



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CURSO DE ESPECIALIDAD EN RADIO-ONCOLOGÍA

**LA RESPUESTA HISTOPATOLÓGICA COMPLETA EN CÁNCER DE RECTO
COMO FACTOR PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA: ANÁLISIS DE PACIENTES
TRATADOS CON RADIO-QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE DEL 2005-2009 EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA MÉXICO.**

TESIS

Para obtener el título de especialista en Radio-oncología

PRESENTA:

**DR. SANTIAGO CONCHA BERNARDINO GABRIEL
RESIDENTE DE CUARTO GRADO DE RADIO - ONCOLOGÍA**

DIRECTOR: DR. JESÚS ZAMORA MORENO

MÉXICO DF 2013



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.

SÍNTESIS

OBJETIVOS: Evaluar la respuesta histopatológica completa como factor predictivo de supervivencia global en los pacientes llevados a tratamiento neo-adyuvante con radioterapia y quimioterapia concomitante y posterior consolidación con cirugía.

MATERIAL Y MÉTODOS: De manera retrospectiva de ENERO del 2005 a DICIEMBRE del 2009 se registraron 209 pacientes con cáncer de recto que recibieron radioterapia a pelvis en modalidad neoadyuvante o paliativa. De los cuales 99 pacientes fueron seleccionados para este estudio con los siguientes criterios de inclusión: edad mayor de 18 años, expediente clínico completo, respuesta histopatológica completa a la biopsia con endoscopia posterior al tratamiento con radioterapia, histologías adenocarcinoma sus variedades y carcinoma epidermoide. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) para Windows versión 21 (SPSS, Chicago, IL) y con el programa EPI-Info versión 6.04. Las curvas de supervivencia fueron calculadas mediante el método de Kaplan-Meier. Los factores pronósticos fueron evaluados por log-rank test.

RESULTADOS: De los 99 pacientes seleccionados para este estudio, el género masculino representa 55.6% y el femenino de 44.4% de la población. Fueron tratados con radioterapia neo-adyuvante a pelvis 45 Gy/ 15 fracciones en el 91.9% de la población, de manera concomitante con 5FU/LV en el 49.5% y capecitabine en el 39.4%. La edad promedio es de 52.7 años, la media de la talla del tumor es de 6.7 cm, la distancia media al margen anal de 3.92 cm y la media de antígeno carcinoembrionario al diagnóstico fue de 63.66 ng/mL. Posterior a la neoadyuvancia 45 pacientes (45.4%) rechazaron la resección quirúrgica y 54 pacientes (54.5 %) completó su tratamiento con cirugía, de estos pacientes el 31.4% alcanzaron respuesta histopatológica completa. Al evaluar a los pacientes que alcanzaron la respuesta histopatológica completa comparados con aquellos que presentaron respuesta histopatológica incompleta a 1, 2, 3 y 4 años se observaron los siguientes porcentajes de supervivencia: 100 % vs 91.8%; 82.3 vs 72.9%; 64.7% vs 64.8% y 64.7% vs 51.3%. La estimación de supervivencia en aquellos pacientes con respuesta histopatológica completa fue de 56 meses (en los cuales no se ha alcanzado la mediana) en comparación con 45 meses de aquellos con respuesta histopatológica incompleta. Al momento del estudio el 64.7% de pacientes del primer grupo permanecen vivos. Destacan como factores pronósticos de supervivencia, en el subgrupo de respuesta histopatológica incompleta el antígeno carcinoembrionario menor a 10ng/ml el cual está asociado a mejor supervivencia comparado con aquellos con cifras mayores a 10 ng/mL. La edad superior a 50 años se asocia también a mejor supervivencia en aquellos pacientes con respuesta histopatológica incompleta. El porcentaje de cirugías preservadoras de esfínter con este fraccionamiento hasta del 41.4% en pacientes con cáncer de recto de tercio inferior.

CONCLUSIÓN: Los pacientes que posterior al tratamiento neo-adyuvante con radioterapia hipofraccionada, alcanzan respuesta histopatológica completa tienden a mejores resultados en supervivencia global. Destacan como factores pronósticos de supervivencia la edad, tomando como punto de corte 50 años y el ACE con cifras menores a 10 ng/mL, que confieren beneficio en supervivencia en el subgrupo de pacientes con respuesta histopatológica incompleta. Bien que por sus características retrospectivas este análisis carece de poder para formular conclusiones, si manifiesta tendencias concordantes con la literatura actual y son necesarios estudios prospectivos que permitan la confirmación de estos resultados.

CONTENIDO

1. Antecedentes.....	04
2. Justificación.....	14
3. Hipótesis o pregunta de investigación.....	15
4. Objetivos.....	17
5. Material y métodos.....	17
6. Consideraciones éticas.....	25
7. Resultados.....	26
8. Discusión.....	49
9. Conclusiones.....	54
10. Bibliografía.....	55

1. Antecedentes

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer colo-rectal (CCR) es la cuarta neoplasia más común en el mundo, con un estimado de 800,000 nuevos casos diagnosticados cada año, representando el 10% de todas las formas de cáncer (1). Aproximadamente el 65 % de esta patología se presenta en el colon y el 35% se presenta en el recto.

En los Estados Unidos es la cuarta causa más frecuente diagnosticada y la segunda causa de muerte. En el 2012 un estimado de 40,290 casos se presentaron con un estimado de 51,690 muertes (2).

En ese país su incidencia por 100 000 personas con cáncer de colon y recto ha disminuido de 60.5 en 1976 a 46.4 en el 2005 (3), impactando sobre la mortalidad, la cual ha disminuido del 35% de 1990 al 2007 (4), probablemente por la mejoría tanto en el diagnóstico en etapas cada vez más tempranas, como en las diversas modalidades de tratamiento.

En México las cifras del GLOBOCAN demuestran que la población masculina ocupa el cuarto lugar en incidencia con el 5.2% con 3,189 casos y el sexto lugar de mortalidad con el 5.3% con 2,017 casos; en mujeres ocupa el quinto lugar en incidencia con el 4.8% con 3,158 casos y el séptimo lugar de mortalidad con el 5.1% con 1,991 casos (5).

1.2 ETIOLOGÍA

La etiología del cáncer colo-rectal es multifactorial, estando implicados factores ambientales y genéticos. Aproximadamente el 75% de este cáncer es de tipo esporádico, mientras que entre el 15% al 20% se desarrolla en aquellos con historia personal familiar de cáncer colo-rectal o poliposis (6). El resto de los casos ocurre en personas con predisposición genética, como lo son las formas: no polipósicas hereditarias (4-7%) (HNPCC), poliposis adenomatosa familiar (FAP) (1%) o enfermedad intestinal inflamatoria, particularmente colitis ulcerativa crónica (1%).

El papel del factor ambiental ha tomado relevancia por la observación realizada en las poblaciones migrantes. Generalmente los migrantes de regiones de baja incidencia como África o Asia que habitan en regiones de alta incidencia como Norte América o Australia, adoptan la incidencia del país anfitrión para la siguiente generación (7). Una dieta específicamente alta en grasa y baja en fibra se encuentra asociada con el desarrollo del cáncer colo-rectal, aunque aún no se ha establecido como una de las causas principales. Por el contrario, una dieta alta en fibra se asocia con la protección contra este tipo de cáncer. La fibra produce la formación de heces blandas y voluminosas que diluyen los carcinógenos, y que también aumenta el tiempo de tránsito del colon, lo que permite menos tiempo de contacto para las sustancias cancerígenas con la mucosa colo-rectal. El estilo de vida más sedentario en los países occidentales, el tabaquismo y el consumo de alcohol también parecen estar relacionados con el riesgo de desarrollar neoplasia colo-rectal.

La mayoría de las neoplasias colo-rectales surgen a partir de pólipos adenomatosos benignos que recubren la pared del intestino. Aquellos pólipos con determinadas características como los que crecen más de 2 cm, los que tienen un aspecto vellosos o aquellos que contienen células displásicas son más propensos a desarrollar cáncer. Esta progresión de adenoma a carcinoma se asocia con una acumulación de alteraciones genéticas, incluyendo la activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores de tumores (8). Uno de los primeros pasos de este proceso es la interrupción de la vía APC/? β -catenina / TCF-4, que permite la replicación celular sin control en la superficie de la cripta (9). Esto puede ocurrir en la línea germinal de pacientes con FAP, en los que un alelo se inactiva somáticamente, o en el de tipo esporádico, en el que ambos alelos son somáticamente inactivados.

Existen tres posibles vías que conducen al cáncer colorrectal:

La inestabilidad cromosómica (CIN), la inestabilidad de microsatélites (MSI), y el metilador fenotipo isla CpG (CIMP) (10). CIN es la razón genética para la formación de tumores en 50% a 70% del cáncer colo-rectal y es el mecanismo operativo en la FAP. Por lo general también se encuentra asociado con mutaciones en los genes KRAS, APC, y TP53, que en última instancia conduce a la pérdida de heterocigosidad y transformación maligna del gen TP53. MSI se ha encontrado en más de 90% de HNPCC que llevan una inactivación de la línea germinal en el reparador de genes de desajustes del ADN, sino también en el 15% de el tipo esporádico, en el que la hipermetilación bloquea la transcripción de genes de hMLH1.

Con MSI, se producen múltiples mutaciones de desplazamiento en las secuencias de microsatélites, incluyendo los de las secuencias de codificación del exón del factor de crecimiento transformante beta del receptor II, el gen BAX proapoptótico, y los genes de reparación de ADN (hMSH3 y hMSH6 genes). El tercer tipo, CIMP, es relativamente un subgrupo heterogéneo y se produce en aproximadamente el 10% a 30% de los pacientes, se asocia principalmente con las mutaciones del gen KRAS y en ocasiones con mutaciones en el gen BRAF, por lo general carece de inestabilidad cromosómica, y posee el peor pronóstico de los tres tipos y probablemente menor respuesta a la quimioterapia. De los numerosos marcadores moleculares estudiados hasta la fecha, MSI, 18q, timidilato sintasa y sobreexpresión de TP53 se encuentran entre aquellos que parecen tener importancia pronóstica en la mayoría de los pacientes con cáncer colorrectal (11). Estos marcadores hoy en día no forman parte del sistema de estadificación, dada su importancia creciente podrían ser considerados ulteriormente.

El cáncer colo-rectal es el cuarto cáncer mas frecuente a nivel mundial, se estima que existen 800,000 nuevos casos diagnosticados cada año, que representa aproximadamente el 10% de todos los casos de cáncer. Globalmente la incidencia por cada 100,000 habitantes en 1990 fue de 19.4 para hombres y 15.3 para mujeres, la incidencia más alta fue encontrada en Norte América, Europa occidental y Australia (40 a 45 casos por cada 100,000 habitantes) y tasas intermedias fueron encontradas en Europa oriental (26 casos por cada 100,000 habitantes) , las tasas más bajas se encontraron en África (3 a 8 casos por cada 100,000 habitantes). Aproximadamente dos tercios de los casos ocurren en el colon y un tercio en recto. En los Estados Unidos, se estiman 39,760 nuevos casos de cáncer rectal en 2011, existe una pequeña diferencia en cuanto a la incidencia en personas blancas, afroamericanas y asiático-americano.

La frecuencia del tipo esporádico incrementa con la edad en ambos géneros de 45 a 50 años, con un pico en la séptima década de a vida. Subgrupos de pacientes, incluyendo los que padecen síndromes como FAP, HNPCC, poliposis hamartomatosos tales como Síndrome de Peutz-Jeghers, pueden presentar cáncer colorrectal a edades mucho más tempranas.

1.3 TRATAMIENTO INICIAL

Modalidades:

1.3.1 RADIOTERAPIA

ADYUVANTE

En el intento de búsqueda de mejores tratamientos, se documentó que las recurrencias posterior al tratamiento quirúrgico utilizado como modalidad única eran elevadas, y variaban en porcentajes dependiendo del estadio a la presentación, por lo que en aquellas etapas clínicas localmente avanzadas, el tratamiento multimodal con cirugía y radioterapia adyuvante empezó a ser recomendada (etapas clínicas II, III). La Radioterapia con o sin quimioterapia fue ampliamente adoptada para mejorar los resultados oncológicos en pacientes con cáncer rectal tratados con cirugía, demostró su beneficio al mejorar las tasas de control local y supervivencia global comparada con la cirugía sola (45,46). Basado en esto, el tratamiento con RT/QT adyuvante fue considerado estándar en los estadios II y III del CCR en los años de 1990 (47).

NEO-ADYUVANTE

El control local no es el único objetivo en el cáncer de recto, el impacto en la calidad de vida es un objetivo buscado, por lo que adicionalmente se ha buscado cirugías menos radicales como la preservación del esfínter, por lo que se buscaron modalidades neo-adyuvantes que facilitarían la resección quirúrgica y permitirán elevar el porcentaje de cirugía preservadoras de órgano. Una vez que ya se había documentado que el tratamiento adyuvante con RT, mejoraba el control local, varias series ya habían demostrado el beneficio también de la radioterapia en el escenario neo-adyuvante. El tejido antes de la manipulación quirúrgica se encuentra mejor oxigenado por lo que es más sensible al tratamiento con RT, con la ventaja adicional que es menos probable otorgar una mayor dosis a intestino por encontrarse confinado a la pelvis por adherencias en el caso de cirugía inicial.

Adicionalmente la introducción de la radioterapia neo-adyuvante demostró mejoría en el control local de la enfermedad del CCR, lo cual se observó después de ser comparado con la cirugía como modalidad única de tratamiento, los resultados fueron del 2 a 8% a 2 años y después de un seguimiento de 12 años del 5 vs 11% (50,51). Así mismo, demostró beneficio mas acentuado al reducir el riesgo de recurrencia local en pacientes con ganglios positivos y en pacientes con márgenes quirúrgicos amplios, y fue asociada con una mejoría a 10 años de supervivencia libre de enfermedad, aunque en el mismo plazo la diferencia en supervivencia global no fue estadísticamente diferente (51).

Varios estudios han demostrado el beneficio del tratamiento neo-adyuvante vs adyuvante con radioterapia (35,65). El trabajo de Sauer y col es uno de los estudios pilares que busca evidenciar el beneficio entre estas dos modalidades, analizó una población de pacientes con cáncer colo-rectal en etapas clínicas II/III. Comparativamente la terapia neo-adyuvante vs adyuvante fue asociada con una reducción significativa de recurrencia local (6 vs 13% p:0.006), la toxicidad asociada al tratamiento también fue significativamente mejor (27 vs 40% p0.001) (34). Dentro de las ventajas del tratamiento neo-adyuvante con radioterapia, comparado con el tratamiento adyuvante se encuentran los relacionados a la respuesta del tumor y la preservación de tejido sano (35,65,67), reduce el volumen tumoral, lo que puede facilitar la resección e incrementar la probabilidad de preservación del esfínter, aunque esto no es soportado por 2 meta análisis de estudios aleatorizados de QT-RT neo-adyuvante en dicho escenario (68,69). Una desventaja de la neo-adyuvancia es el sobre-tratamiento de posibles etapas clínicas tempranas (35,70)

El estudio alemán de **Petersen** y cols. CAO/ARO/AIO-94 y de **Sebag-Montefiore** y cols. MRC CR07/NCIC-CTG C016, han aportado evidencia que ha favorecido el cambio de la modalidad adyuvante a la modalidad neo-adyuvante (34, 52). Pacientes aleatorizados a la modalidad preoperatoria tuvieron menor tasa de recurrencia local comparados con aquellos llevados al tratamiento posoperatorio, documentado en un plazo de 3 ,5 y 10 años de seguimiento, (34, 52, 53). Adicionalmente el tratamiento posoperatorio estuvo asociado a baja tasa de procedimientos preservadores de esfínter y mayores tasas de toxicidad aguda y tardía grado III y IV.

1.3.2 CIRUGÍA

Una variedad de técnicas quirúrgicas, que dependen de la localización y extensión de la enfermedad, han sido utilizadas para el tratamiento del cáncer rectal primario (71,72). Estos métodos incluyen excisión transanal, y procedimientos más invasivos que incluyen resección anterior baja, o resección abdomino-perineal.

La excisión transanal puede ser apropiada para pacientes seleccionados en estadios tempranos T1N0. Lesiones pequeñas menores a 3 cm, bien y moderadamente diferenciado, localizados a menos de 8 cm del margen anal con menos del 30% de compromiso de la circunferencia rectal, son considerados los mejores candidatos para esta intervención. Para pacientes con T2 los datos de seguimiento a largo plazo son limitados en cuanto a la excisión local de la lesión.

Para las etapas clínicas más avanzadas la excisión mesorectal total (EMT) ha evolucionado e impactado en los resultados oncológicos de pacientes con cáncer rectal resecable, llevando a una disminución significativa de las recurrencias locales a 10 años de seguimiento (48,49).

1.3.3 QUIMIOTERAPIA

Posterior a diversas publicaciones con resultados poco contundentes, finalmente en un reciente meta análisis (54) se evidenció que la administración de quimioterapia después de la cirugía radical en pacientes con cáncer de recto operable se asoció a una reducción del riesgo de recurrencia local y a un bajo riesgo de muerte por cáncer.

Varias series han publicado el beneficio del tratamiento concomitante de quimioterapia con radioterapia, administrada antes de la cirugía (con T3, T4 documentados en los estudios de extensión) o después de la cirugía (en aquellos pacientes con pT3 y/o N1-2) (73,74). Los beneficios del tratamiento sistémico se resumen en radiosensibilización y probablemente control de la enfermedad micro-metastásica.

En un estudio de pacientes con lesiones T3, T4 de cáncer rectal, sin evidencia de metástasis a distancia, fueron aleatorizados a recibir tratamiento con QTRT 5FU/LV ó RT como modalidad única. No se documentó beneficio en la supervivencia global ni en el porcentaje de cirugías preservadoras de esfínter. Aunque en pacientes llevados al tratamiento combinado fue mayor el porcentaje de respuestas patológicas completas (11.4 vs 3.6% p: 0.05) y toxicidad grado 3-4 (14.6 vs 16.5% p: 0.05) y se hizo evidente también la menor probabilidad de recurrencia local (8.1 vs 16,5% p: 0.05) (74). Estos datos son soportados en una revisión sistemática que incluye 4 estudios aleatorizados (73).

1.4 TRATAMIENTO ESTÁNDAR

Gunderson y col., realizaron un análisis multicéntrico de 3,791 pacientes estadounidenses clasificando a la población de cáncer de recto en cuatro grupos de riesgo, de acuerdo con el porcentaje de supervivencia en 5 años: bajo (T1-T2N0), 90%; intermedio (T1-T2N1 y T3N0), entre 65-73%; moderadamente alto (T1-2N2, T3N1 y T4N0), de 48-58%; y alto (T3N2, T4N+), entre 30-36% (18). Posteriormente, el SEER Database, en una revisión de 35,829 pacientes con cáncer del recto, validó el análisis previo (19).

En estadio clínico I, la resección local es una modalidad suficiente de tratamiento; pero en etapas más avanzadas el tratamiento multimodal ha demostrado los mejores resultados.

Para los estadios II y III (T3N0 o T1-4N1-2), (localmente avanzado) es estándar el tratamiento neoadyuvante seguido de resección anterior baja con resección total del mesorecto, a las 6 u 8 semanas. Se debe buscar la preservación del esfínter anal, siempre que sea posible.

El tratamiento neo-adyuvante en esquema clásico consiste, en radioterapia (4500 cGy + boost de 540 cGy) combinada con quimioterapia (QT) (20). Se recomienda capecitabina, 1650 mg/m²/día vía oral (VO), cada 12 hrs, 5 días por semana, en todos los días de tratamiento con radioterapia, o UFT, 300 mg/m²/día VO, y leucovorina, 90 mg/día VO, ambos en tres tomas, durante 5 días por semana, o 5-FU, 225 mg/m²/día intravenoso (IV), en infusión continua concomitantemente a todas las dosis de RT.

Existen diversos esquemas de radioterapia hipo-fraccionada (más dosis por fracción en menos fracciones), uno de los más significativos consiste en una dosis total de 25 Gy, en 5 fracciones, sin quimioterapia por lo que dicho esquema es considerado para los pacientes en los cuales el tratamiento combinado no es factible (21). El tratamiento quimioterapéutico adyuvante, es recomendado por 4 meses para aquellos que reciban tratamiento preoperatorio combinado y por 6 meses para los que reciban tratamiento preoperatorio con RT hipo-fraccionada.

1.4.1 HIPOFRACCIONAMIENTO

En el ensayo sueco de cáncer rectal, los pacientes con cáncer rectal cT1-3 fueron aleatorizados para recibir 25 Gy en 5 días seguida de cirugía después de 1 semana vs cirugía sola (14). Los que recibieron irradiación preoperatoria tuvieron una disminución significativa en la tasa de recidiva local (12% vs 27%, $p < 0,001$) y una mejora significativa en la Supervivencia Global a 5 años (58% vs 48%, $p = 0,004$). Después de 13 años, la supervivencia Global mantiene dicha ventaja siendo estadísticamente significativo (38% vs 30%, $p = 0,008$) (15). Cabe resaltar que la tasa de recurrencia local en pacientes con ganglios positivos que se sometieron a cirugía sola fue del 46%, lo que demuestra los resultados inferiores de cirugía antes de la adopción de excisión total del mesorrecto (TME).

El estudio holandés de **Kapiteijn** y cols CKVO 95-04 aleatorizó 1.805 pacientes con enfermedad T3 cT1 a cirugía sola vs curso corto de radioterapia preoperatoria seguida de TME (16). El grupo llevado a RT redujo significativamente la tasa de recidiva local (8% vs 2%, $p < 0,0001$), pero no hubo diferencia en la tasa de supervivencia a 2 años (82%). Con un mayor tiempo de seguimiento, la tasa de recidiva local a 5 años fue más alta con TME (11%), y fue significativamente menor (6%) en el grupo llevado a RT preoperatoria (17). Los tipos de toxicidad aguda en este ensayo holandés CKVO 95-04 incluyó una tasa de 10% en neurotoxicidad, 29% de complicaciones quirúrgicas (herida perineal) y una tasa de 12% de postoperatorio fístulas. De los pacientes que desarrollaron fugas postoperatorias, 80% requiere cirugía, resultando en muerte en el 11%.

Hay que destacar que los ensayos con quimio-radioterapia no se pueden comparar con ensayos de irradiación con esquema corto, ya que excluyen los pacientes con enfermedad cT1 a T2 y por el contrario, los ensayos hipofraccionados incluyen pacientes con enfermedad T3 cT1 a.

1.5 RESPUESTA HISTOPATOLÓGICA COMO FACTOR PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA

Se ha demostrado que existe una correlación posterior al tratamiento con quimioterapia y radioterapia entre el estadio patológico y el pronóstico de los pacientes. Pero es importante resaltar que la recomendación actual posterior al tratamiento neoadyuvante todavía es la cirugía, incluso para los pacientes con respuesta clínica completa (22).

El tratamiento con radioquimioterapia neoadyuvante y posteriormente cirugía en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, es actualmente el estándar de tratamiento en esta patología; la modalidad preoperatoria resulta en diversos escenarios clínicos, tales como respuesta parcial, completa, downsizing (disminución del volumen tumoral), downstaging (disminución de la etapa clínica inicial) o inclusive progresión de la enfermedad (en un menor porcentaje de los pacientes). Destaca dentro de este escenario la respuesta clínica completa, (definida como ausencia de tumor primario residual detectable por clínica) o respuesta patológica completa, (definida como ausencia de células tumorales viables posterior a la revisión del espécimen resecado), dicha definición puede presentar algunas variables dependiendo de las series revisadas. La respuesta clínica completa puede traducir la erradicación total de las células tumorales, impactando de manera importante, el curso de la enfermedad, lo que a su vez se manifiesta en la supervivencia del paciente.

De los pacientes llevados a esta modalidad neoadyuvante un porcentaje desarrollará respuesta patológica completa de 10.4 hasta 24.6% (en promedio 16.4 %), la cual puede constituir un marcador predictor en términos de supervivencia global. Algunas series adicionalmente han reportado mejoría en otros parámetros oncológicos como recaída sistémica, recaída local, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

Una revisión de Habr Gama, (23) evalúa a pacientes con respuesta completa, llevados a dos grupos de tratamiento, un primer grupo a radioterapia y quimioterapia neoadyuvante y posterior cirugía; un segundo grupo llevado a radioterapia y quimioterapia concomitante y posteriormente vigilancia .

Con 265 pacientes con adenocarcinoma de recto distal, considerados resecables, entre 1991 y 2002, en la universidad de Sao Paulo. Fueron referidos para tratamiento con quimioradioterapia preoperatoria, el cual consistió en 5040 cGy otorgados en fracciones de 180 cGy por día, 5 días a la semana por 6 semanas consecutivas, usando aceleradores lineales con energía de 6 a 18 MV. De manera concomitante recibieron tratamiento con 5FU 425 mg/m²/d, y ácido folínico (20 mg/m²) en los primeros 3 días y 3 días últimos de la radioterapia. 8 semanas

posterior al tratamiento neoadyuvante fueron evaluados mediante la exploración física, endoscopia con toma de biopsia, y estudios de imagen.

Los pacientes que lograron respuesta completa (26.8%), no fueron operados inmediatamente, si no que fueron seguidos de manera mensual mediante examen físico endoscopia y toma de biopsia cuando era considerada necesaria, la evaluación también incluía niveles séricos de antígeno carcinoembrionario (ACE). Se realiza para el seguimiento, TAC abdominopelvica y Rx de torax cada 6 meses. Los pacientes que no presentaron respuesta completa fueron inmediatamente referidos para tratamiento quirúrgico. La sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad a 10 años fue del 97.7% y 84% respectivamente.

Los autores concluyen que la respuesta patológica completa es asociada con excelentes resultados a largo plazo independientemente de la estrategia de tratamiento.

Lo que nos permitirá sentar las bases para la propuesta de futuros estudios prospectivos relacionados al tratamiento de las pacientes con cáncer de recto de nuestro país; pudiendo identificar aquellos pacientes de mejor pronóstico.

2. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de recto es un problema de salud pública a nivel mundial, En México en la población masculina ocupa el cuarto lugar en incidencia y el sexto lugar de mortalidad mientras que en mujeres ocupa el quinto lugar en incidencia y el séptimo lugar de mortalidad .(5)

En aquellos pacientes con enfermedad localmente avanzada el tratamiento es a base de radioterapia concomitante con quimioterapia de manera neo-adyuvante seguido de cirugía, y de acuerdo a consideración del centro tratante, quimioterapia adyuvante.

Cuando la enfermedad esta localizada y se lleva a cirugía se considera una modalidad curativa, y la supervivencia es de 60% a 5 años y del 50% a 10 años (25).

La recurrencia local en el cáncer de recto es causa de muerte, además de estar en relación directa con el deterioro en la calidad de vida. Los beneficios de la radioterapia es reducir el riesgo de recurrencia local posterior al tratamiento quirúrgico lo cual ya ha sido ampliamente documentado (26, 27, 28, 29, 30). La radioterapia preoperatoria lleva a reducción en el tamaño del tumor y esterilización de los relevos ganglionares, incrementando la tasa de márgenes negativos y aumentando la tasa de cirugías preservadoras de esfínter (27, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 35).

La respuesta histopatológica completa ha sido documentada en 15 a 27% de los pacientes tratados de manera neoadyuvante con radioterapia y concomitante con quimioterapia (25, 36, 37, 38, 30,40). Recientes revisiones sugieren que aquellos pacientes que logran una respuesta histopatológica completa tienen mejor pronóstico que aquellos que no alcanzan dicha remisión. Sin embargo la mayoría de las series han sido limitadas en el número de pacientes tomados para el estudio de ese propósito (37,38, 39, 40,41).

Por lo antes citado son necesarias estadísticas propias a nuestra población, para identificar el porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión total del tumor, y la relación que guardan con la supervivencia.

Este estudio deberá sentar las bases para la propuesta de futuros estudios prospectivos relacionados al tratamiento de los pacientes con cáncer de recto de nuestro país.

3. Hipótesis o pregunta de investigación

Con base en la información anteriormente expuesta se hace la siguiente interrogante:

¿ La respuesta histopatológica completa posterior al tratamiento neoadyuvante es un factor predictor de supervivencia en pacientes con cáncer de recto tratados del 2005-2009 en el Instituto Nacional de Cancerología?

4. Objetivos

4.1 Objetivo General

- Evaluar la relación que existe entre la respuesta histopatológica completa y la supervivencia en pacientes con cáncer de recto llevados a tratamiento neoadyuvante con radioterapia y quimioterapia y posteriormente cirugía en el INCAN del 2005-2009.

4.2 Objetivos secundarios

- Evaluar porcentaje de resecabilidad en pacientes con cáncer de recto llevados a tratamiento neo-adyuvante con radioterapia y quimioterapia y posteriormente cirugía en el INCAN en el periodo comprendido del 2005 al 2009.
- Evaluar las características de la localización anatómica de pacientes con cáncer de recto en este periodo.
- Evaluar porcentaje y grado de diferenciación tumoral en pacientes con cáncer de recto en este periodo.
- Evaluar las características clínicas del tumor en pacientes con cáncer de recto en este periodo.

5. Material y Métodos

5.1 Tipo de Proyecto

Proyecto de Investigación en el cual se intenta arribar a proposiciones verdaderas sobre las características de las pacientes con cáncer de recto tratados en el Instituto Nacional de Cancerología y/o confirmar o verificar hipótesis en relación a la información existente en la literatura sobre este tema.

5.2 Diseño del estudio

Según el tipo de ocurrencia este estudio se considera retrospectivo, de acuerdo al período y secuencia es de corte transversal y por el análisis y alcance de los resultados de esta investigación se considera como descriptivo y observacional.

5.3 Período y Lugar donde se desarrolla el Proyecto

Estudio realizado de los meses de marzo a agosto de 2013 en el Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México, Distrito Federal.

5.4 Universo y Muestra

De enero de 2005 a diciembre de 2009 se registraron 442 pacientes portadores de neoplasias del recto, de los cuales se analizó tanto el expediente físico como el expediente electrónico.

- Se revisaron 445 expedientes de los cuales 3 fueron descartados por tratarse de otras neoplasias diferentes a cáncer de recto.
- Fueron analizados globalmente 442 expedientes con cáncer de recto.
- De los que 209 pacientes recibieron Radioterapia a pelvis en modalidad neoadyuvante o en modalidad paliativa.
- 57 pacientes reciben Radioterapia a pelvis en modalidad adyuvante.

5.4.1. Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años de edad con cáncer de recto cuyo expediente se encontró completo al momento de la realización de la base de datos (historia clínica completa, reporte de estudios de extensión, reporte quirúrgico, reporte histopatológico, hoja amarilla de radioterapia, hoja de registro de fechas).
- Pacientes con cáncer de recto sometidos a radioterapia a pelvis con intención neoadyuvante o paliativa.
- Pacientes con cáncer de recto con respuesta histopatológica completa a la biopsia con endoscopia posterior al tratamiento con radioterapia.
- Se incluyeron las histologías: Adenocarcinoma, sus variedades y carcinoma epidermoide.

5.4.2. Criterios de Exclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes sometidos a radioterapia adyuvante.
- Pacientes con irradiación pélvica previa.
- Radioterapia paliativa como modalidad única de tratamiento en otros sitios diferentes a pelvis.
- Respuesta incompleta histopatológica en biopsia tomada por endoscopia, posterior al tratamiento neoadyuvante.

De los 209 pacientes que recibieron radioterapia neo-adyuvante o paliativa, en total fueron seleccionados 99, por llenar los criterios de inclusión determinados para el estudio.

En estos pacientes el procedimiento de etapificación incluyó: examen físico por un médico adscrito al área de cirugía oncológica, endoscopía con toma de biopsia, tomografía axial computarizada, estudios bioquímicos, biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, determinación de ACE, y estudios de gabinete como tomografía computarizada de abdomen y pelvis. Todos los pacientes fueron etapificados de acuerdo al sistema de etapificación de la AJCC 6th., 2002.

En todos los casos, se realizó análisis histopatológico y de inmunohistoquímica en caso necesario.

Todos los pacientes elegidos fueron sometidos a tratamiento con radioterapia a pelvis con intención neoadyuvante (o en menor número con intención paliativa) otorgándose 45 Gy/ 15 fracciones, concomitante en la mayoría de los casos con quimioterapia.

Para el tratamiento con radioterapia externa se utilizaron unidades de cobalto y aceleradores lineales de 6MV y 15MV. Las pacientes fueron tratadas previa simulación virtual (Tomógrafo-simulador), con técnica de caja pélvica con cuatro campos. El límite superior de los campos de irradiación se situó entre L5 Y S1 y en

el límite inferior fue 2 cm del límite inferior del tumor. La mediana de dosis a la pelvis fue de 45 Gy en 15 fracciones. La dosimetría fue realizada por el personal perteneciente al departamento de física, utilizándose para ello, dosimetría 3- D y sistema de planeación ECLIPSE versión 7.3.10 VARIAN Medical Systems.

54 pacientes (54%), de esta población completó su tratamiento, siendo llevados a resección quirúrgica, ya sea a resección anterior baja, resección abdominoperineal, y exenteración pélvica, en aquellos pacientes que no pudieron ser resecados se realizó únicamente colostomía derivativa.

El tratamiento con quimioterapia, fue otorgado previo a la radioterapia en 87% de los pacientes (quimioterapia de inducción), concomitante con la radioterapia en 90.9%.

Los pacientes fueron seguidos por el servicio de radio-oncología durante y al final del tratamiento con radioterapia y ante cualquier eventualidad, para evaluar la adecuada tolerancia a este tratamiento. Al término de la Radioterapia, se realizó evaluación clínica, y se solicitaron a las 8 semanas endoscopia con toma de biopsia y tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis. Siendo evaluados en ese lapso por el servicio quirúrgico para determinar la viabilidad de ser sometidos a resección quirúrgica en cualquiera de sus modalidades.

Posterior a concluir el tratamiento multimodal, se realizó seguimiento mediante exploración clínica, estudios de imagen cada 3 meses por los 2 primeros años y posteriormente cada 6 meses hasta el quinto año y posterior a este plazo el seguimiento fue realizado de manera anual.

5.5 Métodos Utilizados

Se utilizó Estadística Descriptiva para organizar y clasificar los indicadores cuantitativos obtenidos en esta medición, revelando a través de ellos las propiedades, relaciones y tendencias del cáncer de recto en un grupo de 99 pacientes mexicanos. La información obtenida de esta tesis se organizó mediante tablas de distribución de frecuencias, gráficos, y medidas de tendencia central como: la mediana, la media, la moda y otros.

5.6 Definición, Clasificación y Operacionalización de Variables

Variable	Tipo
<i>Edad</i>	<i>Cuantitativa continua</i>
<i>Comorbilidades</i>	<i>Cuantitativa nominal</i>
<i>TAC para etapificación</i>	<i>Cuantitativa nominal</i>
<i>Etapa clínica AJCC 2002</i>	<i>Cuantitativa ordinal</i>
<i>Histología</i>	<i>Cuantitativa nominal</i>
<i>Grado histológico</i>	<i>Cuantitativa ordinal</i>
<i>Tamaño del tumor</i>	<i>Cuantitativa continua</i>
<i>Distancia del margen anal</i>	<i>Cuantitativa continua</i>
<i>Quimioterapia</i>	<i>Cuantitativa nominal</i>
<i>Agentes de quimioterapia utilizados</i>	<i>Cuantitativa nominal</i>
<i>Numero de ciclos de quimioterapia</i>	<i>Cuantitativa discreta</i>
<i>Esquema de radioterapia utilizado</i>	<i>Cuantitativa discreta</i>
<i>Tiempo de protraction</i>	<i>Cuantitativa discreta</i>
<i>Respuesta histopatológica</i>	<i>Cuantitativa nominal</i>
<i>Respuesta por endoscopia</i>	<i>Cuantitativa nominal</i>
<i>Respuesta por TAC</i>	<i>Cuantitativa nominal</i>
<i>Tipo de cirugía</i>	<i>Cuantitativa nominal</i>
<i>RHP de pieza quirúrgica</i>	<i>Cuantitativa nominal</i>
<i>Meses de seguimiento a la última cita</i>	<i>Cuantitativa discreta</i>
<i>Estado al momento del análisis</i>	<i>Cuantitativa ordinal</i>

5.7 Procedimiento

Revisión de Expedientes tanto físico como electrónico para almacenar la información obtenida en base de datos electrónica.

5.8 Métodos de Procesamiento de la Información

Las curvas de supervivencia fueron calculadas mediante el método de Kaplan-Meier. Los posibles factores de pronóstico fueron evaluados por log-rank test. El análisis multivariado se realizó utilizando el modelo de regresión de Cox. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) para Windows versión 21 (SPSS, Chicago, IL) y con ayuda del programa EPI-Info versión 6.04.

Los textos se procesaron con Word 2010, y las tablas y gráficos se realizaron con Excel 2010.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a la Secretaría de Salud y de su reglamento de la Ley General de Salud en su título segundo, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos en su artículo N° 17, ésta investigación es considerada como de riesgo mínimo para la cual no se requirió de la firma de consentimiento informado (44).

7. RESULTADOS.

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

7.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACION

Las características clínicas de los 99 pacientes con cancer de recto se muestran a continuación.

En la tabla 1 y 2. Se describe las características de la edad de esta población, en el que se observa que el promedio fue de 52.7 años con rango de 18 a 88 años.

Tabla 1. Edad de los pacientes con cáncer de recto

EDAD					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EDAD	99	18	88	52.71	16.519

Tabla 2. Distribución del grupo por edad

GRUPO ETÁREO				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<40	21	21.2	21.2	21.2
41 -69	63	63.6	63.6	84.8
70 Y >	15	15.2	15.2	100.0
Total	99	100.0	100.0	

El género masculino estuvo presente en 55.6% y el femenino de 44.4%

Tabla 3. Distribución por género

GÉNERO				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
MASC	55	55.6	55.6	55.6
FEM	44	44.4	44.4	100.0
Total	99	100.0	100.0	

El 31.3 % de los pacientes padecía alguna comorbilidad como Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial o ambas, en menor proporción las descritas en la tabla, 4

Tabla 4

COMORBILIDADES				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
NINGUNA	68	68.7	68.7	68.7
HAS	12	12.1	12.1	80.8
DM2-HAS	5	5.1	5.1	85.9
IM	3	3.0	3.0	88.9
RETRASO MENTAL	1	1.0	1.0	89.9
DM HAS CA MAMA	1	1.0	1.0	90.9
DIABETES GESTACIONAL	1	1.0	1.0	91.9
IRC DM HAS	1	1.0	1.0	92.9
Válidos HAS CANCER DE PROSTATA	1	1.0	1.0	93.9
CACU	1	1.0	1.0	94.9
INSUFICIENCIA VENOSA CRONICA	1	1.0	1.0	96.0
CISTICERCOSIS	1	1.0	1.0	97.0
DERMATOMIOSITIS	1	1.0	1.0	98.0
OSTEOPOROSIS	2	2.0	2.0	100.0
Total	99	100.0	100.0	

IM: Infarto al miocardio; DM2: Diabetes mellitus 2; HAS: Hipertensión arterial sistémica, IRC: insuficiencia renal crónica; CACU: cáncer cervicouterino.

En esta población de 99 pacientes la presentación del antígeno carcinoembrionario (ACE) tuvo una media de 62.66 ng/ml, en nuestro instituto se toma una referencia de 10 ng/mL como límite superior normal. Tabla 6. Con respecto a las características anatómicas la localización del tumor con respecto al margen anal tuvo una media de 3.92 cm (la mayoría localizada en el tercio inferior del recto), la media del tamaño del tumor (longitud del borde distal al borde proximal) es de 6.7 cm, como mostrado en la tabla 5.

Tabla 5

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL TUMOR A LA PRESENTACIÓN					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
DISTANCIA DEL MARGEN ANAL	99	0	20	3.92	4.287
TAMAÑO DEL TUMOR	99	0	25	6.70	3.504
N válido (según lista)	99				

Tabla 6

CARACTERÍSTICAS DEL MARCADOR TUMORAL A LA PRESENTACIÓN					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
ACE AL DX	99	1	1941	63.66	230.117
N válido (según lista)	99				

Histológicamente, 91 pacientes (91.9%) tuvieron adenocarcinoma, de los cuales 27(27.3%) fueron bajo grado, 55 (55.6%) grado intermedio, y 13 (13.1%) alto grado, adenocarcinoma de tipo intestinal en 1 paciente, mucoprodutor en 3 pacientes. La histología epidermoide fue presentada en el 2% de los casos.

Tabla 7

HISTOLOGÍA				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
ADENOCARCINOMA	91	91.9	91.9	91.9
EPIDERMOIDE	2	2.0	2.0	93.9
ADENO INTESTINAL	1	1.0	1.0	94.9
CON CELULAS EN ANILLO DE SELLO	2	2.0	2.0	97.0
ADENOMUCOPRODUCTOR	3	3.0	3.0	100.0
Total	99	100.0	100.0	

Tabla 8

GRADO				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1	27	27.3	28.4
	2	55	55.6	57.9
	3	13	13.1	13.7
	Total	95	96.0	100.0
Perdidos	Sistema	4	4.0	
Total		99	100.0	

La localización del tumor en el recto, en esta población se documentó en 76.8% en el tercio inferior, en segundo lugar de frecuencia el tercio medio con un 17.2%, y por último un 6.1% de la población presenta como localización el tercio superior. Se tomo como medidas para clasificación del recto en tercios como sigue: tercio inferior de 0 a 4.9 cm del margen anal, el tercio medio de 5 a 9.9 cm del margen anal y el tercio superior de 10 cm y superior (18).

Tabla 9

		LOCALIZACIÓN			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	INFERIOR	76	76.8	76.8	76.8
	MEDIO	17	17.2	17.2	93.9
	SUPERIOR	6	6.1	6.1	100.0
	Total	99	100.0	100.0	

Al clasificar el tumor por longitud del tumor previo al tratamiento con quimio-radioterapia (definido como la longitud del borde proximal al borde distal medido mediante endoscopia) se observa que el mayor porcentaje de presentación es el del tamaño de 5.1 cm y mas con 54.5%, le siguen en orden de frecuencia aquellos de 2.1 -5 cm con 40.4% de incidencia y por último aquellos de 2 cm y menores resultan ser los de mas baja incidencia con un 5.1%.

Tabla 10

		LONGITUD DEL TUMOR			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	2 Y MENOS	5	5.1	5.1	5.1
	2.1 a 5	40	40.4	40.4	45.5
	5.1 y mas	54	54.5	54.5	100.0
	Total	99	100.0	100.0	

La distribución de etapas clínicas de la AJCC fue como sigue: 6 pacientes (6.1%) con etapa clínica I, 19 pacientes (19.2%) con etapa clínica II, 61 pacientes con etapa clínica III (61.6%), 4 pacientes (13.1%) con etapa clínica IV.

Tabla 11

ETAPA CLÍNICA				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	IA	4	4.0	4.0
	IB	2	2.0	6.1
	IIA	17	17.2	23.2
	IIC	2	2.0	25.3
	IIIA	4	4.0	29.3
	IIIB	41	41.4	70.7
	IIIC	16	16.2	86.9
	IVA	6	6.1	92.9
	IVB	7	7.1	100.0
	Total	99	100.0	100.0

7.2 CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO

El tratamiento neoadyuvante es otorgado mediante Radioterapia, concomitante con quimioterapia; el esquema de radioterapia predominantemente utilizado en esta población que alcanza RHP completa por biopsia, es un esquema hipofraccionado 45 Gy en 15 fracciones (3 Gy cada uno), otorgándose una fracción al día, 5 veces por semana y durante 3 semanas. Este esquema se utilizó en 91.9% de esta población; en 3 pacientes se utilizó este mismo esquema hipofraccionado, aunque adicionalmente observamos que recibieron un incremento a áreas de alto riesgo a consideración del Radio –Oncólogo tratante. Se hacen presentes otros esquemas como el clásico 45 Gy/ 25 fracciones (180 cGy por fracción) con un tiempo de protraction de 5 semanas, utilizado en el 1%. 1 paciente (1%) recibió el esquema corto 25 Gy/5 fracciones, 1 fracción al día, otorgado en 5 días.

En esta población se observa adecuada tolerancia y adecuado apego ya que únicamente el 3% no completó el esquema de tratamiento con radioterapia.

Tabla 12

ESQUEMA DE RADIOTERAPIA				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	45 Gy/15 fx	91	91.9	91.9
	45 Gy/25 fx	1	1.0	92.9
	25 Gy/5 fx	1	1.0	93.9
	RT INCOMPLETA	3	3.0	97.0
	45 Gy/15 + boost	3	3.0	100.0
	Total	99	100.0	100.0

Gy: Gray; Fx: fracciones.

Previo al tratamiento con radioterapia el 97% de los pacientes recibieron quimioterapia (quimioterapia de inducción) los agentes utilizados son los descritos en la tabla 12, de los cuales 45 pacientes (45.5%) fueron tratados con 5FU/LCV; 33 pacientes (33.3 %) con capecitabine; 5 pacientes (5.1%) con FOLFOX; 1 paciente (1 %) con FOLFIRI; 1 paciente (1 %) con CDDP/5FU; 1 paciente (1 %) con XELOX; 13 pacientes (13.1%) no recibieron qt de inducción, ya que en 12 pacientes el inicio con la radioterapia fue concomitante y un paciente no recibió quimioterapia por el esquema de Radioterapia utilizado (25 Gy/ 5 fracciones).

Tabla 13

QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	5FU/LCV	45	45.5	45.5
	CAPECITABINE	33	33.3	78.8
	FOLFIRI	1	1.0	79.8
	FOLFOX	5	5.1	84.8
	CDDP/5FU	1	1.0	85.9
	XELOX	1	1.0	86.9
	NO QT	13	13.1	100.0
	Total	99	100.0	100.0

Los ciclos de inducción fueron otorgados como se describe en la tabla 13: 48.5% (48 pacientes) fueron tratados con 1 ciclo de quimioterapia antes del tratamiento con radioterapia; 24.2% (24 pacientes) recibieron 2 ciclos de inducción; 13.1% (13 pacientes) recibieron 3 ciclos de inducción. 1 % (1 paciente) fue tratado hasta con 9 ciclos, los cuales fueron tratados antes del tratamiento con radioterapia.

Tabla 14

CICLOS DE QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	13	13.1	13.1	13.1
1	48	48.5	48.5	61.6
2	24	24.2	24.2	85.9
3	13	13.1	13.1	99.0
9	1	1.0	1.0	100.0
Total	99	100.0	100.0	

Al iniciar el tratamiento con radioterapia a pelvis en esta población de pacientes, se dio de manera concomitante con tratamiento sistémico; 49 pacientes (49.5%) fueron tratados con 5FU/LCV 39 pacientes (39.4 %) con capecitabine; 1 paciente (1 %) con FOLFIRI; 3 pacientes (3%) con FOLFOX; 2 paciente (2 %) con CDDP/5FU; 1 paciente (1 %) con oxaliplatino; 1 paciente (1 %) con XELOX; 3 pacientes no recibieron QT concomitante con la radioterapia.

55 pacientes (55.6%), recibieron de manera concomitante durante la radioterapia un ciclo de tratamiento sistémico, 2 ciclos en 36 pacientes (36.4%) y 3 ciclos en 3 pacientes (3%).

Tabla 15

AGENTES UTILIZADOS EN QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
5FULCV	49	49.5	49.5	49.5
CAPECITABINE	39	39.4	39.4	88.9
FOLFIRI	1	1.0	1.0	89.9
FOLFOX	3	3.0	3.0	92.9
CDDP/5FU	2	2.0	2.0	94.9
OXALIPLATINO	1	1.0	1.0	96.0
XELOX	1	1.0	1.0	97.0
NO QT	3	3.0	3.0	100.0
Total	99	100.0	100.0	

Tabla 16

CICLOS DE QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	5	5.1	5.1	5.1
1	55	55.6	55.6	60.6
Válidos 2	36	36.4	36.4	97.0
3	3	3.0	3.0	100.0
Total	99	100.0	100.0	

ESTADISTICA ANALÍTICA

Posterior a finalizar el tratamiento neoadyuvante, los pacientes fueron evaluados mediante exploración física, y estudios de extensión de los cuales se realizó TAC abdominopélvica, endoscopia con toma de biopsia.

Como parte del tratamiento establecido, los pacientes son llevados a resección quirúrgica, previa valoración del cirujano. En esta población se identificó un porcentaje de pacientes (45%) que rehusaron la modalidad quirúrgica, de tal manera que posterior al término con radio y quimioterapia se sugirió seguimiento estrecho, y no son considerados para este estudio.

Los pacientes que llevados a resección quirúrgica fueron 54 (54.5%) de esta población.

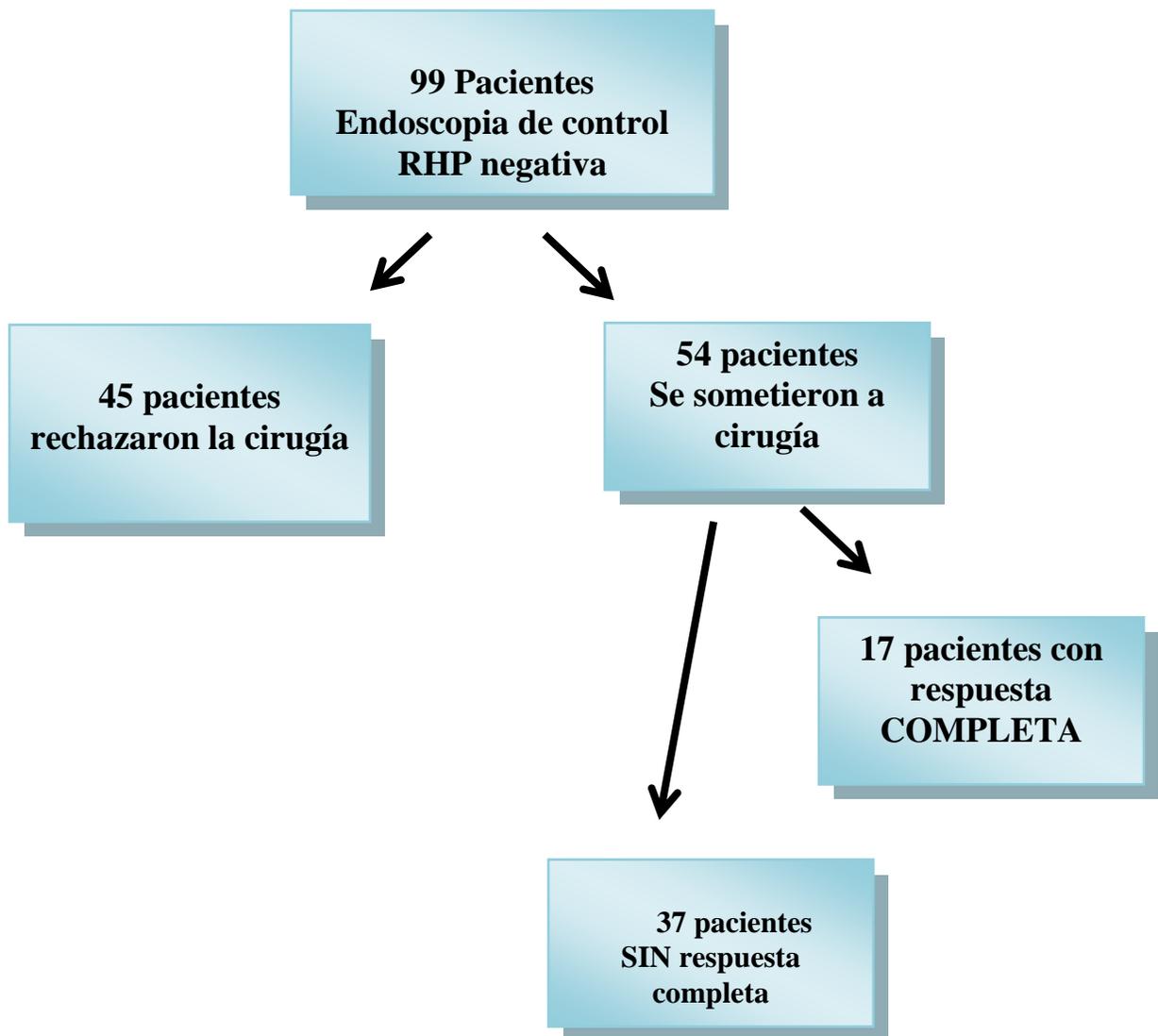
Tabla 17

QUIRÚRGICOS VS NO QUIRÚRGICOS

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Cirugía	54	54.5	54.5	54.5
Válidos NO Cirugía	45	45.5	45.5	100.0
Total	99	100.0	100.0	

Figura 1

Pacientes con cáncer de recto llevados a tratamiento con radioterapia a pelvis.



7.3 PACIENTES LLEVADOS A TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:

De la población que fué llevada a resección quirúrgica, 27 pacientes (50%) fueron del género masculino y 27 (50%) fueron del género femenino. El promedio de edad fue 52.50 (rango de 18 a 82 años). La media del tamaño del tumor previo al tratamiento neoadyuvante fue de 6.75 cm (2-25 cm), la media de la distancia del margen anal de la localización del tumor fue de 4.05 cm (0-20 cm); de acuerdo a la clasificación AJCC 2002 la distribución en etapas clínicas fue como sigue: ECI 3 pacientes (5.6%), ECII 10 pacientes (18.5%) ,EC III 34 pacientes (63%),EC IV 7 pacientes (13 %). La mediana de supervivencia global fue de 56 meses.

De los pacientes llevados a tratamiento quirúrgico, las técnicas empleadas se describen en la tabla 17. Resección anterior baja (RAB) en 17 pacientes (32.1% de los pacientes); Resección abdominoperineal (RAP) 25 pacientes (47.2%); exenteración en 8 pacientes (15.1%); en 3 pacientes (5.7%) no fue posible la resección quirúrgica por lo que se procedió únicamente a una intervención paliativa, (colostomía).

Tabla 18

TIPO DE CIRUGÍA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
RAB	17	31.5	31.5	31.5
RAP	25	46.3	46.3	77.8
Válidos EXENTERACION	9	16.7	16.7	94.4
PALIATIVO	3	5.6	5.6	100.0
Total	54	100.0	100.0	

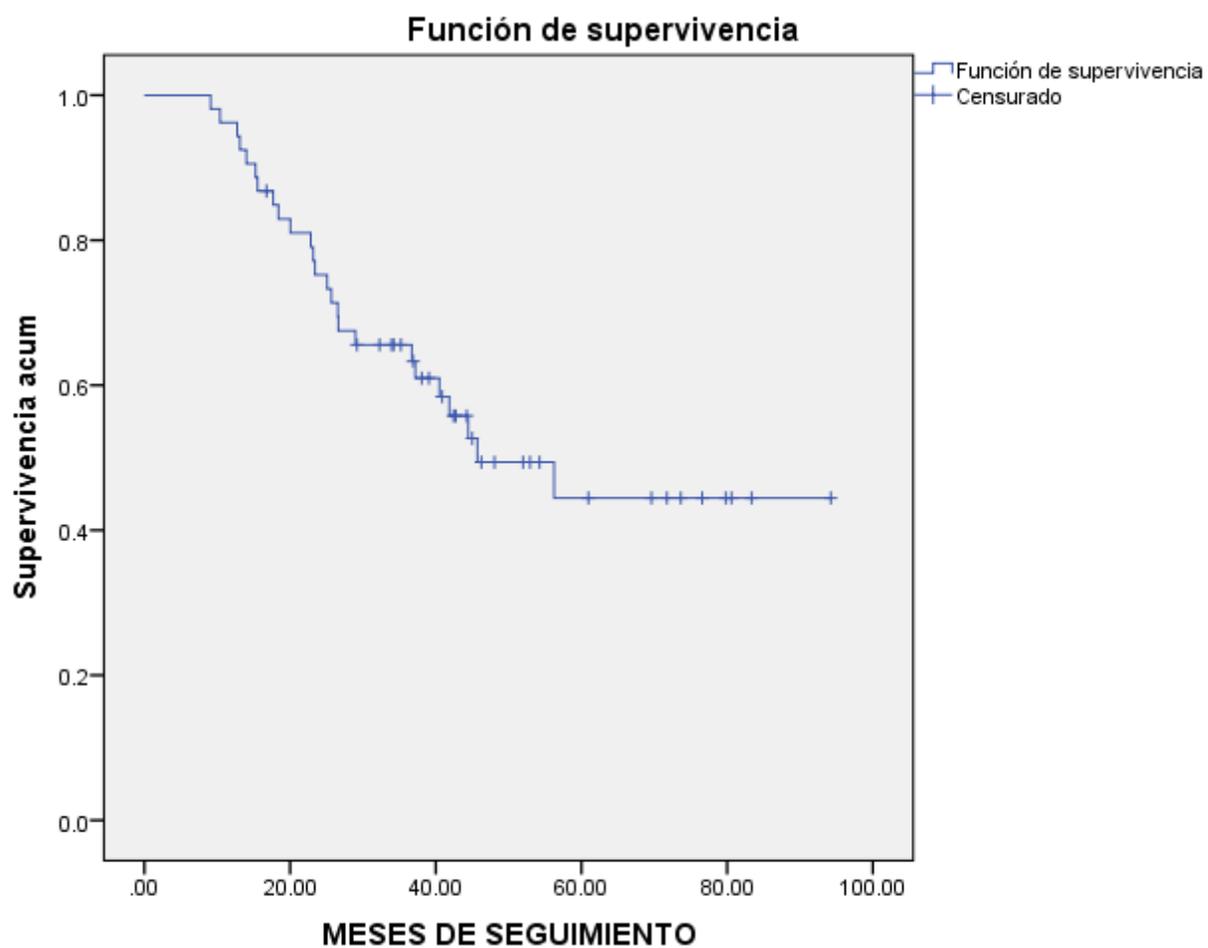
La evaluación histopatológica de la pieza quirúrgica reporto una tasa de 16 pacientes con respuesta histopatológica completa (31.5%) y 34 pacientes (63.0%) con respuesta histopatológica incompleta, es decir aquellos en los que el residual fue PT1 o mayor.

Tabla 19

REPORTE HISTOPATOLOGICO DE PIEZA QUIRÚRGICA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos				
COMPLETA	17	31.5	31.5	37.0
>PT1	37	63.0	63.0	100.0
Total	54	100.0	100.0	

Figura 2



Posterior a un seguimiento promedio de 56 meses, 25 pacientes (46.3 %) permanecían vivos.

Al evaluar el grupo de pacientes, que posterior al tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia en el RHP de la pieza quirúrgica no se presentaba evidencia de actividad tumoral (pT0N0M0), tienen una estimación de supervivencia de 56 meses, comparados con 45 meses de aquellos pacientes que no tuvieron RHP completa T1 patológico y mayor (PT1>), se observa una tendencia que beneficia a los pacientes con respuesta completa, grupo en el que aun no se alcanza la mediana.

Al carecer de mediana de supervivencia aún, en el grupo de pacientes con respuesta histopatológica completa, los porcentajes de supervivencia demostraron que a 1 año, el 100 % de la población (17 pacientes) se encontraba vivo en comparación con el 91.8% (34 pacientes). A 2 años el primer grupo (82.3%) 14 pacientes permanecía vivo vs (72.9%); 27 pacientes. A los 3 años (64.7%) 11 pacientes permanecían vivos vs (64.8%) 24 pacientes y, a los 4 años (64.7%) 11 pacientes se mantenían vivos vs (51.3%) 19 pacientes del grupo que no alcanzo la respuesta completa.

Tabla 22.

SUPERVIVENCIA A 1, 2, 3 Y 4 AÑOS:

TIEMPO DE SEGUIMIENTO	RHP COMPLETA	RHP NO COMPLETA
12 MESES	100%	91.8%
24 MESES	82.3%	72.9%
36 MESES	64.7%	64.8%
48 MESES	64.7%	51.3%

RHP: Respuesta histopatológica.

7.4 CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DEL GRUPO DE PACIENTES CON RESPUESTA HISTOPATOLÓGICA COMPLETA VS RESPUESTA HISTOPATOLÓGICA INCOMPLETA

7.4.1 PACIENTES CON RESPUESTA HISTOPATOLÓGICA COMPLETA

Tabla 23

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EDAD	17	51	82	59.94	8.692
ACE AL DX	17	1	139	19.99	36.563
DISTANCIA DEL MARGEN ANAL	17	0	10	5.00	3.142
TAMAÑO DEL TUMOR	17	2	10	6.41	2.373
N válido (según lista)	17				

Tabla 24

LOCALIZACIÓN				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
INFERIOR	10	58.8	58.8	58.8
Válidos MEDIO	7	41.2	41.2	100.0
Total	17	100.0	100.0	

EDAD COMO FACTOR PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON RESPUESTA HISTOPATOLÓGICA INCOMPLETA:

Estadísticos descriptivos

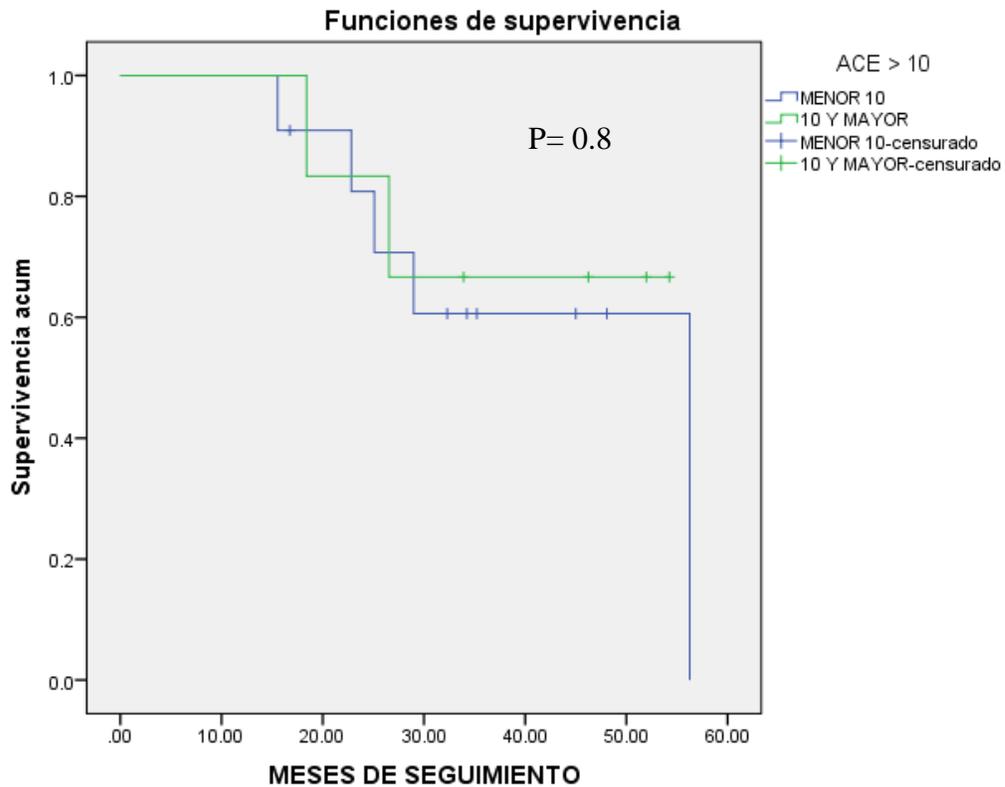
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EDAD	17	51	82	59.94	8.692
N válido (según lista)	17				

Ningún paciente en esta población tuvo una edad menor a 50 años.

DETERMINACIÓN DEL ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO COMO FACTOR PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON RESPUESTA HISTOPATOLÓGICA INCOMPLETA

Figura 3

P= 0.8



El ACE en pacientes con respuesta completa no fue un factor determinante de supervivencia.

7.4.2 PACIENTES CON RESPUESTA HISTOPATOLÓGICA INCOMPLETA

Tabla 25

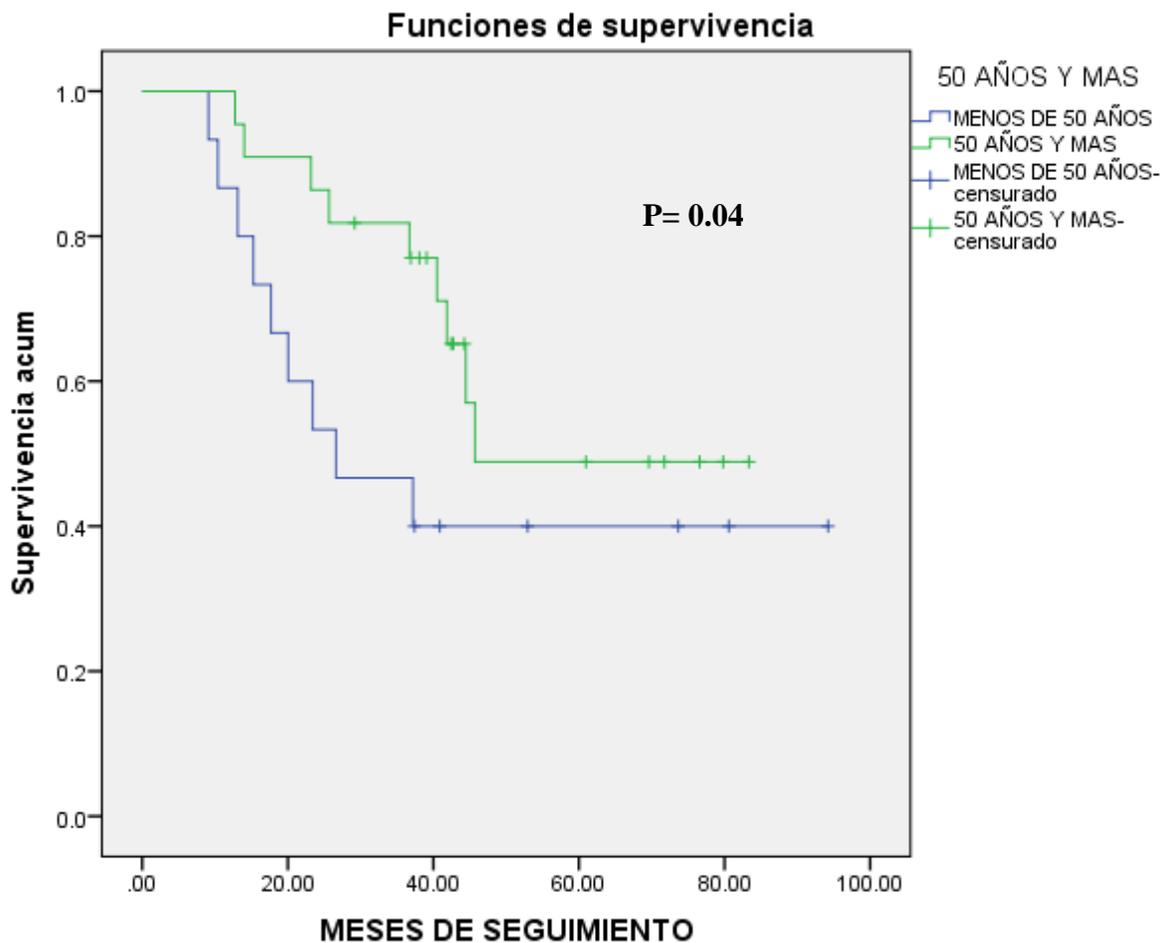
Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EDAD	37	18	79	49.08	16.337
ACE AL DX	37	1	240	31.50	62.557
DISTANCIA DEL MARGEN ANAL	37	0	20	3.61	4.399
TAMAÑO DEL TUMOR	37	2	25	6.91	4.213
N válido (según lista)	37				

Tabla 26

LOCALIZACIÓN				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	INFERIOR	31	83.8	83.8
	MEDIO	3	8.1	91.9
	SUPERIOR	3	8.1	100.0
	Total	37	100.0	100.0

EDAD COMO FACTOR DETERMINANTE DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON RESPUESTA HISTOPATOLÓGICA INCOMPLETA

Figura 4
P= 0.04

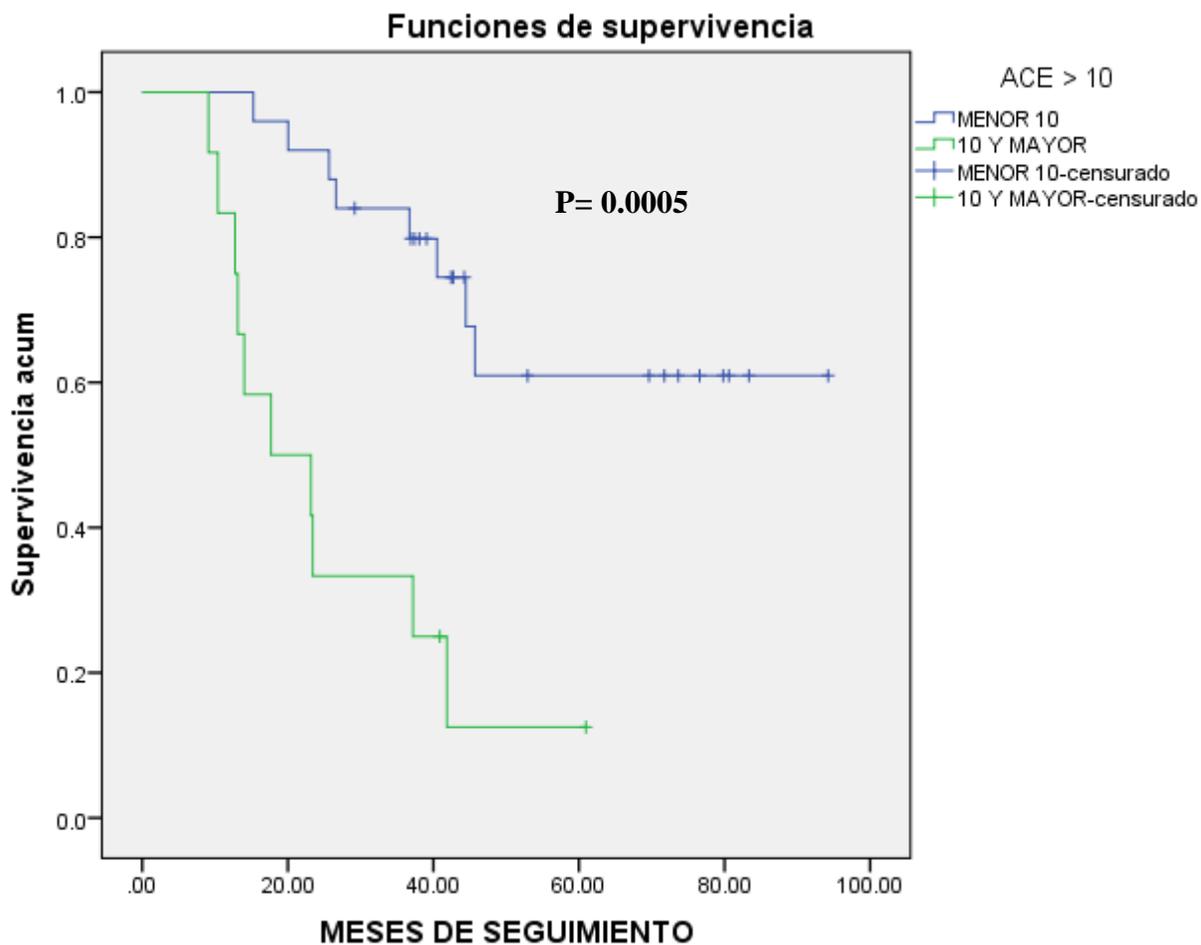


Aquellos pacientes que no alcanzan la respuesta histopatológica completa y que presenta edad de 50 años y más al diagnóstico, presentan mejor pronóstico al ser comparados con aquellos menores de 50 años.

DETERMINACIÓN DE ACE AL DX COMO FACTOR PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA

Figura 5

P: 0.0005



Aquellos pacientes que no alcanzan la respuesta histopatológica completa y que se presentan con ACE mayor a 10 ng/ml tienen supervivencia menor.

7.5 CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES LLEVADOS A RESECCIÓN ANTERIOR BAJA

Tabla 29

		LOCALIZACIÓN			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	INFERIOR	7	41.2	41.2	41.2
	MEDIO	8	47.1	47.1	88.2
	SUPERIOR	2	11.8	11.8	100.0
	Total	17	100.0	100.0	

7.6 CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES LLEVADOS A RESECCIÓN ABDOMINOPERINEAL

Tabla 30

		LOCALIZACIÓN POR TERCIOS			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	INFERIOR	24	96.0	96.0	96.0
	MEDIO	1	4.0	4.0	100.0
	Total	25	100.0	100.0	

7.7 CARACTERISTICAS DE PACIENTES LLEVADOS A EXENTERACIÓN PÉLVICA.

Tabla 31

LOCALIZACIÓN POR TERCIOS				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	INFERIOR	8	88.9	88.9
	MEDIO	1	11.1	100.0
	Total	9	100.0	100.0

8. DISCUSIÓN:

8.1 RESPUESTA HISTOPATOLÓGICA COMPLETA COMO FACTOR PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA

El tratamiento multimodal es el estándar actual de tratamiento para el cáncer de recto localmente avanzado. El tratamiento neo-adyuvante con radioquimioterapia puede resultar en disminución en el tamaño del tumor, reducción en la profundidad de la penetración tumoral, y esterilización de los relevos ganglionares (42).

Dicha respuesta traduce un mejor control local y además un número mayor de cirugías preservadoras de esfínter, y recientemente se ha evidenciado que la disminución de la carga tumoral traduce mejoría en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, como reportado por algunas series (43).

La disminución en el tamaño del tumor puede resultar en la erradicación de células tumorales viables en el primario rectal y relevos ganglionares locoregionales, la cual puede ser documentada mediante evaluación patológica, como respuesta histopatológica completa; dichas respuestas completas se han reportado en cifras que van de 5 a 30 % de los pacientes tratados con radioterapia concomitante con quimioterapia en modalidad neo-adyuvante (38, 41, 55, 56). La diferencia entre estas series parece guardar relación con los regímenes de radioterapia y quimioterapia y especialmente con el intervalo entre QTRT y la cirugía, que puede resultar en altas tasas de respuesta patológica completa. Un meta-análisis posterior a la revisión de 12 estudios documentó una tasa de respuestas completas del 15.6%, con rangos que oscilaron del 10 al 26%. Dicha revisión también reportó mejoría en tasas de supervivencia asociado a la remisión total, comparado con una población de 1613 pacientes que presentaron RPP (57).

Capirci y cols., en un estudio multicéntrico europeo evalúan a 566 pacientes con RPC, documentando en una media de seguimiento de 45.6 meses una supervivencia global de 92% y supervivencia libre de enfermedad del 85%, desafortunadamente esta revisión no ofreció un brazo comparativo de aquellos pacientes que no lograron RPC (58).

En el meta-análisis realizado por **Zorcolo** y cols, las características clínicas de los pacientes, como dosis de radioterapia, esquema de quimioterapia, intervalo del tiempo de la neoadyuvancia al evento quirúrgico y talla del tumor no parece guardar correlación con la RPC, ya que se presentaron de manera homogénea en ambos grupos (57).

En este escenario la erradicación completa de células tumorales, parece tener impacto en la supervivencia global de los pacientes, en las revisiones que han evaluado dicho parámetro y que al día de hoy son escasas.

En nuestra institución (INCAN México) se utiliza un esquema hipo-fraccionado (45 Gy/ 15 fracciones) que ha permitido el uso de quimioterapia concomitante sin incrementar la toxicidad; y que también ha permitido llevar a los pacientes a respuestas parciales y completas, lo que se ha documentado en la pieza quirúrgica, de los pacientes llevados a resección.

En esta población estudiada del 2005-2009 tratada con este esquema hipo-fraccionado concomitante con quimioterapia y que completaron su tratamiento con resección quirúrgica, se alcanzó una respuesta histopatológica completa en el 31.4% de la población, cifra bastante relevante teniendo en cuenta que las características de nuestra población que se presentan con factores adversos, como lo son etapas clínicas avanzadas (etapa clínica III en el 61.6% y IV en el 13.1%), el ACE con una media de 62.66 ng/mL, la localización del tumor del margen anal que presentó una media de 3.92 cm (tercio inferior), la media de la longitud del tumor de 6.7 cm. Lo que traduce que gran impacto en la reducción de la carga tumoral con este esquema.

Los beneficios de la radioterapia neo-adyuvante son bien documentadas mostrando adecuado control, siendo una de las principales ventajas la reducción del tamaño del tumor y esterilización de ganglios locoregionales, cuando la regresión ocurre, facilita la resección quirúrgica, pero también es indicador de características biológicas favorables, inclusive algunas series relativamente recientes sugieren que los pacientes con respuesta histopatológica completa tienen mejor pronóstico que aquellos que únicamente presentaron respuesta incompleta (59,60,61,62,63).

En la presente revisión se observa un beneficio en aquellos pacientes que alcanzan respuesta histopatológica completa.

8.2 RESECABILIDAD EN PACIENTES LLEVADOS A TRATAMIENTO NEOAYUVANTE

Las tasas de recurrencia local son influenciadas por la técnica quirúrgica y por la completa resección del mesorecto con márgenes negativos. (63,64); la reducción del tamaño del tumor permite las altas tasas de márgenes negativos (65) y probablemente el tratamiento preoperatorio impida diseminación de las células tumorales a través de la vía hematológica, y linfática durante la manipulación quirúrgica disminuyendo de esta manera las probabilidades de recurrencia peritoneal y sistémica (57).

El porcentaje de resecabilidad posterior al tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia en esta población de pacientes con RHP completa en la evaluación pre quirúrgica con endoscopia fue lograda en 51 pacientes (94.4%). Uno de los pacientes se realizó únicamente colostomía por metástasis pulmonares y retroperitoneales, el segundo se perdió por 2 años y desarrollo metástasis a distancia, y en el tercer paciente se hizo evidente carcinomatosis peritoneal al momento del evento quirúrgico.

Por lo que realmente este esquema hipofraccionado a nivel local y locoregional no dificulta la intervención quirúrgica.

8.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO

En una revisión de 2230 pacientes mediante análisis multivariado y univariado se analizaron factores pronósticos clínicos de pacientes con cáncer de recto sometidos a resección quirúrgica, dentro de los que destacan los niveles de antígeno carcinoembrionario, edad, género, localización del tumor, tamaño del tumor, estadificación de Duke y número de ganglios comprometidos y diferenciación histológica. A 5 años la tasa de supervivencia global fue de 62% de la población en general. Entre los factores documentados con impacto pronóstico y estadísticamente significativo son el estadio clínico al diagnóstico ($p < 0.001$), nivel de ACE ($p < 0.001$), localización del tumor ($p = 0.003$), con peor pronóstico aquellos localizados en el tercio inferior del recto (64).

En los pacientes de esta serie realizada en el INCAN México, destaca la edad como factor pronóstico, aún no explorado en la literatura médica, aquellos pacientes que alcanzan la respuesta completa el 100% son mayores de 50 años mientras que aquellos pacientes con respuesta histopatológica incompleta son <50 años, los pacientes mayores de 50 años tienen mayor supervivencia comparada con aquellos < 50 años de edad ($p=0.04$).

El antígeno carcinoembrionario (ACE), una proteína glicosilada de 180 kDa, es uno de los antígenos oncofetales más estudiados. La mayoría de los cánceres gastrointestinales, así como el cáncer de mama y cáncer de células no pequeñas de pulmón expresan ACE. No ha demostrado utilidad en el escrutinio, pero es útil en el seguimiento de los pacientes y en la evaluación de la recidiva (75). Con un menor número de pacientes, una revisión aborda el mismo tema en una población latina, tratando de esclarecer si el ACE como marcador bioquímico tiene impacto como factor independiente en el desarrollo del CCR. **Tabusso** y cols. evaluarón 122 pacientes con cáncer de recto, mismos que fueron llevados a cirugía, de los factores estudiados destacan además del ACE, la edad, el género, el grado de diferenciación, tamaño del tumor, estado ganglionar, y el grado de compromiso de la pared rectal. En dicha población el menor grado de afectación de la pared del

recto, el menor compromiso ganglionar y el nivel del ACE menor a 5 ng/mL, estuvieron asociados a una mayor supervivencia (65).

Lo previo guarda relación en nuestra población, y tiene una relación estrecha entre respuesta histopatológica incompleta y ACE mayor a 10 ng/L, ya que en aquellos pacientes que no alcanzaron respuesta completa, y el nivel de ACE fue mayor a 10 ng/mL a la presentación tuvieron peor pronóstico en supervivencia, comparado con aquellos pacientes cuyo nivel de ACE fue menor a 10 ng/L (P=0005) .

La preservación del esfínter en nuestra población y asociada a calidad de vida, fue posible en el 41.4% de los pacientes con presentación de lesiones en el tercio inferior y que debería ser llevados a resección abdomino-perineal, siendo del 90% (10 pacientes) en los pacientes que tuvieron con respuesta histopatológica completa y del 25.8% (31 pacientes) con respuesta incompleta. Cifras mayores que las reportadas en la literatura los cuales van del 9 al 13% (68).

Con la finalidad de comparar las características clínicas con un número significativo de pacientes, nos basaremos en los datos ofrecidos en el estudio de **Zorcolo** y cols. (57) que evaluó 1913 pacientes. En dicha serie el 15.6% de la población presentó RPC (y al ser comparados con la población restante de RPP dichas características clínicas no tuvieron diferencia estadísticamente diferente), destaca una edad promedio de 60.59 años, y una prevalencia del género masculino con el 61.7% de la población. Se documenta también estadios clínicos II en el 47.9% de la población, de EC III en el 48.8%; la distancia al margen anal es de 4.42 cm y finalmente la talla media del tumor es de 3,75 cm.

Una de las revisiones que también tomaremos para comparación es la de **kuo** y cols. (75), que estudió una población de 248 pacientes, en donde el 14.5% presentó RPC, la media de edad fue de 59.2 años, el 15% fue EC II, el 85% ECIII (aunque el porcentaje estuvo dado primordialmente por la afectación ganglionar, solo el 8.8% fue T4), y por último la distancia media al margen anal fue de 3.92 cm.

La localización anatómica del tumor de recto en nuestra población mexicana se documentó en 76.8% en el tercio inferior, en segundo lugar de frecuencia el tercio medio con un 17.2%. Se observa que la mediana del tamaño tumoral es de 6.7 cm La distribución de etapas clínicas de la AJCC fue como sigue: únicamente 6 pacientes (6.1%) con etapa clínica I, 19 pacientes (19.2%) con etapa clínica II, 61 pacientes con etapa clínica III (61.6%), 4 pacientes (13.1%) con etapa clínica IV. En nuestra población el promedio de edad fue 52.7 años, la distancia al margen anal en promedio de 3.92 cm y la media de antígeno carcinoembrionario al diagnóstico fue de 63.66 ng/L.

Tabla 32

	Zorcolo (57)	Kuo (75)	INCAN
ECII	47.9%	15%	19.2%
ECIII	48.8%	85%	61.6%
EDAD	60.59 años	59.2 años	52.7 años
GENERO MASCULINO	61.7%	59.2%	55.6%
Distancia al margen anal	4.42 cm	6.07 cm	3.92 cm
Tamaño del tumor	3.75 cm	NO DOCUMENTADO	6.7 cm
ACE	NO DOCUMENTADO	15.08	63.66 ng/L
RPC	15.6%	14.5%	31.4%

Haciendose evidente que en la población analizada en el INCAN México, a pesar de presentar factores clínicos y bioquímicos adversos, el fraccionamiento de radioterapia ha demostrado resultados equiparables a los descritos en la literatura.

9. CONCLUSIONES

Bien que por sus características retrospectivas este análisis carece de poder para formular conclusiones, si manifiesta tendencias concordantes con la literatura actual y pone de relevancia los siguientes aspectos en la población mexicana portadora de cáncer de recto:

- La presentación de los pacientes mexicanos con cáncer de recto implica factores adversos como: la etapa clínica avanzada (75%), talla tumoral 6.7 cm (mediana), localización en recto inferior 3.92 cm (mediana) y la elevación del marcador tumoral antígeno carcinoembrionario (ACE) de 63.66 ng/L (mediana).
- Los pacientes llevados a tratamiento neo-adyuvante con radioterapia concomitante con quimioterapia y cirugía posterior, que alcanzan respuesta histopatológica completa, muestran tendencia a la mejoría en supervivencia global, de 64.7% vs 51.3% a 48 meses, sin alcanzar la mediana aún los pacientes con respuesta histopatológica completa. al tiempo de seguimiento de esta revisión.
- Al momento de la publicación de esta serie, el 58.8% de los pacientes con respuesta histopatológica completa permanecen vivos.
- El esquema de radioterapia hipo-fraccionada neoadyuvante, 45 Gy otorgado en 15 fracciones, en concomitancia con quimioterapia permite un numero importante de respuestas histopatológicas completas, 31.5 %, y la preservación del esfínter hasta en el 41.4 % (17 RAB / 41 pacientes con presentación de tercio inferior) a pesar del escenario adverso de las características clínicas de nuestra población.
- La edad es un factor pronostico de supervivencia en nuestra población, tomando como punto de corte 50 años, todos los pacientes (100%) con respuesta completa y mejor índice de supervivencia, tuvieron una edad mayor a 50 años.
- El ace es un factor pronóstico en nuestra grupo estudiado. En aquellos pacientes con ACE < 10 ng/mL y con respuesta incompleta tienen mejor supervivencia comparados con aquellos con respuesta incompleta y ACE > 10 ng/mL.
- Son necesarios estudios prospectivos que permitan la confirmación de estos resultados.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Gunderson L, Sargent D, Tepper J, Impact of T and N Stage and Treatment on Survival and Relapse in Adjuvant Rectal Cancer: A Pooled Analysis; J Clin Oncol 22:1785, 2004.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010; 60:277-300.
3. Cheng LEng C, Nieman LZ et al TRENDS IN COLORECTAL CANCER INCIDENCE BY ANATOMIC SITE AND DISEASE STAGE IN THE UNITED STATES FROM 1976 TO 2005. Am J Clin Oncol 2011.
4. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011.
5. GLOBOCAN 2008. <http://globocan.iarc.fr/>
6. Steele G, Mayer R, Podolsky DK, et al: Cancer of the colon, rectum, and anus. In Cancer Manual, ed 9, Framingham, MA, 1996, American Cancer Society.
7. Wei EK, Giovannucci E, Wu K: Comparison of risk factors for colon and rectal cancer, Int J Cancer 108:433-442, 2004.
8. Michaels KB, Giovannucci E, Joshipura KJ, et al: Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers, J Natl Cancer Inst 92:1740-1752, 2000.
9. Gustin DM, Brenner DE: Chemoprevention of colon cancer. Current status and future prospects, Cancer Metastases Rev 21:323-348, 2002.
10. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MH, et al: Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy, N Engl J Med 329:1977-1981, 1993.
11. Smith R, Cokkinides V, Eyre H: American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, CA Cancer J Clin 54:41-52, 2004.

12. Cammà C. Can chemotherapy concomitantly delivered with radiotherapy improve survival of patients with resectable rectal cancer? A meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev.* 2010 Nov;36(7):539-49. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.03.002. Epub 2010 Mar 23.
13. Ceelen W, Fierens K, Van Nieuwenhove Y. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009 Jun 15;124(12):2966-72. doi: 10.1002/ijc.24247.
14. Swedish Rectal Cancer Trial: Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer, *N Engl J Med* 336:980-987, 1997.
15. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L et al (2005) Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from RT on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 23:5644–5650.
16. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer, *N Engl J Med* 345:638-646, 2001..
17. Peeters KCMJ, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al: The TME trial after a median follow-up of 6 years. Increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma, *Ann Surg* 246:693- 701, 2007.
18. Gunderson L , Sargent D, Tepper J, Impact of T and N Stage and Treatment on Survival and Relapse in Adjuvant Rectal Cancer: A Pooled Analysis; *J Clin Oncol* 22:1785, 2004.
19. Wang SJ, Fuller CD, Emery R, Conditional Survival in Rectal Cancer: A SEER Database Analysis. *Gastrointest Cancer Res.* 2007 May;1(3):84-9.
20. Ceelen WP , Van Nieuwenhove Y, Fierens K. preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 : CD006041
21. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N. Engl J Med* 1997; 336:980-987.
22. Mahdy T. Surgical treatment of the pilonidal disease: primary closure or flap reconstruction after excision *Dis Colon Rectum* 51:10, 2008].
23. Habr-Gamma A. Operative Versus Nonoperative Treatment for Stage 0 Distal Rectal Cancer Following Chemoradiation Therapy. *Ann Surg* 2004;240: 711–718.

24. Maas m, Beets-Tang R, Lambregts DM, Lammering G, Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer . *J Clin Oncol* 29:4633-4640. 2011.
25. Grann A, Feng C, Wong D, et al. Preoperative combined modality therapy for clinically resectable uT3 rectal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49:987–95.
26. Kapiteijn E, Kranenbarg EK, Steup WH, et al. Total mesorectal excision (TME) with or without preoperative radiotherapy in the treatment of primary rectal cancer. Prospective randomised trial with standard operative and histopathological techniques. Dutch ColoRectal Cancer Group. *Eur J Surg.* 1999;165:410–20.
27. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001;345:638–46.
28. Gérard A, Buyse M, Nordlinger B, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg.* 1988;208:606–14.
29. Glimelius B, Grönberg H, Järnult J, Wallgren A, Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncol.* 2003;42:476–92.
30. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet.* 2001;358:1291–304.
31. Camma` C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi` A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a metaanalysis. *JAMA.* 2000;284:1008–15.
32. Myerson RJ, Genovesi D, Lockett MA, et al. Five fractions of preoperative radiotherapy for selected cases of rectal carcinoma: long-term tumor control and tolerance to treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43:537–43.
33. Pařlman L, Glimelius B. The value of adjuvant radio(chemo)- therapy for rectal cancer. *Eur J Cancer.* 1995;31A:1347–50.
34. Petersen S, Hellmich G, Baumann M, Herrmann T, Henke G, Ludwig K. Brief preoperative radiotherapy in surgical therapy of rectal carcinoma. Long-term results of a prospective randomized study. *Chirurg.* 1998;69:759–65.

35. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1731–40.
36. Hartley A, Ho KF, McConkey C, Geh JI. Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. *Br J Radiol*. 2005;78:934–8.
37. Pucciarelli S, Toppan P, Friso ML, et al. Complete pathologic response following preoperative chemoradiation therapy for middle to lower rectal cancer is not a prognostic factor for a better outcome. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1798–807.
38. Read TE, McNevin MS, Gross EK, et al. Neoadjuvant therapy for adenocarcinoma of the rectum: tumor response and acute toxicity. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:513–22.
39. Uzcudun AE, Batlle JF, Velasco JC, et al. Efficacy of preoperative radiation therapy for resectable rectal adenocarcinoma when combined with oral tegafur-uracil modulated with leucovorin: results from a phase II study. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:1349–58.
40. Valentini V, Coco C, Cellini N, et al. Ten years of preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation in three consecutive studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:371–83.
41. Shivnani AT, Small W, Stryker SJ, et al. Preoperative chemoradiation for rectal cancer: results of multimodality management and analysis of prognostic factors. *Am J Surg*. 2007;193:389–93.
42. Wichmann MW, Muller C, Meyer G, et al. Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg*. 2002;137:206–210.
43. Kaminsky-Forrett MC, Conroy T, Luporsi E, et al. Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3-T4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42:935–941.
44. REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, título segundo, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, artículo N° 17.
45. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1985;312:1465–72.

46. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1991;324:709–15.
47. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA*. 1990;264:1444–50.
48. MacFarlane JK, Ryall RDH, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1993;341:457–60.
49. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RDH, et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. *Arch Surg*. 1998;133:894–9.
50. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:638–46.
51. Van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:575–82.
52. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2009;373:811–20.
53. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/ AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*. 2012;30:1926–33.
54. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jørgensen P, Mocellin S. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. doi: 10.1002/14651858.CD004078.pub2.
55. Aschele C, Friso ML, Pucciarelli S, et al. A phase I–II study of weekly oxaliplatin, 5-fluorouracil continuous infusion and preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol*. 2005;16:1140–6.
56. Rosenthal DI, Catalano PJ, Haller DG, et al. Phase I study of preoperative radiation therapy with concurrent infusional 5-fluorouracil and oxaliplatin followed by surgery and postoperative 5-fluorouracil plus leucovorin for

T3/T4 rectal adenocarcinoma:ECOG E1297. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72:108–13.

57. Zorcolo L, Rosman A, MD, Restivo A , Complete Pathologic Response after Combined Modality Treatment for Rectal Cancer and Long-Term Survival: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* (2012) 19:2822–2832
58. Capirci C, Valentini V, Cionini L, et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72:99–107.
59. Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation. *Cancer*. 2008; 113:57–64.
60. Roedel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:8688–96.
61. Crane CH, Skibber JM, Feig BW, et al. Response to preoperative chemoradiation increases the use of sphincter-preserving surgery in patients with locally advanced low rectal carcinoma. *Cancer*. 2003;97:517–24.
62. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol*. 2009;27:5124–30.
63. Stipa F, Chessin D, Shia J, et al. A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined-modality therapy results in improved oncological outcome compared with those who achieve no downstaging on the basis of preoperative endorectal ultrasonography. *Ann Surg Oncol*. 2006;13: 1047–53.
64. Park YJ, Lee KU, Choe KJ, Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg*. 1999 Jul;23(7):721-6.
65. Tabusso Y, Meza P, Zapata C, Value of the preoperative carcinoembryonic antigen as an independent prognostic factor in cancer of the colon and rectum. *Rev Gastroenterol Peru*. 2002 Jul-Sep;22(3):213-20.
66. Wagman R, Minsky BD, Cohen AM et al Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis : long term follow up . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 45:51-57.

67. Kachnic LA. Should preoperative or postoperative therapy be administered in the management of rectal cancer? *Semin Oncol* 2006; 33:S64-69
68. Bujko K, Kepta L, Michalski W, Nowacki MP. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio (chemo) therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol* : 2006; 80:4-12
69. Wong RK, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD002102.
70. Madoff RD. Chemoradiotherapy for rectal cancer-when, why, and how? *N Engl J Med* 2004; 351: 1790-1792
71. Guillem JG, Cohen AM. Current issues in colorectal cancer surgery. *Semin Oncol* 1999;26:505-513
72. Lindsetmo RO, Joh YG, Delaney CP. Surgical treatment for rectal cancer : an international perspective on what the medical gastroenterologist needs to know. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3281-3289.
73. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD006041
74. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24:4620-4625.
75. Turriziani M, Fantini M, Benvenuto M. Carcinoembryonic Antigen (CEA)-Based Cancer Vaccines: Recent Patents and Antitumor Effects from Experimental Models to Clinical Trials. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery* 2012: 7-3; 265-296