

112382



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

T E S I S

**“RESULTADOS DE LA TERAPIA ADYUVANTE Y
NEOADYUVANTE EN CANCER DE RECTO”**

PARA OBTENER EL TITULO DE:

C O L O P R O C T O L O G O

P R E S E N T A

DR. LUIS ENRIQUE BOLAÑOS BADILLO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



A S E S O R Y D I R E C T O R

Dr. Luis Charúa Guindic



México, D. F.

Julio de 2009

M. 707813



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.

“RESULTADOS DE LA TERAPIA ADYUVANTE Y NEOADYUVANTE EN CANCER DE RECTO”

DR. LUIS CHARÚA GUINDIC

Jefe de la Unidad de Coloproctología.
Profesor Titular del Curso de
Especialización en Coloproctología.
Asesor y Director de tesis
luischarua@hotmail.com
Tel. 2789-2000. Ext. 1045.

DR. LUIS ENRIQUE BOLAÑOS BADILLO

Residente del Curso Universitario de
Especialización en Coloproctología 2008-2010.
Hospital General de México
drenribol@hotmail.com
Tel.55849614.

DR. BILLY JIMÉNEZ BOBADILLA

Médico Adscrito a la Unidad de Coloproctología
Hospital General de México
billyjimenez@hotmail.com
Tel. 2789-2000. Ext. 1045.

DR. JUAN ANTONIO VILLANUEVA HERRERO

Médico Adscrito a la Unidad de Coloproctología
Hospital General de México
javillanueva@doctor.com
Tel. 2789-2000. Ext. 1045.

DR. OCTAVIO AVENDAÑO ESPINOSA

Consultor Técnico de la
Unidad de Coloproctología.
Hospital General de México.
Tel. 2789-2000. Ext. 1045.

I. AGRADECIMIENTOS

A mi familia quienes han hecho posible cumplir las metas

Al Dr. Luis Charúa por haberme dado la oportunidad de pertenecer al grupo de Coloproctología del Hospital General de México

A mis compañeros

A mis Maestros

II. ÍNDICE

I. AGRADECIMIENTOS.....	3
II. ÍNDICE.....	4
III. RESUMEN.....	5
IV. ABSTRACT	7
V. INTRODUCCIÓN	9
VII. JUSTIFICACIÓN	12
VIII. HIPOTESIS	14
IX. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	15
X. ASPECTOS ETICOS	16
XI. METODOLOGÍA.....	17
XII. MATERIAL Y METODOS.....	19
XIII. MARCO TEORICO.....	23
MATERIAL Y MÉTODOS	58
XV. DISCUSION.....	75
CONCLUSIONES.....	78
BIBLIOGRAFIA.....	79

III. RESUMEN

El cáncer colorrectal, con una incidencia de más de 1 millón de nuevos casos anuales a nivel mundial y una mortalidad que le sitúa como la segunda causa de muerte por cáncer, es una de las patologías oncológicas con mayor repercusión. En México, no hay estadísticas de incidencia-prevalencia que se puedan comparar con la incidencia de otros países, aunque se ha informado una frecuencia relativa de 33% de cáncer colorrectal, la mayor entre los cánceres del aparato digestivo en nuestro país. La integración de la radioterapia y de la quimioterapia seguida de la cirugía, ha supuesto un incremento de las probabilidades de control tumoral y de supervivencia de los pacientes. La administración oral de la quimioterapia, y la radioterapia aportan una mejoría en la calidad de vida de los pacientes. **Métodos:** Se realizó una revisión de los expedientes clínicos en los archivos de los servicios de oncología y coloproctología del Hospital General de México de enero de 2004 a enero de 2009 de todos los pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico realizado por el servicio de coloproctología y diagnóstico histopatológico de Cáncer de Recto. Se incluyeron en la revisión pacientes en cualquier etapa clínica y que fueron valorados y tratados por el servicio de radioncología y oncología médica de este Hospital. Se incluyeron pacientes con obstrucción intestinal y pacientes en etapa clínica TNM IV. **Resultados:** Se incluyeron en el estudio 63 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. 37 fueron del sexo masculino y 27 femeninas con una media de edad de 35.6 años (rango de 23 a 86 años) El número de pacientes que con más frecuencia fueron

estudiados fueron con residencia y origen del Distrito Federal, seguido del Estado de Mexico. Los sintomas de presentación que con mas frecuencia se observó fueron sangrado, tenesmo, cambios en el habito intestinal, perdida de peso, y dolor que incluia dolor anal y dolor abdominal. En relación a la localizacion del tumor el tercio inferior fue el sitio mas frecuentemente observado El tercio medio y superior se presentaron en mismo número de casos. El tipo histológico moderadamente diferenciado fue el tipo celular mas frecuentemente observado seguido del poco diferenciado y por ultimo el tipo bien diferenciado. En relacion a la etapa clínica, la mas frecuente al momento del diagnóstico fue la Etapa IIA(T3, N0, M0). Los procedimientos quirurgicos mas frecuentemente realizados fueron la reseccion anterior baja y la reseccion abdominoperineal. El promedio de ganglios resecaados fue de 14.1 y el promedio para ganglios con metastasis fue de 2.01 ganglios. El 100% de los pacientes recibieron quimioterapia con esquema de Mayo y diferentes esquemas de radioterapia. **Conclusiones:** El cáncer de recto es un padecimiento que se encuentra en crecimiento. El sexo masculino presenta mayor riesgo de padecer cáncer de recto. La radio y quimioterapia adyuvante y neoadyuvante mejora la calidad de vida al disminuir la recurrencia local y dar la posibilidad de realizar procedimientos preservadores de esfinter. Es mas frecuente observar diagnósticos en etapas clinicas avanzadas y localmente avanzdas. Se observa una menor proporcion de pacientes que se presentan en etapas clínicas IV o pacientes que se encuenran con oclusión intestinal al momento del diagnóstico.

IV. ABSTRACT

Colorectal cancer, with an incidence of more than 1 million new cases annually worldwide and a mortality that is positioned as the second leading cause of cancer death, is one of oncological diseases with greater impact. In Mexico, there are no statistics on incidence, prevalence can't be compared with the incidence of other countries, although it has been reported on a frequency of 33% of colorectal cancer, most cancers of the digestive system in our country. The integration of radiotherapy and chemotherapy followed by surgery, has been an increase in the probability of tumor control and patient survival. Oral administration of chemotherapy, radiotherapy and provide an improved quality of life of patients. Methods: We conducted a review of medical records in the archives of the colorectal cancer and the General Hospital of Mexico from January 2004 to January 2009 all patients undergoing a surgical procedure performed by the colorectal diagnostic service Histopathological Rectum Cancer. Were included in the review in any patients and clinical stage were evaluated and treated by the department of medical oncology and radioecology this Hospital. We included patients with bowel obstruction and patients in clinical TNM stage IV. Results: The study included 63 patients who met the inclusion criteria. 37 were male and 27 female with a mean age of 35.6 years (range 23 to 86 years) the number of patients who were more often were studied with residence and source of the Federal District, followed by the State of Mexico. The symptoms most frequently observed were bleeding, tenesmus, change in bowel habit, losing weight, and pain which included anal pain and abdominal pain.

In relation to the location of the tumor the lower third was the site most frequently observed the middle and upper third were in the same number of cases. The histological type was moderately differentiated cell type most frequently observed followed by the poorly differentiated type and ultimately the well-differentiated. In regard to the clinical stage, the most frequent at diagnosis was Stage IIA (T3, N0, M0). The most frequent surgical procedures were performed low anterior resection and abdominoperineal resection. The average number of nodes resected was 14.1 and the average for nodes with metastasis was 2.01 nodes. 100% of the patients received chemotherapy schedule in May and different patterns of radiotherapy. Conclusions: Rectal cancer is a disease that is growing. Males show a higher risk of cancer of the rectum. Radio neoadyuvante and adjuvant chemotherapy and improves quality of life by reducing local recurrence and give the possibility to perform procedures preservatives sphincter. Diagnosis is more frequently seen in clinical stage and locally advanced. There was a lower proportion of patients presenting in clinical stage IV or finds that patients with intestinal obstruction at diagnosis.

V. INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal con una incidencia de más de 1 millón de nuevos casos anuales a nivel mundial y una mortalidad que le sitúa como la segunda causa de muerte por cáncer, es una de las patologías oncológicas con mayor repercusión. No podemos conocer la verdadera frecuencia y magnitud de este problema. En los últimos 40 años no se cuentan más de 20 publicaciones al respecto en México. El trabajo original que más información ofrece es el del grupo del Dr. Villalobos, en donde se informa una frecuencia relativa de 33% de cáncer colorrectal, la mayor entre los cánceres del aparato digestivo en nuestro país. Estos datos tienen el sesgo de provenir de hospitales de concentración, ubicados todos en el Distrito Federal. Por otra parte, la mejor fuente de información en México está representada por el registro histopatológico de las neoplasias malignas, además del sistema de vigilancia epidemiológica y del sistema epidemiológico de las defunciones obtenido de los certificados de defunción (Cuadro 2). Es la causa de 7.4% de las muertes por cáncer en México, doceavo lugar en la lista de tumores malignos. En todas las publicaciones mexicanas recientes se comunica un aumento en la frecuencia de esta neoplasia. Sin embargo, aunque ha aumentado 34% en nueve años, no es la primera causa de muerte por cáncer del aparato digestivo, sigue por debajo del gástrico, el cual sólo aumentó 8%.

En cuanto al impacto económico y social en México, carecemos de estadísticas para sustentar un argumento o recomendación.

Es importante conocer el resultado del esquema de tratamiento adyuvante y neoadyuvante en los pacientes manejados quirúrgicamente ya que hasta el momento carecemos de una fuente fidedigna que reporte estos resultados en nuestro país. Es necesario conocer la situación epidemiológica y los grupos de riesgo encontrados en nuestro hospital, así como saber que tipo de cirugía con el tratamiento adyuvante y neoadyuvante es posible realizar en los diferentes estadios del cáncer de recto.

Debido al impacto económico que conlleva un padecimiento como el cáncer de recto es necesario identificar la mejor manera de garantizar a nuestros pacientes un tratamiento con el propósito de curación y en su caso mejorar su calidad de vida evitando la recurrencia local.

VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Tiene impacto en los resultados la terapia adyuvante y neoadyuvante en pacientes con diagnóstico de cáncer de recto manejados en el servicio de Coloproctología del Hospital General de México?

VII. JUSTIFICACIÓN

En los pacientes con cáncer de recto avanzado tratados con cirugía exclusiva la recidivas locales son frecuentes y tienen un efecto muy negativo en la calidad de vida, lo que ha motivado diversos estudios de investigación para evaluar la eficacia de la asociación de otros tratamientos, en particular la asociación de radioterapia o de radioquimioterapia, para reducir el riesgo de recidiva e incrementar la probabilidad de supervivencia.

La radioquimioterapia postoperatoria es una de las modalidades de tratamiento adyuvante que reduce significativamente la probabilidad de recidiva local en pacientes con carcinoma de recto avanzado y que posiblemente incrementa la probabilidad de supervivencia.

La radioterapia preoperatoria es otra modalidad de tratamiento asociado a la cirugía que reduce significativamente la probabilidad de recidiva local y que posiblemente incrementa la probabilidad de supervivencia. Esta modalidad de tratamiento fue recomendada como tratamiento estándar en algunos países europeos.

La radioquimioterapia preoperatoria potencia el efecto tumoricida de la radiación y como resultado se obtiene una mayor tasa de respuestas tumorales patológicas completas.

La probabilidad de recidiva local en los pacientes tratados con radioquimioterapia preoperatoria es menor que en los que reciben radioterapia preoperatoria únicamente.

El 5-fluorouracilo, asociado o no a leucovorín, ha sido el fármaco asociado a la radiación en los estudios de radioquimioterapia preoperatoria y de radioquimioterapia postoperatoria, y es el fármaco considerado estándar para los tratamientos asociados

En base a las evidencias científicas mencionadas se consideró justificado estudiar la respuesta de los pacientes sometidos a radio y quimioterapia preoperatoria y posoperatoria en pacientes con diagnóstico de cáncer de recto y que fueron sometidos a un procedimiento quirúrgico con intento curativo y/o paliativo. Así como evaluar la eficacia de los esquemas de radio y quimioterapia otorgada a los pacientes con estos mismos diagnósticos y sometidos a un procedimiento quirúrgico con intento curativo y/o paliativo.

VIII. HIPOTESIS

El tratamiento con radio y quimioterapia adyuvante y neoadyuvante disminuye de manera importante el riesgo de recidiva local. Los factores epidemiológicos no muestran diferencias con respecto a los estudios de la literatura mundial. El impacto que tiene la terapia adyuvante y neoadyuvante en el tratamiento quirúrgico es de importancia si es posible realizar una cirugía preservadora de esfínteres.

IX. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El objetivo principal del estudio fue evaluar la respuesta clínica y la sobrevida de los pacientes sometidos a radio y quimioterapia adyuvante y neoadyuvante y que además recibieron tratamiento quirúrgico con intento curativo, y/o paliativo.

Los objetivos incluyeron evaluar la influencia de varios factores clínicos (edad, sexo, estadio clínico T, estadio clínico N, distancia del tumor al margen anal, grado de diferenciación de la biopsia, niveles de ACE, estadio patológico T, estadio patológico N y grado de diferenciación de la pieza quirúrgica) y factores relacionados con el tratamiento (dosis de radioterapia; cumplimiento de la quimioterapia concomitante; tipo de cirugía (resección anterior baja, resección abdominoperineal, resección anterior ultrabaja, resección abdominoperineal laparoscópica, colostomía de urgencia, ileostomía derivativa) y administración de quimioterapia postoperatoria adyuvante) sobre la respuesta clínica, la sobrevida global, la probabilidad de sobrevida libre de enfermedad, la probabilidad de control local y la probabilidad de control a distancia.

X. ASPECTOS ETICOS

De acuerdo a la declaración de Helsinki de 1964 y sus revisiones por varias asambleas, este estudio no compromete la integridad física del paciente, por lo que no se requiere de hoja de consentimiento informado.

La elaboración de este trabajo será para provecho propio y de la sociedad, de igual manera se respetará la información obtenida de los pacientes con moralidad y de forma digna.

Toda la investigación clínica se realizará teniendo en cuenta las guías de la buena práctica clínica y del manejo de la información consignada en los cuestionarios aplicados a cada individuo

XI. METODOLOGÍA

UNIVERSO DE TRABAJO

Se realizó una revisión de los expedientes clínicos en los archivos de los servicios de oncología y coloproctología del Hospital General de México en el periodo de tiempo de enero de 2004 a enero de 2009 de todos los pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico realizado por el servicio de coloproctología y diagnóstico de Cáncer de Recto realizado por estudio histopatológico en cualquier etapa clínica y que fueron valorados y tratados por el servicio de radioncología y oncología médica de este Hospital.

CRITERIOS DE INCLUSION

Se incluyeron en el estudio todos los expedientes de pacientes quienes habían sido diagnosticados con cáncer de recto por reporte histopatológico y que fueron manejados por el servicio de Coloproctología y por el servicio de Oncología del Hospital General de México y que recibieron un tratamiento quirúrgico con intento curativo o paliativo. Se incluyeron pacientes con obstrucción intestinal y pacientes en etapa clínica TNM IV.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes quienes no contaron con reporte histopatológico de cáncer de recto. Todos los pacientes quienes fueron manejados por otro

servicio diferente al servicio de coloproctología del Hospital General de México. Pacientes quienes fueron enviados a terapia neoadyuvante y adyuvante y que no recibieron ningún tratamiento adyuvante y neoadyuvante. Pacientes en los cuales no se completo el protocolo de estudio y tratamiento. Pacientes en los cuales no fue posible realizar ningún seguimiento.

XII. MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

Este es un estudio clínico retrospectivo, descriptivo y observacional.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó una revisión de los expedientes clínicos en los archivos de los servicios de oncología y coloproctología del Hospital General de México en el periodo de tiempo de enero de 2004 a enero de 2009 de todos los pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico realizado por el servicio de coloproctología y diagnóstico de Cáncer de Recto realizado por estudio histopatológico en etapa clínica III y IV que fueron valorados y tratados por el servicio de radioncología y oncología médica de este Hospital. Se incluyeron pacientes con obstrucción intestinal y pacientes en etapa clínica TNM IV.

Se analizaron las siguientes variables: edad, género, lugar de origen, lugar de residencia, síntomas clínicos, tiempo de evolución de los síntomas, localización del tumor con respecto al margen del ano, diferenciación celular por biopsia, porcentaje de tumores productores de antígeno carcinoembrionario (ACE), Estatificación del tumor por ultrasonido endorrectal, estadificación TNM, diferenciación celular en pieza quirúrgica; tipo, dosis, esquemas de tratamiento de radio y quimioterapia pre y posoperatoria, tipo de procedimiento quirúrgico;

periodo de tiempo libre de enfermedad, tiempo de recurrencia local o a distancia.

Tratamientos paliativos con el fin de controlar la actividad tumoral recurrente. Sobrevida global libre de enfermedad y sobrevida con enfermedad metastásica. Esquema de tratamiento quimioterapéutico y esquema de radioterapia pre y posoperatoria.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO

Los esquemas de radio y quimioterapia fueron definidos por el Servicio de Radioncología y oncología médica del Hospital de acuerdo a la etapa clínica y el objetivo de la terapia (neoadyuvante, adyuvante o paliativa). Definiendo posterior a la evaluación clínica y etapificación las dosis y el periodo de tratamiento.

Una vez recibido el tratamiento neoadyuvante la cirugía se realizó entre la sexta y octava semana después del fin del tratamiento con radioquimioterapia.

El tipo de procedimiento quirúrgico que se realizó se definió en el momento de definir la etapa clínica del paciente por clasificación TNM, así como la presentación clínica (cirugía electiva o de urgencia), dejándolo a criterio de la Unidad de Coloproctología el procedimiento quirúrgico.

Una vez realizado el procedimiento quirúrgico y recuperados los pacientes nuevamente eran evaluados con el resultado definitivo de la pieza quirúrgica y posteriormente se definía si los pacientes eran candidatos a recibir radio y quimioterapia posoperatoria o en su caso recibir terapia adyuvante o paliativa.

EXAMEN ANATOMOPATOLÓGICO

Las variables de importancia de la pieza quirúrgica para este estudio y evaluadas por el Servicio de Patología incluían: el grado de diferenciación, el número total de ganglios linfáticos, y el número de ganglios con metástasis. El grado de penetración tumoral y el grado de diferenciación.

SEGUIMIENTO

La evaluación de la sobrevida total y la sobrevida libre de enfermedad fue determinada por el seguimiento de los pacientes la cual se realizaba con ACE cada 3 meses, TAC de Tórax, Abdomen y Pelvis anual, Colonoscopia anual, en algunos casos Rx de tórax anual. Los pacientes en los cuales se identificaban lesiones pulmonares fueron evaluados por el servicio de neumología en el que se realizaba broncoscopia y cepillado para determinar actividad a distancia.

En los casos en los cuales se presentaba elevación de ACE y se tenía duda de presentar actividad tumoral identificada por Ultrasonido de Hígado, TAC de Tórax, Abdomen y Pelvis o en la Telerradiografía de Tórax, se les realizó PET scan con la intención de identificar recurrencia local o a distancia.

La sobrevida total y la sobrevida libre de enfermedad fueron calculados desde la fecha en la cual se dio por terminada la terapia completa con cirugía y el tratamiento con radio y quimioterapia. La mortalidad fue evaluada con el tiempo de seguimiento de los pacientes y vía telefónica a los pacientes que no acudían a consulta reciente al inicio del estudio.

XIII. MARCO TEORICO

El cáncer colorrectal, con una incidencia de más de 1 millón de nuevos casos anuales a nivel mundial y una mortalidad que le sitúa como la segunda causa de muerte por cáncer, es una de las patologías oncológicas con mayor repercusión.

En México, no hay estadísticas de incidencia-prevalencia que se puedan comparar con las de Estados Unidos, Europa o Japón. Al no tener estudios poblacionales, no podemos conocer la verdadera frecuencia y magnitud de este problema. En los últimos 40 años no se cuentan más de 20 publicaciones al respecto en México. El trabajo original que más información ofrece es el del grupo del Dr. Villalobos, en donde se informa una frecuencia relativa de 33% de cáncer colorrectal, la mayor entre los cánceres del aparato digestivo en nuestro país. Estos datos tienen el sesgo de provenir de hospitales de concentración, ubicados todos en el Distrito Federal.

Frecuencia relativa * de neoplasias malignas del tubo digestivo en 1999

Neoplasia	HGM	INCMNSZ	HE	H 20 NOV	HCM	DF	Mex
Estómago	31	24	25	21	31	32	32
Colorrectal	32	34	44	48	22	36	33
V y VB	16	10	3	1	17	10	12
Páncreas	6	9	5	6	12	4	4
Hígado	5	14	11	8	16	7	7
Esófago	8	3	5	8	1	6	6
Int. Delgado	1	5	5	6	1	2	3
Año	1	1	1	2	0	2	2

* El total de las frecuencias relativas puede, en algunos casos, no alcanzar 100% por cuestiones de redondeo.

Rev Gastroenterol Mex, Vol. 68, Núm. 2, 2003

González Trujillo JL y cols.

Por otra parte, la mejor fuente de información en México está representada por el registro histopatológico de las neoplasias malignas, además del sistema de vigilancia epidemiológica y del

sistema epidemiológico de las defunciones obtenido de los certificados de defunción (Cuadro 2). Es la causa de 7.4% de las muertes por cáncer en México, doceavo lugar en la lista de tumores malignos. En todas las publicaciones mexicanas recientes se comunica un aumento en la frecuencia de esta neoplasia. Sin embargo, aunque ha aumentado 34% en nueve años, no es la primera causa de muerte por cáncer del aparato digestivo, sigue por debajo del gástrico, el cual sólo aumentó 8% (Cuadro 2).¹ En un estudio reportado en este año se encontró un incremento del 85% de los casos de cáncer colorrectal en el Hospital General de México.²

En cuanto al impacto económico y social en México, carecemos de estadísticas para sustentar un argumento o recomendación.

Cuadro 2

1988

Tumores malignos del estómago: 4,697 tasa por 100,000 habitantes: 4.9

Tumores malignos del colon y recto: 2,358 tasa por 100,000 habitantes: 2.5

Los demás tumores malignos: 45,615 tasa por 100,000 habitantes: 47.2

2007

Tumores malignos del estómago: 5,110 tasa por 100,000 habitantes: 4.8

Tumores malignos del colon y recto: 3,578 tasa por 100,000 habitantes: 3.5

Los demás tumores malignos: 54,627 tasa por 100,000 habitantes: 51.6

En los últimos años se han realizado importantes avances en el screening y diagnóstico precoz, en las técnicas de imagen y en el tratamiento.

La cirugía, que continúa siendo la parte esencial del tratamiento curativo del cáncer colorrectal, se ha diversificado para adaptarse a los diferentes estadios de la enfermedad incluyendo desde técnicas

locales, mínimamente invasivas, hasta técnicas complejas y extensas como es la extirpación total mesorrectal, y ha incorporado nuevas vías de abordaje añadiendo la vía laparoscópica a las vías ya clásicas de resección anterior baja y resección abdominoperineal. La aparición de la sutura mecánica ha favorecido la realización de anastomosis más bajas con disminución de los riesgos de fuga disminuyendo el tiempo quirúrgico comparado con las anastomosis manuales y ha mejorado la calidad de vida ante la posibilidad de preservar esfínteres. En los tumores avanzados, la integración de la radioterapia y de la quimioterapia seguida de la cirugía, ha supuesto un incremento de las probabilidades de control tumoral y de supervivencia de los pacientes. La administración oral de la quimioterapia, y la radioterapia conformada, que se asocia a una menor toxicidad, también aportan una mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia y mortalidad

Se estima que en el año 2006 se diagnosticaron 3.191.600 casos nuevos de cáncer en Europa, excluyendo los carcinomas cutáneos, y se produjeron 1.703.000 muertes por cáncer. El cáncer colorrectal fue el segundo más frecuente, después del cáncer de mama, estimándose una incidencia de 412.900 casos (13.5 % del total de los casos de cáncer). El número de muertes debidas al cáncer colorrectal fue estimado en 207.400, siendo también la segunda causa de mortalidad por cáncer, en este caso después del cáncer de pulmón.³ La

prevalencia del cáncer colorrectal en pacientes de 50 o más años de edad es del 1 al 1.6%.⁵⁻⁷

La edad es el factor demográfico con mayor impacto en la incidencia del cáncer colorrectal. La incidencia en mujeres es menor que en hombres.⁸ Aunque en un estudio del Hospital General de México reporta que existe un predominio por el sexo femenino.⁴

En México, no hay estadísticas de incidencia-prevalencia que se puedan comparar con las de Estados Unidos, Europa o Japón. Al no tener estudios poblacionales, no podemos conocer la verdadera frecuencia y magnitud de este problema. En los últimos 40 años no se cuentan más de 20 publicaciones al respecto en México. El trabajo original que más información ofrece es el del grupo del Dr. Villalobos, en donde se informa una frecuencia relativa de 33% de cáncer colorrectal, la mayor entre los cánceres del aparato digestivo en nuestro país. Estos datos tienen el sesgo de provenir de hospitales de concentración, ubicados todos en el Distrito Federal (Cuadro 1).

Cuadro 1

Frecuencia relativa * de neoplasias malignas del tubo digestivo en 1999

Neoplasia	HGM	INCMNSZ	HE	H 20 NOV	HCM	DF	Mex
Estómago	31	24	25	21	31	32	32
Colorrectal	32	34	44	48	22	36	33
V y VB	16	10	3	1	17	10	12
Páncreas	6	9	5	6	12	4	4
Hígado	5	14	11	8	16	7	7
Esófago	8	3	5	8	1	6	6
Int. Delgado	1	5	5	6	1	2	3
Año	1	1	1	2	0	2	2

* El total de las frecuencias relativas puede, en algunos casos, no alcanzar 100% por cuestiones de redondeo.

Rev Gastroenterol Mex, Vol. 68, Núm. 2, 2003

González Trujillo JL y cols.

Por otra parte, la mejor fuente de información en México está representada por el registro histopatológico de las neoplasias

malignas, además del sistema de vigilancia epidemiológica obtenido de los certificados de defunción (Cuadro 2). Es la causa de 7.4% de las muertes por cáncer en México, doceavo lugar en la lista de tumores malignos. En todas las publicaciones mexicanas recientes se comunica un aumento en la frecuencia de esta neoplasia. Sin embargo, aunque ha aumentado 34% en nueve años, no es la primera causa de muerte por cáncer del aparato digestivo, sigue por debajo del gástrico, el cual sólo aumentó 8% (Cuadro 2).¹ En un estudio reportado en este año se encontró un incremento del 85% de los casos de cáncer colorrectal en el Hospital General de México. ²

En cuanto al impacto económico y social en México, carecemos de estadísticas para sustentar un argumento o recomendación, porque en documentos oficiales no se menciona.

Cuadro 2

1988

Tumores malignos del estómago: 4,697 tasa por 100,000 habitantes: 4.9

Tumores malignos del colon y recto: 2,358 tasa por 100,000 habitantes: 2.5

Los demás tumores malignos: 45,615 tasa por 100,000 habitantes: 47.2

2007

Tumores malignos del estómago: 5,110 tasa por 100,000 habitantes: 4.8

Tumores malignos del colon y recto: 3,578 tasa por 100,000 habitantes: 3.5

Los demás tumores malignos: 54,627 tasa por 100,000 habitantes: 51.6

ETIOLOGÍA

La etiología del cáncer colorrectal es multifactorial, e incluye factores dietético-ambientales y predisposición genética. Aproximadamente el 75% de los cánceres cholo réctales son esporádicos y del 15% - 20% aparecen en individuos con antecedentes familiares y/o personales de

cáncer o de pólipos cholo réctales. El resto de los casos son familiares o hereditarios, y pueden asociarse a determinados síndromes.

TABLA CON LOS PRINCIPALES CAUSAS DE CANCER COLORRECTAL

Factores dietéticos y ambientales

Se han identificado diversos factores dietéticos que parecen predisponer al cáncer colorrectal y que incluyen la obesidad, las dietas hiperproteicas y las dietas pobres en fibra, frutas y vegetales.⁹⁻¹⁰

La vida sedentaria, el consumo de alcohol y el hábito de fumar, también se han asociado con un mayor riesgo de cáncer colorrectal.¹¹⁻¹³

Como factor preventivo se ha identificado el uso de fármacos como el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos. Los cuales en este momento se encuentran en estudio.¹⁴⁻¹⁶

Adenoma colorrectal

Los pacientes con antecedentes de adenoma colorrectal tienen un mayor riesgo de presentar adenomas recurrentes y adenocarcinomas.¹⁷

En los pacientes que presentan adenomas tubulares, dos adenomas o menos, o adenomas de menos de 1 cm. de diámetro, el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma es menor que en los pacientes que presentan adenomas vellosos, con displasia de alto grado o con carcinoma in situ o adenomas de más de 1 cm. de diámetro.

Adenocarcinoma colorrectal

Los pacientes que han sido intervenidos de un adenocarcinoma colorrectal tienen un alto riesgo de desarrollar segundos adenocarcinomas y adenomas colorrectales.¹⁸

Cáncer de endometrio y/o cáncer de ovario

Las mujeres menores de 60 años de edad con antecedentes personales de cáncer de endometrio y/o ovario tienen mayor riesgo de desarrollar un cáncer colorrectal. Sin embargo, este dato ha sido extraído de grupos de población que incluyen personas con Síndrome de Lynch (cáncer de colon hereditario no poliposico), por lo que el riesgo podría estar sobreestimado.¹⁹

Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal de más de 8 años de evolución es un factor predisponente claro para el desarrollo de tumores colorrectales. Siendo el 1% de los cánceres colorrectales producto de pacientes con colitis ulcerosa.²⁰

Radioterapia

La radiación de la pelvis, como parte del tratamiento de tumores malignos de próstata en hombres o cervicouterino en mujeres, se asocia a un aumento de la incidencia de cáncer colorrectal. 21-23

Cáncer colorrectal hereditario

Existen varios síndromes hereditarios donde existe una predisposición genética para el desarrollo de cáncer colorrectal, siendo los más representativos el síndrome de Lynch o cáncer de colon hereditario sin poliposis (HNPCC), y la poliposis adenomatosa familiar.

El síndrome de Lynch es el más frecuente de los síndromes hereditarios, y constituye la causa del 2-3% de todos los cánceres colorrectales.²⁴ Este síndrome, con patrón de herencia autosómico dominante, está producido por una mutación en los genes encargados de la reparación del mismatch del ADN (MLH1, MSH2, MSH6, y PMS2) ²⁵⁻²⁶. En el HNPCC tipo I sólo se desarrollan tumores en el colon, y en el HNPCC tipo II también se producen tumores en otros órganos (estómago, intestino delgado, vía biliar, pelvis renal, uréter, vejiga, útero, ovario, piel y páncreas). En el HNPCC el riesgo de presentar a lo largo de la vida un tumor maligno es del 80% para el cáncer colorrectal, del 40% para el cáncer de endometrio, y de menos del 10% para otros tumores.²⁷

La poliposis adenomatosa familiar (FAP) tiene un patrón de herencia autosómico dominante, y presenta una mutación del gen APC. Se caracteriza por la presencia de más de 100 pólipos, o de un número menor en pacientes jóvenes, fundamentalmente en familias con antecedentes de éste síndrome. Si bien sólo representa la causa del 1% de todos los cánceres colorrectales, es fundamental alcanzar un diagnóstico y realizar un tratamiento precoz y profiláctico, porque el riesgo de cáncer se aproxima al 100% a los 50 años de edad.²⁸ Este síndrome se asocia a otras lesiones benignas (hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, osteomas de mandíbula, dientes supernumerarios, quistes epidérmicos, adenomas suprarrenales y tumores desmoides), y también a otros tumores malignos (tiroides, estómago, intestino delgado y cerebro).²⁹ La asociación de tumores cerebrales, en particular glioblastomas y meduloblastomas, a poliposis colónica caracteriza al síndrome de Turcot.³⁰

Los síndromes con pólipos hamartomatosos son raros, afectan a niños y adolescentes, y representan menos del 1 % de las causas del cáncer colorrectal. Dentro de este grupo se encuentran el síndrome de Peutz-Jeghers, ligado al gen LKB 1, y la poliposis juvenil, en la que se han identificado mutaciones de varios genes (SMAD4, PTEN, BMPR1).

También existe cáncer colorrectal hereditario no asociado a síndromes, que probablemente constituya la causa del 10% - 15% de todos los pacientes con cáncer colorrectal. Los antecedentes familiares de cáncer colorrectal constituyen el factor de riesgo más

importante, con mayor impacto en el caso de presentación en familiares de primer grado antes de los 50 años de edad.^{31,32}

En todos los casos de cáncer colorrectal hereditario, asociado o no a síndromes, es fundamental el consejo genético, así como el diagnóstico y tratamiento precoces³³.

Etiopatogenia

La mayor parte de los cánceres colorrectales derivan de pólipos adenomatosos. Clínicamente, la probabilidad de que un pólipo adenomatoso se malignice depende del aspecto macroscópico, del tipo histológico, del tamaño y del grado de displasia de la lesión.³⁴ Los pólipos adenomatosos pueden ser pediculados (con tallo) o sésiles (de base ancha). Los cánceres se desarrollan con mayor frecuencia en los pólipos sésiles. Histológicamente los pólipos adenomatosos pueden ser tubulares, vellosos (papilares) o tubulovellosos. Los adenomas vellosos, en su mayoría sésiles, se malignizan con una frecuencia tres veces superior a la de los adenomas tubulares. La probabilidad de que una lesión polipoidea evolucione a un cáncer guarda relación con el tamaño del pólipo, siendo baja (menor del 2%) en las lesiones menores de 1.5 cm intermedia (entre el 2% y el 10%) en las lesiones de 1.5 a 2.5 cm y alta (mayor del 10%) en las lesiones mayores de 2.5 cm.

La progresión de adenoma a carcinoma se asocia a una acumulación de alteraciones genéticas que finalmente conducen a la activación de

oncogenes y al no funcionamiento de genes supresores tumorales.³⁵ Los diferentes pasos implicados en la carcinogénesis colorrectal comprenden mutaciones puntuales en el protooncogen KRAS, pérdida de alelos en el lugar del gen supresor APC ubicado en el cromosoma 5q, pérdida de alelos en el lugar del gen supresor llamado gen eliminado del cáncer colorrectal DCC ubicado en el cromosoma 18p y pérdida de alelos en el lugar del gen supresor de tumores TP53 ubicado en el cromosoma 17p.

VALORACIÓN DEL RIESGO

El cáncer colorrectal es el segundo tumor maligno del adulto más frecuentemente diagnosticado en el mundo occidental, y es uno de los principales responsables de las muertes por cáncer. La mortalidad asociada al cáncer colorrectal puede reducirse mediante el diagnóstico precoz, los programas de screening en los diferentes grupos de riesgo de la población y la realización de polipectomías. El screening con la determinación de sangre oculta en heces ha conseguido reducir del orden del 33% la mortalidad asociada al cáncer colorrectal.³⁶ Recientemente se han desarrollado nuevas técnicas no invasivas de screening en el cáncer colorrectal, como la determinación de DNA en heces, que podrían complementar y/o mejorar los resultados de la determinación de sangre oculta en heces.³⁷ Otras opciones válidas para el screening del cáncer colorrectal son la realización de colonoscopia o de rectosigmoidoscopia o de enema con bario de doble contraste, asociado o no a la prueba de sangre oculta en heces. ³⁸⁻⁴¹

Tabla 2. Cáncer colorrectal: grupos de riesgo
<p>Riesgo estándar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad \geq 50 años • No historia previa de adenoma • No historia previa de enfermedad inflamatoria intestinal • No antecedentes familiares de cáncer colorrectal
<p>Riesgo aumentado</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historia previa de adenoma • Historia previa de cáncer colorrectal • Edad $<$ 60 años y cáncer de endometrio/ ovario • Enfermedad inflamatoria intestinal • Antecedentes familiares de cáncer colorrectal
<p>Alto riesgo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad $<$ 50 años y cáncer colorrectal • Cáncer colorrectal hereditario asociado o no a síndromes

Tabla 2.- Se definen los diferentes grupos de riesgo.

ANATOMIA Y VÍAS DE DISEMINACIÓN

El recto es una estructura pélvica, no cubierta de peritoneo. Esta característica confiere a los tumores rectales unas connotaciones especiales a tener en cuenta en el tratamiento; por un lado la morbilidad asociada a la cirugía, y de otra parte, el mayor riesgo de recidiva locorregional.

El recto mide aproximadamente 12 cm de longitud, y se extiende desde la reflexión peritoneal hasta el anillo ano-rectal 42. En ocasiones es difícil determinar donde acaba el sigmoidees y donde empieza el recto, y por tanto en cual de estas dos estructuras se origina un tumor, dato fundamental para aplicar el tratamiento más adecuado, ya que es diferente para cada una de las dos localizaciones, y que en ocasiones sólo se puede obtener durante la cirugía.

El recto se divide en tres partes, cada una de ellas con su correspondiente vascularización y drenaje linfático. La localización del tumor en el recto, por tanto, va a determinar la forma de diseminación que, a su vez, va a condicionar el tratamiento. El recto proximal, recto medio, y recto distal se extienden aproximadamente de 8-10 cm a 12-15 cm, de 5-6 cm a 8-10 cm y de 3 a 6 cm, respectivamente, desde el margen anal 43. El aporte sanguíneo del recto proximal se realiza a través de la arteria hemorroidal superior, rama de la arteria mesentérica inferior; el drenaje venoso finaliza en la vena porta a través de la vena mesentérica inferior; el drenaje linfático viaja en paralelo al sistema arterial. El tercio medio y distal del recto reciben aporte sanguíneo de las arterias hemorroidales media e inferior respectivamente, ramas de la arteria iliaca interna, recorrido que también comparte el sistema linfático; el drenaje venoso se realiza a través de las venas hemorroidales correspondientes, que se dirigen hacia la vena cava inferior.

En resumen, el drenaje linfático del recto se realiza fundamentalmente hacia los ganglios presacros y hacia los ganglios de las cadenas iliacas internas. El drenaje linfático del recto distal y por debajo de la línea dentada, se realiza hacia las cadenas ganglionares inguinales y las iliacas externas.

La existencia en el recto de un sistema venoso doble, hace que los tumores rectales tengan dos posibles vías de diseminación sanguínea: la primera hacia el hígado a través de la vena porta, y la segunda hacia el pulmón a través de la vena cava inferior.

HISTOPATOLOGÍA

La mayoría (>90%) de los cánceres colorrectales son adenocarcinomas. Algunos adenocarcinomas producen mucina de localización extracelular (adenocarcinoma mucinoso) o intracelular (adenocarcinoma con células en anillo de sello). El adenocarcinoma mucinoso representa del 15% - 20% de los adenocarcinomas rectales y el adenocarcinoma con células en anillo de sello entre el 1% y el 2%. La presencia de células en anillo de sello conlleva un peor pronóstico, lo que no ocurre en el adenocarcinoma coloidal.⁴⁴⁻⁴⁵ Los adenocarcinomas colorrectales se clasifican según el grado de diferenciación en bien, moderadamente y pobremente diferenciados, siendo los adenocarcinomas moderadamente diferenciados los más frecuentes.⁴⁶

Otros tumores malignos que rara vez se producen en el recto son los tumores carcinoides 47, los leiomiomas 48, los linfomas 49, y los carcinomas escamosos.50

EVALUACIÓN DEL PACIENTE

La realización de una correcta evaluación del paciente diagnosticado de un tumor rectal va a permitir planificar el tratamiento más adecuado. Como resultado de la evaluación se debe conocer la localización del tumor en el recto, la funcionalidad del esfínter, y el estadio tumoral. Las exploraciones que se utilizan para evaluar la extensión locoregional del tumor son el tacto rectal, la rectosigmoidoscopia, la colonoscopia, y pruebas de imagen como el ultrasonido endorrectal, la tomografía computada (TC) y la resonancia magnética (RM). El estudio de la diseminación a distancia se realiza con TC de tórax y abdomen, reservando la RM en el caso de duda de enfermedad hepática. La tomografía por emisión de positrones (PET) no se debe realizar de rutina, pero sí en el marco de un programa de seguimiento.

Tacto Rectal. Rectosigmoidoscopia. Colonoscopia

El tacto rectal aporta información de las características del tumor (localización, tamaño, fijación a estructuras vecinas), así como de la funcionalidad del esfínter, dato determinante para considerar al paciente candidato o no a cirugía preservadora de esfínteres. La exploración con rectosigmoidoscopia rígida complementa los datos

obtenidos del examen digital, ya que permite una visualización directa de la lesión, y por tanto puede proporcionar otras características como el tamaño y el grado de obstrucción que produce la misma. Este procedimiento también sirve para medir con mayor precisión la distancia a la que se encuentra el tumor desde el margen anal. En los pacientes diagnosticados de cáncer rectal es fundamental descartar la presencia sincrónica de otras lesiones en otras localizaciones del colon, lo que obliga a una evaluación completa de éste, preferiblemente mediante un colonoscopio.

Estudios de imagen: extensión local del tumor

Las pruebas de imagen empleadas para conocer la extensión local del tumor son el ultrasonido endorrectal, la TC, y la RM. El ultrasonido endorrectal es considerado por la mayoría de los autores como la prueba más precisa para estadificar localmente el tumor (T) ^{51, 52}. Este método resulta fundamental para seleccionar aquellos tumores potencialmente curables con escisión local (uT1), así como para identificar tumores más avanzados localmente que se van a beneficiar de un tratamiento neoadyuvante (radioquimioterapia) previo a la cirugía (uT3-uT4), evitando por otro lado el sobretratamiento en el resto de los tumores (uT2N0) potencialmente curables con cirugía radical exclusiva ⁵³. Con esta técnica se puede sobreestimar así como subestimar el estadio tumoral.

La RM con el aditamento especial es una alternativa al ultrasonido endorrectal, no existiendo consenso acerca de la superioridad de una prueba sobre la otra para definir el estadio tumoral T 55-57.

La definición de tumores T4, es decir la extensión a órganos vecinos y/o paredes pélvicas, no se consigue adecuadamente con el ultrasonido endorrectal, siendo precisa la realización de TC y RM de la pelvis. La invasión tumoral del esfínter anal y de los músculos elevadores del ano se objetiva mejor en la RM de alta resolución. Igualmente, el grado de penetración del tumor en el mesorrecto, de gran importancia para asegurar un adecuado margen radial en la cirugía, tiene una mayor definición en la RM de alta resolución 58.

Estudios de imagen: evaluación de los ganglios regionales

La identificación de la afectación ganglionar conlleva una mayor dificultad. La detección de infiltración tumoral ganglionar según las diferentes pruebas de imagen es del 60% - 75%.

El criterio radiológico empleado en la TC, que considera patológicos los ganglios de más de 1 cm, no es aplicable en el cáncer rectal, pues se ha comprobado la presencia de metástasis en ganglios menores de 0.5 mm 59

Los criterios de malignidad ganglionar por ultrasonido endorrectal son el tamaño y las características ecogénicas, lo que le confiere una mayor precisión que la TC. La posibilidad de realizar una punción-

aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por ultrasonido endorrectal, confiere a esta técnica una precisión de hasta el 100%, pero, desafortunadamente, su uso no está ampliamente difundido. 60

La RM convencional tiene una sensibilidad y especificidad similares a la TC para diagnosticar metástasis ganglionares 61. El reciente uso de nuevos contrastes que consiguen una mayor resolución en tejidos blandos ha demostrado la superioridad de la RM sobre la TC 62.

Estudios de imagen: diseminación a distancia

El estudio de metástasis a distancia se realiza con TC de tórax y abdomen. En los casos en los que los hallazgos no sean concluyentes, se completará el estudio con RM. En la actualidad, el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) para la detección de metástasis a distancia en la estadificación del cáncer de recto está limitado al ámbito de los estudios de investigación, y no existen datos suficientes para recomendar su uso como técnica de rutina dentro de la práctica clínica habitual 63.

CLASIFICACIÓN

La determinación del estadio tumoral del cáncer de recto está basado en el sistema de clasificación propuesto conjuntamente por la "Unión Internationale Contre le Cancer"(U.I.C.C.) y el "American Joint Comite on Cancer" (A.J.C.C.) 64. Se denomina clasificación TNM, en esta clasificación T define el grado de penetración del tumor primario en

profundidad a través de la pared rectal, N define la afectación tumoral ganglionar, y M determina la presencia o no de metástasis a distancia (Tabla 2). La clasificación TNM ha sido definida para establecer el estadio clínico tumoral y el estadio patológico tumoral. La actual clasificación TNM ha sustituido a las antiguas clasificaciones de Dukes⁶⁵ y Astler Coller⁶⁶ (Tabla 3)

Tabla 2. Clasificación TNM	
Tumor Primario (T)	
TX	El tumor primario no se puede valorar
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la muscular propia
T3	El tumor atraviesa la muscular propia invadiendo la subserosa o el tejido pericólico o perirrectal no recubierto de peritoneo
T4	El tumor invade otros órganos o estructuras, y/o perfora el peritoneo visceral
Ganglios linfáticos regionales (N)	
NX	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden valorar
N0	No hay evidencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia (M)	
MX	Las metástasis a distancia no se pueden valorar
M0	No hay evidencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Tabla 3. Sistemas de clasificación del cáncer colorrectal					
Estadio TNM	T	N	M	Dukes	Astler-Coller modificada
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
T2	N0	M0		A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1	M0	C	C1
IIIB	T3-T4	N1	M0	C	C2/C3
IIIC	Cualquier T	N2	M0	C	C1/C2/C3
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	-	D

El estadio clínico (TNM) es fundamental para establecer el tratamiento inicial más adecuado, en particular, para seleccionar tumores localmente avanzados que van a precisar radioterapia o radioquimioterapia antes de la cirugía. El estadio clínico se basa en los hallazgos de la exploración física, analítica, endoscopia, biopsia y estudios de imagen.

El estadio patológico (TNM) se determina tras la cirugía mediante el examen anatomopatológico de la pieza quirúrgica ⁶⁷. El estudio de los márgenes quirúrgicos define el grado de resección tumoral (R0, resección completa con márgenes libres; R1, resección incompleta con infiltración microscópica de los márgenes; R2, resección incompleta con infiltración macroscópica de los márgenes). Como datos complementarios a los recogidos en la clasificación TNM, una adecuada estadificación patológica debe incluir los siguientes

parámetros: el grado de diferenciación tumoral; el número de ganglios linfáticos extirpados y el número de ganglios linfáticos con metástasis; el estado de los márgenes quirúrgicos proximal, distal y radial; y el grado de regresión tumoral en tumores que han recibido tratamiento neoadyuvante (radioterapia o radioquimioterapia).

FACTORES PRONÓSTICOS

La extensión tumoral, definida por el estadio patológico (TNM), es el factor pronóstico más importante y que predice con mayor exactitud la probabilidad de control local y de supervivencia en pacientes con cáncer rectal 68-70.

El grado de diferenciación tumoral también se ha identificado como factor pronóstico en los pacientes con cáncer de recto, como lo demuestra la presencia de metástasis ganglionares en más del 50% de los adenocarcinomas pobremente diferenciados 71,72. La presencia de células en anillo de sello también se asocia con un peor pronóstico 73.

Otros factores clínicos relacionados con el paciente, como son la edad, el sexo y la raza, no han demostrado una clara repercusión en la supervivencia de los pacientes con cáncer rectal 71, 76-78.

El grado de regresión tumoral se correlaciona con la supervivencia libre de enfermedad, sin alcanzar significación estadística en todos los casos.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO

El tratamiento del cáncer de recto, en particular el de tumores localmente avanzados, siempre ha constituido un reto para cirujanos y oncólogos por las connotaciones especialmente negativas de la recidiva local y la amputación del esfínter. Durante la última década, los avances en la cirugía, en particular la implantación progresiva de la técnica quirúrgica que conlleva la disección del mesorrecto (escisión total mesorrectal, TME), y la asociación de radioterapia pre- o postoperatoria, han supuesto una importante mejoría en el control local en los pacientes con cáncer de recto. En la actualidad, no es aceptable una tasa de recidiva local del orden del 10%-15%. No obstante, este avance tan importante en los resultados en los pacientes con cáncer de recto sólo se puede obtener optimizando la combinación de todas las modalidades terapéuticas: cirugía, radioterapia y quimioterapia.

De forma paralela al avance en el tratamiento de los tumores localmente avanzados, también se han producido cambios en el abordaje de los tumores en estadios precoces, con la implantación de técnicas quirúrgicas conservadoras, asociadas o no a radioterapia y quimioterapia, con la finalidad de preservar la función sin comprometer la supervivencia de los pacientes.

Tratamiento del estadio I; T1N0, T2N0

El tratamiento fundamental del cáncer de recto es la cirugía. En estadios iniciales (estadio I; T1N0, T2N0) la cirugía exclusiva consigue la curación en más del 80% de los pacientes 79,80.

Para evitar la morbilidad y las secuelas funcionales de la cirugía radical, el cáncer de recto en estadio I con características favorables (ausencia de infiltración vascular linfática o perineural, tamaño menor de 3 cm, grado de diferenciación) se ha tratado localmente con exéresis transanal e radiación endocavitaria.

Resección local

La tasa de recidiva local observada en los tumores tratados con resección local es mucho mayor que la esperada con cirugía radical, y oscila entre el 5% y el 28% en los tumores T1 y entre el 11% y el 45% en los tumores T2 (79).

La administración de radioquimioterapia después de resección local en tumores T2 tampoco ha disminuido de forma significativa la recidiva local (80).

En una revisión publicada recientemente se analizan los resultados de once estudios que incluyen un total de 311 pacientes que han sido tratados con radioterapia preoperatoria o radioquimioterapia preoperatoria seguidas de escisión local (81). La tasa de recidiva fue del 1% para los pacientes que alcanzaron una respuesta patológica completa T0, 8% para T1, 11% para T2, y 33% para T3. Los

resultados obtenidos con resección local después de radioterapia o radioquimioterapia preoperatoria son satisfactorios, pero tienen que ser confirmados en el marco de estudios controlados.

No obstante, la posible repercusión negativa sobre la supervivencia, debido a la imposibilidad de rescate quirúrgico en todos los pacientes que recidivan tras una exéresis local, obliga a una estricta selección de casos, por lo que actualmente se sigue considerando la cirugía radical de elección en el tratamiento del cáncer de recto aún en estadios iniciales.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO

El tratamiento primario del cáncer de recto potencialmente curable es la cirugía. La técnica quirúrgica que garantiza mejores tasas de control local es la resección total mesorectal, y es por ello la más utilizada en la actualidad.

El tratamiento adyuvante del cáncer de recto localmente avanzado resecable puede realizarse antes o después de la cirugía. Cuando el tratamiento inicial es la cirugía, en los pacientes con tumores T3-4 y/o N1-2 ha de administrarse radioterapia y quimioterapia postoperatoria.

Los tumores que al diagnóstico son localmente avanzados, resecables o no resecables, es decir, los tumores T3-T4 y/o N+, deben ser tratados inicialmente con radioterapia asociada o no a quimioterapia

(radioterapia preoperatoria; radioquimioterapia preoperatoria), y posteriormente ser intervenidos. En estos pacientes, dependiendo de los hallazgos del examen anatomopatológico, puede estar indicado, además, el tratamiento con quimioterapia adyuvante.

Los tumores localmente avanzados considerados irresecables constituyen un grupo muy heterogéneo. El cirujano es quien establece la resecabilidad o no del tumor. Se consideran irresecables los tumores estadio T4 que invaden estructuras en profundidad y cuya resección, aunque no siempre imposible, es siempre difícil y conlleva un riesgo elevado de morbilidad y mortalidad para el paciente. La finalidad del tratamiento con radioterapia y quimioterapia preoperatoria en los tumores irresecables es convertirlos en tumores resecables (). De esta forma, del 50% al 90% de los tumores considerados irresecables, son extirpados. Sin embargo, las tasas de recidiva local son muy altas (del 24% al 55%).

Para intentar disminuir la tasa de recidiva local de aquellos tumores inicialmente irresecables que han podido ser operados, varios autores apoyan la utilización de diversas técnicas de radiación que permitan administrar con seguridad dosis adicionales en el tumor y/o lecho quirúrgico. Estas técnicas son: sobreimpresión con radioterapia externa, y sobreimpresión con radioterapia intraoperatoria con electrones ().

Cirugía

Cirugía preservadora de esfínter

Si bien la cirugía del cáncer de recto tiene una finalidad curativa, también sería deseable, en la medida de lo posible, preservar el esfínter por la repercusión que ello supone en la calidad de vida de los pacientes. En los tumores localizados en el tercio superior y medio del recto se puede realizar una resección anterior baja (RAB), que permite la conservación del esfínter. En los tumores localizados en el tercio distal del recto, la cirugía más habitual ha sido la resección abdominoperineal (RAP), y conlleva la realización de una colostomía permanente (). La RAP es la cirugía practicada en el 40% al 60% de los tumores rectales (). La radioquimioterapia preoperatoria puede disminuir el tamaño y el estadio de los tumores del recto, por lo que algunos autores consideraron que su empleo en los pacientes con cáncer de recto distal podría aumentar la conservación del esfínter (). Sin embargo, diversos estudios aleatorizados publicados recientemente no han confirmado esta hipótesis ()

Como alternativa a la RAP, y con intención conservadora del esfínter, se han desarrollado nuevas técnicas quirúrgicas como las resecciones interesfíntericas que permiten realizar anastomosis muy bajas ().

Exéresis mesorectal total

La cirugía del cáncer de recto va dirigida a la extirpación del tumor y de los ganglios regionales con un margen adecuado con la doble

finalidad de reducir el riesgo de recidiva local y estadificar adecuadamente el tumor.

El mesorecto es una estructura que contiene toda la vascularización y drenaje linfático del recto. La cirugía total mesorectal se define por la extirpación en bloque del tumor y el correspondiente mesorecto asegurando unos márgenes adecuados, en particular el margen radial que ha resultado ser el más importante en relación al riesgo de recidiva local (). La mayoría de los autores han observado tasas elevadas de recidiva local cuando, en el examen del margen radial, el tumor se encuentra a menos a 1 mm del borde quirúrgico (). Si el tumor se encuentra a menos de 1 mm del margen radial, se considera que éste está afectado y que la exéresis tumoral ha sido incompleta.

La presencia de infiltración tumoral del margen radial es más frecuente cuando se realiza una RAP que cuando se realiza una RAB (). La presencia de infiltración tumoral del margen radial, y por tanto la recidiva local, es aún más frecuente en los tumores localizados en el tercio distal del recto e intervenidos mediante RAP, lo que podría explicarse por la dificultad que supone la disección del mesorrecto a ese nivel ().

Como alternativa a la RTM abierta, se empieza a utilizar con mayor frecuencia la RTM laparoscópica en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado. A corto plazo la RTM laparoscópica podría tener ventajas sobre la RTM abierta en diferentes aspectos que incluyen menor tiempo quirúrgico, la disminución del sangrado durante la

cirugía, la recuperación más rápida de la función intestinal, el menor número de complicaciones mayores y la reducción del tiempo de estancia hospitalaria (). Sin embargo, no disponemos todavía de estudios con suficiente seguimiento para establecer las tasas de supervivencia y complicaciones tardías de esta forma de abordaje quirúrgico.

Radioterapia y radioquimioterapia

La radiación pélvica en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado tiene la finalidad de disminuir la recidiva local. En el tratamiento adyuvante del cáncer de recto localmente avanzado, la radioterapia se puede administrar después de la cirugía sola (radioterapia postoperatoria) o combinada con quimioterapia (radioquimioterapia postoperatoria); o antes de la cirugía, igualmente, sola (radioterapia preoperatoria) o combinada con quimioterapia (radioquimioterapia preoperatoria).

Radioterapia postoperatoria. Comparación con la cirugía exclusiva

Hasta 1990, la mayor parte de los pacientes con cáncer de recto eran intervenidos quirúrgicamente, y posteriormente, si era preciso, eran radiados. La principal ventaja de esta secuencia de tratamiento (radioterapia postoperatoria) era la mejor selección de pacientes basándose en una estadificación patológica precisa. Los inconvenientes derivados de esta actuación terapéutica incluyen la radiación de una mayor cantidad de asas de intestino delgado, la

hipotética hipoxia generada localmente como consecuencia de la cirugía y, en el caso de realizarse una RAP la utilización de campos de radiación extensos para incluir la cicatriz perineal ().

Se han publicado estudios aleatorizados que han analizado el valor de la radioterapia postoperatoria (). En un de estos estudios se observó un incremento significativo de la probabilidad de control local en los pacientes que recibieron radioterapia postoperatoria (), pero ninguno de ellos mostró diferencias significativas en la probabilidad de supervivencia. Cabe destacar que de todos los ensayos aleatorizados que analizaron el valor de la radiación postoperatoria e incluyeron un brazo de cirugía exclusiva, sólo un estudio empleó un esquema de radiación sin interrupciones, con dosis totales y técnicas de radiación similares a los estándares actuales.

Radioterapia preoperatoria. Comparación con la cirugía exclusiva

Las potenciales ventajas de la radiación preoperatoria incluyen la disminución del riesgo de siembra tumoral intraoperatoria por la radiación previa de las células tumorales, la menor toxicidad aguda al incluir en el volumen de radiación un volumen menor de intestino delgado, la menor hipoxia tumoral al no existir cirugía previa, y la posibilidad de que la reducción del tumor permita conservar el esfínter en un mayor número de pacientes ().

El sobretratamiento de los pacientes con tumores en estadios precoces (T1-T2N0) o con tumores diseminados al diagnóstico, pese

al uso de técnicas de imagen de alta definición disponibles en la actualidad (ultrasonido endorrectal, RM de alta resolución) constituye el principal inconveniente de la radioterapia preoperatoria (54,171-172).

La radioterapia preoperatoria se administra, según preferencias de los distintos grupos que tratan cáncer de recto, siguiendo dos esquemas diferentes. El primero de ellos, de frecuente utilización en el norte de Europa y países escandinavos, es un esquema intensivo de corta duración, y consiste en la administración de una dosis de 25 Gy en 5 fracciones y 5 días. El segundo esquema emplea dosis totales y fraccionamiento convencionales, habitualmente 45-50.4 Gy en 25-28 fracciones.

Los dos estudios aleatorizados más extensos que compararon irradiación preoperatoria seguida de cirugía con cirugía exclusiva en cáncer de recto emplearon un esquema de radioterapia hipofraccionado, con dosis de 5 Gy por fracción (173-175) (Tabla 4). En ambos estudios la irradiación se asoció a un incremento significativo de la probabilidad de control local. Además, en uno de estos estudios, la radiación preoperatoria hipofraccionada se asoció a un incremento significativo de la supervivencia global (175).

Dos metanálisis que han evaluado el efecto de la radiación preoperatoria, incluyendo estudios aleatorizados que emplearon esquemas de fraccionamiento convencional y estudios que emplearon esquemas hipofraccionados, coinciden en observar una reducción de

las recidivas locales en los pacientes aleatorizados a radiación preoperatoria (176,177). Además, uno de estos meta-análisis observó diferencias significativas en la supervivencia global (176).

El estudio que comparó radiación hipofraccionada y cirugía con cirugía exclusiva, también analizó la toxicidad aguda durante la irradiación, las complicaciones durante la cirugía y la mortalidad postoperatoria (178).

Los autores concluyen que la toxicidad aguda durante la radiación es muy infrecuente, que las complicaciones de la cirugía son mayores en los pacientes radiados, y, finalmente, que no hay diferencias en la mortalidad postoperatoria (4.0% con radioterapia frente a 3.3% sin radioterapia) ni en el número de reintervenciones. Otro estudio publicado posteriormente por el mismo grupo, en esta ocasión de costo-beneficio, sugiere que, aún asumiendo que la radioterapia preoperatoria no mejoró la supervivencia, la disminución de la recaída local tumoral supuso una reducción global de los costos a largo plazo ().

Toxicidad asociada a la radiación pélvica

La aparición de complicaciones como consecuencia de la radioterapia pélvica depende del volumen de radiación, duración total del tratamiento, fraccionamiento, energía, dosis total, técnica, y secuencia de tratamiento (164).

Los efectos secundarios agudos tales como diarrea (intestino delgado), tenesmo rectal, y disuria son muy frecuentes durante el tratamiento, y desaparecen en un intervalo de algunas semanas después de terminar la radioterapia (183). Las complicaciones derivadas de la afectación del intestino delgado son proporcionales al volumen del mismo incluido en el campo de irradiación (184).

Las complicaciones tardías son menos frecuentes, pero de mayor gravedad. La sintomatología tardía suele aparecer a los 6-18 meses desde el fin de la radiación, y comprende con mayor frecuencia síntomas intestinales como diarrea persistente, proctitis, y cuadro de obstrucción y/o perforación intestinal; y en menor grado síntomas urinarios como incontinencia y cistitis. La incidencia de obstrucción intestinal en pacientes que han recibido radioterapia pélvica postoperatoria que requiere de intervención quirúrgica es del 4 al 12%, y algunos autores no encuentran diferencias en la frecuencia de aparición de esta complicación cuando comparan pacientes que no han recibido radiación (185).

Quimioterapia

La quimioterapia, es una de las modalidades terapéuticas adyuvantes del tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado, y cumple fundamentalmente dos objetivos:

- asociada a radioterapia, potenciar el efecto local con disminución de la recidiva;

- como tratamiento sistémico, favoreciendo la erradicación de las micrometástasis, y por tanto diseminación a distancia.

Durante los últimos 50 años la quimioterapia adyuvante en el tratamiento del cáncer colorrectal se ha basado en la utilización de 5-fluorouracilo. Los primeros estudios aleatorizados que compararon cirugía exclusiva con cirugía más quimioterapia adyuvante en pacientes con tumores en estadios II-III, observaron una mayor supervivencia con quimioterapia, pero sin repercusión en el control local (166,168). Un ensayo posterior incluyó radioquimioterapia postoperatoria, y en este caso se observó mejoría del control local, pero no se observó una mayor supervivencia con respecto quimioterapia exclusiva ().

En todos los casos la quimioterapia administrada se basó en 5-fluorouracilo. La utilización de nuevos fármacos en combinación, como ya se están empleando en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon, y asociados a radioterapia, podría beneficiar a los pacientes con tumores de pronóstico desfavorable (192,225,226).

CLINICA MAYO

Medicamento	Dosis	Días	Administración
Leucovorin	20 mg/m ² /día	Días 1-5	BOLUS, antes de 5 Fu
5 FLUOROURACILO	425 mg/m ² /día	Día 1-5	BOLUS

Repetir cada 4 semanas los 3 primeros ciclos, después cada 5 semanas hasta un total de 6 ciclos.

ESQUEMA OXALIPLATINO- ACIDO FOLINICO FLUOROURACILO (FOLFOX 4)

Medicamento	Dosis	Días	Administración
Oxaliplatino	85 mg/m ² /día	Día 1	IV diluido en 250-500 mL de G 5%, en perfusión de 2 h. Se administra en "Y" con ac folínico.
Acido polínico	200 mg/m ² /día	Días 1 y 2	IV diluido en G 5%, en perfusión de 2 h. El día 1 se administra en "Y" simultáneamente con oxaliplatino.
Fluorouracilo	400 mg/m ² /día	Días 1 y 2	IV bolus, después del ac folínico.
Fluorouracilo	600 mg/m ² /día	Días 1 y 2	Perfusión IV de 22 h.

Repetir cada 2 semanas.

Nº ciclos: máximo 12 ciclos, o hasta progresión metastásica o desarrollo de toxicidad.

Dosis y fraccionamiento de la radioterapia

Existe una relación entre la dosis total de radioterapia preoperatoria y el beneficio en control de la enfermedad. En la práctica clínica se ha establecido un equilibrio en el incremento de dosis condicionado por la toxicidad aguda y a largo plazo y por la morbilidad quirúrgica. Las dosis habituales de radioterapia preoperatoria tienden a establecerse en torno a 45- 50 Gy y no se ha demostrado beneficio con dosis inferiores a 30 Gy. El fraccionamiento de dosis puede modificar la

eficacia biológica de la radioterapia. Se han abandonado las altas dosis por fracción por no modificar los resultados y sí aumentar la morbilidad. Se han utilizado esquemas hipofraccionados de 5 Gy/fracción durante cinco días seguido de cirugía en la siguiente semana. Con este tratamiento se han conseguido beneficios en control local y supervivencia. Las ventajas potenciales de estos segmentos cortos de radioterapia se ponen en relación con la reducción del tiempo de tratamiento, minimizando el aumento de la tasa de replicación tumoral que parece existir a partir de la quinta semana de radiación. Sin embargo, estos esquemas se asocian a un incremento de la morbilidad quirúrgica, a una mayor tasa de efectos secundarios a largo plazo, consiguen menor preservación de esfínter, como han comunicado recientemente los grupos expertos más favorables a investigar este tipo de abordaje. Además, estos esquemas intensivos no permiten asociar quimioterapia sin un aumento considerable de la toxicidad. En la actualidad se prefieren programas prolongados de radioterapia preoperatoria con dosis bajas por fracción (45-50 Gy; 1,8-2 Gy/fracción/día) ya que permiten incorporar quimioterapia, con toxicidad tolerable, y se asocian a mayor descenso de estadificación, preservación de esfínter con cirugía diferida, sin aumentar la morbilidad quirúrgica y con mínimos efectos secundarios a largo plazo^{13,16}.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ENSAYO Y DISEÑO DEL MISMO

Este es un ensayo clínico retrospectivo, descriptivo y observacional que describe las características étnicas de los pacientes sometidos a cirugía y radioquimioterapia neoadyuvante y adyuvante como tratamiento para el cáncer de recto en etapas clínicas I-IV, así como el periodo de tiempo libre de enfermedad y el periodo de recurrencia local o a distancia en el mismo grupo de pacientes y que además recibieron un tratamiento quirúrgico con intento curativo y/o paliativo.

En el estudio han participado los Servicios de Coloproctología y Oncología (Radioterapia y quimioterapia) del Hospital General de México.

Este estudio de investigación clínica se encuentra en evaluación por el comité de ética del Hospital General de México.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se realizó una revisión de los expedientes clínicos en los archivos de los servicios de oncología y coloproctología del Hospital General de México en el periodo de tiempo de Enero de 2004 a Enero de 2009 de todos los pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico realizado

por el servicio de coloproctología y diagnóstico de Cáncer de Recto realizado por estudio histopatológico en cualquier etapa clínica y que fueron valorados y tratados por el servicio de radioncología y oncología médica de este Hospital. Se incluyeron pacientes con obstrucción intestinal y pacientes en etapa clínica TNM IV.

Se analizaron las siguientes variables: Edad, sexo, lugar de origen, lugar de residencia, síntomas clínicos, tiempo de evolución de los síntomas, localización del tumor con respecto al margen del ano, diferenciación celular por biopsia, porcentaje de tumores productores de Antígeno Carcino Embrionario (ACE), Estadificación del tumor por ultrasonido endorrectal, Estadificación TNM, diferenciación celular en pieza quirúrgica; tipo, dosis, esquemas de tratamiento de radio y quimioterapia pre y posoperatoria, tipo de procedimiento quirúrgico; periodo de tiempo libres de enfermedad, tiempo de recurrencia local o a distancia. Tratamientos paliativos con el fin de controlar la actividad tumoral recurrente. Sobrevida global libre de enfermedad y sobrevida con Enfermedad metastásica. Esquema de tratamiento quimioterapéutico y esquema de radioterapia pre y posoperatoria.

MATERIAL Y MÉTODO

Los esquemas de radio y quimioterapia fueron definidos por el servicio de Radioncología y oncología médica del Hospital de acuerdo a la etapa clínica y el objetivo de la terapia (neoadyuvante, adyuvante o paliativa). Definiendo posterior a la evaluación clínica y etapificación las dosis y el periodo de tratamiento.

Una vez recibido el tratamiento neoadyuvante la cirugía se realizó entre la sexta y octava semana después del fin del tratamiento con radioquimioterapia.

El tipo de procedimiento quirúrgico que se realizó se definió en el momento de definir la etapa clínica del paciente por Clasificación TNM, así como la presentación clínica (cirugía electiva o de urgencia), dejándolo a criterio de la Unidad de Coloproctología el procedimiento quirúrgico.

Una vez realizado el procedimiento quirúrgico y recuperados los pacientes nuevamente eran evaluados con el resultado definitivo de la pieza quirúrgica y posteriormente se definía si los pacientes eran candidatos a recibir radio y quimioterapia posoperatoria o en su caso recibir terapia adyuvante o paliativa.

EXAMEN ANATOMOPATOLÓGICO

Las variables de importancia de la pieza quirúrgica para este estudio y evaluadas por el servicio de Patología incluían: el grado de diferenciación, el número total de ganglios linfáticos, y el número de ganglios con metástasis. El grado de penetración tumoral y el grado de diferenciación.

SEGUIMIENTO

La evaluación de la sobrevida total y la sobrevida libre de enfermedad fue determinada por el seguimiento de los pacientes la cual se realizaba con ACE cada 3 meses, TAC de Tórax, Abdomen y Pelvis anual, Colonoscopia anual, en algunos casos Rx de tórax anual. Los pacientes en los cuales se identificaban lesiones pulmonares fueron evaluados por el servicio de neumología en el que se realizaba broncoscopia y cepillado para determinar actividad a distancia. En los casos en los cuales se presentaba elevación de ACE y se tenía duda de presentar actividad tumoral identificada por Ultrasonido de Hígado, TAC de Tórax, Abdomen y Pelvis o en la Telerradiografía de Tórax, se les realizo PET scan con la intención de identificar recurrencia local o a distancia.

La sobrevida total y la sobrevida libre de enfermedad fueron calculados desde la fecha en la cual se dio por terminada la terapia completa con cirugía y el tratamiento con radio y quimioterapia. La mortalidad fue evaluada con el tiempo de seguimiento de los pacientes y vía telefónica a los pacientes que no acudían a consulta reciente al inicio del estudio.

XIV. RESULTADOS

Se realizó una revisión de 110 expedientes de los cuales únicamente se incluyeron en el estudio 63 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. De los 63 pacientes estudiados 37 fueron del sexo masculino y 27 femeninos con una media de edad de 35.6 años (rango de 23 a 86 años) (Figura 1). El número de pacientes que con más frecuencia fueron estudiados fueron del Distrito Federal con 32 pacientes, seguido del Estado de México con 10 pacientes (Figura 2). El estado de residencia que con más frecuencia se encontró fue también el Distrito Federal con 34 pacientes seguido del Estado de México con 26 pacientes (Figura 3). Los síntomas de presentación que más frecuentemente se observó fueron el sangrado con 98% de los casos, seguido por pujo con 90.4%, cambios en el hábito intestinal con el 87.3% igual que la pérdida de peso, tenesmo con 76.1% y en menor número de casos el dolor que incluía dolor anal y dolor abdominal (Figura 4). En relación a la localización del tumor el tercio inferior fue el sitio más frecuentemente observado con el 58.7% (37 pacientes) el tercio medio y superior con 13 casos respectivamente fueron iguales (20.6% cada uno) (Figura 5). Con respecto a la diferenciación celular se observó que el tipo moderadamente diferenciado fue el tipo celular que con mayor frecuencia se encontró con 54 pacientes (85.7%) seguido del poco diferenciado con 6 pacientes (9.5%) y por último el tipo bien diferenciado con 3 pacientes (4.76%) (Figura 6). De acuerdo al estado de penetración el estadio T3 con 40 casos (63.4%) seguido por el T4 el cual se encontró en 12 pacientes (19%). Con relación al número de ganglios se encontró una clasificación N0 en 40 pacientes

(63.4%) el cual fue el más frecuentemente. N1 en 12 pacientes (19.0%) y finalmente N2 en 11 (17.4%). Con respecto a las metastasis se observó en la clasificación M0 en 55 casos (87.3%) en el momento del diagnóstico y la estadificación y en 8 pacientes (12.6%) se encontraron metastasis (M1), Pulmonares, Hepaticas y Hepaticas y pulmonares (Figura 7). En relación a la etapa clínica con respecto a la clasificación TNM se observó que la etapa clínica más frecuente en la cual se presentaron los pacientes al momento del diagnóstico fue en la Etapa IIA (T3, N0, M0) con 28 pacientes (44.4%) y la Etapa IV con 8 pacientes (12.6%) (Figura 8). Los procedimientos quirúrgicos más frecuentemente realizados fueron La resección anterior baja en 23 pacientes (y la resección abdominoperineal con 22 pacientes (34.9%) La resección anterior ultrabaja se realizó en 5 pacientes (7.9%) con el mismo número de pacientes en la colostomía derivativa de urgencia (7.9%) Exenteración pélvica total en 3 casos, 2 resecciones locales transanales; 1 procedimiento laparoscópico de resección abdominoperineal. 1 paciente al que se le realizó una proctocolectomía total con reservorio en J por presentar un tumor sincrónico en ciego (Figura 9). El promedio de ganglios resecados fue de 14.1 y el promedio para ganglios con metastasis fue de 2.01 ganglios. El 100% de los pacientes recibieron quimioterapia con esquema de Mayo. 30 pacientes (47.6%) recibieron Adyuvancia, 25 pacientes (39.6%) recibieron Neoadyuvancia y en 8 pacientes (12.6%) se dio quimio y radioterapia paliativa. 44 pacientes recibieron 27 sesiones de radioterapia con una dosis n promedio de 45Gy . 13 pacientes recibieron 28 sesiones. El resto de los pacientes recibieron diferentes esquemas el cual fue decidido por el servicio de radioterapia de

acuerdo a la etapa clinica y a la respuesta en el transcurso del tratamiento.

Variable	Resultado
<ul style="list-style-type: none"> Media de Edad y Rango 	35.6 (22-83años)
<ul style="list-style-type: none"> Sexo(Masculino/Femenino) 	37/26(58.7%/41.2%)
<ul style="list-style-type: none"> Estado de Origen 	
Aguascalientes	1(1.58%)
Distrito Federal	32(50.7%)
Estado de México	10(15.8%)
Hidalgo	4(6.3%)
Israel	1(1.58%)
Jalisco	1(1.58%)
Michoacan	6(9.5%)
Oaxaca	4(6.3%)
Queretaro	1(1.58%)
San Luis Potosi	1(1.58%)
Veracruz	1(1.58%)
Zacatecas	1(1.58%)
<ul style="list-style-type: none"> Estado de Residencia 	
DF	34(53.9%)
Estado de México	26(41.2%)
Hidalgo	1(1.58%)
San Luis Potosi	1(1.58%)
Veracruz	1(1.58%)
<ul style="list-style-type: none"> Sintomas de Presentacion (%) 	
Pujo	90.4%
Tenesmo	76.1%
Dolor	38%
Cambios de Habitos Intestinales	87.3%
Sangrado	98.4%
Perdida de peso	87.3%
Asintomatico	0%
<ul style="list-style-type: none"> Localizacion del tumor 	

Superior	13(20.6%)
Medio	13(20.6%)
Inferior	37(58.7%)
<ul style="list-style-type: none"> Diferenciación celular 	
Bien diferenciado	3(4.76%)
Moderadamente diferenciado	54(85.7%)
Poco diferenciado	6(9.5%)
<ul style="list-style-type: none"> Estado de Penetración 	
T0	0(0%)
T1	2(3.1%)
T2	8(12.6%)
T3	40(63.4%)
T4	12(19.0%)
N0	40(63.4%)
N1	12(19.0%)
N2	11(17.4%)
M0	55(87.3%)
M1	8(12.6%)
<ul style="list-style-type: none"> Etapas clínicas TNM 	
I	6(9.5%)
IIA	28(44.4%)
IIB	4(6.34%)
IIIA	5(7.9%)
IIIB	5(7.9%)
IIIC	7(11.1%)
IV	8(12.6%)
<ul style="list-style-type: none"> Procedimientos quirúrgicos 	
Resección Anterior Baja	23(36.5%)
Resección abdominoperineal	22(34.9%)
Resección abdominoperineal laparoscópica	1(1.58%)
Resección Anterior Ultrabaja	5(7.9%)
Resección local	2(3.1%)
Resección en bloque	3(4.7%)
Proctocolectomía total con reservorio y anastomosis ileoanal	1(1.58%)
Colostomía derivativa	5(7.9%)
Ileostomía derivativa	1(1.58%)
Número de Ganglios (Promedio)	14.1
Infiltración linfovascular	

Figura 1

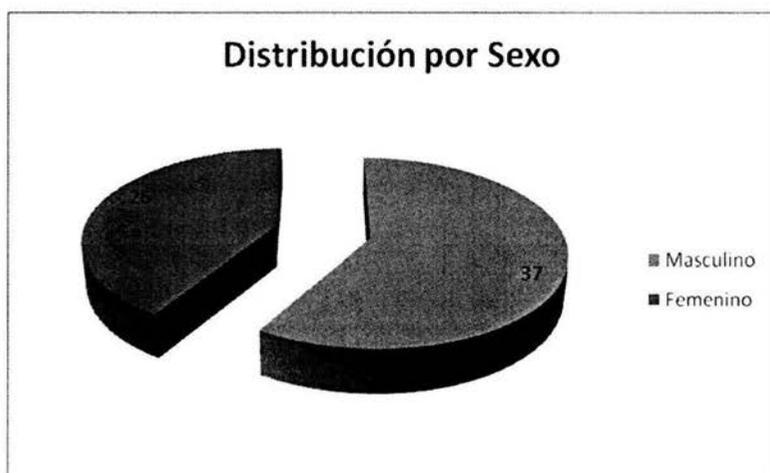


FIGURA 2

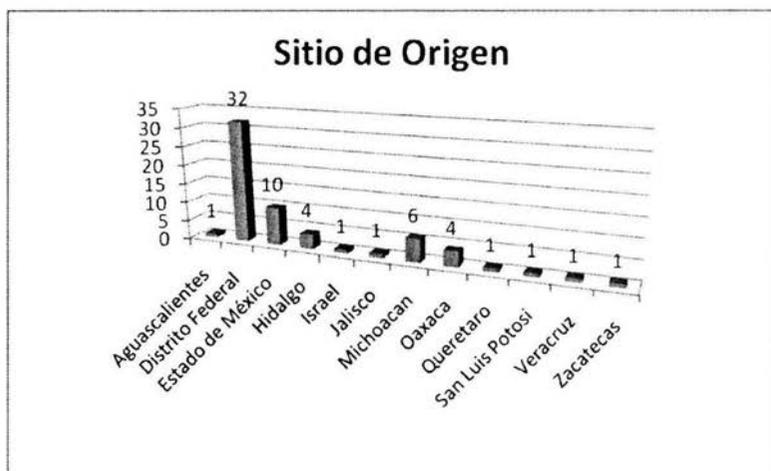


FIGURA 3



FIGURA 4 SINTOMAS DE PRESENTACION

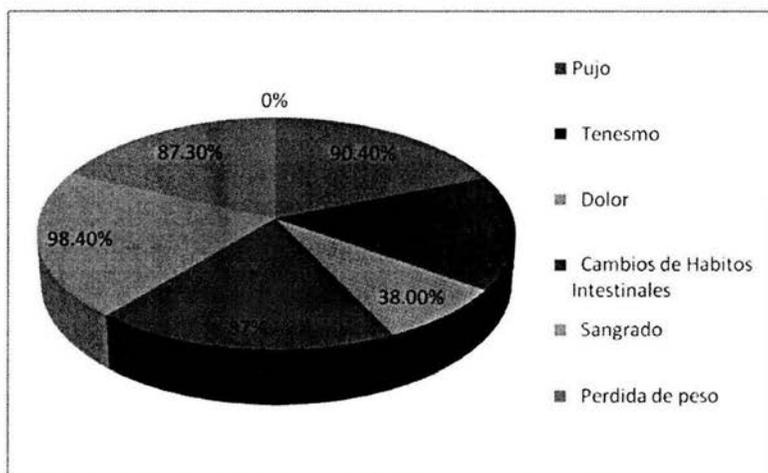


FIGURA 5 LOCALIZACION DEL TUMOR

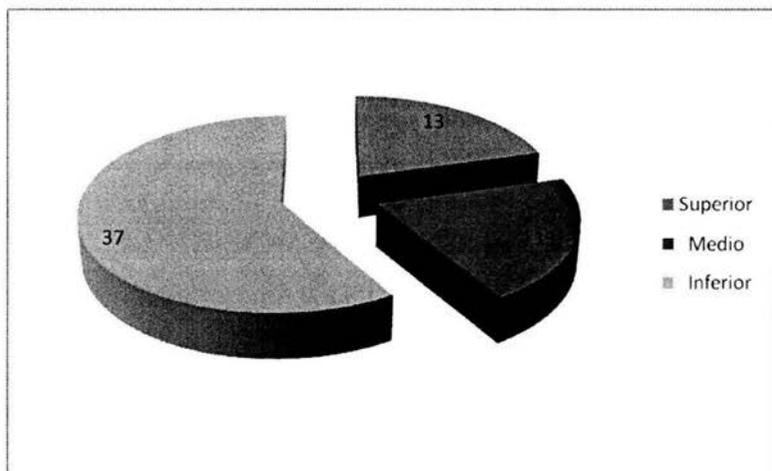


FIGURA 6.

GRADO DE DIFERENCIACION DEL TUMOR

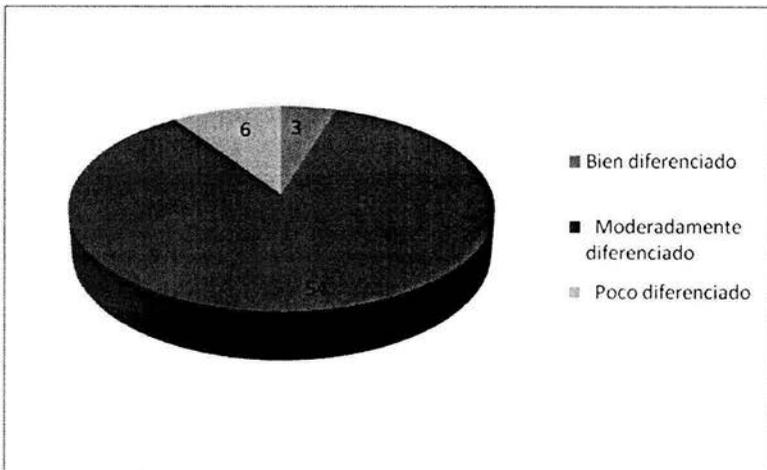


FIGURA 7. PENETRACION TUMORAL

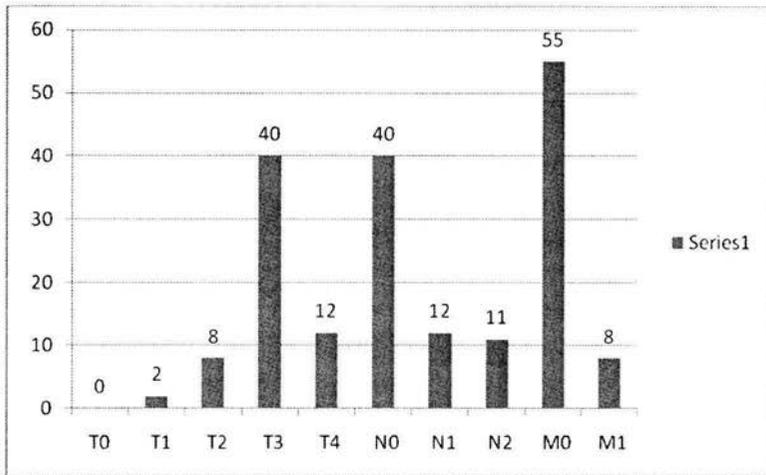


FIGURA 8 ETAPA CLINICA TNM

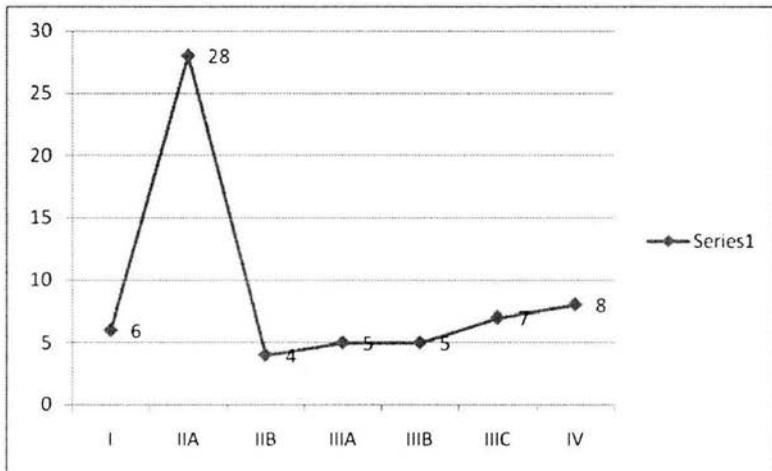
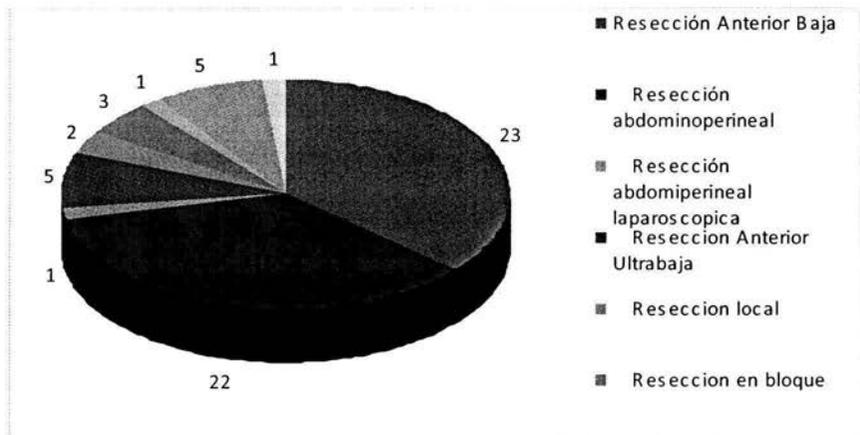


FIGURA 9 PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS



XV. DISCUSION

El cáncer de recto ha incrementado su frecuencia, ocupando uno de los principales causas de defuncion en nuestro pais. Como se menciona en un estudio reciente de Charua y colaboradores reporta un incremento del 80% en la ultima decada en la frecuencia de cáncer colorrectal en el Hospital General de México.

El mayor numero de casos encontrados en este estudio fue en pacientes en los cuales tienen residencia y origen del Distrito Federal lo que hace que el Distrito Federal se convierta en una zona de riesgo de presentar este padecimiento. Se presenta un mayor predominio del sexo masculino como se reporta en la mayor parte de los estudios de la literatura mundial y lo cual no ha presentado cambios con el paso del tiempo. El síntoma de presentación que con mayor frecuencia se identifico fue el sangrado el cual es el sintoma de mayor alarma reportado por los pacientes y esto los obliga acudir de manera temprana a una valoración lo que probablemente ha hecho que se realicen diagnosticos mas tempranos, ya que como se observo unicamente se encontraron 8 casos de 63 pacientes en estadios avanzados(Etapa clinica IV). Los métodos de valoración hacen que este padecimiento se detecte de manera mas temprana ya que se encuentran al alcance de la poblacion general en estados como el Distrito Federal. En relacion al sitio de localizacion del tumor continúa siendo el tercio inferior el sitio que con mas frecuencia se observó, guardando la misma frecuencia los del tercio medio y superior. El tipo moderadamente diferenciado es el mas observado en 85.7% lo cual se

encuentra cercano al estudio reportado por Shivnani et al en el cual se reporta un 81% de casos encontrados con este mismo tipo histológico. En cuanto a la edad se encontró un mayor pico de edad entre los 50 y 60 años lo que corrobora que este es un padecimiento de gente adulta.

Los procedimientos quirúrgicos que con mayor frecuencia fueron realizados fue la resección anterior baja y la resección abdominoperineal la cual se realizó en un 34.9% que a diferencia de lo reportado en la literatura se realiza en un 40 a 60%, encontrando en este estudio una disminución en el porcentaje de procedimientos abdominoperineales realizados. En el análisis también fueron realizados procedimientos como la resección abdominoperineal laparoscópica, resección anterior ultrabaja, resección local en 2 casos, resección en bloque en 3 casos, proctocolectomía total con reservorio en J en un caso en el que se encontró un tumor sincrónico en ciego. Si se suman los procedimientos de resección anterior baja y ultrabaja observamos que la cifra aumenta a 28 casos en los cuales se logró realizar una cirugía preservadora de esfínteres con un porcentaje del 44.4%, lo cual consideramos como un resultado favorable por el impacto que tiene evitar un procedimiento abdominoperineal. La colostomía e ileostomía fueron otros de los procedimientos realizados en pacientes con enfermedad localmente avanzada en los cuales presentaron oclusión intestinal secundaria al crecimiento tumoral. Estos pacientes fueron derivados inicialmente y posteriormente recibieron la radio y quimioterapia, con la resección posterior. En todos los pacientes fueron realizados estudios de protocolo incluyendo el

ultrasonido endorrectal, unicamente en los pacientes que presentaron como hallazgo la tumoración en tercio proximal fueron excluidos de este método diagnóstico. La etapa clínica frecuentemente encontrada fue la IIA lo cual confirma que es mas frecuente encontrar pacientes con enfermedad localmente avanzada que enfermedad metastasica al momento del diagnóstico. En este caso unicamente fueron vistos 8 pacientes (12.6%) en etapa clínica IV los cuales recibieron tratamiento con radio y quimioterapia paliativa además del procedimiento quirúrgico. El 100% de los pacientes recibieron esquema de mayo como tratamiento inicial, unicamente si los pacientes presentaban recurrencia local se inició tratamiento con el esquema FOLFOX 4. El esquema de radioterapia en la mayor parte de los casos recibieron 25 sesiones con una dosis total de 45 Gy en 42. 85% de los casos(27 pacientes). Derivado de este estudio pueden obtenerse otros datos que se reportaran en estudios siguientes.

CONCLUSIONES

El cáncer de recto es un padecimiento que se encuentra en crecimiento. El sexo masculino presenta mayor riesgo de padecer cáncer de recto. La radio y quimioterapia adyuvante y neoadyuvante mejora la calidad de vida al disminuir la recurrencia local y dar la posibilidad de realizar procedimientos preservadores de esfínter. Es más frecuente observar diagnósticos en etapas clínicas avanzadas y localmente avanzadas. Se ha observado una menor proporción de pacientes que se presentan en etapas clínicas IV o pacientes que se encuentran con oclusión intestinal al momento del diagnóstico. La valoración temprana del subespecialista en coloproctología permite realizar detección temprana y por consecuencia tener mejores resultados clínicos. El sangrado transanal es el signo de alarma que con más frecuencia se observa y por el que más consultan los pacientes en el momento de presentarlo. Se ha disminuido la frecuencia con la que se realiza la resección abdominoperineal al contar con terapia adyuvante y neoadyuvante. La cirugía preservadora esfínter se realiza con más frecuencia al contar con pacientes sometidos a radio y quimioterapia adyuvante y neoadyuvante.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Nogueira JR. Huerta FI. López CA, et al. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento del carcinoma de colon y recto Generalidades. Rev Gastroenterol Mex, 2003;68:114-17
- 2.- Charua GL. Lagunes GAA. Villanueva HJA. et al. Comportamiento epidemiológico del cáncer de colon y recto en el Hospital General de México. Analisis de 20 años: 1988:2007. Rev Gastroenterol Mex. 2009;74:99-104.
3. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol 2007;18:581-592.
4. Jiménez BB, Jalife MA, Charúa GL et al. Cáncer de recto. Experiencia del manejo en el Hospital General de México. Cirujano General 2006;28:8-13.
5. Rickert RR, Auerbach O, Garfinkel L et al. Adenomatous lesions of the large bowel: an autopsy survey. Cancer 1979;43:1847-1857.
6. DiSario JA, Foutch PG, Mai HD et al. Prevalence and malignant potential of colorectal polyps in asymptomatic, average-risk men. Am J Gastroenterol 1991;86:941-945.

7. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 2000;343:162-168.
8. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
9. Slattery ML, Potter J, Caan B et al. Energy balance and colon cancer--beyond physical activity. *Cancer Res* 1997;57:75-80.
10. Trock B, Lanza E, and Greenwald P. Dietary fiber, vegetables, and colon cancer: critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:650-661.
11. Slattery ML, Edwards S, Curtin K et al. Physical activity and colorectal cancer. *Am J Epidemiol* 2003;158:214-224.
12. Moskal A, Norat T, Ferrari P et al. Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer* 2007;120:664-671.
13. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:725-731.
14. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995;333:609-614.

15. Thun MJ, Namboodiri MM, and Heath CW, Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991;325:1593-1596.
16. Rosenberg L, Louik C, and Shapiro S. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and reduced risk of large bowel carcinoma. *Cancer* 1998;82:2326-2333.
17. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2006;56:143-159.
18. Rex DK, Kahi CJ, Levin B et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin* 2006;56:160-167.
19. Weinberg DS, Newschaffer CJ, and Topham A. Risk for colorectal cancer after gynecologic cancer. *Ann Intern Med* 1999;131:189-193.
20. Winawer S, Fletcher R, Rex D et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-560.

21. Kleinerman RA, Boice JD, Jr., Storm HH et al. Second primary cancer after treatment for cervical cancer. An international cancer registries study. *Cancer* 1995;76:442-452.
22. Dores GM, Metayer C, Curtis RE et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 2002;20:3484-3494.
23. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB et al. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;128:819-824.
24. Hendriks YM, de Jong AE, Morreau H et al. Diagnostic approach and management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma): a guide for clinicians. *CA Cancer J Clin* 2006;56:213-225.
25. Lynch HT and de la CA. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919-932.
26. Chung DC and Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med* 2003;138:560-570
27. Marra G and Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1114-1125.

28. Petersen GM, Brensinger JD, Johnson KA et al. Genetic testing and counseling for hereditary forms of colorectal cancer. *Cancer* 1999;86:2540-2550.
29. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994;331:1694-1702.
30. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:839-847.
31. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996;334:82-87.
32. Slattery ML, Levin TR, Ma K et al. Family history and colorectal cancer: predictors of risk. *Cancer Causes Control* 2003;14:879-887.
33. Burt R and Neklason DW. Genetic testing for inherited colon cancer. *Gastroenterology* 2005;128:1696-1716.
34. Muto T, Bussey HJ, and Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975;36:2251-2270.
35. Leslie A, Carey FA, Pratt NR et al. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg* 2002;89:845-860.

36. Mandel JS, Bond JH, Church TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993;328:1365-1371.
37. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004;351:2704-2714.
38. Anderson WF, Guyton KZ, Hiatt RA et al. Colorectal cancer screening for persons at average risk. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1126-1133.
39. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-1477.
40. Levin B, Brooks D, Smith RA et al. Emerging technologies in screening for colorectal cancer: CT colonography, immunochemical fecal occult blood tests, and stool screening using molecular markers. *CA Cancer J Clin* 2003;53:44-55.
41. Helm J, Choi J, Sutphen R et al. Current and evolving strategies for colorectal cancer screening. *Cancer Control* 2003;10:193-204.
42. Nelson H, Petrelli N, Carlin A et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:583-596.

43. Skibber JM, Hoff PM and Minsky BD. Cancer of the rectum. En: Cancer: principles and practice of oncology, 6th ed. Eds. DeVita VT, Hellman S. Editorial Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2001, pp.1271-1318.
44. Minsky BD. Clinicopathologic impact of colloid in colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1990;33:714-719.
45. Chen JS, Hsieh PS, Hung SY et al. Clinical significance of signet ring cell rectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2004;19:102-107.
46. Eriksen MT, Wibe A, Haffner J et al. Prognostic groups in 1,676 patients with T3 rectal cancer treated without preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1-11.
47. Bernick PE, Klimstra DS, Shia J et al. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2004;47:163-169.
48. Grann A, Paty PB, Guillem JG et al. Sphincter preservation of leiomyosarcoma of the rectum and anus with local excision and brachytherapy. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1296-1299.
49. Fan CW, Changchien CR, Wang JY et al. Primary colorectal lymphoma. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1277-1282.

50. Gelas T, Peyrat P, Francois Y et al. Primary squamous-cell carcinoma of the rectum: report of six cases and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1535-1540.
51. Kwok H, Bissett IP, and Hill GL. Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2000;15:9-20.
52. Bipat S, Glas AS, Slors FJ et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology* 2004;232:773-783.
53. Schaffzin DM and Wong WD. Endorectal ultrasound in the preoperative evaluation of rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2004;4:124-132.
54. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740.
55. Hadfield MB, Nicholson AA, MacDonald AW et al. Preoperative staging of rectal carcinoma by magnetic resonance imaging with a pelvic phased-array coil. *Br J Surg* 1997;84:529-531.
56. Blomqvist L, Machado M, Rubio C et al. Rectal tumour staging: MR imaging using pelvic phased-array and endorectal coils vs endoscopic ultrasonography. *Eur Radiol* 2000;10:653-660.

57. 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;91:23-29.
58. Brown G, Kirkham A, Williams GT et al. High-resolution MRI of the anatomy important in total mesorectal excision of the rectum. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:431-439.
59. Dworak O, Keilholz L, and Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997;12:19-23.
60. Shami VM, Parmar KS, and Waxman I. Clinical impact of endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the management of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2004;47:59-65.
61. Tatli S, Mortele KJ, Breen EL et al. Local staging of rectal cancer using combined pelvic phased-array and endorectal coil MRI. *J Magn Reson Imaging* 2006;23:534-540.
62. Koh DM, Brown G, Temple L et al. Rectal cancer: mesorectal lymph nodes at MR imaging with USPIO versus histopathologic findings--initial observations. *Radiology* 2004;231:91-99.

63. Llamas-Elvira JM, Rodriguez-Fernandez A, Gutierrez-Sainz J et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:859-867.
64. Greene FL, Page DL, Fleming ID et al. Colon and Rectum. En: *AJCC Cancer staging manual*, 6th ed. Editorial Springer, New York, 2002, pp.113-124.
65. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol* 1932;35:323-332.
66. Astler VB and Coller FA. The prognosis significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954;139:846-852.
67. Compton CC and Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004;54:295-308.
68. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N et al. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000;88:1739-1757.
69. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE et al. Impact of T and N substage on survival and disease relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:386-396.

70. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:1785-1796.
71. Schild SE, Martenson JA, Jr., Gunderson LL et al. Postoperative adjuvant therapy of rectal cancer: an analysis of disease control, survival, and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:55-62.
72. Brodsky JT, Richard GK, Cohen AM et al. Variables correlated with the risk of lymph node metastasis in early rectal cancer. *Cancer* 1992;69:322-326.
73. Sasaki O, Atkin WS, and Jass JR. Mucinous carcinoma of the rectum. *Histopathology* 1987;11:259-272.
74. Meling GI, Rognum TO, Clausen OP et al. Serum carcinoembryonic antigen in relation to survival, DNA ploidy pattern, and recurrent disease in 406 colorectal carcinoma patients. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:1061-1068.
75. Takahashi T, Kato T, Kodaira S et al. Prognostic factors of colorectal cancer. Results of multivariate analysis of curative resection cases with or without adjuvant chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1996;19:408-415.

76. Myerson RJ, Michalski JM, King ML et al. Adjuvant radiation therapy for rectal carcinoma: predictors of outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:41-50.
77. Myerson RJ, Singh A, Birnbaum EH et al. Pretreatment clinical findings predict outcome for patients receiving preoperative radiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:665-674.
78. Diaz-Gonzalez JA, Calvo FA, Cortes J et al. Prognostic factors for disease-free survival in patients with T3-4 or N+ rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy, surgery, and intraoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1122-1128.
79. Rich T, Gunderson LL, Lew R et al. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983;52:1317-1329.
80. Mendenhall WM, Million RR, and Pfaff WW. Patterns of recurrence in adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid treated with surgery alone: implications in treatment planning with adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:977-985.
81. Shivnani AT, Small W, Steven J. et al Stryker, .Preoperative chemoradiation for rectal cancer: results of multimodality management and analysis of prognostic factors. *The American Journal of Surgery*. 2007;193: 389–394