



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TEMA

PATRONES DE RECURRENCIA EN PACIENTES CON RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA A LA
QUIMIORADIACION PREOPERATORIA EN CÁNCER DE RECTO DE TERCIO DISTAL

TESIS QUE PRESENTA:

DR. DANIEL ALEJANDRO HERNANDEZ RAMIREZ

PARA OBTENER EL TITULO:

CIRUJANO ONCÓLOGO

ASESOR:

DR. PEDRO LUNA PEREZ

MEXICO, DF. 2011.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Título

Patrones de recurrencia en pacientes con respuesta patológica completa a la
quimiorradiación preoperatoria en cáncer de recto de tercio distal

Luna Pérez Pedro*, Hernández Ramírez Daniel Alejandro **

Palabras clave:

Cáncer rectal

Respuesta patológica completa

Tratamiento neoadyuvante

Quimioterapia

Radioterapia

*Jefe de División de Cirugía, servicio de tumores de Colon y Recto, Unidad de Medicina de Alta Especialidad número 611, Hospital de Oncología IMSS, Centro Médico Nacional Siglo XXI, México, DF. CP

**Médico residente de cirugía oncológica, Unidad de Medicina de Alta Especialidad número 611, Hospital de Oncología IMSS, Centro Médico Nacional Siglo XXI, México, DF. CP

&Correspondencia: CMN SXXI HO UMAE 611, Servicio de tumores de Colon y Recto, Cuauhtémoc 330, colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, CP México DF. TEL: 56276900 FAX:

Email: heram@hotmail.com



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, 3 SUROESTE DEL D.F.

FECHA 03/03/2011

DR. PEDRO LUNA PÉREZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

patrones de recurrencia en pacientes con respuesta patológica completa a la quimiorradiación preoperatoria en cáncer de recto de tercio distal

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2011-3602-12

ATENTAMENTE


DR. (A.) PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3602

DR DANIEL ALEJANDRO HERNÁNDEZ RAMÍREZ
RESIDENTE 3er AÑO CIRUGÍA ONCOLÓGICA
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SXXI

DR PEDRO LUNA PÉREZ
ASESOR DE TESIS
JEFE DE DIVISION DE CIRUGÍA
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SXXI

DR FRANCISCO GALLEGOS HERNÁNDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGIA ONCOLOGICA
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SXXI

DR GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SXXI

A MIS PADRES, DANIEL Y MA. DE LA LUZ

A LOS QUE DEBO TODO LO QUE SOY

A MI ESPOSA, KARLA

JUNTO CON QUIEN YA INICIÉ MI FUTURO

A MIS PACIENTES,

QUIENES ME ENSEÑARON TODO LO QUE SÉ.

INDICE

PORTADA	1
DATOS DEL ESTUDIO Y CORRESPONDENCIA	2
AUTORIZACIÓN DEL PROTOCOLO	3
FIRMAS DE CONSENTIMIENTO	4
DEDICATORIA	5
INDICE	6
INTRODUCCIÓN	7
HIPÓTESIS	9
OBJETIVOS	9
MATERIAL Y MÉTODOS	10
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFÍA	33
ANEXOS	40
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	43

Introducción

Actualmente la quimioterapia y radioterapia combinada en forma neoadyuvante ha sido aceptada ampliamente como una opción válida en el tratamiento de cáncer rectal localmente avanzado del tercio distal. Esta modalidad permite altos índices de resecabilidad, procedimientos con preservación del esfínter, reducción en la etapa clínica tumoral y mejoría en el control local de la enfermedad; algunos autores también han reportado un incremento en la supervivencia global a 5 años (1-12). Una potencial ventaja del tratamiento combinado en forma preoperatoria es la desaparición clínica y/o patológica del tumor, con índices reportados entre 8-40% de los pacientes (13); los factores predictivos para la respuesta clínica son aún motivos de controversia. La mayoría de los autores sugieren que está en relación con un mejor pronóstico, incluso algunas instituciones han reportado su experiencia con la observación o sólo excisión local en pacientes seleccionados (aquellos que rehusaron cirugía, fueron considerados irresecables o que presentaron comorbilidades que hicieron prohibitivo el procedimiento quirúrgico) (13-18). La serie más grande describió pacientes sin evidencia clínica de enfermedad 12 meses después de quimiorradiación preoperatoria (QRP) con un índice de supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 92% (con una media de seguimiento de 57 meses), sin embargo, dichos resultados no han podido ser reproducidos por otro centro oncológico (19). La principal crítica hacia dicha conducta es la pobre correlación entre el diagnóstico de respuesta clínica completa (RCC) y el resultado patológico final, ya que hasta el 20% de los pacientes con respuesta patológica completa (grado de regresión tumoral "0" (RPC)) tienen enfermedad mesorectal residual (13-16).

Por otra parte, los índices de recurrencia local para cáncer rectal del tercio distal tratados con QRP y resección rectal radical se han reportados del 0-30%, con una supervivencia libre de recurrencia (SLR) del 59-90% y supervivencia global (SG) del 60-100% (14-18). Sin embargo, dichos resultados están basados en estudios con limitaciones importantes ya que carecen de estandarización de esquemas de QRP y técnica quirúrgica, algunos se basan en poblaciones pequeñas y con inadecuado seguimiento, por lo que el impacto de la RPC en el pronóstico oncológico a largo plazo permanece incierto.

Una probable explicación para esta discrepancia en resultados, puede ser la falta de uniformidad en el reporte de las alteraciones patológicas, a pesar del intento de algunos autores por graduar la respuesta histológica en una escala del 0 % al 100% (20), no ha sido posible llegar a un consenso para determinar el 100% de respuesta.

Planteamiento del problema

La tasa de prevalencia mundial del cáncer colorrectal (CCR) está en segundo lugar con un estimado de 2.8 millones de personas vivas diagnosticadas durante un periodo de 5 años.

En México, de acuerdo con el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM), durante el periodo de 1998 a 2002 se reportaron 18,204 casos nuevos de CCR (3.8%).

Actualmente la quimioterapia y radioterapia combinada previo al tratamiento quirúrgico radical ha sido aceptada ampliamente como una opción válida en el tratamiento de cáncer rectal localmente avanzado del tercio distal, en un esfuerzo por reducir aún más la incidencia de la positividad en los márgenes, recurrencia local y mejorar la supervivencia. Algunos autores han reportado un incremento

en la supervivencia global a 5 años. Una importante factor pronostico es la correcta evaluacion histopatologica del tumor haciendo especial enfasis en respuesta patologica completa (grado de regresion tumoral "0") posterior al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. Existen muchos autores que proponen un pronóstico oncológico favorable en comparación a aquellos pacientes que no la presentan, sin embargo dicho resultado no ha sido observado en la evolución clínica de los pacientes atendidos en nuestro hospital.

Decidimos investigar los patrones de recurrencia en el grupo con respuesta patológica completa a la quimioradioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de recto distal

Hipótesis

Los pacientes con cáncer de recto del tercio distal sometidos a cirugía radical que presentan respuesta patológica completa a quimioradioterapia preoperatoria (grado de regresión tumoral "0") no cuentan con un pronóstico oncológico diferente a aquellos con enfermedad clínicamente positiva.

Objetivos

Determinar el pronóstico oncológico a largo plazo de los pacientes con cáncer rectal del tercio distal tratados con quimioradioterapia preoperatoria seguidos de excisión total del mesorecto.

Identificar factores predictivos de respuesta patológica completa.

Determinar el significado oncológico de la respuesta patológica completa.

Determinar y comparar los patrones de recurrencia de pacientes con respuesta patológica completa y aquellos que no la presentaron.

Tipo de estudio:

Estudio observacional, retrospectivo y comparativo de casos consecutivos.

Población de estudio: pacientes con cáncer de recto del tercio distal atendidos en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del 1ero de enero de 1996 al 31 de diciembre de 2009.

Material y métodos:

Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes con cáncer de recto del tercio distal tratados con quimioradioterapia neoadyuvante y posteriormente tratamiento quirúrgico radical en el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI desde el 1o de enero de 1996 al 31 de diciembre de 2009; los datos fueron obtenidos mediante la revisión de expedientes de un censo obtenido del registro de cirugías de la jefatura del quirófano y la libreta de programación de la jefatura del servicio de tumores de Colon y Recto; se revisaron y se compararon los resultados del tratamiento oncológico de todos los pacientes seleccionados por casos consecutivos y para su análisis fueron divididos en dos grupos: aquellos con respuesta patológica completa y pacientes sin respuesta patológica completa; se incluyeron en el estudio los expedientes que cumplieron con los criterios de selección.

Criterios de inclusión:

- Todos los expedientes de pacientes tratados por cáncer de recto del tercio distal del 1ero de enero de 1990 al 31 de diciembre del 2009 en el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI del IMSS, todos recibieron tratamiento con quimioradioterapia preoperatoria y posteriormente cirugía radical en el hospital, las pacientes con quimioterapia, radioterapia o cirugía fuera del hospital fueron excluidos.
- Expediente clínico completo y legible.

- Reporte histopatológico de adenocarcinoma de recto del tercio distal donde se certifica por un patólogo que pertenezca al servicio de oncología de este hospital el grado de regresión tumoral secundario a quimioterapia neoadyuvante.
- Expedientes de pacientes con tratamiento completo según etapa clínica y en periodo de vigilancia, no deben estar bajo tratamiento, salvo con profilaxis con tamoxifeno.
- Expedientes de pacientes sin contraindicación para recibir tratamiento oncológico sea quimioterapia, radioterapia o cirugía que impidan tratamiento óptimo.
- Sin antecedente y/o desarrollo de segundo cáncer primario durante el período de tratamiento o seguimiento.
- No se incluyeron las etapas clínicas IV.

Tamaño de muestra:

Se estudiaron el total de expedientes de pacientes con cáncer de recto del tercio distal en el período de estudio que cumplieron los criterios de selección. El tamaño de muestra indicado para una población infinita (aquella >100,000 habitantes) en un país con 100,000,000 de habitantes sería determinado por la fórmula:

$$n = \frac{Z^2 \times P \times Q}{E^2}$$

Siendo:

n = Número de elementos de la muestra.

P/Q = Probabilidades con las que se presenta el fenómeno (50 x 50)

Z^2 = Valor crítico correspondiente al nivel de confianza elegido; con valor sigma 2, luego $Z = 2$.

E = Margen de error permitido (+/- 4 por 100)

Con un tamaño de muestra idóneo de 625 pacientes.

Procedimiento de selección de la muestra:

Revisión de expedientes mediante casos consecutivos.

Recolección de datos:

Los datos fueron recabados indirectamente por medio del expediente clínico mediante una hoja de recolección de datos, en el archivo clínico y de la libreta de control de cirugías de la jefatura del servicio de Colon y Recto del Hospital de Oncología del IMSS. Todos los datos de los pacientes seleccionados fueron recabados en la hoja 1 de recolección. Las variables estudiadas fueron: edad, tamaño tumoral inicial, distancia del margen anal, estadio clínico inicial, ciclos y dosis de quimioterapia recibidos, ciclos y dosis de radioterapia recibida, tipo de cirugía realizada, tamaño tumoral medido en la pieza de patología, número de cortes de tejido representativos del tumor embebidos en bloques de parafina, número de ganglios resecados y número de ganglios con enfermedad, período libre de enfermedad, sitio de recurrencia de enfermedad locoregional, sitio de metástasis a distancia y supervivencia global.

La evaluación de los pacientes incluyó historia clínica completa, exploración física, proctoscopia y/o colonoscopia con biopsia del tumor primario, radiografías de tórax, tomografía computada de abdomen-pelvis y ultrasonido endorectal en casos selectos.

Los paciente fueron tratados con radioterapia preoperatoria usando un acelerador lineal 8-Mev usando una técnica de 2 o 3 campos en posición decúbito prono con la vejiga distendida. El límite superior del campo fue el cuerpo vertebral L5, los bordes laterales se localizaron 1 cm lateral a la pelvis ósea y el límite inferior fue el margen anal. Se administró una dosis de 45-50.4 Gy a 1.8 Gy/día por 5 días a la semana durante 5 semanas consecutivas. Se administró 5-Fluouracilo a dosis total de 450 mg/m², con una infusión 1 hora previa a la administración de radioterapia en los días 1 al 5 y días 28 al 32. Se efectuó la cirugía 4 a 8 semanas después de la conclusión de la quimioradioterapia preoperatoria.

La preparación intestinal se realizó con 3-4 litros de polietilenglicol ingerida 1 día previo a la cirugía. 2 horas antes de la cirugía, 1 gr de cefalosporina de 2^a o 3^a generación se administró de forma intravenosa y se completaron 3 dosis hasta el 2^o día posoperatorio. Se administró heparina de bajo peso molecular 12 horas antes de la cirugía y se continuó cada 24 horas hasta que el paciente iniciara la deambulacion. Se efectuó una resección abdomino perineal en pacientes confinados al recto y localizados

entre 0 y 3 cm del margen anal; una resección anterior ultrabaja con excisión total del mesorecto y colo-ano anastomosis en aquellos con tumores localizados entre 3 y 5 cm del margen anal y con respuesta clínica al tratamiento neoadyuvante. Se realizó una resección anterior baja en pacientes con tumores confinados a la pared rectal, localizados entre 6 y 10 cm del margen anal. En aquellos pacientes del género femenino con adherencia a la vagina fue necesaria una vaginectomía posterior. La exenteración pélvica posterior o total se realizó en aquellos pacientes con tumores adheridos a útero, vejiga, próstata o vesículas seminales.

Para analizar las variables del estudio se utilizaron los métodos de la estadística descriptiva (promedio, desviación estándar) y de acuerdo con el tipo de variable se emplearon las pruebas de χ^2 , ANOVA, t de Student-no pareada, análisis de riesgos, análisis de asociación con regresión lineal simple y regresión múltiple, el análisis de riesgos calculando la razón de momios con su respectivo intervalo de confianza, el análisis multivariado con regresión lineal y regresión logística y estimación de supervivencia y período libre de enfermedad mediante el método de Kaplan-Meier. Se consideró una significancia estadística con un valor de $p < 0.05$. Todos los cálculos fueron obtenidos mediante el empleo del paquete estadístico SPSS versión 17; Chicago, IL.

Consideraciones éticas

El presente trabajo de investigación se sujeta a las recomendaciones realizadas en la 18ª asamblea médica mundial en Helsinki, Finlandia en 1964, revisadas por la 29ª asamblea médica mundial en Tokio, Japón en 1975 y ratificadas en Estocolmo, Suecia.

La información obtenida se utilizara con el fin único de investigación y aporte a los conocimientos médicos para beneficio de la población, toda esa información será completamente confidencial y no se pondrá en peligro la integridad física, mental o socioeconómica de los pacientes.

No se requiere consentimiento informado al ser descriptivo y observacional.

No se recibirá apoyo de la industria farmacéutica.

A su vez este trabajo se realizara de acuerdo a la reglamentación de la investigación biomédica por el Colegio Sanitario Mexicano de acuerdo a los artículos 1ero, 2do, 4to y 5to del comunicado de la secretaría de Salud y Asistencia publicado en el diario oficial de la Federación.

Así mismo este trabajo será revisado por el comité de ética e investigación del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Recursos

Humanos: Médico residente con conocimiento en protocolos de investigación.

Financieros: No se requiere.

Físicos: lápices, borrador, calculadora, hojas blancas, hoja de recolección de datos, computadora e impresora.

Definición y clasificación de las variables

Variable	Definición	Nivel de medición	Categorías
Edad	Edad registrada en el expediente en la primera consulta en el hospital	Cuantitativa Discreta	Número de años registrado en el expediente
Tamaño tumoral inicial	Tamaño en centímetros y milímetros medido del tumor primario en la primera consulta antes de iniciar cualquier tratamiento	Cuantitativa Continua	Número de centímetros con milímetros
Tamaño tumoral en la pieza de patología	Tamaño en centímetros y milímetros medido del tumor primario en la pieza de patología	Cuantitativa Continua	Número de centímetros con milímetros

Bloques de parafina	Número de bloques de parafina con cortes de tejido representativos del tumor	Cuantitativa Discreta	Número de bloques incluidos
Distancia del margen anal al tumor	Distancia desde el margen anal hasta el tumor en la primera consulta del hospital	Cuantitativa Continua	Número de centímetros
Margen circunferencial	Margen circunferencial hasta el tumor	Cuantitativa Continua	Número de milímetros
Estadio clínico	Clasificación en estadio clínico de las pacientes con cáncer de recto según la AJCC (2002)	Cualitativa Nominal	EC I, EC II, EC III y EC IV
Ganglios resecaos	Número de ganglios obtenido de la excisión total de mesorecto	Cuantitativa Discreta	Número de ganglios resecaos
Ganglios metastásicos con enfermedad	Número de ganglios con metástasis obtenido de la excisión total de mesorecto	Cuantitativa Discreta	Número de ganglios con metástasis
Radioterapia neoadyuvante	Tratamiento con radioterapia empleado en cada paciente posterior al tratamiento quirúrgico	Cuantitativa Discreta	Número de sesiones
Dosis de radioterapia neoadyuvante	Dosis acumulada de radioterapia en Grays administrada a cada paciente durante el tratamiento	Cuantitativa Continua	Número de Gy

Dosis de quimioterapia neoadyuvante	Dosis acumulada de quimioterapia administrada a cada paciente durante el tratamiento	Cuantitativa Continua	Dosis de quimioterapia
Quimioterapia adyuvante	Tratamiento con quimioterapia empleado en cada paciente después del tratamiento quirúrgico	Cuantitativa Discreta	Número de ciclos
Dosis de quimioterapia adyuvante	Dosis de quimioterapia administrada a cada paciente después del tratamiento quirúrgico	Cuantitativa Continua	Dosis de quimioterapia
Período libre de enfermedad	Número de meses desde el término del tratamiento hasta la última cita de seguimiento sin evidencia clínica, radiológica o bioquímica de la enfermedad.	Cuantitativa Continua	Número de meses
Sitio de recurrencia locoregional	Sitio de recurrencia locoregional posterior al tratamiento radical	Cualitativa Nominal	Recurrencia presacra, recurrencia lateral, recurrencia pélvica
Sitio de metástasis a distancia	Sitio de metástasis a distancia posterior al tratamiento radical.	Cualitativa Nominal	Hígado, pulmón
Supervivencia global	Tiempo de vida de los pacientes desde la fecha de termino del	Cuantitativa Continua	Número de meses

	tratamiento hasta la fecha del ultimo seguimiento		
Tipo de cirugía	Tratamiento quirúrgico empleado en cada paciente	Cualitativa Nominal	Resección abdominoperineal Resección anterior baja Resección anterior ultrabaja.

Variables dependientes: período libre de enfermedad, supervivencia global, sitio de recurrencia locoregional, sitio de metástasis a distancia.

Variables independientes: Edad, tamaño tumoral inicial, tamaño tumoral medido en la pieza de patología, número cortes de tejido representativos del tumor embebidos en bloques de parafina , distancia del margen anal al tumor, número de ganglios resecaados, número de ganglios metastásicos, margen circunferencial, estadio clínico, inicial, número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante, dosis de quimioterapia neoadyuvante, número de ciclos de quimioterapia adyuvante, dosis de quimioterapia adyuvante, número de ciclos de radioterapia neoadyuvante, dosis de radioterapia neoadyuvante, tipo de cirugía.

RESULTADOS

Entre 1996 y 2010, se trataron 840 pacientes con adenocarcinoma rectal cT3-T4 y/o N+ en el servicio de Colon y Recto del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional siglo XXI. Todos los pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante basada en 5-fluoruracilo (5-FU) y 45-50.4 Gy de radioterapia externa (RT). La RPC se definió como la ausencia de células residuales en el espécimen rectal y se documentó en 66 pacientes (7.8%). De ellos, 35 fueron hombres (4.1%) y 31 mujeres (3.7%) con una media de edad de 56.2 años (rango 27-78 años); la media de distancia del borde distal tumoral al margen anal fue de 4.8 cm (rango 2-10 cm); la media de tamaño tumoral fue de 5 cm (rango 2-13 cm). La evaluación mediante ultrasonido endorectal antes de la quimiorradiación neoadyuvante fue: 24 pacientes uT3N (-) y 42 pacientes uT2-3N (+). (Tabla 1). Todos los pacientes completaron el tratamiento. La duración promedio de RT fue de 5 semanas. El intervalo promedio hasta el procedimiento quirúrgico fue de 7 semanas.

Las cirugías efectuadas fueron: resección anterior baja (n=42), resección abdominoperineal (n=12), excisión local transanal (n=10) y exenteración pélvica (n=2) (Tabla 2). 10 pacientes requirieron transfusión de paquetes globulares (15%). El seguimiento promedio fue de 86 meses.

13 pacientes (19%) desarrollaron recurrencias y fueron: ganglio supraclavicular izquierdo, local y retroperitoneal (n=1), columna lumbar (n=3), ganglios linfáticos retroperitoneales (n=3), cerebro (n=2), pulmón (n=2), cerebro y pulmón (n=1) y pulmón más hígado (n=1).

La media de ganglios linfáticos resecaada mediante especimen quirúrgico radical fue 9 (rango 1-22).

Después de realizar un análisis multivariado para determinar los factores asociados en forma adversa a supervivencia libre de enfermedad se encontraron 3: un intervalo entre la neoadyuvancia y el procedimiento quirúrgico menor a 8 semanas (OR 2.8), excisión local (OR 2.6) y la resección de menos de 11 ganglios linfáticos (OR 3.1) (Tabla 3).

Sólo un paciente fue sometido a tratamiento quirúrgico de rescate (resección hepática) y se encuentra vivo sin recurrencia al final del seguimiento. El resto de los pacientes murieron por enfermedad metastásica (Figura 1).

DISCUSIÓN

El tratamiento multimodal del cáncer de recto, con la combinación de radioterapia (RT), quimioterapia (QT) y cirugía se ha vuelto el estándar en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado.

El índice de recurrencia local considerablemente alto observado después de únicamente cirugía radical ha llevado a recomendar tratamiento adicional pre o postoperatorio en pacientes con tumores T3/T4 y N1 (1-5). Los resultados de estudios aleatorizados y controlados sugieren que el tratamiento neoadyuvante parece ser superior para control local de la enfermedad (aún si la técnica quirúrgica fue la correcta, con excisión total del mesorecto –ETM-) y está asociada a índices de toxicidad menores, disminución significativa de la etapa clínica y tamaño tumoral, mejor oportunidad de preservación de esfínter y resultados funcionales mejorados (comparados con el tratamiento postoperatorio). (4-12)

En un estudio multicéntrico de pacientes sometidos a quimiorradioterapia neoadyuvante (nQTRT) para enfermedad etapa clínica II (etapificados por resonancia magnética o ultrasonido transrectal), más del 20% de los pacientes etapificados como N0, tuvieron metastasis a ganglios linfáticos en el reporte patológico final. Los autores concluyeron que la poca precisión radiológica (particularmente para enfermedad ganglionar) puede justificar el sobretratamiento de pacientes con el uso de nQTRT (21). Hay una pequeña porción de pacientes con enfermedad en etapa temprana (particularmente T2N0) que puede beneficiarse del nQTRT a pesar de no haberse demostrado mejor control local en los estudios aleatorizados. Aquellos con localización distal tienen mayor riesgo de

desarrollar enfermedad local en comparación con aquellos del recto superior y medio. (22). La cirugía radical con ETM permanece como la piedra angular del tratamiento independiente de la respuesta a la nQTRT; sin embargo, ha sido asociada con altos índices de morbimortalidad inmediata. La fuga anastomótica es una de las complicaciones más importantes y ocurre hasta en el 12% de los casos. La mortalidad perioperatoria puede alcanzar 2-3% (23). El requerimiento del estoma temporal agrega morbilidad al procedimiento relacionado al cierre del mismo y existe hasta 13% de fugas anastomóticas, cuando la derivación temporal no se efectúa (24). La regresión tumoral después de nQTRT puede ser observada no sólo en el tumor primario (dentro de la pared rectal) sino también en los ganglios linfáticos perirectal metastásicos; dicha respuesta, puede ser completa, provocando la ausencia de neoplasia residual en el espécimen resecado conocido como respuesta patológica completa o ypT0N0M0 (RPC) en 4-29% de los pacientes (24-26). Dicho intervalo puede ser atribuible a la evaluación y etapas pretratamiento, la selección del paciente, el intervalo entre la conclusión de la quimiorradioterapia y la cirugía entre otros aspectos.

La razón para llevar a cabo un abordaje no quirúrgico, en este grupo de pacientes, es evitar un procedimiento quirúrgico mórbido.

DEFINICIÓN DE RESPUESTA PATOLÓGICA

El tratamiento con quimioterapia produce, en las células tumorales, nucleolos prominentes, irregularidades en la membrana nuclear, edema eosinófilo, vacuolización citoplásmica y células gigantes bizarras. Estos cambios pueden estar acompañados por regresión tumoral. Dichas células son reemplazadas por tejido colagenizado con infiltración linfocítica, células espumosas y la ausencia de células glandulares nativas.

Se han establecido diversas definiciones para la RPC: 1) ausencia de cualquier célula tumoral en el tumor primario, 2) ausencia de células tumorales en todo el material resecado, incluyendo ganglios linfáticos, 3) ausencia de células tumorales invasoras en el material resecado, 4) ausencia casi total de tumor invasivo en el material resecado. En un intento por dar uniformidad a la definición de RPC, algunos autores han gradificado la respuesta histológica en una escala del 0-100%. La variabilidad interobservador con esta técnica en cancer gástrico ha sido aceptable. Sin embargo, estrategias similares han sido difíciles de aplicar en otras histologías, incluyendo el cancer rectal (20).

Junto con la técnica quirúrgica apropiada, el examen patológico es de vital importancia, ya que el diagnóstico de enfermedad microscópica residual puede ser todo un reto para el patólogo, por lo que dichos procedimientos deben ser llevados a cabo por un equipo multidisciplinario familiarizado con el manejo del cancer rectal. Con la incorporación de la microcirugía endoscópica transanal, ha mejorado la visualización del margen radial y lateral durante la excisión local, lo cual provee especímenes excelentes que permitirán al patólogo precisar mejor los márgenes y el grado de regresión tumoral. No están indicadas las biopsias con pinzas, particularmente para distinguir entre respuesta incompleta o completa, ya que dichos tejidos son usualmente pequeños y superficiales, incrementado el riesgo de falsos negativos.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA REGRESIÓN TUMORAL

En general, pacientes con tumores móviles, no circunferenciales, bien diferenciados y con niveles bajos pretratamiento de ACE son más propensos a tener una RPC, que aquellos con tumores fijos y oclusivos.

En una revisión de estudios fase II y fase III que incluyeron esquemas diversos de nQTRT, se encontraron algunos factores asociados con mayores índices de RPC después de cirugía radical. El uso de 5-fluoruracilo (5-FU) por infusión venosa continua, la administración de una dosis de RT mayor a 45 Gy y el uso de un fármaco adicional combinado con 5-FU han sido asociados con mayor índice de RPC (27).

Otro factor frecuentemente asociado con RPC es el intervalo entre la conclusión de la RT y la cirugía. Se aconseja que la valoración inicial de la respuesta tumoral sea no antes de las 8 semanas de concluir la RT (28-30), ya que ese tiempo de espera están asociados con mayores índices de reducción tumoral, basado en datos retrospectivos. Sin embargo no hay evidencia concluyente que defina guías de tratamiento sobre el tiempo óptimo de cirugía. En una revisión retrospectiva de pacientes manejados con nQTRT, hubo un incremento importante en el índice de RPC cuando la cirugía se efectuó 7 semanas después de completar la nQTRT, la cual se estabilizó cuando se llevó a cabo después de las 12 semanas (31).

Un argumento en contra a esta modalidad (cirugía después de las 8 semanas) es el riesgo de dejar tumor in situ durante periodos prolongados de tiempo con potencial diseminación metastásica, aunque se piensa que después de una exposición a 44 Gy, dicho potencial está comprometido significativamente en aquellas células tumorales residuales (32).

La evaluación de la respuesta tumoral puede ser muy difícil aún para los cirujanos más especializados. El tacto rectal y el proctoscopio rígido son las principales herramientas

de diagnóstico. El antígeno carcinoembrionario (ACE) ha sido estudiado en pacientes con cáncer colorectal con diferentes propósitos. Un estudio de pacientes sometidos a cirugía radical encontró que una disminución en el ACE 7 días después de la resección rectal fue asociado con mejor pronóstico (33). En un estudio de más de 500 pacientes con cáncer rectal manejados con nQTRT, un nivel bajo de ACE (<2.5 ng/dl) antes del tratamiento fue un predictor de RPC después de cirugía radical (34).

La evaluación radiológica de la respuesta tumoral ha sido uno de los retos más recientes en el manejo del cáncer rectal. La profundidad de penetración del tumor primario y la distancia del margen circunferencial parecen ser adecuadamente medidos por ultrasonido transrectal e IRM (22), sin embargo no valora morfología. La incorporación de tomografía de emisión de positrones (PET) proporciona información adicional al abordaje diagnóstico ya que combina actividad metabólica y morfología.

Un estudio de 25 pacientes con cáncer rectal comparó los resultados de PET-CT antes de QTRT y fue repetido 6 semanas después de concluir el tratamiento. Todos experimentaron una disminución en el SUV máximo (Standard uptake values) correlacionándose con disminución de la etapa tumoral (1.9 vx 3.3, $p < 0.03$), sin embargo no se reflejó en el pronóstico final de los pacientes (35).

Un estudio más reciente examinó 30 pacientes con cáncer rectal y un margen circunferencial <5 mm determinado por IRM. Todos los pacientes fueron sometidos a QTRT y a PET-CT al inicio y 8 semanas después de concluir el tratamiento. Se encontró una pobre correlación entre los resultados del PET y los hallazgos patológicos finales. La sensibilidad y especificidad para predecir la yRPC fueron 75 y 40%

respectivamente (36). Existen varios estudios en progreso para validar los resultados.

Se ha reportado que tumores expresando mutaciones en p53 tuvieron una pobre respuesta a la nQTRT y fueron menos propensos a la respuesta patológica, mientras que aquellos expresando mutaciones en K-ras tuvieron etapas menos avanzadas (pT0-2,N0) y los pacientes presentaban supervivencias mayores (3,4).

Qiu y colaboradores reportaron el valor pronóstico de la inestabilidad microsatelital, cuenta microvascular y marcadores moleculares (p53, p21, bcl-2 y factor endotelial vascular) en los especímenes de biopsias pre-radioterapia de 77 pacientes. Sus resultados demostraron que la expresión de p21 y la asociación p21 positiva/p53 negativa se relacionó con la respuesta patológica tumoral (15). Scott y cols analizaron la actividad apoptótica en 24 biopsias pre-tratamiento en pacientes tratados con QTRT y reportó una correlación significativa entre la apoptosis tumoral espontánea y la regresión tumoral (16).

El hallazgo de depósitos de mucina dentro de los ganglios linfáticos que no tienen células tumorales residuales en pacientes con cáncer rectal que han recibido nQTRT proporciona una evidencia indirecta de su esterilización. Smith y cols reportaron la presencia de mucina acelular en 27% de piezas con RPC. De ellos, el 19% mostró mucina acelular dentro de los ganglios linfáticos, la cual no tuvo repercusión en el pronóstico de dichos pacientes (17).

La RCC no ha demostrado ser un indicador confiable de la RPC. Hiotis y cols demostraron que el examen digital rectal, proctoscopia o ultrasonido transrectal efectuados después de completar la nQTRT no son un predictor eficaz de RPC (8).

Evaluación de metástasis a ganglios linfáticos

Está bien establecida la importancia de incluir el mesorecto dentro del campo de radiación en aquellos pacientes con cáncer de recto sometidos a nQTRT ya que se ha reportado disminución de la etapa tumoral tanto en el status T como en el N. Datos de la base SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) indican que en aquellos pacientes sometidos a nQTRT, se recaba una menor cantidad de ganglios linfáticos en el espécimen quirúrgico comparados con aquellos sometidos exclusivamente a cirugía radical (37). Esta reducción parece estar relacionada al tiempo transcurrido entre el final del tratamiento y la resección quirúrgica, pero no por la dosis total de radiación. Dicha observación tiene 2 implicaciones: a) el número requerido para una adecuada estadificación del cáncer de rectal parecer no ser el mismo para pacientes sometidos a nQTRT que para aquellos en quienes se efectuó sólo cirugía radical, b) los efectos de la radiación en ganglios linfáticos parecer ser dependientes del tiempo, similar a la observada para la regresión del tumor primario (22).

Los pacientes con ausencia de ganglios en la pieza quirúrgica pueden representar un subtipo de pacientes con sensibilidad particularmente incrementada a la QTRT y se ha visto que tienen un pronóstico ligeramente mejor que aquellos con ganglios negativos y significativamente mejor que aquellos con ganglios positivos (38).

Una de las principales preocupaciones después de la nQTRT es que, aunque el tumor primario haya presentado regresión, aún existe un riesgo de malignidad en los ganglios linfáticos residuales entre 0-7%, a diferencia del pT1 en el cual se incrementa a 12-13%

(39). Está fuertemente relacionado a un tiempo quirúrgico postQTRT < 6 semanas y podrían representar metastasis linfáticas en proceso de regresión (22). Aún no está bien definido el impacto pronóstico de las micrometástasis pero al parecer la cirugía radical implicaría un sobretatamiento en estos pacientes y podrían ser sometidos a excisión local transanal, al igual que aquellos pacientes con respuesta clínica completa.

El grupo de Habr-Gama en Sao Paulo (22), ha propuesto un algoritmo terapéutico para aquellos pacientes que presentan respuesta completa diagnosticada, ya sea mediante exploración física o posterior a una excisión local transanal. Incluye visitas mensuales con exploración digital rectal y proctoscopia rígida, así como determinación de ACE bimensual durante el primer año. Realizan TAC o IRM pélvicas al iniciar el seguimiento y cada 6 meses de no encontrar recurrencia tumoral. En caso de confirmarse, son sometidos a cirugía radical; después del primer año, el seguimiento es trimestral.

Dentro de los resultados de Habr-Gama publicados en 2004 (22), el pronóstico de los pacientes manejados únicamente con observación no difiere de forma significativa en comparación con aquellos con cirugía radical, la recurrencia sistémica y supervivencia a largo plazo fueron similares. La recurrencia local fue más alta en el grupo de la observación, pero todas se encontraban restringidas a la pared rectal por lo que fueron candidatos a cirugía de rescate. Los pacientes con respuesta clínica completa (RCC) tuvieron resultados similares a los de respuesta patológica completa (RPC).

Dichos resultados sugieren que en ausencia de un beneficio en la supervivencia global o libre de enfermedad, la observación posterior a una RPC puede ser superior al

tratamiento quirúrgico radical evitando morbilidad, disfunción sexual y urinaria y la necesidad de un estoma temporal o permanente.

Se ha reportado recientemente que seguir considerando la quimioterapia adyuvante en el tratamiento de pacientes altamente seleccionados con reducción del volumen tumoral puede aumentar su supervivencia (asignarlo de acuerdo a etapa clínica pretratamiento y no sólo post-tratamiento). Las recurrencias sistémicas ocurren antes que las recurrencias locales en este grupo de pacientes (19). Esto puede ser explicado no sólo por el comportamiento intrínseco del tumor, sino también por las limitaciones en las modalidades de imagen para detectar enfermedad metastásica en la presentación inicial. Las recurrencias locales pueden presentarse en 10% de aquellos pacientes manejados de forma conservadora después de una RCC, siendo limitadas a la pared rectal, sin reportarse recurrencias pélvicas extrarectales y hasta en 30% de aquellos que no tengan una RCC, con una supervivencia libre de recurrencia del 60-90% y una supervivencia global del 60-10%. Se presentan más tardíamente en comparación con aquellos sometidos a cirugía radical (hasta un tercio tienen recurrencia después de los 5 años de seguimiento). En contraste, más del 75% de las recurrencias locales post-cirugía radical, se presentan dentro de los primeros 2 años (22).

La mayoría de las series que reportan la RPC en cáncer de recto distal no enfatizan sobre los patrones de recurrencia. El objetivo del presente estudio fue analizarlos junto con el pronóstico de estos pacientes. En la tabla 2 se desglosan los estudios publicados con RPC y los sitios de recurrencia reportados.

Guillem en 2005 reportó la evolución de 297 pacientes tratados con nQTRT de 1988 al

2002. Con una media de seguimiento de 44 meses, 44 pacientes (15%) presentaron RPC, la supervivencia global estimada a 5, 7 y 10 años fue del 67%, 48% y 38% respectivamente en comparación a aquellos con respuesta patológica menor al 95% con un 66%, 60% y 60% respectivamente. 1 paciente (2%) con RPC desarrolló enfermedad pulmonar 10 meses después del tratamiento radical. 2 pacientes con RP casi completa (>95%) presentaron enfermedad sistémica, 1 en la columna dorsal 16 meses después de la cirugía y otro pulmonar 96 meses posterior a resección abdomino-perineal (26).

Pucciarelli en 2005 reportó 56 pacientes con RPC, con una media de seguimiento de 28 meses y 6 recurrencias en sitios no determinados (local o sistémica) (25). Tulchinsky en 2006 reportó 17 pacientes con RPC entre 101 pacientes (18%) tratados del 2000 y 2004. 2 pacientes presentaron recurrencias pulmonares (10 y 12 meses después de la cirugía) en un seguimiento de 25 meses (31).

Hughes en 2006 reportó 23 pacientes con RPC entre 211 pacientes (18%) tratados de 1993 al 2003. 4 de ellos (17%) presentó afección de ganglios linfáticos. 11 tuvieron enfermedad T3 y 10 T4 pretratamiento. No hubo factores clínicos o terapéuticos que predijeran la RPC. Ninguno desarrolló recurrencia local, sin embargo 3 (13%) presentaron enfermedad metastásica: 1 cerebral, 1 pulmonar y 1 en hígado, hueso y cerebro. No hubo mejoría significativa en comparación con aquellos con enfermedad residual (media de supervivencia de 52 meses contra 45.5 m, $p=0.64$) (44).

Nair en 2008, reportó 25 pacientes de una población de 44 pacientes tratados con nQTRT entre 1994 y 2006. Con una media de seguimiento de 64 meses, sólo 2 pacientes recurrieron: un paciente etapa T3N0 pretratamiento desarrolló recurrencia

hepática 13 meses después de la cirugía, fue tratado con quimioterapia y murió a los 36 meses del seguimiento; otro paciente etapa T3N1 pretratamiento desarrolló recurrencia local 27 meses de concluirlo y fue tratado con cirugía, sin evidencia de enfermedad al concluir el reporte (46).

Huh en 2009 reportó 13 pacientes con RPC; con una media de seguimiento de 47 meses, no se presentaron recurrencias locales, 1 paciente presentó enfermedad pulmonar a los 22 meses, fue tratado con quimioterapia y falleció a los 46 meses, otro paciente presentó enfermedad paraaórtica a los 35 meses y falleció a los 57 meses (47).

Kundel en 2009 reportó a 320 pacientes tratados con nQTRT entre 1997 y 2007. 93% fueron sometidos a cirugía radical (grupo 1), 6% a excisión local (grupo 2); 51 pacientes tuvieron RPC (37 del grupo 1 y 14 del grupo 2). Con una media de seguimiento de 48 meses, la supervivencia libre de enfermedad, de recurrencia pélvica y global fue similar en ambos grupos. Ningún paciente del grupo 2 presentó recurrencia y 4 pacientes en el grupo 1 sí lo hicieron (3 locales rescatadas con cirugía -2 en la anastomosis y 1 pélvica- y 1 a distancia en sitio no especificado) (48).

Un área de especial interés es el desarrollo de esquemas novedosos de radioterapia incluyendo dosis de radiación alternativas, métodos de administración y variantes técnicas para maximizar la muerte celular inducida por radiación y minimizar los efectos colaterales. Algunos investigadores han sugerido el uso de quimioterapia de inducción antes del inicio de radioterapia para dar tratamiento inmediato a los focos microscópicos no detectados (51).

Otra estrategia es administrar ciclos de quimioterapia en el periodo de descanso entre la conclusión de la radiación y la valoración de la respuesta tumoral. Habr-Gama reportó una pequeña serie de 29 pacientes con cáncer de recto distal etapa III, tratados con 54 Gy en fracciones de 180 Gy/día y 3 ciclos de quimioterapia con 5-FU/leucovorin seguidos de 3 ciclos adicionales, espaciados por 3 semanas cada uno. El índice de RCC sostenida (>12 meses) fue de 65% incluyendo cáncer de recto distal T2-T3. En una actualización de la misma serie, la RCC parece ser sostenida en 65% a un seguimiento de 36 meses (52).

El mayor reto en el manejo del cáncer rectal es la incorporación de la biología molecular en la práctica clínica permitiendo al cirujano identificar los pacientes con mayor probabilidad de la reducción tumoral o incluso, respuesta patológica completa después de nQTRT. En un estudio que utilizó microarreglos DNA, un grupo de 95 genes permitió la identificación de pacientes que podrían desarrollar RPC después de nQTRT y cirugía radical con una precisión del 85% (53).

CONCLUSIÓN

La respuesta patológica completa (RPC) para pacientes con cancer rectal tratados con quimioradioterapia neoadyuvante y cirugía está asociada con un índice muy bajo de recurrencia local. Sin embargo, puede presentarse recurrencia a distancia en sitios atípicos, por lo que sería recomendable someter a estos pacientes a quimioterapia adyuvante. Los factores asociados a recurrencia encontrados en este estudio fueron: un intervalo entre la neoadyuvancia y el procedimiento quirúrgico menor a 8 semanas, excisión local y la resección de menos de 11 ganglios linfáticos.

Referencias

1. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264: 1444–50.
2. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, et al. Combined modality therapy of rectal cancer: decreased acute toxicity with the preoperative approach. *J Clin Oncol* 1992; 10:1218–24.
- 3.- Luna-Pérez P, Arriola EL, Cuadra Y, Alvarado I, Quintero A. p53 protein overexpression and response to induction chemoradiation therapy in patients with locally advanced rectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 1998;5:203-8.
- 4.- Luna-Pérez P, Segura J, Alvarado I, Labastida S, Santiago-Payán H, Quintero A. Specific c-K-ras gene mutations as a tumor response marker in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemo-radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2000;7:727-31.
- 5.- Luna-Pérez P, Bustos-Cholico E, Alvarado I, Maffuz A, Rodríguez-Ramírez S, Gutiérrez de la Barrera M, Labastida S. Prognostic significance of circumferential margin involvement in rectal adenocarcinoma treated with preoperative chemoradiotherapy and low anterior resection. *J Surg Oncol*. 2005 Apr 1;90(1):20-5.
6. Valentini V, Coco C, Picciocchi A, et al. Does down- staging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:664–74.
7. Janjan NA, Crane CN, Feig BW, et al. Prospective trial of preoperative concomitant boost radiotherapy with continuous infusion 5-fluorouracil for locally advanced rec- tal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:713–8.
- 8.- Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM, et al. Assessing the predictive value of clinical

complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *J Am Coll Surg* 2002;194:131-6.

9. Chan AK, Wong AO, Langevin J, et al. Preoperative chemotherapy and pelvic radiation therapy for tethered or fixed rectal cancer: a phase II dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:843–56.

10. Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A, et al. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis Colon Rectum* 2002;45:895–903.

11.- Luna-Perez P, Delgado S, Labastida S, Ortiz N, Rodriguez D, Herrera L. Patterns of recurrence following pelvic exenteration and external radiotherapy for locally advanced primary rectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 1996 Nov;3(6):526-33.

12.- Luna-Pérez P, Rodríguez-Ramírez S, González-Macouzet J, Rodríguez-Coria DF, Delgado S, Lopez MJ. The influence of preoperative radiation therapy on the patterns of recurrence in rectal adenocarcinoma. *Semin Surg Oncol*. 1999 Oct-Nov;17(3):199-205.

13. Mohiuddin M, Hayne M, Regine WF, et al. Prognostic significance of postchemoradiation stage following preoperative chemotherapy and radiation for advanced/recurrent rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1075–80.

14. Garcia-Aguilar J, Hernandez de Anda E, Sirivongs P, Lee S-H, Madoff RD, Rothenberger DA. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2003;46:298–304.

15.- Qiu H, Sirivongs P, Rothenberger M, Rothenberger DA, García-Aguilar J. Molecular prognostic factors in rectal cancer treated by radiation and surgery. *Dis Colon Rectum* 2000;43:451-9.

- 16.- Scott N, Hale A, Deakin M, et al. A histopathological assessment of the response of rectal adenocarcinoma to combination chemo-radiotherapy: relationship to apoptotic activity, p53 and bcl-2 expression. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:169-73.
- 17.- Smith KD, Tan D, Das P, et al. Clinical significance of acellular mucin in rectal adenocarcinoma patients with a pathologic complete response to preoperative chemoradiation. *Ann Surg* 2010;251(2):261–4.
18. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994;73:2680–6.
- 19.- Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Campos FG, Nadalin W, Kiss D, Gama-Rodrigues J. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg.* 2006 Dec;10(10):1319-29.
- 20.- Mansour JC, Schwarz RE. Pathologic response to preoperative therapy: Does it mean what we think it means?. *Ann Surg Oncol* 2009;16(6):1465-79.
- 21.- Guillem JG, Diaz-Gonzalez JA, Minsky BD, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008;26(3):368–73.
- 22.- Habr-Gama A, Perez R, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J, Complete Clinical Response after Neoadjuvant Chemoradiation for Distal Rectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2010;19:829–845.
23. Osti MF, Padovan FS, Pirolli C, et al. Comparison between transrectal ultrasonography and computed tomography with rectal inflation of gas in preoperative staging of lower rectal cancer. *Eur Radiol* 1997;7:26–30.

24. Willett CG, Warland G, Hagan MP, et al. Tumor proliferation in rectal cancer following preoperative irradiation. *J Clin Oncol* 1995;13:1417–24.
25. Pucciarelli S, Capirci C, Emanuele U, et al. Relationship between pathologic T-stage and nodal metastasis after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12(2):111–6.
- 26.- Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, Shia J, Mazumdar M, Enker W, Paty PB, Weiser MR, Klimstra D, Saltz L, Minsky BD, Wong WD. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg.* 2005;241(5):829-38.
- 27.- Onaitis MW, Noone RB, Fields R, et al. Complete response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer does not influence survival. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:801– 806.
- 28.-Medich D, McGinty J, Parda D. Preoperative chemoradiotherapy and radical surgery for locally advanced distal rectal adenocarcinoma: pathologic findings and clinical implications. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:1123–1128.
- 29.- Zmora O, Dasilva GM, Gurland B, et al. Does rectal wall tumor eradication with preoperative chemoradiation permit a change in the operative strategy? *Dis Colon Rectum.* 2004;47:1607–1612.
30. Saw RP, Morgan M, Koorey D, et al. p53, deleted in colorectal cancer gene, and thymidylate synthase as predictors of histopathologic response and survival in low, locally advanced rectal cancer treated with preoperative adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2003;46: 192–202.
31. TulchinskyH,RabauM,Shacham-ShemueliE,etal.Canrectal cancers with pathologic T0 after neoadjuvant chemoradiation (ypT0) be treated by transanal excision alone? *Ann Surg Oncol.* 2006;13:347–352.

32. Crane CH, Myerson R, Mendenhall W, Reed T, Showalter T, Vauthey J. Complete pathologic response in the primary tumor after (chemo)radiation correlates with negative mesorectal lymph nodes in cN0 patients: implication for organ preserving strategies [abstract]. *Radiother Oncol*. 2004;73:S149.
33. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer : the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2396–402.
34. Mohiuddin M, Marks G, Bannon J. High-dose preoperative radiation and full thickness local excision: a new option for selected T3 distal rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:845–9.
- 35.- Calvo FA, Domper M, Matute R, et al. 18F-FDG positron emission tomography staging and restaging in rectal cancer treated with preoperative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(2):528–35.
- 36.- Kristiansen C, Loft A, Berthelsen AK, et al. PET/CT and histopathologic response to preoperative chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2008;51(1):21–5.
- 37.- Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, et al. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(2):426–38.
- 38.- Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. Absence of lymph nodes in the resected specimen after radical surgery for distal rectal cancer and neoadjuvant chemoradiation therapy: what does it mean? *Dis Colon Rectum* 2008;51(3): 277–83.
- 39.- Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term

results. *Ann Surg* 2004;240(4):711–7 [discussion: 717–8].

40. Stipa F, Zerneck A, Moore HG, et al. Residual mesorectal lymph node involvement following neoadjuvant combined-modality therapy: rationale for radical resection?

Ann Surg Oncol 2004;11(2):187–91

41.- Bedrosian I, Rodriguez-Bigas MA, Feig B. Predicting the node-negative mesorectum after preoperative chemoradiation for locally advanced rectal carcinoma. *J*

Gastrointest Surg. 2004;8:56 – 62.

42.- Bujko K, Michalski W, Kepka L, et al. Association between pathologic response in metastatic lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy and risk of distant

metastases in rectal cancer: an analysis of outcomes in a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:369 –377.

43.- Kim DW, Kim DY, Kim TH, et al. Is T classification still correlated with lymph node status after preoperative chemoradiation for rectal cancer? *Cancer.* 2006;106:1674

–1700.

44.- Hughes R, Glynne-Jones R, Grainger J, et al. Can pathological complete response in the primary tumour following preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3–T4

rectal cancer predict for sterilisation of pelvic lymph nodes, a low risk of local recurrence and the appropriateness of local excision? *Int J Colorect Dis.* 2006;21:11–17.

45.- Coco C, Manno A, Mattana C, et al. The role of local excision in rectal cancer after complete response to neoadjuvant treatment. *Surg Oncol.* 2007;16:S101–S104.

46.- Nair RM, Siegel EM, Chen DT, et al. Long-term results of transanal excision after neoadjuvant chemoradiation for T2 and T3 adenocarcinomas of the rectum. *J*

Gastrointest Surg. 2008; 12(10):1797–1806.

47.- Huh JW, Jung EJ, Park YA, Lee KY, Sohn SK. Preoperative chemoradiation followed by transanal excision for rectal cancer. *J Surg Res.* 2008;148:244 –250.

- 48.- Kundel Y, Brenner R, Purim O, Peled N, Idelevich E, Fenig E, Sulkes A, Brenner B. Is local excision after complete pathological response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer an acceptable treatment option? *Dis Colon Rectum*. 2010 Dec;53(12):1624-31.
- 49.- Mignanelli ED, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, Lavery IC, Dietz DW. Downstaging after chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: is there more (tumor) than meets the eye? *Dis Colon Rectum*. 2010 Mar;53(3):251-6
- 50.- Callender GG, Das P, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Crane CH, Krishnan S, Delclos ME, Feig BW. Local excision after preoperative chemoradiation results in an equivalent outcome to total mesorectal excision in selected patients with T3 rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010 Feb;17(2):441-7.
- 51.- Chau I, Brown G, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(4):668–74.
- 52.- Habr-Gama A, Perez RO, Sabbaga J, et al. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon Rectum* 2009;52(12):1927–34
- 53.- Kim IJ, Lim SB, Kang HC, et al. Microarray gene expression profiling for predicting complete response to preoperative chemoradiotherapy in patients with advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2007;50(9):1342–53.

ANEXOS

Hoja de recolección de datos.

Hoja de recolección de datos número 1			
Nombre:	Edad:	Afiliación:	Ocupación:
Escolaridad:	Teléfono:	AHF:	Tabaco:
Enfermedades previas:		Medicación:	
Fecha de diagnóstico:	de RHP:		
EC al inicio:	Etapa patológica:	# Bloques representativos:	
T:	N:	M:	
Fecha de inicio de tratamiento:		Fecha de cirugía:	
Fecha de termino de tratamiento:		Tipo de cirugía:	
Margen circunferencial:			
Quimioterapia empleada:		Número de ciclos y dosis:	
Radioterapia:	Dosis:	Sitio:	
Defunción:	Fecha:	Causa:	
PLE:		Recurrencia locoregional:	
Progresión:		Tiempo de recurrencia:	
Recurrencia a distancia:			
Vivo con AT:		Vivo sin AT:	
Finado con AT:		Finado sin AT:	
Perdido con AT:		Perdido sin AT:	
Alta del hospital:		Por máximo beneficio:	
Por curación:		Transitorio:	

TABLA 1.- ETAPIFICACION MEDIANTE ULTRASONIDO TRANSRECTAL

ETAPA EN ULTRASONIDO	NÚMERO (%)
T3	44 (67)
T4	22 (33)
N (-)	27 (59)
N (+)	39 (41)

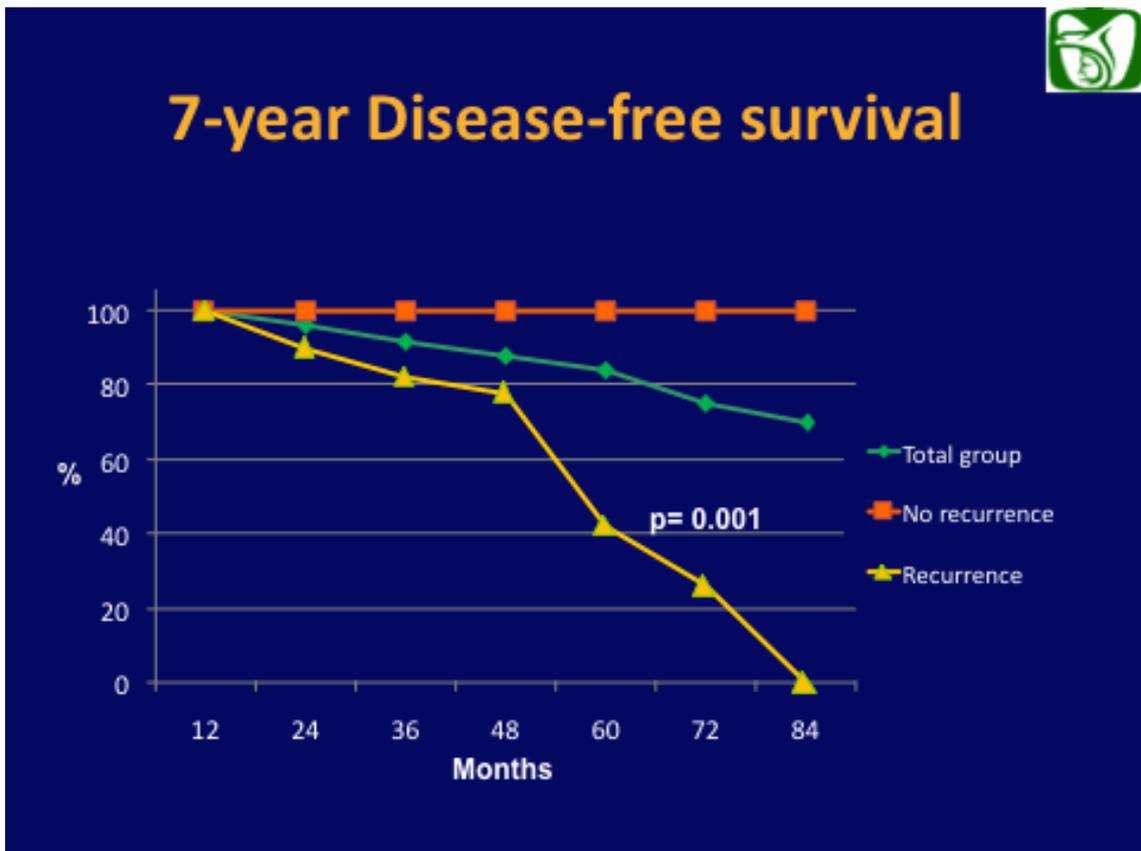
TABLA 2. PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS EFECTUADOS

PROCEDIMIENTO	NÚMERO (%)
RESECCION ANTERIOR BAJA	42 (64)
RESECCIÓN ABDOMINOPERINEAL	12 (18)
EXCISIÓN LOCAL AMPLIA	10 (15)
EXENTERACIÓN PÉLVICA	2 (3)

TABLA 3.- FACTORES ASOCIADOS A MENOR SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

VARIABLE	OR	95% IC
INTERVALO ENTRE QT/RT Y CIRUGIA <8 SEMANAS	2.8	1.18-4.2
EXCISIÓN LOCAL	2.6	1.85-3.1
RESECCIÓN <11 GL	3.1	1.03-5.4

FIGURA 1.- SUPERVIVENCIA GLOBAL CON SEGUIMIENTO DE 7 AÑOS



Cronograma de actividades

Responsable	Actividad	Meses				
Responsable del estudio	Diseño del protocolo	Febrero - Marzo 2010				
Responsable del estudio	Revisión del protocolo		Marzo 2010- Abril 2010			
Responsable del estudio	Inicio de la práctica			Abril del 2010		
Responsable del estudio	Fin del estudio				Diciembre del 2010	
Responsable del estudio	Resultados					Enero del 2011