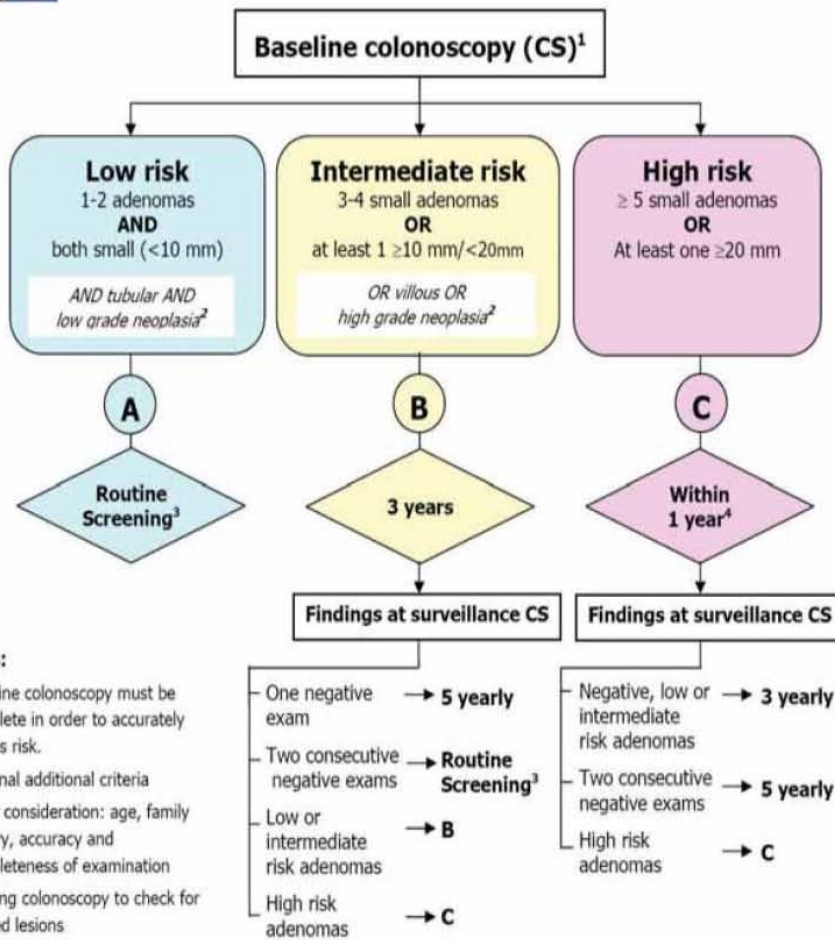
**Tabla 2. ESTADIOS CLINICOS NCCN V3 2012**

<b>ESTADIOS</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	0	0
<b>I</b>	T1/T2	0	0
<b>II A</b>	T3	0	0
<b>II B</b>	T4a	0	0
<b>II C</b>	T4b	0	0
<b>III A</b>	T1/T2 T1	N1/N1c N2a	0
<b>III B</b>	T3-T4a T2-T3 T1-T2	N1/N1c N2a N2b	0
<b>III C</b>	T4a T3-T4a T4B	N2A N2B N1-N2	0
<b>IV A</b>	CUALQUIER T	CUALQUIER N	M1a
<b>IV B</b>	CUALQUIER T	CUALQUIER N	M1b

GUIAS NCCN V3 2012



## COLONOSCOPIC SURVEILLANCE FOLLOWING ADENOMA REMOVAL (EU 2010)



**Notes:**

- <sup>1</sup> Baseline colonoscopy must be complete in order to accurately assess risk.
- <sup>2</sup> Optional additional criteria
- <sup>3</sup> Other consideration: age, family history, accuracy and completeness of examination
- <sup>4</sup> Clearing colonoscopy to check for missed lesions

Copyright © 2010 v1 10/2010 W. Atkin et al.

The work may be copied provided this notice remains intact. No unauthorized revision or modification permitted.

## BIBLIOGRAFIA

1. Guías de prácticas clínicas: detección oportuna cáncer de colon y recto no hereditario en adultos primero, segundo y tercer nivel de atención México: secretaria de salud 2008.
2. Melissa M. Center, MPH1; Ahmedin Jemal, PhD2; Robert A. Smith, PhD3; Elizabeth Ward, PhD4, American Cancer Society, Inc; Worldwide Variations in Colorectal Cancer. 2009
3. SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD/Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. 2011.
4. Ahmedin Jemal, DVM, PhD1; Freddie Bray, PhD2; Melissa M. Center, MPH3. Global Cancer Statistics. CA CANCER J CLIN 2011.
5. Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2009-2011. American cancer society 2009.
6. Somprakas Basu Vivek Srivastava Vijay K Shukla. Recent advances in the management of carcinoma of the rectum. Department of General Surgery, Institute of Medical Sciences, Banaras Hindu University. Clinical and experimental Gastroenterology 2009.
7. De la Portilla de Juan Fernando, Juan José Reina Zoilo, Delgado Gil María del Mar. Protocolo Carcinoma Colorrectal. Consenso Multidisciplinario Hospital Juan Ramón Jiménez. Unidad Clínica de Coloproctología. Huelva. España. 2009
8. Jean-Louis Legoux, Paul-Antoine Lehur, Cristophe Penna, Guilles Calais. French Guidelines for management of Rectal Cancer. Masson Paris 2006. Gastroenterology clin Biol 2006.
9. Robert Siegel<sup>1</sup>, Susen Burock<sup>1</sup>, Klaus-Dieter Wernecke<sup>2</sup>, Albrecht Kretzschmar<sup>3</sup>, Manfred Dietel<sup>4</sup>, Volker Loy<sup>5</sup>, Stephan Koswig<sup>6</sup>, Volker Budach<sup>6</sup> and Peter M Schlag\*<sup>7</sup>. Preoperative short-course radiotherapy versus combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a multi-centre prospectively randomised study of the Berlin Cancer Society *BMC Cancer* 2009.
10. Olga Marina Hano García<sup>I</sup>; Lisette Wood Rodríguez<sup>II</sup>; Oscar Manuel Villa Jiménez. Clinicoepidemiologic characterization and endoscopy in patients with colorectal cancer.2009.
11. Instituto Nacional de Cancerología - E.S.E Bogotá – Colombia 2011 Guía de atención integral (GAI). Detección temprana y Diagnóstico del cáncer de colon y recto. Atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto.

12. José Félix Oletta L. Ana C. Carvajal Saúl O. Peña. Cáncer, un problema de salud en Venezuela con datos epidemiológicos retrasados. 2 de julio de 2011.
13. Registro Histopatológico de neoplasias malignas de México 2008.
14. Karen Curtin<sup>1</sup>, Wade S. Samowitz<sup>2</sup>, Roger K. Wolff<sup>1</sup>, Jennifer Herrick<sup>1</sup>, Bette J. Caan<sup>3</sup>. Somatic alterations, metabolizing genes, and smoking in rectal cancer. *Int J Cancer*. 2009 July 1.
15. Tetsuya Mizoue<sup>1</sup>, Manami Inoue<sup>2</sup>, Keitaro Tanaka<sup>3</sup>, Ichiro Tsuji<sup>4</sup>, Kenji Wakai<sup>5</sup>, Chisato Nagata. Tobacco Smoking and Colorectal Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence among the Japanese Population. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36(1)25–39
16. Francisco Rodríguez-Moranta, Antonio Soriano-Izquierdo y Jordi Guardiola. Estado actual del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.2007 *Cir Esp*. 2007;82(5):254-9.
17. Charúa-Guindic L, Lagunes-Gasca AA, Villanueva-Herrero JA, Jiménez-Bobadilla B, Avendaño-Espinosa O, Charúa-Levy E. Comportamiento epidemiológico del cáncer de colon y recto en el Hospital General de México. Análisis de 20 años: 1988-2007. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74:99-104.
18. Christina Dawn Williams<sup>1</sup>, Jessie A. Satia<sup>1,2,3</sup>, Linda S. Adair<sup>1</sup>, June Stevens<sup>1,2</sup>, Joseph Galanko<sup>3</sup>, Temitope O. Keku<sup>3</sup>, and Robert S. Sandler. Dietary patterns, food groups, and rectal cancer risk in Whites and African Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 May; 18(5): 1552–1561. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-1146
19. Doris S. M. Chan<sup>1</sup>, Rosa Lau<sup>1</sup>, Dagfinn Aune<sup>1</sup>, Rui Vieira<sup>1</sup>, Darren C. Greenwood<sup>2</sup>, Ellen Kampman<sup>3</sup>, Teresa Norat. Red and Processed Meat and Colorectal Cancer Incidence: Meta-Analysis of Prospective Studies. June 2011 | Volume 6 | Issue 6 | e20456
20. Derek G. Power, MDa, Emily Glogowski, MS, MSc, Steven M. Lipkin, MD, PhD, Clinical Genetics of Hereditary Colorectal Cancer *Hematol Oncol Clin N Am* 24 (2010) 837–859 doi:10.1016/j.hoc.2010.06.006 2010 Elsevier Inc. All rights reserved
21. NCCN Screening Guidelines Version 3.2012. Colorectal Cancer Screening. National Comprehensive Cancer Network.2012

22. Manuel Ferrer Márquez \*, Ángel Reina Duarte, Vanesa Maturana Ibañez, Ricardo Belda Lozano, Francisco Rubio Gil, Isabel Blesa Sierra y Maria del Mar Rico Morales. Revisión de conjunto Síndrome de Lynch: genética y cirugía. 2010 AEC. Publicado por Elsevier España. doi:10.1016/j.ciresp.2010.06.010.
23. Knut M. Augestad • Rolv-Ole Lindsetmo • Jonah Stulberg • Harry Reynolds • Anthony Senagore • Brad Champagne • Alexander G. Heriot • Fabien Leblanc • Conor P. Delaney • International Rectal Cancer Study Group (IRCSG). International Preoperative Rectal Cancer Management: Staging, Neoadjuvant Treatment, and Impact of Multidisciplinary Teams. *World J Surg* (2010) 34:2689–2700.
24. Robert S. Bresalier, Department of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA. Early Detection of and Screening for Colorectal Neoplasia. *Gut and Liver, Vol. 3, No. 2, June 2009.*
25. Timothy M. Geiger, M.D.<sup>1</sup> and Rocco Ricciardi, M.D., M.P. Screening Options and Recommendations for Colorectal Cancer Clinics in Colon and Rectal Surgery/Volume 22, Number 4 2009.
26. Jack S. Mandel, PhD, MPH. Screening for Colorectal Cancer. *Gastroenterol Clin N Am* 37 (2008) 97–115
27. Long Sun, Hua Wu, Yong-Song Guan. Colonography by CT, MRI and PET/CT combined with conventional colonoscopy in colorectal cancer screening and staging. *World J Gastroenterol* 2008 February 14; 14(6): 853-863.
28. Jack S. Mandel, PhD, MPH. Screening for Colorectal Cancer. *Gastroenterol Clin N Am* 37 (2008) 97–115.
29. Luis Bujanda, Angel Cosme, Ines Gil, Juan I Arenas-Mirave. Malignant colorectal polyps. *World J Gastroenterol* 2010 July 7; 16(25): 3103-3111.
30. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis - First edition 2010.
31. American Cancer Society. Detailed Guide: Colon and Rectum Cancer. 2011. Accessed at <http://www.cancer.org/Cancer/ColonandRectumCancer/DetailedGuide/index>.
32. Van Cutsem<sup>1\*</sup>, M. Dicato<sup>2</sup>, K. Haustermans<sup>1</sup>, N. Arber. The diagnosis and management of rectal cancer: expert discussion and recommendations derived from the 9th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2007. *Annals of Oncology* 19 (Supplement 6): vi1–vi8, 2008

33. Abdus Samee, Chelliah Ramachandran Selvasekar. Current trends in staging rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2011 February 21; 17(7): 828-834.
34. Mai-Lan Ho, M.D.,<sup>1</sup> Judy Liu, M.D.,<sup>2</sup> and Vamsidhar Narra, M.D. Magnetic Resonance Imaging of Rectal Cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2008;21:178–187.
35. Charles F Bellows, Bernard Jaffe, Lorenzo Bacigalupo, Salvatore Pucciarelli, Guiseppe Gagliardi. Clinical significance of magnetic resonance imaging findings in rectal cancer. *World J Radiol* 2011 April 28.
36. Cher Heng Tan, Revathy Iyer. Use of computed tomography in the management of colorectal cancer. *World J Radiol* 2010 May 28; 2(5): 151-158.
37. Potter, Kathleen C. B.M., B.Ch., F.R.C.R.; Husband, Janet E. D.B. Diagnostic Accuracy of Serial CT/Magnetic Resonance Imaging Review vs. Positron Emission Tomography/CT in Colorectal Cancer Patients with Suspected and Known Recurrence. *Diseases of the Colon & Rectum: February 2009 - Volume 52 - Issue 2 - pp 253-259.*
38. Ahmet Mesrur Halefoglul, Sadik Yildirim, Omer Avlanmis, Damlanur Sakiz, Adil Baykan. Endorectal ultrasonography versus phased-array magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer *World J Gastroenterol* 2008 June 14; 14(22): 3504-3510.
39. Bret R. Edelman, M.D.<sup>1</sup> and Martin R. Weiser, M.D. Endorectal Ultrasound: Its Role in the Diagnosis and Treatment of Rectal Cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2008;21:167–177.
40. Christian Klessen Patrik Rogalla Matthias Taupitz. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. *Eur Radiol* (2007) 17: 379–389 29 September 2006. Springer-Verlag 2006
41. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective Observational study. MERCURY Study Group. *BMJ* 2006;333;779.
42. Lioe-Fee de Geus-Oei, Theo J M Ruers†, Cornelis J A Punt‡, Jan Willem Leer§, Frans H M Corstens and Wim J G Oyen. FDG-PET in colorectal cancer. *Cancer Imaging* (2006) 6, S71–S81.
43. Rodney J Hicks, Robert E Ware and Eddie W F Lau. PET/CT: will it change the way that we use CT in cancer imaging? *Cancer Imaging* (2006) 6, S52–S62.
44. Raghu Vikram and Revathy B. Iyer. Department of Diagnostic Radiology, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center PET/CT imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of colorectal cancer *Imaging* (2008) 8, S46S51.

45. Y. B. Mensah, J.C.B. Dakubo, S. Asiamah and S.B. Naaeder. Outcome of barium enema in patients with colorectal symptoms. September 2008 volume 42, number 3 ghana medical journal.
46. Long Sun, Hua Wu, Yong-Song Guan. Colonography by CT, MRI and PET/CT combined with conventional colonoscopy in colorectal cancer screening and staging. *World J Gastroenterol* 2008 February 14; 14(6): 853-863.
47. Hans F. Schoellhammer, M.D. Armen C. Gregorian, M.D.a, Grant G. Sarkisyan, M.D., Beverley A. Petrie, M.D. How important is rigid proctosigmoidoscopy in localizing rectal cancer? *The American Journal of Surgery* (2008) 196, 904–908.
48. Laval Grimard, M.D.,\* Hartley Stern, M.D. Y and Johanna N. Spaans, M.Sc. Brachytherapy and Local Excision For Sphincter Preservation In T1 And T2 Rectal Cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 74, No. 3, pp. 803–809, 2009.
49. Mutahir Ali Tunio, Mansoor Rafi, Altaf Hashmi, Rehan Mohsin, Abdul Qayyum, Mujahid Hasan, Amjad Sattar, Muhammad Mubarak High-dose-rate intraluminal brachytherapy during preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancers. *World J Gastroenterol* 2010 September 21; 16(35): 4436-4442.
50. Guillermo Ais Conde\* Begoña Fadrique Fernández,a Pablo Vázquez Santos,a Juan López Pérez,a Miguel Picatoste Merino,a and Javier Manzanares Sacristánb.Rectal cancer: Which patients benefit from radiotherapy. *CIR ESP*. 2010;87(6):350–355
51. P. Hatfield, D. Sebag-Montefiore. The Use of Radiotherapy in Rectal Cancer. *Scandinavian Journal of Surgery* 92: 65–73, 2003.
52. Sarah Popek, Vassiliki Liana Tsikitis. Neoadjuvant vs adjuvant pelvic radiotherapy for locally advanced rectal cancer: Which is superior ?.*World J Gastroenterol* 2011 February 21; 17(7): 848-854
53. Aravind Suppiah a John E. Hartley a John R.T. Monson. Advances in Radiotherapy in Operable Rectal Cancer. *Dig Surg* 2009;26:187–199
54. R. Sauer\*, R. Fietkau†, C. Wittekind‡, C. Rö. Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. 2003 Blackwell Publishing Ltd. *Colorectal Disease*, 5, 406–415
55. Jean-François Bosset, M.D., Laurence Collette, Ph.D., Gilles Calais, M.D., Laurent Mineur, M.D., Philippe Maingon, M.D., Ljiljana Radosevic-Jelic, M.D., Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-23.



56. Joakim Folkesson, Helgi Birgisson, Lars Pahlman, Bjorn Cedermark, Bengt Glimelius, and Ulf Gunnarsson. Swedish Rectal Cancer Trial: Long Lasting Benefits From Radiotherapy on Survival and Local Recurrence Rate .Journal Of Clinical Oncology. Volume 23 Number 24 August 20 .2005
57. Jean-Pierre Gerard, Olivier Chapet, Chantal Nemoz, Johannes Hartweig, Pascale Romestaing, Improved Sphincter Preservation in Low Rectal Cancer With High-Dose Preoperative Radiotherapy: The Lyon R96-02 Randomized Trial. Volume 22 Number 12 June 15 2004. *J Clin Oncol* 22:2404-2409. © 2004 by American Society of Clinical Oncology.
58. Anna Martling, principal Investigator. The Stockholm III Trial on Different Preoperative Radiotherapy Regimens in Rectal CancerClinicalTrials.gov processed this record on January 30, 2012.
59. D. Pettersson<sup>1</sup>, B. Cedermark<sup>1</sup>, T. Holm<sup>1</sup>, C. Radu<sup>3</sup>, L. Pahlman<sup>4</sup>, B. Glimelius<sup>2,3</sup> and A. Martling<sup>1</sup>. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *British Journal of Surgery* 2010; 97: 580–587
60. Yu Jo Chua, Yolanda Barbachano, PhD Prof David Cunningham, MD. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. [Volume 11, Issue 3](#), March 2010, Pages 241–248.
61. The Current Landscape of Locally Advanced Rectal Cancer: Chemotherapeutic Radiosensitization. *Nat Rev Clin Onc.* 2011;8(11):1-11.
62. R. Glynne-Jones<sup>1\*</sup>, J. Dunst<sup>2</sup> & D. Sebag-Montefiore. The integration of oral capecitabine into chemoradiation regimens for locally advanced rectal cancer: how successful have we been?. *Annals of Oncology* 17: 361–371, 2006
63. Mark S. Roh, Linda H. Colangelo, Michael J. O’Connell, Greg Yothers, Melvin Deutsch, Carmen J. Allegra. Preoperative Multimodality Therapy Improves Disease-Free Survival in Patients With Carcinoma of the Rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 27:5124-5130. © 2009 by American Society of Clinical Oncology.
64. Ingrid Garajov´ a, Stefania Di Girolamo, Francesco de Rosa, Jody Corbelli, Valentina Agostini, Guido Biasco, and Giovanni Brandi. Neoadjuvant Treatment in Rectal Cancer: Actual Status. *Chemotherapy Research and Practice* Volume 2011, Article ID 839742, 12 pages.

65. C. Aschele, C. Pinto, S. Cordio, G. Rosati, A. Tagliagambe, S. Artale, P. Rosetti, S. Lonardi, L. Boni, L. Cionini. Preoperative fluorouracil (FU)-based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic response analysis of the Studio Terapia Adiuvante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009.
66. M Kornmann\*,1, L Staib2, T Wiegels3, E-D Kreuser2, M Kron4, W Baumann2, D Henne-Bruns1 and K-H Link. Adjuvant chemoradiotherapy of advanced resectable rectal cancer : results of a randomised trial comparing modulation of 5-fluorouracil with folinic acid or with interferon-alfa. *British Journal of Cancer* (2010) 103, 1163 – 1172
67. Theodore S. Hong and Lisa A. Kachnic. Preoperative Chemoradiotherapy in the Management of Localized Rectal Cancer: The New Standard *Gastrointest Cancer Res* 1:49-56. ©2007
68. Sean M Ronnekleiv-Kelly, Gregory D Kennedy. Management of stage IV rectal cancer: Palliative options. *World J Gastroenterol* 2011 February 21; 17(7): 835-847.
69. Nicholas Zdenkowski, A Stanley Chen, B Andre Van Derwesthuizen, A Stephen Ackland. Curative Strategies for Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Review. *The Oncologist* 2012;17:000–000
70. Eric Assenat, A Françoise Desseigne, B Simon Thezenas, A Frédéric Viret, C Laurent Mineur. Cetuximab Plus FOLFIRINOX (ERBIRINOX) as First-Line Treatment for Unresectable Metastatic Colorectal Cancer: A Phase II Trial. *The Oncologist* 2011;16:1557–1564.
71. Maximilian Niyazi1†, Cornelius Maihoefer1†, Mechthild Krause2, Claus Rödel3, Wilfried Budach4 and Claus Belka. Radiotherapy and “new” drugs-new side effects? *Radiation Oncology* 2011, 6:177.
72. Eric Van Cutsem, M.D., Ph.D., Claus-Henning Kohne, M.D. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-17.
73. Raymond C. Wadlow,a Aram F. Hezel,a Thomas A. Abrams,b Lawrence S. Blaszkowsky,a Charles S. Fuchs, Panitumumab in Patients with KRAS Wild-Type Colorectal Cancer after Progression on Cetuximab. *The Oncologist* 2012;17;14;
74. Barbara Boughton. Oxaliplatin Has Few Benefits, High Toxicity in Rectal Cancer, the French ACCORD 12 trial. [2012 Gastrointestinal Cancers Symposium](#)
75. Savvas Papagrigoriadis\*. Transanal endoscopic micro-surgery (TEMS) for the management of large or sessile rectal adenomas: a review of the technique and indications.

76. Theodore J. Saclarides, MD. TEM/Local Excision: Indications, Techniques, Outcome, and Future. *Journal of Surgical Oncology* 2007. Pag 644-650.
77. R.M Barense, F.J.C Van den Broek et al TREND study group. Endoscopic mucosal resection vs transanal endoscopic microsurgery for the treatment of large rectal adenomas. *Colorectal Disease* 2011. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. 14, e191–e196
78. Bökkerink et al. The CARTS study: Chemoradiation therapy for rectal cancer in the distal rectum followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery. *BMC Surgery* 2011, 11:34
79. Lisa J. Hazard, Bradford Sklow, Lisa Pappas, Kenneth M. Boucher, Dennis C. Shrieve. Local Excision vs. Radical Resection in T1-2 Rectal Carcinoma: Results of a Study From the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry Data. *Gastrointestinal Cancer Research Volume 3 • Issue 3. May/June 2009.*
80. P. G. Doornebosch & M. P. Gosselink & P. A. Neijenhuis. Impact of transanal endoscopic microsurgery on functional outcome and quality of life. *Int J Colorectal Dis* (2008) 23:709–713
81. Laval Grimard, M.D.,\* Hartley Stern, M.D. Y And Johanna N. Spaans, M.Sc. Brachytherapy and Local Excision For Sphincter Preservation In T1 And T2 Rectal Cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 74, No. 3, Pp. 803–809, 2009.
82. Mutahir Ali Tunio, Mansoor Rafi, Altaf Hashmi, Rehan Mohsin, Abdul Qayyum, Mujahid Hasan, Amjad Sattar, Muhammad Mubarak High-dose-rate intraluminal brachytherapy during preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancers. *World J Gastroenterol* 2010 September 21; 16(35): 4436-4442.
83. Hsuan Chih Hsu Et Al. Postoperative Low Pelvic Radiotherapy and Chemotherapy For Stage II and III Rectal Cancer. *Am J. Clin Oncol* 2012.
84. P. How, O. Shihab, P. Tekkis, Gina Brown. A systematic review of cancer related patient outcomes after anterior resection and abdominoperineal excision for rectal cancer in the total mesorectal excision era. *Surgical oncology* 2011 e1-e7
85. C. Laurent\*, T. Paumet et al. Intersphincteric Resection for Low Rectal Cancer: Laparoscopic Vs Open Surgery Approach. *Colorectal Disease* 2011.
86. The diagnosis and management of colorectal cancer: full guideline (November 2011).

87. The diagnosis and management of colorectal cancer Issued: November 2011. **NICE clinical guideline 131**. [www.nice.org.uk/cg131](http://www.nice.org.uk/cg131).
88. Manami Inoue<sup>1</sup>, Kenji Wakai<sup>2</sup>, Chisato Nagata<sup>3</sup>, Tetsuya Mizoue<sup>4</sup>, Keitaro Tanaka<sup>5</sup>, Ichiro Tsuji<sup>6</sup> and Shoichiro Tsugan. Alcohol Drinking and Total Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence among the Japanese Population. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37(9)692–700