



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**
FACULTAD DE MEDICINA
SUBDIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS
CIRUGIA ONCOLOGICA
SEDE HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

**Relación entre la respuesta a radio-quimioterapia neo
adyuvante y sobrevida-control local en pacientes con cáncer
de recto localmente avanzado.**

PROPUESTA DE TESIS

Para obtener el grado de
Especialista en Cirugía Oncológica que
P R E S E N T A
Carlos Orlando Pacheco González

Tutores

Dr. Francisco M. García Rodríguez.
Dr. Ziad Abo Harp Hassan.
Dr. Armando Ramírez Ramírez.

Titular del curso
Profesor Adjunto

Dr. Francisco M. García Rodríguez.
Dr. Ziad Abo Harp Hassan.

Jefe de servicio Oncología

Dr. Francisco M. García Rodríguez



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.

I. ÍNDICE

I.	ÍNDICE	2
II.	RESUMEN	4
III.	ANTECEDENTES	5
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
V.	JUSTIFICACION	15
VI.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
VII.	OBJETIVO PRINCIPAL	17
	OBJETIVOS SECUNDARIOS	17
VIII.	HIPÓTESIS.....	18
IX.	MATERIAL Y MÉTODOS	19
IX.1	DISEÑO.....	19
IX.2	SITIO	19
IX.3	PERÍODO	19
IX.4	TAMAÑO DE MUESTRA.....	19
IX.5	MATERIAL	19
IX.4.1	CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	20
	INCLUSIÓN:.....	20
	EXCLUSIÓN.....	20
	ELIMINACIÓN	20
IX.5	MÉTODOS.....	20
IX.5.1	TÉCNICA DE MUESTREO.....	21
IX.5.2	METODOLOGÍA	21
IX.5.3	MODELO CONCEPTUAL	22
IX.5.4	DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	23
IX.5.6	RECURSOS HUMANOS	28

IX.5.7 RECURSOS MATERIALES	28
X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS	29
XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS	30
XII. FACTIBILIDAD	32
XIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	33
XIV. RESULTADOS	34
XV. DISCUSION	36
XVI. CONCLUSIONES	38
XVII. REFERENCIAS	39

II. RESUMEN

Objetivo: La relación entre respuesta a radio-quimioterapia neo adyuvante y sobrevida-control local en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado.

Material y métodos: Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo. A partir de los pacientes con diagnósticos con cáncer de recto localmente avanzado, se determinara la sobrevida y control local para aquellos que recibieron tratamiento con radio-quimioterapia neo adyuvante y posterior se les realizo cirugía radical, en el servicio de Oncología del Hospital Juárez de México de la Secretaría de Salud. Se medirá la respuesta clínica y patológica posterior al tratamiento. Adicionalmente se estudiarán las variables demográficas y clínicas: edad, genero, antecedente familiares de cáncer de recto, tipo histológico, grado nuclear, tamaño tumoral, numero de ganglios resecados y afectados, segmento recto afectado, marcador tumoral antígeno carcino-embionario pretratamiento, cirugías conservadores de esfínteres y estadio clínico de acuerdo a NCCN.

Análisis estadístico: El análisis descriptivo se realizará de acuerdo con la escala de medición de las variables; para las cualitativas frecuencias simples y porcentajes. Para las cuantitativas medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con el tipo de distribución (con o sin distribución normal).

Se utilizará el programa estadístico Stata/SE versión 8 para todos los análisis.

III. ANTECEDENTES

El cáncer colorrectal es la cuarta neoplasia no cutánea más frecuente en EE.UU. y la segunda causa más frecuente de muertes relacionadas con cáncer. En el año 2008, se ha estimado un diagnóstico de unos 148 810 casos de cáncer colorrectal responsables de 49 960 muertes. [1] De estos cánceres, el 70% surge del colon, mientras que el 30% (40 740) se localiza en el recto. [2] En el momento del diagnóstico, aproximadamente el 25% de los cánceres de colon tiene una extensión local a través de la capa muscular del intestino. En comparación, el 50% de los cánceres del recto muestra esta progresión, con metástasis ganglionares observadas en aproximadamente dos tercios de los casos. [3, 4]

En México se presentan alrededor de 1245 casos con una mortalidad de 391 casos representando el segundo lugar en frecuencia de los cánceres de tubo digestivo. [5]

Existe una amplia variabilidad en la definición de la unión entre el colon y el recto con fines de asignar a los pacientes a los regímenes terapéuticos. Un grupo de consenso del National Cancer Institute recomendó definir el colon a partir de 12cm del margen anal y el recto de 12cm o menos con respecto a este margen utilizando una proctoscopia rígida. [6] Los cánceres colorrectales localizados por encima de los 12cm se comportan como cánceres de colon con respecto a los patrones de recidiva y al pronóstico. [7, 8] Diversas consideraciones anatómicas también diferencian los cánceres rectales de los que surgen en el colon. El recto extra peritoneal se localiza dentro de los confines óseos y estrechos de la pelvis, dificultando la resección quirúrgica. Además, la ausencia de serosa más allá del borde peritoneal facilita un crecimiento tumoral más profundo hacia la grasa perirrectal y puede contribuir a mayores tasas de fracaso locorregional. [9]

ESTADIFICACIÓN

El estadio patológico representa el factor pronóstico más importante para los pacientes que tienen un cáncer rectal. El sistema tumor-ganglio-metástasis (TNM), definido por la American Joint Committee on Cancer (AJCC), es el sistema de estadificación más frecuentemente utilizado y se basa en la profundidad de la invasión local, la extensión a ganglios linfáticos regionales y la presencia de localizaciones distantes de la enfermedad (cuadro 1). [10, 11] Cuando el estadio AJCC aumenta del estadio I al IV, la tasa de supervivencia global a los 5 años disminuye de más del 90% a menos del 10% (Tabla 1). [12, 13] Los pólipos sincrónicos o los cánceres pueden estar presentes en el 4–15% de los pacientes. [14] Fukatsua et al. [15] revisaron de forma retrospectiva a 3 061 pacientes y encontraron una incidencia del 8% de cánceres colorrectales sincrónicos. Por lo tanto, es esencial una evaluación endoscópica completa de todo el colon, y no sólo visualizar, localizar y biopsiar el tumor rectal primario sino también excluir lesiones adicionales.

Cuadro 1. Sistema de estadificación TMN Cáncer colorrectal	
Tumor Primario	
Tx	El tumor primario no se puede ser localizado.
T0	No existe evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de lámina propia.
T1	Tumor que invade submucosa
T2	Tumor que invade muscular propia.
T3	Tumor que invade a través muscular propia o tejidos pericólicas.
T4a	Tumor que penetra superficie peritoneo visceral.
T4b	Tumor que invade a otros órganos o estructuras.
Ganglios linfáticos regionales	
Nx	Los ganglios linfáticos no pueden ser detectados.
N0	Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.

Propuesta tesis para obtener el grado de especialista en Cirugía Oncológica.
Dr. Carlos O. Pacheco González

N1	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales.
N1a	Metástasis en 1 ganglio linfático regional.
N1b	Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales.
N1c	Deposito tumor en subseroso, mesenterio o tejidos peri cólicos o perirectales no peritonizados sin metástasis ganglios linfáticos regionales.
N2	Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales.
N2a	Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales.
N2b	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales.
Metástasis a distancia	
M0	Ausencia de metástasis a distancia detectables.
M1	Metástasis a distancia.
M1a	Metástasis confinada a un órgano o sitio.
M1b	Metástasis a más de un órgano o sitio o en el peritoneo.

Tabla 1. Estadios Clínicos y supervivencia específica		
Estadio	Grupo	Supervivencia a 5 años
I	T1-T2, N0 M0	96-92%
IIA	T3 N0 M0	78-65%
IIB	T4a N0 M0	69-56%
IIC	T4b N0 M0	54-45%
IIIA	T1-T2 N1/N1c M0	90-73%
	T1 N2a M0	83-67%
IIIB	T3-T4a N1/N1c M0	54-42%
	T2-T3 N2a M0	79-65%
	T1-T2 N2b M0	62-52%
IIIC	T4a N2a M0	40-33%
	T3-T4a N2b M0	37-16%
	T4b N1/N2 M0	38-13%
IVA	Cualquier T, cualquier N, M1a	5-7%
IVB	Cualquier T, cualquier N, M1b	5-7%

EXTENSIÓN LOCAL

Establecer la extensión y afectación local y locorregional es imperativo para los pacientes que tienen cáncer rectal, sobre todo en aquellos que tienen una enfermedad localmente avanzada y tienen un riesgo muy elevado de recidiva o de progresión de la enfermedad. La identificación de estos pacientes permite la selección de opciones terapéuticas, como la quimio radiación neo adyuvante, que pueden mejorar la supervivencia sin recidivas, la supervivencia global y aumentar la probabilidad de preservación del esfínter. [16-24]

La evolución clínica y la exploración física pueden aportar ciertas claves sobre la extensión de la progresión local. A pesar de que muchos pacientes que tienen un cáncer rectal precoz están asintomáticos y se detecta por técnicas de cribado, los tumores más avanzados del recto con frecuencia se asocian con una serie de síntomas comunes, como el sangrado rectal, cambio en la consistencia de las heces y tenesmo. El dolor rectal puede indicar una afectación más distal del canal anal o posiblemente en los huesos sacros o los nervios. El tacto rectal (TR) es especialmente importante para determinar la probabilidad de preservación del esfínter y puede identificar la fijación y la afectación del complejo esfinteriano, la distancia desde el anillo anorrectal y el tamaño del tumor. [25] Sin embargo, cuando se intenta establecer la profundidad de la invasión, se requieren otras modalidades, dado que la precisión global del TR en la estadificación del cáncer rectal es tan sólo del 65% aproximadamente. [25]

CARACTERISTICAS HISTOPATOLOGICAS Y MUESTREO GANGLIONAR

La histología pobremente diferenciada, la invasión linfovascular, la invasión perineural, el estadio tumoral T4, la obstrucción o perforación clínica y la elevación del antígeno carcinoembrionario (CEA) de forma preoperatoria se asocian con un incremento de las tasas de recidiva y una peor supervivencia en pacientes que tienen cáncer rectal. [27-31] Además de unas características histológicas

desfavorables, la exploración de un número inadecuado de ganglios linfáticos también se ha relacionado con un incremento de la mortalidad en pacientes que tienen cáncer rectal tanto con ganglios negativos como positivos. [16, 32, 33] El muestreo inadecuado de los ganglios linfáticos puede reflejar una resección quirúrgica menos completa o una inspección inadecuada de la muestra anatomopatológica, que puede llevar a comprender las tasas de recidiva más elevadas de lo esperado por la omisión potencial de la terapia adyuvante. Las guías actuales recomiendan la identificación de 12 o más ganglios linfáticos en la muestra para realizar una estadificación fiable. [11, 34]

QUIMIO-RADIOTERAPIA NEOADYUVANTE

A pesar de que los regímenes postoperatorios fueron optimizados en EE. UU., investigadores europeos exploraron los beneficios potenciales del tratamiento administrado preoperatoriamente. El Stockholm Colorectal Cancer Study Group aleatorizó pacientes (n = 849) para ser tratados o bien con cirugía aislada o bien con un régimen neo adyuvante de corta duración de 25 Gy, en cinco fracciones de 5 Gy por tratamiento, seguido de cirugía (Stockholm I). [44] La radiación se administraba a un amplio campo de tratamiento que comprendía superiormente L1-2 hasta 1 cm por debajo del margen anal inferiormente, con dos radios dirigidos de anterior a posterior y de posterior a anterior (APPA). Este ensayo no mostró ninguna diferencia en la supervivencia; sin embargo, se observó una reducción significativa en las recidivas pélvicas en los pacientes irradiados en todos los estadios. El grupo irradiado también mostró un intervalo significativamente prolongado para la recidiva local o para las metástasis a distancia. Sin embargo, la radiación se asociaba con una mayor mortalidad (8 frente a 2%; P = 0,01) y a un incremento en las complicaciones a largo plazo, como tromboembolismo pulmonar, fístulas postoperatorias, obstrucción intestinal y fracturas del cuello del fémur y de la pelvis. [45]

Los datos del Stockholm Colorectal Cancer Study Group dieron lugar al ensayo del Swedish Rectal Cancer (SRCT). En esta época anterior a la EMT, el SRCT reunía a más de 70 hospitales en Suecia, más de 1.000 pacientes menores de 80 años que habían tenido un cáncer rectal resecable. [21] El SRCT también comunicó el beneficio de la radiación neo adyuvante en ciclo corto; sin embargo, la técnica y el volumen de tejido irradiado se modificaron para disminuir el riesgo de complicaciones. En lugar de utilizar la técnica APPA, se diseñaron tratamientos utilizando de tres a cuatro campos. A través de la incorporación de campos laterales dentro de la dirección del rayo, se pudieron bloquear porciones más largas de intestino delgado en el campo. Además, el borde superior se descendió de L1-2 a L-4-5.

Los pacientes distribuidos al brazo de radiación preoperatoria recibieron una dosis de 25Gy en cinco fracciones 1 semana antes de la resección. Los sometidos a una radiación preoperatoria mostraron una disminución del riesgo de fracaso local (11 frente a 27%; $P < 0,001$) y un incremento de la tasa de supervivencia global a los 5 años (58 frente a 48%; $P = 0,004$) y de la supervivencia específica relacionada con el cáncer a los 9 años (74 frente a 65%; $P = 0,002$). Los pacientes no tuvieron un mayor riesgo en la mortalidad por la radioterapia preoperatoria en este ensayo. Además, el seguimiento adicional hasta una media de 13 años ha demostrado que los beneficios en el control local (9 frente a 26%; $P < 0,001$) y en las tasas de supervivencia (38 frente a 30%; $P = 0,008$) perduran. [19, 21]

Una de las críticas realizadas al SRCT fue la muy elevada tasa de recidiva en el brazo de cirugía aislada. Al tiempo que estos estudios, se desarrolló la técnica EMT, que representó en sí misma una reducción drástica en la recidiva local en comparación con las tasas históricas. [26] En consecuencia, la técnica EMT fue incorporada en el ensayo Dutch CKVO 95-04, en el cual 1.805 pacientes que tenían un cáncer rectal resecable fueron distribuidos aleatoriamente para recibir radioterapia preoperatoria, consistente en 25Gy en cinco fracciones más

cirugía EMT frente a cirugía EMT aislada. [24] Este ensayo confirmó el beneficio en el control local de la radioterapia preoperatoria incluso en el caso de una cirugía óptima. La tasa global a los 5 años de recidiva local fue del 12% para la EMT aislada en comparación con el 6% para la radiación más EMT ($P < 0,001$).

En los años noventa, los datos de los estudios europeos comenzaron a ser incorporados en los regímenes terapéuticos preoperatorios en EE. UU. Animados por los datos europeos, aumentó el interés norteamericano por el estudio de los beneficios de la quimioterapia neo adyuvante en el momento preoperatorio. Este abordaje era atractivo por diversos beneficios teóricos, como una potenciación de la radiosensibilidad, una mayor conservación del esfínter, una mejoría en la probabilidad de resección y una menor toxicidad aguda y retardada. [46-48]

Algunos de estos beneficios potenciales fueron confirmados en los precoces ensayos clínicos realizados por Willet et al., [49] que mostraron una mejoría en la estadificación en el 31% de los pacientes y Minsky et al., [50] que confirmaron una tasa de conservación del esfínter del 90% en pacientes que inicialmente se creía que precisaban una RAP. Desgraciadamente, dos ensayos clínicos nacionales multi-institucionales, el NSABP R03 y el RTOG 94-01, que comparaban la quimiorradiación neo adyuvante con la adyuvante, se suspendieron por ausencia de reclutamiento.

Este aspecto específico fue tratado por el ensayo German Rectal Cancer Trial, en el cual 823 pacientes que tenían un cáncer rectal en estadio II y III, fueron distribuidos aleatoriamente para recibir quimio radioterapia preoperatoria frente a postoperatoria. [51] Este estudio incorporaba radiación convencional a una dosis de 1,8 Gy por fracción junto con quimioterapia concurrente con infusión de 5-FU. Los brazos de tratamiento comparaban el 5-FU con una radiación pélvica de 50,4 Gy preoperatoriamente y cirugía EMT frente a cirugía EMT seguida de la misma terapia postoperatoria, exceptuando una dosis extra de 5,4Gy administrada en el lecho tumoral después de administrar 50,4Gy en toda la pelvis. Aunque no se

observaron diferencias en la supervivencia entre los grupos, se observó una reducción significativa en el fracaso local (6 frente a 13%; $P = 0,006$), una menor toxicidad aguda (27 frente a 40%; $P = 0,001$) y una menor toxicidad crónica (14 frente a 24%; $P = 0,01$) en el grupo de tratamiento preoperatorio. Además, entre los 194 pacientes que tenían tumores en los cuales los cirujanos habían planteado una RAP antes de la aleatorización, se observó un incremento estadísticamente significativo de la conservación del esfínter entre los pacientes sometidos a quimio radioterapia preoperatoria (39 frente a 19%; $P = 0,004$).

Sobre la base de estos resultados de distribución aleatoria, el tratamiento estándar de elección para tumores en estadios superiores a T3 y con enfermedad ganglionar positiva es la modalidad de terapia combinada neo adyuvante administrada preoperatoriamente. En EE. UU., se administran dosis estándar de 45Gy en toda la pelvis en 25 fracciones de 1,8 Gy por fracción, con posibilidad de plantearse unas dosis adicionales de 5,4 a 9,0 Gy en la zona local de la enfermedad. Esta pauta se realiza típicamente en conjunción con una infusión continuada de 5-FU, aunque también se ha descrito la posibilidad de sustitución selectiva con un agente 5-FU por vía oral. [52]

GRADO DE RESPUESTA ANATOMOPATOLÓGICA

Actualmente, regímenes de terapia de modalidad combinada preoperatoria se asocian con una respuesta completa anatomopatológica (RCap) aproximadamente del 4 al 33%. [36-40] Cuando se utiliza la tinción de hematoxilina y eosina y el análisis con microscopio de luz, se pueden caracterizar las áreas de respuesta tumoral al tratamiento por la sustitución de glándulas neoplásicas por un tejido fibroso escasamente colagenizado y por escasas células inflamatorias crónicas: una observación anatomopatológica anteriormente notificada. [41, 42] Se define una respuesta anatomopatológica completa por la ausencia de evidencia de células tumorales viables en el análisis anatomopatológico, mientras que los

tumores que muestran una evidencia de células cancerígenas residuales en la muestra de resección se definen como respuesta anatomopatológica parcial (RPap). [36, 39, 43] Stipa et al. [36] notificaron una supervivencia sin recidiva a los 5 años del 96% en los pacientes que experimentaban una RCap en comparación con tan sólo el 50% en el grupo que no mostró ningún grado de mejoría anatomopatológica ($P < 0,0001$). Además, la supervivencia global a los 5 años mejoró en los pacientes que tenían una RCap (90 frente a 68%; $P = 0,009$), con una mejoría asociada de las tasas de conservación del esfínter (91 frente a 76%; $P = 0,01$) en comparación con los pacientes que no tenían mejoría anatomopatológica.

Chan et al. [35] notificaron unos datos similares de un estudio canadiense con 128 pacientes sometidos a una modalidad de tratamiento preoperatorio combinado para el cáncer rectal localmente avanzado. En el análisis multivariado, el estadio tumoral después de la terapia preoperatoria fue el factor predictivo independiente estadísticamente más significativo para la supervivencia ($P = 0,003$) y para la supervivencia sin recidivas ($P < 0,001$). En resumen, es esencial la comunicación entre cirujanos y anatomatólogos para optimizar el tratamiento quirúrgico y la valoración anatomopatológica de las muestras de cáncer rectal. La retroalimentación mutua puede mejorar la calidad de la atención realizada por las distintas disciplinas con el objetivo de mejorar la evolución clínica de los pacientes.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestra unidad contamos con estadísticas a cerca del resultado del manejo neo adyuvante (preoperatorio) en los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado.

Desconocemos la relación entre la respuesta clínica y patológica con tratamiento neo adyuvante y la sobrevida y control local de los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado.

Sin embargo la población que atendemos en nuestro hospital tiene características clínicas demográficas que la hacen diferente a la incluida en estudios de otros centros oncológicos, tales como el tamaño del tumor, el estado general del paciente, y la adherencia a tratamiento.

Es necesario saber si con estas características diferentes la población de este hospital presenta porcentaje de respuesta equivalente a otros centros.

V. JUSTIFICACION

La respuesta patológica completa en los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, es un factor pronóstico para la sobrevida y periodo libre de enfermedad (control local).

Entonces entre mayor porcentaje de respuestas patológicas, mayor porcentaje de sobrevida y control local.

Por lo tanto es necesario conocer el porcentaje de respuesta a tratamiento neo adyuvante (preoperatorio) y su relación con el periodo libre de enfermedad y sobrevida a uno, 3 y 5 años.

Además que no contamos con estadísticas en nuestra unidad y no hay reportes de la relación entre la respuesta a tratamiento preoperatorio y sobrevida-control local en nuestro país.

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la relación entre la respuesta a radio-quimioterapia neo adyuvante y la sobrevida-control local en los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado?

VII. OBJETIVO PRINCIPAL

Relación entre la respuesta a radio-quimioterapia neo adyuvante y sobrevida y control local en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado.

Objetivos secundarios

- Medir en porcentaje la respuesta clínica por tacto rectal y estudio de imagen en centímetros.
- Medir en porcentaje la respuesta patológica en centímetros posterior a la cirugía.
- Medir sobrevida y control local en años, al primer año, 3 y 5 años.
- Describir las características clínicas de los pacientes con cáncer de recto tratados en el Hospital Juárez de México en el periodo del estudio.

VIII. HIPÓTESIS

Las pacientes con cáncer de recto localmente avanzado tratados con radio-
quimioterapia neo adyuvante que presentan respuesta patológica completa tienen
mayor sobrevida y control local.

La hipótesis estadística para lo anterior:

Hipótesis nula

Entre menor respuesta patológica, menor la sobrevida y control local.

Hipótesis alterna

Entre mayor respuesta patológica, mayor sobrevida y control local.

IX. MATERIAL Y MÉTODOS

IX.1 Diseño

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.

IX.2 Sitio

Se realizó en el Hospital Juárez de México, perteneciente a la Secretaría de Salud y en el Servicio de Oncología.

IX.3 Período

Comprenderá de Enero del 2005 a diciembre del 2010.

IX.4 Tamaño de muestra

70 pacientes con diagnóstico de cáncer de recto localmente avanzado.

IX.5 Material

Libros de reportes de patología.

Expedientes clínicos de las pacientes.

Computadora para captura de la información

Programa estadístico SPSS versión 11 español, para análisis de los datos

IX.4.1 Criterios de selección

Inclusión:

- Paciente mayor de edad con diagnóstico de cáncer recto.
- Etapa clínica II y III.
- Expediente clínico completo.
- Que cuenten con colonoscopia y estudio imagen (TC, IRM, USGE) pretratamiento.
- Tratados con radio-quimioterapia neo adyuvante y cirugía radical.

Exclusión

- No aceptaron tratamiento.
- Expediente incompleto.
- Contraindicaciones para quimioterapia o radioterapia.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento previo para cáncer de recto.

Eliminación

- Pacientes con tratamiento preoperatorio incompleto.

IX.5 Métodos

Se revisaran los libros de patología para identificar los casos de cáncer recto tratados quirúrgicamente, y se corroborara empleo de tratamiento con radio-quimioterapia preoperatoria.

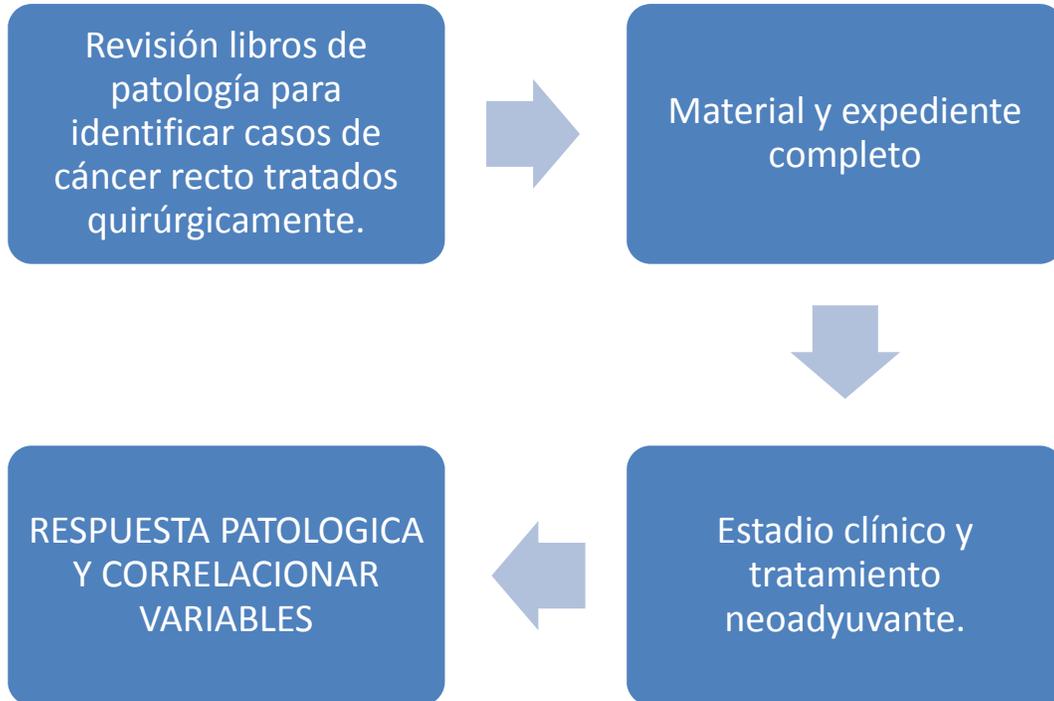
IX.5.1 Técnica de muestreo

Se hará un muestreo no probabilístico de casos consecutivos, por la forma de recolección de información se trata de un trabajo retrospectivo.

IX.5.2 Metodología

1. Se realizará una revisión de los libros de patología para identificar los casos de cáncer de mama tratados quirúrgicamente en el hospital en el período del 1 de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2010.
2. Se realizará un listado de los casos que incluya el número de biopsia (BJ) y el número de expediente.
3. Se buscare los expedientes clínicos en el archivo clínico del hospital.
4. Los expedientes que no estén presentes y los que no contengan la información completa se eliminarán para el análisis.
5. De los expedientes restantes se escogerán aquellos que correspondan a los casos descritos en los criterios de selección.
6. Se realizará la captura de las variables clínicas y demográficas de los expedientes en una hoja de cálculo en una computadora personal.
7. Se realizará el análisis de los datos y se elaboraron tablas de frecuencia y gráficos descriptivos.
8. Se realizará comparaciones de la variable independiente entre los grupos de pacientes de acuerdo a la respuesta patológica.

IX.5.3 Modelo conceptual



IX 5.4 Descripción de variables

1. *Variable independiente.*

Respuesta patológica.

Definición Conceptual:

Ausencia de tejido neoplásico en el espécimen de cirugía radical, posterior a haber recibido tratamiento neo adyuvante.

Definición Operacional:

Reporte negativo a neoplasia en el recto, producto de cirugía radical.

Tipo de Variable:

Nominal, dicotómica.

Unidades de medición

Completa, incompleta

2. *Variables independientes.*

Sobrevida y control local.

Definición Conceptual:

Refleja la proporción de personas vivas a un tiempo pre-especificado luego del diagnóstico de la enfermedad en cuestión. Usualmente, y por convención, este tiempo es de 5 años.

Definición Operacional:

El porcentaje de pacientes que se encuentra vivos al año, 3 y 5 años posteriores al tratamiento.

Tipo de Variable:

Cuantitativa.

Unidades de medición

Porcentaje.

Control local.

Definición Conceptual:

Valora el tiempo transcurrido desde la desaparición de la evidencia clínica, radiológica y analítica de la enfermedad tumoral, hasta la recurrencia de la misma o el fallecimiento del paciente por otra causa.

Definición Operacional:

El porcentaje de pacientes sin evidencia de enfermedad, clínica, radiológica y por marcador al año, 3 y 5 años posterior tratamiento.

Tipo de Variable:

Cuantitativa.

Unidades de medición

Porcentaje.

3. Variables demográficas y clínicas

Edad.

Definición Conceptual:

Edad: (Del lat. *Aetas*, *-ātis*).

Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.

Definición Operacional:

El número de años cumplidos, referidos por el paciente desde su nacimiento a la fecha del diagnóstico de cáncer de mama.

Tipo de Variable:

Cuantitativa, continua, de razón.

Unidades de medición

Años

Antecedente familiar de cáncer de recto.

Definición Conceptual:

.

Definición Operacional:

Reporte en el expediente de historia familiar de cáncer de mama u ovario afectada no relacionadas con el evento oncológico actual.

Tipo de Variable:

Cualitativa, nominal dicotómica.

Unidades de medición

Positivo o negativo

Quimioterapia empleada.

Definición Conceptual:

.

Definición Operacional:

Reporte en el expediente de quimioterapia basada en Mitomicina C y 5-fluoracilo utilizados como radiosensibilizadores.

Tipo de Variable:

Nominal, Cualitativa, politómica.

Unidades de medición

Basada en Mitomicina C y 5-fluoracilo.

Número de ciclos de quimioterapia.

Definición Conceptual:

.

Definición Operacional:

Reporte en el expediente de ciclos completos de quimioterapia recibidos previos al tratamiento quirúrgico.

Tipo de Variable:

Cuantitativa, Continua, de razón.

Unidades de medición

Número de ciclos.

Uso de radioterapia.

Definición Conceptual:

.

Definición Operacional:

Reporte en el expediente de haber utilizado radioterapia en cualquiera de sus modalidades previo al evento quirúrgico.

Tipo de Variable:

Nominal, cualitativa, dicotómica.

Unidades de medición

Positivo o negativo.

Tipo histológico.

Definición Conceptual:

.

Definición Operacional:

De acuerdo al reporte de la biopsia en la que se realizó el diagnóstico de cáncer de recto de acuerdo a la clasificación de la OMS para tumores malignos de recto.

Tipo de Variable:

Nominal, cualitativa, politómica.

Unidades de medición

Grado nuclear.

Definición Conceptual:

.

Definición Operacional:

De acuerdo al reporte de patología de la pieza biopsia en la que se realizó el diagnóstico de cáncer de recto escrita por el patólogo revisor.

Tipo de Variable:

Nominal, cualitativa, politómica.

Unidades de medición

Invasión vascular.

Definición Conceptual:

.

Definición Operacional:

De acuerdo al reporte de patología de la biopsia en la que se realizó el diagnóstico de cáncer de recto escrita por el patólogo revisor.

Tipo de Variable:

Nominal, cualitativa, dicotómica.

Unidades de medición

Presente, ausente

Invasión linfática.

Definición Conceptual:

.

Definición Operacional:

De acuerdo al reporte de patología de la biopsia en la que se realizó el diagnóstico de cáncer de recto escrita por el patólogo revisor.

Tipo de Variable:

Nominal, cualitativa, dicotómica.

Unidades de medición

Presente, ausente

Invasión peri neural.

Definición Conceptual:

.

Definición Operacional:

De acuerdo al reporte de patología de la biopsia en la que se realizó el diagnóstico de cáncer de recto escrita por el patólogo revisor.

Tipo de Variable:

Nominal, cualitativa, dicotómica.

Unidades de medición

Presente, ausente

Tamaño tumoral.

Definición Conceptual:

.

Definición Operacional:

De acuerdo al reporte del expediente el tamaño del tumor de mama previo a cualquier tratamiento

Tipo de Variable:

Cuantitativa, continua, razón.

Unidades de medición

Centímetros

Estado ganglionar.

Definición Conceptual:

.

Definición Operacional:

De acuerdo al reporte de patología de la pieza quirúrgica reportaran número de ganglios resecados y afectados se clasificaran según la NCCN

Tipo de Variable:

Cuantitativa.

Unidades de medición

Nx, N0, N1, N2a N2b.

Estadio clínico.

Definición Conceptual:

Definición Operacional:

De acuerdo al reporte del expediente el involucro ganglios afectados y profundidad extensión tumoral de acuerdo a la clasificación de la NCCN

Tipo de Variable:

Cuantitativa.

Unidades de medición

ECIIA, EC IIB, EC IIC, EC IIIA, ECIIB, ECIIC.

Estadio clínico.

Definición Conceptual:

Glicoproteína que aparece sobre expresado particularmente en adenocarcinomas de colon y recto, especialmente en tumores bien diferenciados.

Definición Operacional:

De acuerdo al reporte del expediente las cifras de ACE pretratamiento

Tipo de Variable:

Cuantitativa.

Unidades de medición

Cirugía conservadora esfínter.

Definición Conceptual:

Cirugía en la cual se realiza una anastomosis con el fin de restaurar la función intestinal normal.

Definición Operacional:

De acuerdo al reporte del expediente en el tipo de cirugía empleada.

Tipo de Variable:

Cualitativa.

Unidades de medición

Respuesta clínica.

Definición Conceptual:

Respuesta del tumor primario al tacto rectal posterior tratamiento con radio-quimioterapia.

Definición Operacional:

De acuerdo al reporte del expediente la respuesta clínica al tacto rectal.

Tipo de Variable:

Cuantitativa.

Unidades de medición

Centímetros.

Segmento recto afectado.

Definición Conceptual:

Definición Operacional:

De acuerdo al reporte del expediente recto superior, medio o inferior.

Tipo de Variable:

Propuesta tesis para obtener el grado de especialista en Cirugía Oncológica.
Dr. Carlos O. Pacheco González

Cuantitativa.
Unidades de medición

IX.5.6 Recursos Humanos

La recolección de muestras y revisión de expedientes será realizada por Carlos Orlando Pacheco González, tesista.

El análisis de los resultados será realizado por Carlos Orlando Pacheco González, tesista.

Todos los procedimientos serán supervisados por el comité tutorial del proyecto; Dr. Francisco García Rodríguez, Dr. Ziad Abo Harp Hassan y Dr. Armando Ramírez Ramírez en colaboración de los médicos del servicio de Oncología del Hospital Juárez de México.

La revisión intelectual de la elaboración del protocolo y de los resultados será realizada por el grupo de investigadores, el Dr. Francisco García, Dr. Ziad Abo Harp Hassan y la Dr. Armando Ramírez Ramírez.

IX.5.7 Recursos materiales

Expedientes clínicos, libros de reportes de biopsias del servicio de patología del Hospital de Juárez de México, secretaria de salud.

X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS

El análisis descriptivo se realizará de acuerdo con la escala de medición de las variables; para las cualitativas frecuencias simples y porcentajes. Para las cuantitativas medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con el tipo de distribución (con o sin distribución normal) tales como mediana o media, desviación estándar o intervalos intercuartílicos.

Se utilizará el programa estadístico Stata/SE versión 8 para todos los análisis.

XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este protocolo ha sido diseñado respetando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial, promulgado en 1964, y enmendada en Tokio en 1975. Además este protocolo se apega a la 35ª Asamblea Médica Mundial de Venecia, Italia en 1983, la 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en 1989, la 48ª Asamblea General Somerset West en Sudáfrica 1996, y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia en octubre 2000.

El protocolo será sometido a aprobación por el comité local de investigación y ética del Hospital Juárez de México.

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud se trata de un estudio sin riesgo, dado que únicamente se utilizará tejido proveniente de la biopsia realizada como procedimiento de rutina para la confirmación diagnóstica de cáncer de recto e información proveniente del expediente clínico. No se hará intervención en el tratamiento de las pacientes ni se modificara éste.

A la letra dicho reglamento dice:

ARTICULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

1.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran:

Propuesta tesis para obtener el grado de especialista en Cirugía Oncológica.
Dr. Carlos O. Pacheco González

cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta;

En cuanto a la carta de consentimiento informado basándonos en el mismo reglamento que a la letra dice:

ARTICULO 23.- En caso de investigaciones con riesgo mínimo, la Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado.

Se solicitará a la exención del mismo ya que al tratarse de una revisión retrospectiva de la información y por la patología que se trate algunos casos pudiesen haber fallecido o no ser localizables para la obtención del mismo.

XII. FACTIBILIDAD

El estudio es factible dado que se cuenta con reportes patología y expedientes clínicos.

.

XIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Cronograma de actividades

	Enero- Mayo 2011	Junio – Septiembre 2011	Septiembre 2011-Marzo 2012	Septiembre 2011 – marzo 2012
Diseño del protocolo	█			
Evaluación Comisiones de Investigación		█		
Recolección de muestras			█	
Procesamiento muestras			█	
Análisis de resultados				█
Redacción manuscrito				█
Trámites de grado				█

XIV. RESULTADOS

Se documentaron 88 pacientes con diagnóstico de cáncer recto localmente avanzado, de los cuales 38 (43.1%) correspondieron género femenino, 50 (56.8%) género masculino. La edad media fue de 59.1 años (19-91 años). La histología adenocarcinoma se encontró en 83 (94.3%) pacientes, 4 (4.5%) pacientes carcinoma mucinoso, 1 (1.1%) paciente carcinoma poco diferenciado. Se excluyeron del estudio 60 pacientes, de los cuales 55 fue por no encontrarse expediente clínico, 5 pacientes por no haber recibido radio-quimioterapia neo adyuvante, 6 pacientes se eliminaron del estudio, 5 pacientes por abandonar tratamiento radio-quimioterapia neo adyuvante, 1 paciente por no concluir tratamiento con radio-quimioterapia neo adyuvante.

Se incluyeron 22 pacientes con diagnóstico de cáncer de recto localmente avanzado, de los cuales 11 (50%) correspondieron género femenino, 11 (50%) género masculino. La edad media fue de 51.36 años con rangos de 32-85 años. No se encontraron antecedentes familiares de cáncer de recto en ninguno paciente, se encontraron 8 pacientes con antecedentes de tabaquismo. Los tipos histológicos biopsias por colonoscopia, correspondieron a 19 (86.3%) pacientes con adenocarcinoma moderadamente diferenciado, 2 (9.09%) pacientes adenocarcinoma mucinoso poco diferenciado, 1 (4.5%) pacientes con adenocarcinoma bien diferenciado. El grado de afectación tumoral circunferencial promedio fue de 81.5% (50-100%), la localización tumoral abarca desde un centímetro del margen anal hasta los 15 centímetros margen anal. A 7 pacientes se les realizó colostomía derivativa previo al tratamiento con radio-quimioterapia neo adyuvante por obstrucción intestinal. El Antígeno carcino-embriónico promedio previo al tratamiento fue de 57 mg/dl (1.3-1115 mg/dl). En 3 (13.6%) pacientes se encontró que presentaban enfermedad metastásica de inicio la cual se encontraba en pulmón. Los 22 (100%) pacientes recibieron radio-quimioterapia

neo adyuvante 4500 cGy en 25 fracciones con Mitomicina C y 5-fluoracilo como quimioterapia. 3 (13%) pacientes no se les realizo cirugía, 1 paciente por comorbilidades y 2 pacientes por progresión de la enfermedad al termino del tratamiento con radio-quimioterapia neo adyuvante. El tipo de cirugía que se les realizo fue Resección Anterior baja en 6 (31.5%) pacientes, Resección abdomino-perineal en 13 (68.4) pacientes. La respuesta patológica completa se encontró en 4 (21.05%) pacientes, 4 (21.05%) pacientes se encontraron focos microscópicos, 11 (57.85) pacientes tuvieron tumor residual de 1.8 cm a 7 cm con un promedio 2 3.8 cm, 16 (84.2%) pacientes tuvieron márgenes resección negativos, 2 (10.5%) tuvieron margen a 1.5 cm, 1 (5.2%) a 0.5 cm. En 5 (26.3%) pacientes se reportaron ganglios linfáticos, con un promedio de 3.4 ganglios linfáticos (2-6 ganglios linfáticos). En 10 (52.6) pacientes se administro quimioterapia adyuvante con Régimen Mayo (5-fluoracilo/leucovorin) por 6 ciclos. Se presentaron 3 (15.7) pacientes con recaída local, 3 (15.7%) pacientes con recaída distancia (2 en pulmón y 1 en múltiples sitios), en ninguno se encontró relación con la respuesta patológica o tamaño tumoral residual. En 12 (54.5) pacientes se documento seguimiento posterior al tratamiento con un promedio de 19 meses.

XV. DISCUSION

El objetivo primario de este estudio que era buscar la relación entre la respuesta a radio-quimioterapia neo adyuvante y sobrevida-control local en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado no se logro ya que no existe seguimiento adecuado de los pacientes, adicionalmente existió una exclusión importante de casos en los cuales no se encontró expediente clínico.

Sin embargo logramos obtener las características clínicas de los pacientes que se diagnostican y son tratados por cáncer de recto localmente avanzado en nuestra institución. Las características demográficas encontradas como la edad y el genero son similares a lo reportando por Monique Maas, et al. [53] en su estudio 60% correspondían al genero masculino con una edad promedio de 60 años, la estirpe histológica de nuestros pacientes el adenocarcinoma coincide con lo reportado 03 RHNM [5], la localización tumoral a nivel recto bajo encontrada en nuestros pacientes es similar a lo reportado por Monique Maas, et al. [53] donde reporta que el 68% se localiza de los 0 a los 5 centímetros del margen anal. Nuestro pacientes con cáncer de recto localmente avanzado son tratados con radio-quimioterapia con dosis de 45 Gy-50.4 Gy concomitante con 5-fluoracilo como lo reportan varios de los estudios [17, 18, 20, 53] ya que es el tratamiento estándar. El tipo de cirugía que realizamos con la mayoría de los pacientes analizados fue una cirugía no conservadora de esfínter lo que difiere con lo reportado por Monique Maas, et al. [53] en el cual del 38 a 83% de los pacientes con tratados con cirugía conservadora de esfínter Resección anterior baja. La respuesta patológica completa encontrada en nuestro estudio es similar a lo reportado en el estudio de Monique Maas, et al. [53] donde obtienen respuestas patológicas completas en 8-24% de los pacientes tratados con radio-quimioterapia neo adyuvante. No fue posible completar etapificación de nuestros pacientes en nuestro estudio ya que el reporte patológico de la pieza quirúrgica no se encuentra

Propuesta tesis para obtener el grado de especialista en Cirugía Oncológica.
Dr. Carlos O. Pacheco González

la cantidad de ganglios linfáticos necesaria que marca la literatura que son 12 ganglios linfáticos como mínimo.

XVI. CONCLUSIONES

- Las características demográficas de nuestros pacientes son similares a lo reportado en la literatura.
- La localización tumoral a nivel recto inferior es predominante en nuestros pacientes como lo reportan algunos autores.
- Todos nuestros pacientes con cáncer de recto localmente avanzado son tratados con radio-quimioterapia neo adyuvante, con las dosis de radioterapia y los agentes quimioterapicos sensibilizantes como lo marca la literatura.
- Nuestro porcentaje de respuestas patológicas completas son similares a lo reportando en la literatura aunque diferidos en el tratamiento quirúrgico ya que predomina la cirugía no preservadora de esfínteres.
- Requerimos de la búsqueda exhaustiva de ganglios linfáticos por parte del patólogo para realizar la etapificación adecuada de nuestros pacientes.
- No existe un seguimiento adecuado por parte de nuestros pacientes para determinar la sobrevida, control local y periodo libre de enfermedad.
- Se requiere realizar el presente estudio de forma prospectiva con el fin de lograr objetivo primario.

XVII. REFERENCIAS

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58(1):71–96.
2. Wolpin BM, Meyerhardt JA, Mamon HJ, et al. Adjuvant treatment of colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2007;57(3):168–85.
3. Ellenhorn D, Coia L, Alberts S, et al, editors. Colorectal and anal cancers. Coia L, Hoskins W, editors. *Cancer management: a multidisciplinary approach*. Melville (NY): PRR Inc; 2002.
4. Cohen SM, Neugut AI, Cohen SM, et al. Adjuvant therapy for rectal cancer in the elderly. *Drugs Aging* 2004;21(7):437–51.
5. 03 RHNM Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas compendio Mortalidad/Morbilidad 2003.
6. Nelson H, Petrelli N, Carlin A. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(8):583–96.
7. Tjandra JJ, Kilkeny JW, Buie WD, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48(3):411–23.
8. Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, et al. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer* 1984;53:1354–62.
9. Glynne-Jones R, Mathur P, Elton C, et al. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. Multimodal treatment of rectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21(6):1049–70.
10. Greene F, Page D, Fleming I, editors. *AJCC cancer staging handbook*. 7th edition. New York: Springer; 2010.
11. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. New tumor-node-metastasis staging strategy for node-positive (stage III) rectal cancer: an analysis. *J Clin Oncol* 2004;22(10):1778–84.

12. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;352 (5):476–87.
13. O’Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(19):1420–5.
14. Hideya T, Tomohiro T, Nagasaki S, et al. Synchronous multiple colorectal adenocarcinomas. *Journal of Surgical Oncology* 1997;64:304–7.
15. FukatsuaH, Katoa J, Nasub J, et al. Clinical characteristics of synchronous colorectal cancer are different according to tumour location. *Dig Liver Dis* 2007;39(1):40–6.
16. Stocchi L, Nelson H, Sargent DJ, et al. Impact of surgical and pathologic variables in rectal cancer: a United States community and cooperative group report. *J Clin Oncol* 2001;19 (18):3895–902.
17. HigginsGA,HumphreyEW,DwightRW, et al. Preoperative radiation and surgery for cancer of the rectum. Veterans Administration Surgical Oncology Group Trial II. *Cancer* 1986;58 (2):352–9.
18. Roswit B, Higgins GA, Keehn RJ. Preoperative irradiation for carcinoma of the rectum and rectosigmoid colon: report of a National Veterans Administration randomized study. *Cancer* 1975;35(6):1597–602.
19. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, et al. Swedish rectal cancer trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5644–50.
20. Wong RKS, Tandan V, De Silva S, et al. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2):CD002102.
21. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336(14):980–7.

22. Kim NK, Baik SH, Seong JS, et al. Oncologic outcomes after neoadjuvant chemoradiation followed by curative resection with tumor-specific mesorectal excision for fixed locally advanced rectal cancer: impact of postirradiated pathologic downstaging on local recurrence and survival. *Ann Surg* 2006;244(6):1024–30.
23. Boller A-M, Cima RR. Impact of pre- and postoperative multimodality therapy on rectal cancer. *J Surg Oncol* 2007;96(8):665–70.
24. 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(9):638–46.
25. Brown G, Davies S, Williams GT, et al. Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging? *Br J Cancer* 2004;91(1):23–9.
26. Heald RJ, Husband EM, Ryal RD. The mesorectum in rectal cancer surgery—clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613–8.
27. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, et al. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000;88 (7):1739–57.
28. Krasna MJ, Flancbaum L, Cody RP, et al. Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. Incidence and prognostic significance. *Cancer* 1988;61(5):1018–23.
29. Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1978;299(9):448–51.
30. Nakagoe T, Sawai T, Ayabe H, et al. Prognostic value of carcinoembryonic antigen (CEA) in tumor tissue of patients with colorectal cancer. *Anticancer Res* 2001;21(4B):3031–6.
31. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS, et al. The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. Results from

NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) clinical trials. *Ann Surg* 1984;199(4):375–82.

32. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21(15):2912–9.

33. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, et al. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003;10(1):65–71.

34. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(1):157–63.

35. Chan AK, Wong A, Jenken D, et al. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(3):665–77.

36. Stipa F, Chessin DB, Shia J. A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined-modality therapy results in improved oncological outcome with those who achieve no downstaging on the basis of preoperative endorectal ultrasonography. *Ann Oncol* 2006;13(8):1047–53.

37. Ahmad NR, Nagle D. Long-term results of preoperative radiation therapy alone for stage T3 and T4 rectal cancer. *Br J Surg* 1997;84(10):1445–8.

38. Mehta VK, Poen J, Ford J, et al. Radiotherapy, concomitant protracted-venous-infusion 5-fluorouracil, and surgery for ultrasound-staged T3 or T4 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001;44(1):52–8.

39. García-Aguilar J, Hernandez de Anda E, Sirivongs P, et al. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2003;46 (3):298–304.

40. Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, et al. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 2005;241(5):829–36.
41. Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS, et al. Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* 2002;236:75–81.
42. Guillem JG, Puig-La Calle J Jr, Akhurst T. Prospective assessment of primary rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy using 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Dis Colon Rectum* 2000;43:18–24.
43. Nair R, Siegel E, 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;12:1797–805.
44. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, et al. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1995;75(9):2269–75.
45. Holm T, Singnomklao T, Rutqvist LE, et al. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long term follow-up of two randomized trials. *Cancer* 1996;78(5):968–76.
46. Martenson JA, Gunderson LL. "Colon and rectum" principles and practice of radiation oncology. 2nd edition. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1992.
47. Minsky BD. Adjuvant therapy for rectal cancer—the transatlantic view. *Colorectal Dis* 2003;5 (5):416–22.
48. Minsky BD. Adjuvant therapy of resectable rectal cancer. *Cancer Treat Rev* 2002;28 (4):181–8.
49. Willett CG, Warland G, Coen J, et al. Rectal cancer: the influence of tumor proliferation on response to preoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(1):57–61.

Propuesta tesis para obtener el grado de especialista en Cirugía Oncológica.
Dr. Carlos O. Pacheco González

50. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, et al. Phase I/II trial of preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis in distal invasive resectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(2):387–92.

51. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351 (17):1731–40.

52. Dunst J, Reese T, Sutter T, et al. Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(19):3983–91.

53. Monique Maas, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data, thelancet.com/oncology Vol 11 sept. 2010.