

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA. DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI



**“EVALUACION DE RESPUESTA PATOLOGICA CON RADIOTERAPIA-
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CANCER DE RECTO LOCALMENTE
AVANZADO DURANTE 2013”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN RADIOONCOLOGIA

Dra. Margarita Castro De Dios

Asesores:

Dra. Judith Huerta Bahena

Dra. Alejandra Mantilla Morales

Dr. Marcos Gutiérrez De La Barrera



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

MÉXICO



Dirección de Prestaciones Médicas
 Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
 Coordinación de Investigación en Salud



'2014, Año de Océano Paz'

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602
 HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 26/11/2014

DR. JUDITH HUERTA BAHENA

P R E S E N T E

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

**EVALUACION DE RESPUESTA PATOLOGICA CON RADIOTERAPIA-QUIMIOTERAPIA
 NEOADYUVANTE EN CANCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO DURANTE 2013**

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

Núm. de Registro
R-2014-3602-48

ATENTAMENTE


DR. (A) PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD FEDERAL

AUTORIZACIÓN DE TESIS

"EVALUACION DE RESPUESTA PATOLOGICA CON RADIOTERAPIA- QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CANCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO DURANTE 2013"

Que presenta como tema de tesis para obtener la Especialidad de Radio-
Oncología

TESISTA




DRA. MARGARITA CASTRO DE DIOS

ASESORES



DRA. JUDITH HUERTA BAHENA



DRA. ALEJANDRA MANTILLA MORALES



DR. MARCOS GUTIERREZ DE LA BARRERA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN RADIO
ONCOLOGIA. CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI:



DRA. JUDITH HUERTA BAHENA

JEFE DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD. HOSPITAL DE
ONCOLOGIA. CMN SXXI



DR. GABRIEL GONZALEZ AVILA

Dedicado a la que me levanta cuando la vida me hace caer, a mi madre

CONTENIDO

CONTENIDO	5
RESUMEN.....	6
MARCO TEORICO	8
EPIDEMIOLOGIA	8
ETAPIFICACION	8
TRATAMIENTO.....	9
CIRUGIA.....	9
TECNICA DE RADIOTERAPIA	9
NEOADYUVANCIA CON QUIMIORRADIOTERAPIA	10
TIEMPO GLOBAL DE TRATAMIENTO Y SU RELACION CON LA RESPUESTA PATOLOGICA	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
HIPOTESIS.....	17
JUSTIFICACIÓN.....	18
OBJETIVOS.....	19
ASPECTOS ETICOS	20
MATERIAL Y MÉTODOS	21
DEFINICIÓN DE VARIABLES	22
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	24
RESULTADOS	25
DISCUSION.....	38
CONCLUSION.....	41
ANEXOS.....	42
BIBLIOGRAFÍA.....	44

RESUMEN

El cancer colorectal (CCR) es la tercera causa mas común de cáncer a nivel mundial en hombres (incidencia de 20.6 por 100, 000 habitantes) y el segundo en mujeres (14.3 por 100,000 habitantes). La mortalidad es baja (694, 000 muertes, 8.5% del total), pero hay mayor número de muertes en países menos desarrollados. En Mexico es la tercera causa más común de cáncer en hombres y mujeres con una incidencia de 8.9 y 6.8 por 100,000 habitantes respectivamente. Es la quinta causa de muerte por cáncer en hombres y séptima en mujeres, con una mortalidad de 4.8 y 3.5 por 100,000 habitantes respectivamente.

La principal modalidad terapéutica para el CCR es la cirugía, que consiste en la resección en bloque del tumor y su drenaje linfático con márgenes adecuados tanto longitudinal como circunferencial. La técnica de excisión total del mesorrecto (ETM) ha permitido conseguir un margen de resección circunferencial libre de enfermedad que es el principal factor pronóstico de la enfermedad localizada. La tasa de recaídas locales ha disminuido desde cerca de un 50% hasta 13%.

En la actualidad el tratamiento de radioterapia se otorga con una técnica de caja de cuatro campos, empleando la radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT), aunque la técnica de 3 campos (laterales derecho e izquierdo y un campo posterior) también es razonable. El uso de campos laterales permite menores dosis a vejiga y porciones anteriores de intestino delgado. Las dosis son de 45-50.4Gy. La quimioterapia con 5-FU administrado como radiosensibilizador favorece la sobrevida global, sobrevida libre de progresión y disminución de metástasis a distancia. Las toxicidades reportadas son gastrointestinales y hematológicas.

El tratamiento de quimiorradioterapia (QT/RT) neo adyuvante estándar para la mayoría de los casos en la actualidad ya que en comparación con su administración adyuvante, favorece la regresión tumoral, disminuye la tasa de recaídas locales y mejorar la tolerancia; no obstante, no ha demostrado mejorar la supervivencia global ni disminuir el número de amputaciones anales. El tratamiento neoadyuvante es más efectivo en términos de radiosensibilidad , por lo que requiere de menores dosis, mejorando a su vez la tolerancia

del paciente. Su principal desventaja es el sobretratamiento de pacientes en etapa temprana.

La respuesta patológica completa (RPC) se define de acuerdo a la escala de Ryan modificada como la ausencia de células neoplásicas viables en la pieza operatoria, pero también la definen la presencia de estas en forma aislada o formando pequeños grupos. Un 10-30% de los pacientes sometidos QT/RT preoperatoria logran una RPC. Esto se ha asociado con la disminución de la recurrencia local, y mayor sobrevida libre de recurrencia e incremento en la tasa de preservación del esfínter anal.

En nuestro estudio se obtuvo respuesta patológica completa con escala de Ryan modificada en el 21.7% de los pacientes, teniendo significancia estadística como factor predictor, el tamaño tumoral <4 cm, el intervalo entre inicio de RT y cirugía ≥ 11 semanas, y distancia del margen anal al tumor ≤ 7 cm.

No se encontró relación entre un intervalo mayor a 8 semanas con las dehiscencias de anastomosis y/o de pared.

MARCO TEORICO

EPIDEMIOLOGIA

El cáncer colorectal (CCR) es la tercera causa más común de cáncer a nivel mundial en hombres (incidencia de 20.6 por 100,000 habitantes) y el segundo en mujeres (14.3 por 100,000 habitantes). Casi 55% de los casos ocurren en los países más desarrollados, los países que reportan mayor incidencia son Australia y Europa Occidental. La mortalidad es baja (694,000 muertes, 8.5% del total), pero hay mayor número de muertes en países menos desarrollados. La mayor tasa de muertes se encuentra en Europa Central y Europa del Este (20.3 y 11.7 por 100,000 habitantes en hombres y mujeres respectivamente).

En México es la tercera causa más común de cáncer en hombres y mujeres con una incidencia de 8.9 y 6.8 por 100,000 habitantes respectivamente. Es la quinta causa de muerte por cáncer en hombres y séptima en mujeres, con una mortalidad de 4.8 y 3.5 por 100,000 habitantes respectivamente. ¹

ETAPIFICACION

La clasificación y estadificación del CCR permite establecer en forma precisa el pronóstico y tratamiento adecuado. La clasificación histológica más aceptada internacionalmente es la propuesta por la Organización Mundial de la Salud en la que determina como neoplasias epiteliales que son más frecuentes y las no epiteliales. El adenocarcinoma de tipo usual se gradifica de acuerdo con el porcentaje de estructuras tubulares que contenga: Más de 95% de los casos se consideran bien diferenciados; si tiene entre el 50 y el 95% moderadamente diferenciada; entre el 5 y el 50% poco diferenciada y menos de 5%, indiferenciada. ²

La estratificación por etapas ha tenido varias modificaciones; en 1997 la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y el Comité de Cáncer de la Unión Americana (AJCC, por sus siglas en inglés) propusieron la clasificación tumor, ganglios y metástasis (TNM)² que se basa en la profundidad de la invasión local, extensión o involucro a ganglios linfáticos y presencia de metástasis a distancia de la enfermedad (ANEXO I). La supervivencia a cinco años varía de 90% en las primeras etapas a menos de 10% en la etapa IV.²

TRATAMIENTO

CIRUGIA

La principal modalidad terapéutica para el CCR es la cirugía, que consiste en la resección en bloque del tumor y su drenaje linfático con márgenes adecuados tanto longitudinal como circunferencial.³

En el caso del cáncer de recto, la localización tumoral exige abordajes quirúrgicos diferentes con mayor riesgo de recidiva local. En muchos de los tumores de tercio rectal bajo es necesario con frecuencia realizar una resección abdominoperineal, con colostomía permanente; en el resto de los casos la técnica de elección es la resección anterior baja.³

La técnica de excisión total del mesorrecto (ETM) ha permitido conseguir un margen de resección circunferencial libre de enfermedad que es el principal factor pronóstico de la enfermedad localizada. La tasa de recaídas locales ha disminuido desde cerca de un 50% hasta 13%.³

Una vez realizada la intervención y establecido el estadio TNM debe valorarse si está indicado tratamiento adyuvante con quimioterapia para erradicar la enfermedad micrometastásica. El beneficio mayor lo consigue en los estadios II y III, con una disminución del 30% en el riesgo de recidiva y del 22 - 32% en la mortalidad.³

TECNICA DE RADIOTERAPIA

En la actualidad el tratamiento se otorga con una técnica de caja de cuatro campos, empleando la radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT), aunque la técnica de 3 campos (laterales derecho e izquierdo y un campo posterior) también es razonable. El uso de campos laterales permite menores dosis a vejiga y porciones anteriores de intestino delgado.

Para aquellos con enfermedad limitada a la submucosa y muscular propia, se da la irradiación pélvica de 45 Gy en 25 fracciones mediante una técnica de cuatro campos, que puede ser seguido de la incremento al tumor hasta llegar a 50,4 Gy en los pacientes T3. Los pacientes son tratados con 1,8 Gy por día, cinco fracciones por semana. Para los campos iniciales (45 Gy), el borde superior debe ser de 1,5 cm por encima del nivel del promontorio

sacro y el borde inferior del campo de 4 a 5 cm por debajo del lecho tumoral definida. Se debe incluir en el volumen de tratamiento el mesorrecto y los espacios presacos, así como los iliacos internos. Los iliacos externos sólo se incluyen si el tumor es T4.⁴

Esta dosis por fracción se conoce como fraccionamiento convencional (dosis de 1.8-2 Gy por fracción) cuando las dosis son mayores a 2 Gy, se denomina hipofraccionamiento⁵. En Europa suelen optar por hipofraccionamientos sin quimioterapia concomitante con dosis de 25 Gy en 5 fracciones en los pacientes de riesgo intermedio o en pacientes de riesgo avanzado que sean ancianos o presenten comorbilidades severas que impidan la QT/RT.⁶

NEOADYUVANCIA CON QUIMIORRADIOTERAPIA

El tratamiento de quimiorradioterapia (QT/RT) neo adyuvante estándar para la mayoría de los casos en la actualidad ya que en comparación con su administración adyuvante, favorece la regresión tumoral, disminuye la tasa de recaídas locales y mejorar la tolerancia; no obstante, no ha demostrado mejorar la supervivencia global ni disminuir el número de amputaciones anales.³ El tratamiento neoadyuvante es más efectivo en términos de radiosensibilidad, por lo que requiere de menores dosis, mejorando a su vez la tolerancia del paciente. Su principal desventaja es el sobretratamiento de pacientes en etapa temprana.²

De 1975 a 1989 la QT/RT adyuvante fue evaluada en pacientes con Dukes y cols., encontrando un beneficio significativo en control local, a distancia y sobrevida global contra solo cirugía. Por lo anterior el Instituto Nacional de Salud de EUA (NIH por sus siglas en inglés) declara en 1990 que la QT/RT adyuvante debe ser considerada en pacientes con etapas clínicas II y III.⁷

El Ensayo de Intergrupo Gastrointestinal comparó el efecto de la administración en infusión intravenosa de 5-FU como tratamiento concomitante adyuvante en este grupo de pacientes encontrando mejoría en la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad comparado con el uso de bolos. En el estudio Intergrupo 0144 se compararon tres grupos de tratamiento concurrente de teleterapia y 5-FU; primer grupo con infusión continua previo y posterior a QT/RT, segundo grupo con administración en bolo y el tercer grupo con bolos

previo y posterior a QT/RT. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en sobrevida global ni sobrevida libre de enfermedad.⁸

Capecitabine es una fluoropirimidina de administración oral que imita el efecto de infusión de 5-FU en el tejido tumoral valorado por el aumento de concentración de timidin – fosforilasa en forma preferente en el tejido tumoral por lo que se disminuye la exposición sistémica del metabolito activo; tiene exposición prolongada a 5-deoxi -5-fluorouridina con lo que imita el efecto de infusión continua de 5-FU.^{10, 9} Cuando se combina con radioterapia, la activación preferencial tumoral de capecitabine puede mejorarse porque la radioterapia sobre-regula la timidin - fosforilasa en células tumorales, pero no en tejidos sanos. Se ha demostrado que la combinación de capecitabine y radioterapia ha reforzado la actividad antitumoral comparada con radioterapia o capecitabine solo¹⁰

Estudios relevantes han demostrado la efectividad del tratamiento neo adyuvante concurrente QT/RT en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado

Inicialmente se indicaba en bolo. De acuerdo a los estudios, la quimioterapia con 5–FU en infusión administrado como radiosensibilizador versus en bolo, favorece la sobrevida global. Las toxicidades reportadas son gastrointestinales y hematológicas.¹¹

Mientras esto sucedía en América, los europeos investigaban sobre el beneficio de la radioterapia como manejo neoadyuvante con esquema de hipofraccionamiento corto en etapas localmente avanzadas, demostrando una reducción en las fallas locales de un 50-60% si las dosis biológicamente efectivas (BED) eran superiores a 30 Gy¹². Una ventaja radiobiológica de la neoadyuvancia, es el tratar un tejido más radiosensible que el lecho quirúrgico, al poseer mayor oxigenación.¹³

El estudio alemán fue definitorio al comparar QT/RT neoadyuvante vs adyuvante, incluyó 823 pacientes y demostró menor incidencia acumulada de recaídas locales (13 vs 6% p=.006). Sin encontrar diferencias en sobrevida global.¹³

El EORTC 22921, que comparó radioterapia neoadyuvante con 5-fluoruracilo en diferentes momentos del tratamiento (concomitante, adyuvante, concomitante y adyuvante o sin quimioterapia), encontró mayor involución tumoral y respuestas patológicas completas en el brazo de RT/QT neoadyuvante vs RT sola¹⁴, siendo además este grupo el de mayor riesgo acumulativo de recurrencia local al compararlo con los otros 3 grupos (p=.002).¹⁵

TIEMPO GLOBAL DE TRATAMIENTO Y SU RELACION CON LA RESPUESTA PATOLOGICA

El tiempo global de tratamiento se define como el intervalo entre el inicio de la radioterapia y el momento de la cirugía.¹⁶

La respuesta patológica completa (RPC) se define como la imposibilidad de identificar células neoplásicas viables en la pieza operatoria. Un 10-30% de los pacientes tratados a QT/RT -preoperatoria logran una RPC^{17, 18} Esto se ha asociado con la disminución de la recurrencia local, y mayor sobrevida libre de recurrencia e incremento en la tasa de preservación del esfínter anal^{19, 20, 21} Existen diferentes escalas para valorar los grados de respuesta patológica, tomando en cuenta el número de células viables y el porcentaje de fibrosis (ANEXO II)^{22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29}. Sin embargo, la escala recomendada para la evaluación de las piezas patológicas por la NCCN³⁰ es la de Ryan modificada²²

En el estudio Lyon 90-01 con diseño prospectivo, aleatorizado, en el que se comparó la realización de cirugía con ETM en forma temprana (2 semanas), contra tardía (6-8 semanas); ambos grupos recibieron teleterapia con hipofraccionamiento moderado 39 Gy en 13 fracciones. Se encontró respuesta clínica en 51 (53.1%) vs 71 (71.7%) (p 0.007), de las cuales se reportó respuesta completa en 2 y 6 casos respectivamente. Involución tumoral en 38 (38.3%) vs 51 (51%). Preservación de esfínter en 76% vs 68% (p=0.27). Además, hubieron menos eventualidades postoperatorias en el grupo de intervalo largo (63% vs 55%). Estos resultados sugieren que la realización de cirugía retardada posterior al tratamiento neo adyuvante favorece la respuesta clínica e involución tumoral.¹⁴

En el estudio de Janjan, donde evaluó la preservación del esfínter en pacientes operados posterior a neoadyuvancia, el único factor predictor de involución tumoral fue el tamaño del tumor (<5cm vs ≥5cm)(p .04). Los factores predictores de preservación de esfínter fueron involución tumoral (p<.03), edad >40 años (p<.007), distancia de 3-6 cm del margen anal (p <.00001), tamaño tumoral < 6cm(p<.02), movilidad (p<.004), etapa tumoral <T4 (0 <.01), N- (p<.008). De los pacientes con respuesta completa(27%), 72% lograron preservación de esfínter en comparación a 63% en los pacientes con involución tumoral sin respuesta completa vs 30% de los que no tuvieron involución tumoral (p<.03).³¹

En 2001 Marijnen y cols. realizaron un estudio prospectivo para comparar los cambios patológicos en pacientes que recibieron teleterapia con esquema de hipofraccionamiento

corto 25 Gy en 5 fracciones con realización de cirugía posterior a 10 días en 602 casos y pacientes que recibieron únicamente el manejo quirúrgico incluyendo 719 casos. Se encontró tamaño tumoral 4.0 cm en el grupo que recibió teleterapia vs 4.5 cm ($p < 0.001$). Ganglios positivos a metástasis 4.2 vs 4.5 ($p=0.15$). No hubo diferencias en etapificación tumoral que demostraran involución. Estos resultados sugieren que se requiere un periodo mayor posterior a la administración de teleterapia neoadyuvante y la realización de cirugía para permitir la involución tumoral.³²

En 2008 Radu y cols. Hicieron un estudio retrospectivo sobre manejo de hipofraccionamiento corto y realización de cirugía posterior a 6 semanas en pacientes con cáncer de recto irresecable, en 46 `pacientes se realizó cirugía R0 en 35 (76%), respuesta patológica completa en 4 (11.4%).³³

En 2011 Latkauskas y cols. realizaron un estudio prospectivo aleatorizado en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado en el que compararon QT/RT concurrente convencional como tratamiento neoadyuvante 5-FU 400mg/m², leucovorín 40 mg/m²; teleterapia 50 Gy en 25 fracciones incluyendo 46 pacientes. Otro grupo recibió RT con esquema hipofraccionado corto 25 Gy en 5 fracciones, incluyendo 37 pacientes; ambos grupos con realización de cirugía con ETM 6 semanas posteriores a completar el tratamiento. Se encontró involución tumoral en 18 casos (39.1%) en el grupo QT/RT, 8 (21.6%) en el grupo RT hipofraccionada. Respuesta patológica completa en 21.8% vs 2.7% ($p=0.03$). Preservación de esfínter en 69.6% vs 70.3%.³⁴

En 2013 Yeo y cols. llevaron a cabo un estudio para valorar el tratamiento neoadyuvante con esquema hipofraccionado corto concomitante con QT. Se incluyeron 73 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado a los que se administró teleterapia 25 Gy en 25 fracciones; quimioterapia concurrente 5-FU 400mg/m², leucovorín 20mg/m². Realización de cirugía con ETM en una media de 51 días posteriores a la administración del tratamiento (33-56). Se encontró involución tumoral en 20 casos (28.2%).¹⁵

En 2010 se realizó un estudio clínico fase II en este centro, con esquema de 35 Gy aunado a capecitabina concomitante. Se incluyeron 51 pacientes (17 mujeres y 34 hombres) con edad promedio 54 años (21 – 72 +/- 11.2), realización de cirugía con periodo entre 1 – 6 semanas. Se encontró respuesta patológica en 60% de los casos siendo completa en 2 casos (4.5%).³⁵

En 2002, García Aguilar publicó un estudio donde se evaluaron 163 pacientes, de los cuales el 13% tuvieron respuesta patológica completa. La recurrencia local a 5 años fue del grupo fue del 5%, la recurrencia a distancia fue del 14%. Ninguno de los pacientes con respuesta patológica completa tuvo enfermedad recurrente.³⁶

En 2010 se realizó una revisión sistemática donde se incluyeron 27 artículos con 3105 pacientes, de estos, 484 tuvieron respuesta patológica completa. La sobrevida libre de recurrencia fue de 83.3% vs 65.6% ($p < 0.0001$) a favor de los pacientes con respuesta patológica completa.³⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mayor evidencia actual apunta a que la respuesta patológica completa, posterior a la neoadyuvancia con QT/RT en el cáncer de recto localmente avanzado, es un factor pronóstico para sobrevida libre de recurrencia a 5 años. Sin embargo, la neoadyuvancia por sí misma, ha favorecido el control local de manera significativa al compararla con QT/RT adyuvante.

Por tal motivo, en nuestro centro hospitalario la neoadyuvancia con QT/RT concomitante es el estándar de tratamiento.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué grados de respuesta patológica se han logrado con QT/RT neoadyuvante como tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado en el periodo enero – diciembre de 2013 en el HO CMN S XXI?



HIPOTESIS

El esquema de radioterapia-quimioterapia empleado en el HO-CMN SXXI, obtendrá grados de respuesta patológica en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, similar a los reportados en la bibliografía internacional.

JUSTIFICACIÓN

En nuestro país, el CCR ocupa el tercer lugar en incidencia. El tratamiento indicado para etapas localmente avanzadas es radioterapia con quimioterapia concomitante a base de fluoropirimidinas, y programación de cirugía electiva aproximadamente a las 6-8 semanas del término de la neoadyuvancia.

Cuando la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante llega a ser completa, es un factor pronóstico de control local, por lo que este estudio pretende evaluarla en los pacientes tratados en nuestro hospital en el periodo enero – diciembre de 2013.

OBJETIVOS

Primario.

Se determinó el grado de respuesta patológica del esquema neoadyuvante de RT/QT con la escala de Ryan modificada²² en pacientes con cáncer rectal localmente avanzado tratados en el HO CMN S XXI en el periodo enero – diciembre de 2013.

Secundarios.

Se determinaron también los tiempos globales de tratamiento, los esquemas de quimioterapia indicados por parte de oncología médica y los tipos de cirugía realizados

ASPECTOS ETICOS

Con respecto al tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, esta modalidad está aprobada en las guías de manejo internacionales, por lo cual no se considera manejo experimental.

En los servicios involucrados para el manejo de estos pacientes, se recopilaron los consentimientos informados con la explicación de los objetivos de los tratamientos y efectos secundarios de los mismos.

Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio solo se corroborará la presencia de consentimiento informado por paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio. Estudio transversal, retrospectivo

Universo de trabajo. Pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social atendidos en el HO CMN SXXI con cáncer rectal localmente avanzados que recibieron QT/RT como manejo neoadyuvante y realización de cirugía oncológica durante el año 2013

Diseño muestral y tamaño de muestra. Se incluyeron los pacientes tratados de manera neoadyuvante con quimiorradioterapia en este hospital del 1 de enero al 31 de diciembre de 2013.

Criterios de inclusión:

- Derechohabientes del IMSS atendidos en el HO CMN SXXI.
- Mayores de 18 años
- Género masculino o femenino.
- Confirmación histológica de adenocarcinoma de recto
- Grados 0-2 y no mayor de la escala de medición de la calidad de vida del Grupo Cooperativo de Oncólogos del Este (ECOG, por sus siglas en inglés).
- Haber recibido radioterapia con esquemas de 45 a 50.4 Gy con fraccionamiento convencional.
- Haber cumplido con esquema de quimioterapia

Criterios de exclusión:

- Enfermedad metastásica
- Sin historia previa de radioterapia pélvica
- Diagnostico de neoplasia sincrónica o metacrónica.
- Pérdida de afiliación al IMSS.
- Que no hubieran sido tratados con cirugía oncológica en HO CMN S XXI
- Fallecimiento debido a otras causas no relacionadas al tratamiento.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE				
Grado de regresión tumoral	Medida semicuantitativa del grado de respuesta del tumor primario a terapia neoadyuvante con quimioterapia y radioterapia	Numero del grado de regresión del tumor después de terapia neoadyuvante de acuerdo a la escala de Ryan modificada	Cualitativa ordinal	1 a 3
VARIABLES INDEPENDIENTES				
NOMBRE	CONCEPTUAL	OPERATIVA	TIPO	ESCALA DE MEDICION
Radioterapia con esquema convencional	Tratamiento con dosis por fracción de 1.8-2Gy	Tratamiento con 45Gy-50.4 Gy	Cualitativa binominal	1.45Gy 2.50.4 Gy
Quimioterapia	Tratamiento del cáncer con un medicamento antineoplásico o una combinación de dichas drogas en un régimen de tratamiento estándar	Tratamiento del cáncer con un medicamento antineoplásico o una combinación de dichas drogas en un régimen de tratamiento estándar	Cualitativa nominal	1.5 FU 2.5 FU-LV 3. Capecitabine 4. Otros
Tumor primario clínico (Tc)	Representa el grado de penetración del tumor en pared y estructuras adyacentes determinado por evaluación clínica	Número de T según la estadificación TNM de AJCC 2010	Cualitativa ordinal	0. Sin evidencia de tumor 1. Invade la submucosa T2. Invade la musculares propia T3. Invade a través de la muscularis propia los tejidos perirrectales T4a Penetra el peritoneo visceral T4b Invade directamente otros tejidos
Ganglios linfáticos regionales clínicos	Representa metástasis del tumor a ganglios linfáticos regionales determinado por evaluación clínica	Número de N según la estadificación TNM de AJCC 2010	Cualitativa nominal	1. 1 a 3 ganglios 2. 4 o más ganglios

Etapificación patológica del tumor primario(pT)	Grado de invasión de la pared del recto por el tumor en el examen de patología después de terapia neoadyuvante	Grado de invasión de la pared del recto por el tumor en el examen de patología después de la terapia neoadyuvante según la clasificación del TNM del AJCC	Cualitativa ordinal	0. Sin evidencia de tumor 1. Invade la submucosa T2. Invade la musculares propia T3. Invade a través de la muscularis propia los tejidos perirrectales T4a Penetra el peritoneo visceral T4b Invade directamente otros tejidos
Etapificación patológica de ganglios linfáticos regionales (pN)	Número de ganglios afectados por tumor en el examen de patología después de la terapia neoadyuvante	Número de ganglios afectados por tumor en el examen de patología después de la terapia neoadyuvante según la clasificación del TNM del AJCC	Cualitativa ordinal	1. 1 a 3 ganglios 2. 4 o más ganglios
VARIABLES MODIFICADORAS DEL EFECTO				
Tiempo global de tratamiento (OTT)	Intervalo entre la primera sesión de radioterapia y la cirugía oncológica	Intervalo entre la primera sesión de radioterapia y la cirugía oncológica	Cuantitativa ordinal	Días
Distancia del margen anal	Sitio afectado por el tumor en recto medido en centímetros desde el borde inferior del tumor hasta el margen anal.	Clasificación en: Inferior de 0-5 cm, medio de 6-10 cm, superior >11cm	Cualitativa ordinal	1.Inferior 2.Medio 3.Superior
Tamaño tumoral	Dimensiones de la actividad tumoral	Tamaño del diámetro mayor de la tumoración medido en centímetros	Cuantitativa ordinal	Diámetro mayor en centímetros

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se inició la base de datos con la relación de pacientes tratados con el diagnóstico de cáncer de recto en el servicio de radioterapia en el periodo 1 de enero a 31 de diciembre de 2013. Posteriormente se verificó en el sistema de planeación Eclipse® las dosis recibidas, incluyendo a quienes fueron tratados con esquemas convencionales para neoadyuvancia. Acto seguido, se realizó la búsqueda de variables en el archivo clínico.

Para la evaluación de las respuestas patológicas se revisaron todos los casos con un médico patólogo adscrito a este centro oncológico. Se describieron las respuesta patológicas por porcentajes y se clasificaron como respuesta grado 1 a aquellos con $\geq 95\%$ de respuesta patológica (es decir que tuvieran $\leq 5\%$ de células viables, aisladas o agrupadas) del $>95\%$ a 50% en grado 2 y $<50\%$ en grado 3.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la estadística, se realizó con el programa SPSS versión 22.

Para la estadística descriptiva se analizaron las variables en frecuencias simples y de proporciones.

Se utilizaron tablas y gráficos para presentar los datos. Se evaluarán las variables de la población obtenidas al inicio del estudio y los grados de respuesta patológica.

Para la búsqueda de significancia estadística se realizaron tablas cruzadas con pruebas de Chi cuadrada.

RESULTADOS

De 140 pacientes en la base de datos, los que cumplieron con todos los criterios de inclusión fueron 23 pacientes.

De los pacientes excluidos, 74 pacientes por presentar otros esquemas de tratamiento, 29 pacientes por falta de expediente clínico. Pacientes no operados por mal ECOG (1 paciente), por rechazo a la cirugía (3 pacientes), y por progresión de la enfermedad (4 pacientes). 3 pacientes no fueron operados en la unidad. 1 paciente por respuesta clínica completa y finalmente, 2 pacientes cuyo tumor no se incluyó en las cápsulas para revisión anatomopatológica. El total de excluidos fue 117.

En la distribución por género, se encontró una relación hombre-mujer 2:1, lo cual corresponde con lo reportado en la literatura. Las características clínicas de los pacientes se muestran la tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas

Género	
Mujeres	8 (34.8%)
Hombres	15 (65.2%)
Edad	
Máxima	75 años
Mínima	38 años
Media	60.39 años
Intervalo inicio de RT a cirugía	
Máximo	20.4 semanas
Mínimo	7.3 semanas
Mediana	13.6 semanas
Percentila 25	11.3 semanas
Percentila 75	15.3 semanas
Intervalo fin de RT a cirugía	
Máximo	15 semanas
Mínimo	3.7 semanas
Mediana	7.3 semanas
Percentila 25	6 semanas
Percentila 75	9.3 semanas
Ciclos quimioterapia de inducción	
Máximo	4
Mínimo	0
Media	1.96
Tratamiento quirúrgico*	
RAB	9 (39.1%)
RAP	10 (43.5%)
Excenteración	4 (17.4%)
*RAB: resección abdominal baja. RAP: resección abdominoperineal	

El 39.1% (9 pacientes) tenían infiltración de tercio inferior y medio, 34.8% (8 pacientes) de tercio medio y superior, 17.4% (4 pacientes) los 3 tercios y 8.7% (2 pacientes) de las neoplasias infiltró exclusivamente el tercio inferior. Con respecto al tamaño tumoral. la mediana fue de 6.04 cm. La moda, de 8 cm, presentándose en 7 pacientes (30.4% del total). La dimensión mayor fue de 12 cm. Las características del tumor se exponen en la tabla 2.

Tabla 2. Características del tumor

Etapa clínica	
IIA	1 (4.3%)
IIC	3 (13%)
IIIA	2 (8.7%)
IIIB	9 (39.1%)
IIIC	8 (34.8%)
Tamaño tumoral	
Mínimo	2 cm
Máximo	12 cm
Mediana	6 cm
Percentila 25	4 cm
Percentila 75	8 cm
Distancia del tumor al margen anal	0-10 cm (4.52 cm)
Tercio de recto afectado*	
Inferior	2 (8.7%)
Inferior y medio	9 (39.1%)
Medio y superior	8 (34.8%)
Inferior, medio y superior	4 (17.4%)
*En el 91% de los pacientes se afectó más de un tercio del recto	

Etapificación

La distribución por etapas del tumor y ganglios se muestran en la tabla 3. La etapa clínica, en la tabla 4.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Tumor				
T2	2	8.7	8.7	8.7
T3	10	43.5	43.5	52.2
T4	11	47.8	47.8	100.0
Ganglios				
N0	4	17.4	17.4	17.4
N1	12	52.2	52.2	69.6
N2	7	30.4	30.4	100.0

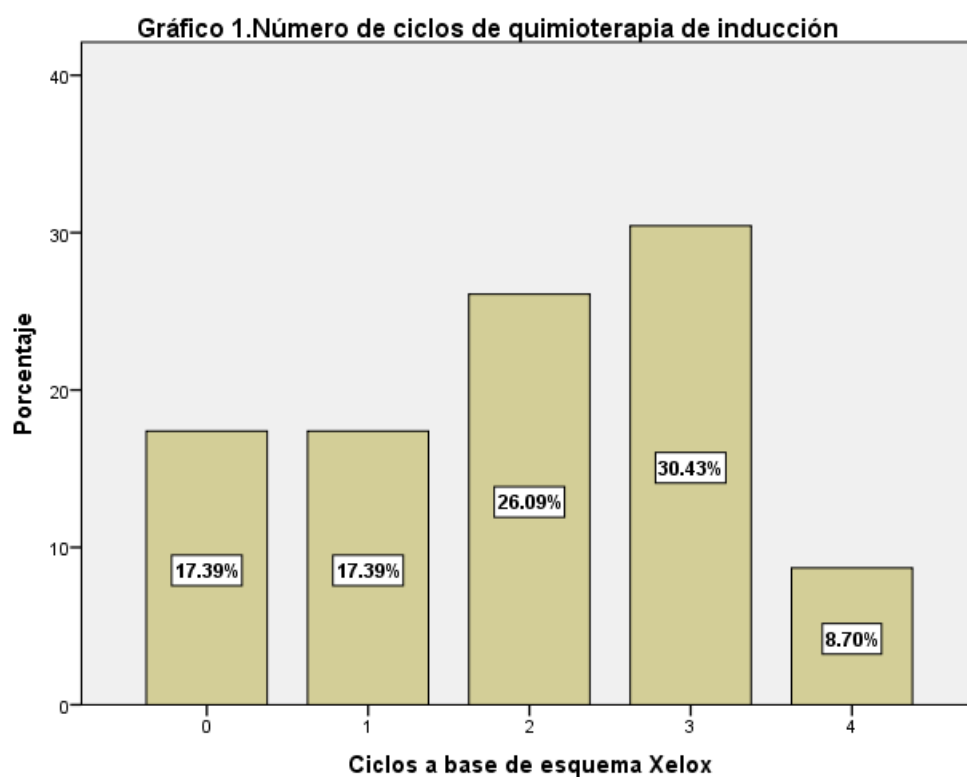
Etapas de acuerdo a AJCC 2010. Séptima edición

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido IIA	1	4.3	4.3	4.3
IIC	3	13.0	13.0	17.4
IIIA	2	8.7	8.7	26.1
IIIB	9	39.1	39.1	65.2
IIIC	8	34.8	34.8	100.0
Total	23	100.0	100.0	

Etapa clínica de acuerdo a AJCC 2010. Séptima edición

QUIMIOTERAPIA

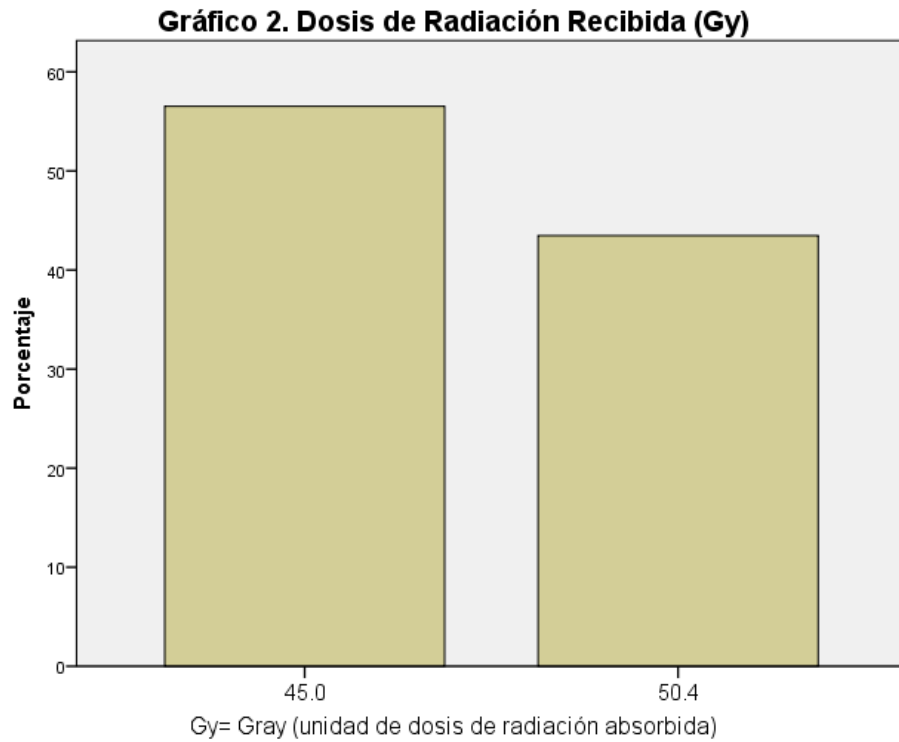
El esquema utilizado como terapia de inducción fue XELOX, el cual incluye capecitabine y oxaliplatino, recibiendo entre 0 y 4 ciclos. 95%(22 pacientes) recibieron concomitancia con capecitabine, 1 paciente fue tratado con QT fuera de la unidad a base de 5FU/LV. Se muestra la distribución de ciclos de quimioterapia en el gráfico 1.



En el tratamiento concomitante, todos los pacientes que recibieron quimioterapia en la unidad (95%) se trataron con capecitabine durante los días con tratamiento radioterápico, con descanso correspondiente a los días de descanso de la radioterapia. Un paciente que no recibió QT en la unidad recibió 5Fluoruracilo/leucovorín como concomitancia.

RADIOTERAPIA

56.5% (13 pacientes) se trataron con 45 Gy y el 43.5% (10 pacientes) con dosis de 50.4 Gy, como se ilustra en el gráfico 2.



Dosimetrías

En todos los casos, el 90% del volumen recibió el 90% de las dosis. Con respecto a las dosis medias, estas fueron en promedio 50.06 Gy para el PTV, 28.99 Gy para el intestino, 45.62 Gy para la vejiga, 32.61 Gy para la cabeza femoral derecha, y 30.81 Gy para la cabeza femoral izquierda. Las dosimetrías se muestran a detalle en la tabla 4.

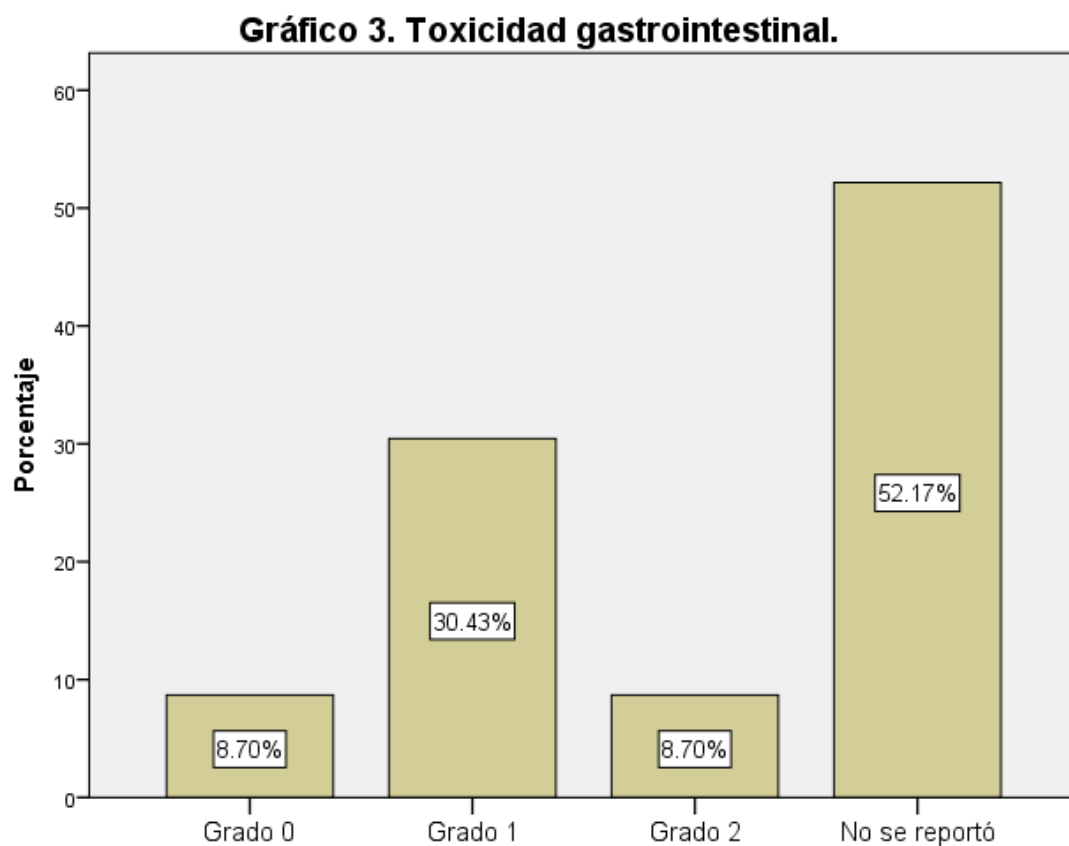
Tabla 4. Dosimetrías

Dosimetrías	Mínimo	Máximo	Desviación estándar
Dosis máxima. PTV	48.91	58.21	3.28660
Dosis media. PTV	46.87	55.89	3.05504
Dosis máxima. Intestino	47.04	58.21	3.38729
Dosis media. Intestino	16.92	48.50	9.02326
Dosis máxima. Vejiga	47.64	57.65	3.18825
Dosis media. Vejiga	38.38	56.35	4.88901
Dosis máxima. Cabeza femoral derecha	41.93	57.24	3.56405
Dosis media. Cabeza femoral derecha	8.47	52.55	10.59427
Dosis máxima. Cabeza femoral izquierda	45.83	57.88	3.32187
Dosis media. Cabeza femoral izquierda	9.99	49.76	9.19319
N válido (por lista)			

Dosimetría de pacientes planeados con sistema Eclipse®

TOXICIDADES

De las toxicidades gastrointestinales, no todas fueron reportadas en el expediente clínico. Solo se encontró el reporte de estas en 12 casos. De estos pacientes se muestra la distribución de toxicidades en el gráfico 3.

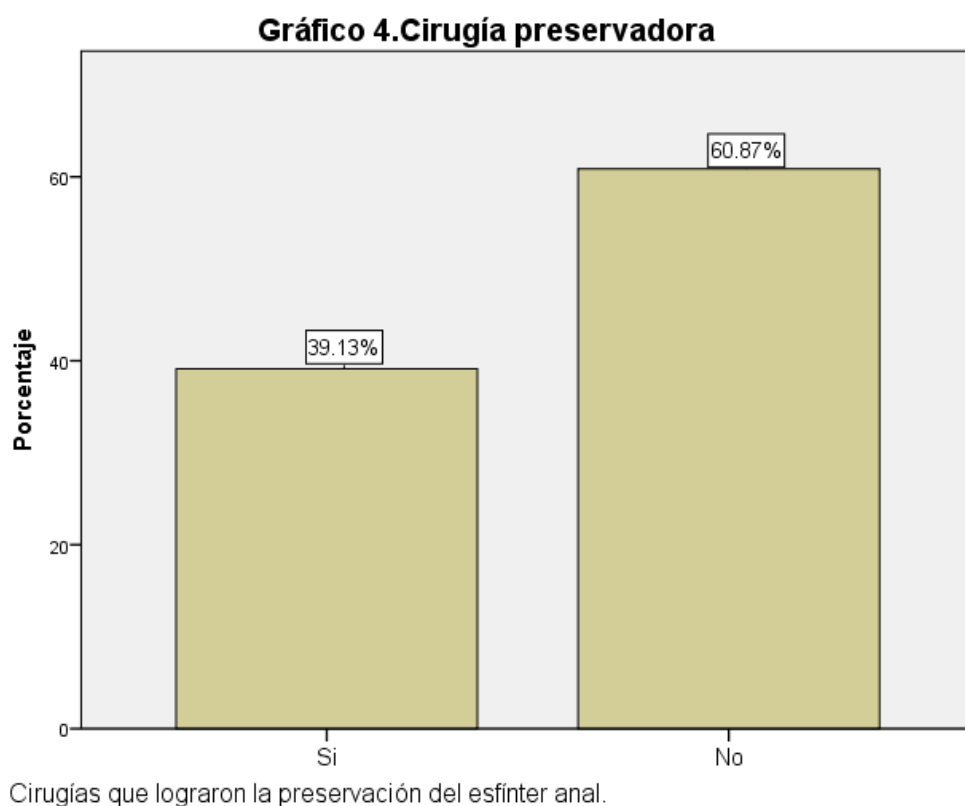


Toxicidad de acuerdo a RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)

En el 52.17% de los pacientes no se encontró el dato de toxicidad gastrointestinal, en los casos reportados (11 pacientes), 7 presentaron toxicidad grado 1, lo que corresponde a 63.6% de los reportados y 30.4% de los casos totales. Cabe mencionar que un paciente presentó toxicidad hematológica grado 3, este fue el paciente que se trató de manera sistémica fuera de la unidad recibiendo 5FU/LV.

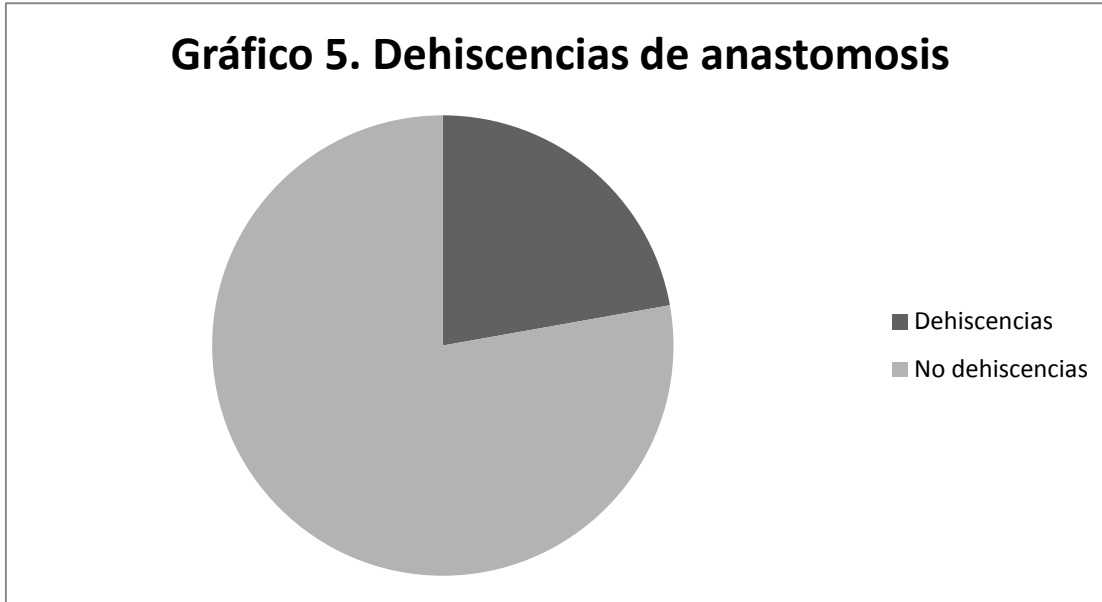
TRATAMIENTO QUIRURGICO

Con respecto al manejo quirúrgico, hubo cirugía preservadora de esfínter (resección abdominal baja) en el 39.13% de los pacientes, del 59.9% restante, 43.5% se sometió a cirugía abdominoperineal y 17.4% a excenteración pélvica. En el análisis estadístico no se encontró significancia estadística entre el tercio afectado y la preservación de esfínter ($p=.310$)(Gráfico 4).



COMPLICACIONES POSTQUIRURGICAS

Se evaluaron las complicaciones postquirúrgicas del tipo dehiscencia, se encontró en total 17.4%, (2 dehiscencias de anastomosis y 2 dehiscencias de pared). El porcentaje de dehiscencias de anastomosis en el grupo de cirugía conservadora fue de 22%. (Gráfico 5)



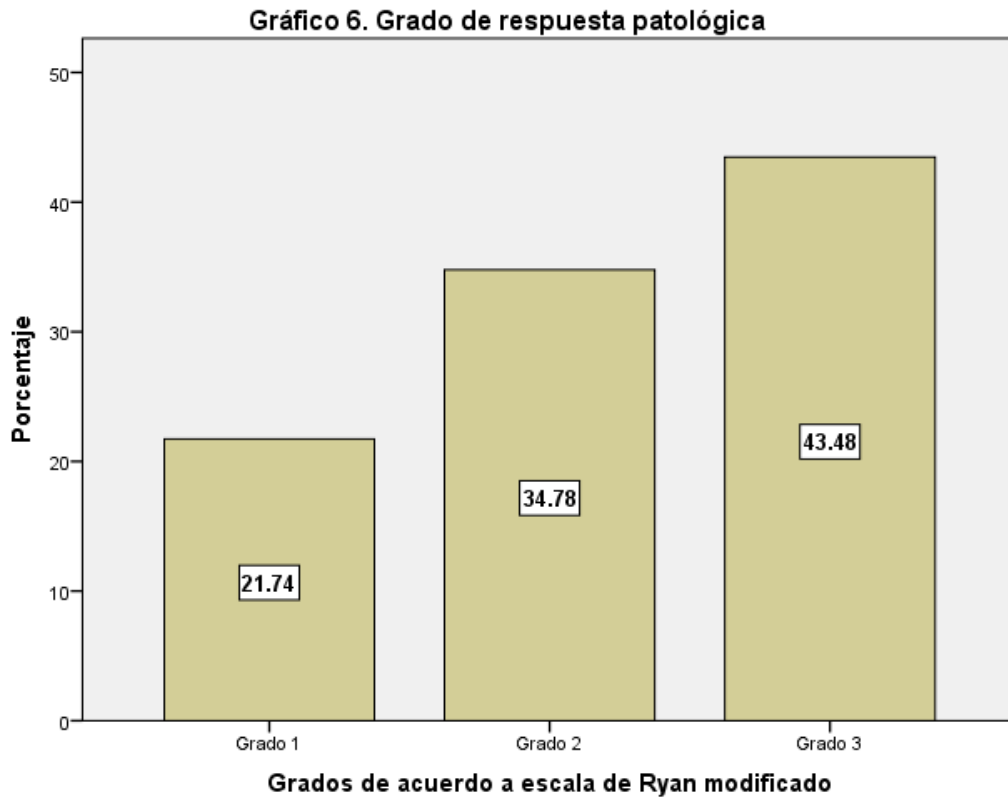
RESPUESTA PATOLOGICA

La evaluación inicial de respuesta patológica se hizo por porcentajes, encontrando un mínimo de 20%, un máximo de 100% y una media de 63.39%.

Posteriormente se clasificaron como pacientes con respuesta grado 1 a los que tuvieran $\geq 95\%$ de respuesta, grado 2 a los que tuvieran 95-50% y grado 3 a los de repuesta $< 50\%$.

En la valoración de la respuesta patológica se encontró fibrosis, inflamación, y en 30.4% (7 pacientes), formación de lagos de moco.

Los grados de respuesta patológica se muestran en el gráfico 6.



No se encontró significancia al comparar las variables independientes contra los 3 grados de respuesta. Sin embargo, al comparar respuestas completas versus parciales hubo significancia estadística en tamaño tumoral <4 cm ($p=.03$), distancia del tumor al margen anal ≤ 7 cm ($p=.03$), e intervalo ≥ 11 semanas entre el inicio de Radioterapia y cirugía ($p=.03$)

Tabla 5. Resultados del análisis univariado para respuesta patológica

Variable independiente		Respuesta completa	Respuesta parcial	Total	p		
Género	Mujer	1	7	8	.61		
	Hombre	4	11	15			
Tamaño tumoral	<4 cm	1	3	4	.03		
	≥4 cm	4	15	19			
T clínica	T2	0	2	2	1.03		
	T3	3	7	10			
	T4	2	9	11			
	Etapa clínica	IIA	1	0		1	4.79
		IIC	1	2		3	
IIIA	0	2	2				
IIIB	2	7	9				
IIIC	1	7	8				
Tercio afectado	Inferior	1	1	2	3.16		
	Inferior y medio	3	6	9			
	Medio y superior	1	7	8			
	Inferior, medio y superior	0	4	4			
Distancia del margen anal	0-7cm	4	15	19	.03		
	≥8 cm	1	3	4			
Número de ciclos de quimioterapia	0	0	4	4	4.27		
	1	2	2	4			
	2	2	4	6			
	3	1	6	7			
	4	0	2	2			
Dosis de radioterapia	45 Gy	4	9	13	1.43		
	50.4Gy	1	9	10			
Intervalo entre inicio de RT y cirugía	<11 semanas	1	3	4	.03		
	≥ 11 semanas	4	15	19			

Intervalo entre	3.7-5.9 semanas	1	4	5	.664
fin de RT y	6-8 semanas	2	10	12	
cirugía	Mas de 8 semanas	2	4	6	

T clínica y etapa clínica de acuerdo a séptima edición de AJCC

DISCUSION

En el presente estudio evaluamos las respuestas patológicas de los pacientes de cáncer de recto localmente avanzado sometidos a neoadyuvancia.

La media de tamaño tumoral de nuestra muestra es superior al de los estudios americanos donde se han reportado tamaños tumorales de >5 cm solo en el 18% de los pacientes.²⁶

El estudio de imagen utilizado en nuestro centro para la etapificación clínica fue la tomografía computada de abdomen y pelvis, lo cual probablemente pudo haber ocasionado infra-etapificación en cuanto a la actividad ganglionar pues el método ideal es la resonancia magnética con bobina endorrectal, lo cual podría traducirse en el porcentaje de pacientes con N1 (52.2%).

Con respecto a las dosimetrías en los planes de tratamiento radioterápico, no se encontró la valoración inicial de la dosis máxima a intestino, por lo que se realizó el contorno de la bolsa intestinal para valorar las dosis con fines del protocolo, encontrando dosis superiores a las restricciones de la RTOG en todos los pacientes, lo que probablemente hizo que no fuera significativa esta variable al compararla con toxicidades gastrointestinales y dehiscencias en el área de tratamiento.

La evaluación de las respuestas patológicas es observador dependiente, existiendo diversas escalas. Las guías americanas recomiendan el uso de la escala de Ryan modificada pues en el estudio original se comprobó que al utilizar menor número de grados en la clasificación, existió una menor variabilidad interobservador; además, a diferencia del resto de las escalas (inclusive de la escala misma de Ryan previa a la modificación, donde para determinar respuesta patológica completa, se requiere la ausencia total de células tumorales) la presencia de células aisladas el sitio de la lesión tumoral, puede calificarse como respuesta completa, ya que en su estudio, los pacientes con estas características, y los que hubieran tenido ausencia de células tumorales viables, tuvieron la misma sobrevida libre de enfermedad (100%) a 22 meses.²²

Esto es similar a lo reportado en el estudio de Agarwal³⁸ donde consideraron respuestas completas a aquellas con ausencia de células tumorales y casi completas a aquellas con $\leq 5\%$ de células viables. Se evaluó la sobrevida libre de recurrencia y no hubo diferencia

significativa entre respuestas completas y casi completas. En el análisis multivariado los factores pronósticos de recurrencia fueron las respuestas patológicas mayores (>50%) y menores ($\leq 0\%$), alto grado histológico, e invasión perineural.

Los grados de respuesta patológica completa alcanzados en nuestro estudio se encuentran dentro del rango reportado en la literatura internacional. Anteriormente en nuestro centro, se habían evaluado las tasas de respuesta patológica completa encontrando respuestas de 11.1%⁴¹ y 4.5%³⁵, sin embargo, la escala de medición en aquellos casos fue con Mandard lo que pudo resultar en una subestimación de la respuesta patológica completa al comparar sus criterios con la escala de Ryan.

Entre los factores que influyeron de manera significativa en la respuesta se encuentra la distancia ≤ 7 cm del margen anal. Similar al resultado de un estudio donde se incluyeron 885 pacientes con cancer de recto etapas I-III, donde se alcanzó una RPC de 18.2%, siendo una de las variables significativas en el análisis multivariado se encontraron las distancias más cercanas al canal anal ($p=.039$).³⁹

Otros factores significativos fueron el tamaño tumoral y el intervalo >11 semanas entre el inicio de la radioterapia y el día de la cirugía. Sabemos por principios radiobiológicos que los tumores tienen una regresión exponencial posterior al tratamiento, por lo que en un estudio se intentó estimar el intervalo requerido para la regresión completa (definiéndolo como volumen menor a $.1\text{cm}^3$). Concluyeron que el tiempo ideal sería directamente proporcional al volumen tumoral, por ejemplo, para un tumor de 54cm^3 se requerirían de 20 semanas de intervalo entre el inicio de la RT y la cirugía.⁴⁰ En el meta-análisis de Petrelli donde se incluyeron 13 estudios con 3584 pacientes encontró que las respuestas patológicas completas incrementaron de un 13.7% a un 19.5% en los pacientes que tenían intervalos mayores a 6-8 semanas entre el fin de la radioterapia y el día de la cirugía.⁴¹

Un dato adicional que se evaluó fue la formación de lagos de moco acelular, el cual es una forma de respuesta patológica cuyo significado es incierto pues no hay mucha evidencia al respecto. De hecho, en los reportes iniciales de patología de nuestro grupo, a aquellos pacientes se les calificó equivocadamente como “tumor mucoproducción”. Se comparó esta variable con las respuestas completas y no fue significativo. Habría que valorar posteriormente su importancia en términos de sobrevida en los pacientes de ambos grupos.

En el estudio de Bhatti⁴² no hubo diferencia en cuanto a la sobrevida global ni en control locorregional en los pacientes que formaron de lagos de moco, sin embargo, esta evaluación se hizo exclusivamente en pacientes con respuesta patológica completa.

Entre las variables inicialmente no contempladas, se encontraron los ciclos de quimioterapia de inducción al no ser un estándar para las guías internacionales, sin embargo, en nuestro centro oncológico existe un diferimiento entre la consulta de primera vez en radioterapia y el inicio de tratamiento radioterápico de aproximadamente 2 meses, por lo que el servicio de oncología médica en un intento por evitar la progresión de la enfermedad, inicia tratamiento sistémico y el número de ciclos de XELOX es proporcional al tiempo de diferimiento. En los pacientes que tenían fecha de inicio de radioterapia, cercano a la valoración de primera vez de oncología médica, se optó por únicamente dar concomitancia.

Las cirugías preservadoras de esfínter se encuentran por debajo de lo reportado en la literatura. En el estudio Alemán el 69% del grupo de QT/RT neoadyuvante se sometió a RAB. En el reporte de De Campos Lobato, 70.2% de RAB. El estudio Australiano de Ngan⁴³ reportó que 31% de sus pacientes se sometió a RAP. En un estudio de nuestra unidad⁴⁴ donde se evaluó la preservación de esfínter en los tumores del recto inferior, la preservación se logró en 30.8% de la muestra. En un estudio posterior³⁴ se encontró cirugía preservadora en el 62.5% de los pacientes de tercio inferior y en 100% de tercio medio, encontraron también que era factible en nuestro centro realizar cirugía conservadora en tumores desde los 2 cm del margen anal.

Las dehiscencias de anastomosis fueron mayores a las reportadas. En el estudio Alemán¹³ se registraron en 12% de los grupos de QT/RT neoadyuvante. En otro estudio, en el 6.8%⁴⁵. En nuestro estudio también se investigó si los intervalos RT-cirugía tenían relación con las dehiscencias pero no se encontró relación alguna. Esto correlaciona con los resultados del metanálisis de Petrelli.⁴¹

Uno de los pacientes excluidos tuvo una respuesta clínica completa, sin embargo, no fue sometida a cirugía oncológica, solo biopsia con reporte de respuesta completa. Esta forma de abordaje terapéutico, se encuentra en estudio, no hay guías clínicas en la actualidad que autoricen este manejo a excepción de encontrarse bajo protocolo de estudio, motivo de su exclusión. En las publicaciones sobre este tema han existido variados criterios de inclusión,

definiciones de respuesta clínica completa y modos de seguimiento; además, las biopsias negativas podría no excluir la persistencia de la enfermedad, además, la enfermedad ganglionar se puede presentar en 5-10% de pacientes sin enfermedad a nivel de la pared rectal.⁴⁶

CONCLUSION

En nuestro estudio se encontró significancia estadística para la obtención de respuesta patológica completa con escala de Ryan modificada en el 21.7% de los pacientes, teniendo significancia estadística, el tamaño tumoral <4 cm, el intervalo entre inicio de RT y cirugía ≥ 11 semanas, y distancia del margen anal al tumor ≤ 7 cm.

No se encontró relación entre un intervalo mayor a 8 semanas con las dehiscencias de anastomosis y/o de pared.

ANEXOS

ANEXO I. Etapificación de acuerdo a AJCC 7ª edición	
TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No hay prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia.b
T1	El tumor invade la submucosa.
T2	El tumor invade la muscularis propia.
T3	El tumor invade los tejidos periclorrectales a través de la muscularis propia.
T4a	El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral.
T4b	El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras.
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Hay metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales.
N1a	Metástasis en un ganglio linfático regional.
N1b	Metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales.
N1c	Depósito(s) tumoral(es) en los tejidos de la subserosa, mesentéricos o pericólicos no peritonealizados, o tejidos perirrectales sin metástasis en los ganglios regionales.
N2	Metástasis en ≥ 4 ganglios linfáticos regionales.
N2a	Metástasis en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales.
N2b	Metástasis en ≥ 7 ganglios linfáticos regionales.
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.
M1a	Metástasis está confinada a un órgano o sitio (es decir, hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional).
M1b	Metástasis en > 1 órgano o sitio, o el peritoneo
ETAPAS CLINICAS	
EC 0	Tis, N0, M0
ECI	T1-2, N0, M0
ECIIA	T3, N0, M0
EC IIB	T4a, N0, M0
EC IIC	T4b, N0, M0
IIIA	T1-2, N1, M0 T1, N2a, M0
IIIB	T3-4a, N1, M0 T2-3, N2a, M0 T1-2, N2, M0
IIIC	T4a, N2a, M0 T3-T4a, N2b, M0
IVA	M1a
IVB	M1b

ANEXO II. Escalas de medición de respuesta patológica

	Ryan modificada (22)	Mandard (23)	Rubbia-Brand (24)	Klinger (25)	Dworak (26)	Blazer (27)	Chan(28)		Semicuantitativo (29)
Ausencia de células tumorales reemplazadas por fibrosis	TRG0	TRG1	TRG1	MjHR	TRG 4	Respuesta completa	Ausencia de células tumorales	PRG3 Ausencia de células viables	TRG1 <5% de células viables
Escasas células tumorales diseminadas en abundante fibrosis	TRG1	TRG2	TRG2		TRG3 Fibrosis en >50% del tumor	Respuesta mayor	Células tumorales 1-49%	PGR 2 <10% de células viables	
Células tumorales visibles aún con predominio de fibrosis	TRG2	TRG3	TRG3	PHR	TRG2 Tumor con fibrosis 26-50%			Células tumorales ≥50%	PGR1 >10% de células viables
Células tumorales abundantes predominando sobre la fibrosis	TRG3	TRG4	TRG4	NHR	TRG1 Tumor con fibrosis ≤25%	TRG3 ≥50% de células viables			
Células tumorales abundantes sin fibrosis		TRG5	TRG5		TRG0 Sin regresión				

TRG: grado de regresión tumoral

MjHR: respuesta tumoral histológica mayor (major histological tumor response)

PHR: respuesta tumoral histológica parcial

NHR: sin respuesta tumoral histológica

PRG: grado de respuesta patológica

BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Globocan. Colorectal Cancer. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Disponible en <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx>
- ² Decanini C., González-Acosta J., Obregón Mendez J., et al. Cáncer de Recto. Diagnóstico, estadificación y tratamiento. *Cir Cir.* 2011;79:481-487.
- ³ Ávila, E., Tratamiento Quirúrgico en Colon. *GAMO.* Vol 7, suplemento 4. 2008, pp 31 – 33.
- ⁴ Lee, Nancy Y. Target volumen delineation and field set up. Springer. 2013 *Rectal cancer*, pp.162.
- ⁵ Beyzadeoglu, M. *Basic Radiation Oncology.* Springer. 2010. Fractionation, pp. 192.
- ⁶ Glimelius B., Tiret, E., Cervantes, A., et al. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 (6): vi81-vi88.
- ⁷ National Institutes of Health: NIH Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA.* 1990; 264:1444-1450.
- ⁸ Das P., Lin EH., Bhatia S. Preoperative chemoradiotherapy with capecitabine versus protracted infusion 5-Fluorouracil for rectal cancer: a matched-pair Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 66(5): 1378–1383.
- ⁹ Yu CS., Kim TW., Kim JH., et al. Optimal time interval between capecitabine intake and radiotherapy in preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67 (4) 1020–1026.
- ¹⁰ Schüller J., Cassidy J., Dumont E., et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45(4):291-297.
- ¹¹ Meta-analysis Group in Cancer: Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):301-308.
- ¹² Glimelius B. Neoadjuvant radiotherapy in rectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(46):8489–8501.
- ¹³ Sauer, R., Becker H., Hohenberger W. Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1731-1740.
- ¹⁴ Bosset JF., Calais G., Mineur L., et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results EORTC 22921. *J Clin Oncol;* 23(24): 5620-27

-
- ¹⁵ Bosset JF., Collette L., Calais G., et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355:1114-23
- ¹⁶ Glimelius B. Optimal time intervals between preoperative radiotherapy or chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer. *Front Oncol.* 2014; 4: 1-10
- ¹⁷ Yeo SG., Oh JH., Kim DY., et al. Preoperative short-course concurrent chemoradiation therapy followed by delayed surgery for locally advanced rectal cancer: A Phase 2 Multicenter Study (KROG 10-01). *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2013;86(1):34-39.
- ¹⁸ Smith FM., Waldron D., Winter DC. Rectum-conserving surgery in the era of chemoradiotherapy. *Br J Surg.* 2010;97(12):1752-64.
- ¹⁹ Chan AK., Wong A., Jenken D., et al. Post-treatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(3):665-677.
- ²⁰ Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A, et al. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis Colon Rectum.* 2002;45:895-903.
- ²¹ Wiig JN, Larsen SG, Dueland S, et al. Clinical outcome in patients with complete pathologic response (pT0) to preoperative irradiation / chemo-irradiation operated for locally advanced or locally recurrent rectal cancer. *J Surg Oncol.* 2005;92:70-5.
- ²² Ryan R., Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer.. *Histopathology.* 2005;47(2):141-6.
- ²³ Mandard, A. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. *Cancer.* 1994;73: 2680-6.
- ²⁴ Rubbia-Brandt L., Giostra E., Brezault C., et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol.* 2007; 18: 299-304
- ²⁵ Klinger M., Tamandl D., Eipeldauer S., et al. Bevacizumab improves pathological response of colorectal cancer liver metastases treated with XELOX/FOLFOX. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(8)2059-65.
- ²⁶ Dworak, O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis.* 1997;12(1): 19–23.

-
- ²⁷Blazer DG., Kishi Y., Maru DM., et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2008;20(33):5344-51.
- ²⁸ Chan, G., Hassanain M., Chaudhury P., et al. Pathological response grade of colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy. *HPB*. 2010;12(4):277–84
- ²⁹ Suarez, J., Amat I, Vera R, et al. Pathologic response of primary rectal Cancer to oxaliplatin based chemotherapy. *Clin Colon Rectal Surg*. 2011; 24(2):119-24
- ³⁰ NCCN guidelines. Rectal cancer. Versión 1.2015
- ³¹ Janjan NA., Khoo V.S., Abbruzzese J., et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999; 44 (5):1027-38.
- ³² Marijnen CA., Nagtegaal ID., Klein Kranenbarg E., et al. No downstaging after short term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol*. 2001;19(7):1976-84.
- ³³ Radu C., Berglund A., Pählman L., et al. Short-course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer—a retrospective study. *Radiother Oncol*. 2008;87(3)343–349.
- ³⁴ Latkauskas T., Pauzas H., Gineikiene I. et al. Initial results of a randomized controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long-term chemoradiotherapy, both with delayed surgery. *Colorrectal Dis*. 2011;14(3)294–301.
- ³⁵ Velasco, N. Radioterapia Hipofraccionada Concomitante con Capecitabina como Tratamiento Neo Adyuvante en Cáncer de Recto. Estudio fase II: Evaluación de Morbilidad Aguda. Facultad de Medicina, UNAM. 2010.
- ³⁶ García-Aguilar J, Hernandez de Anda E, Sirivongs P., et al. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon rectum*. 2003; 46(3):298-304
- ³⁷ Maas M., Nelemans PJ., Valentini V., et al. Long term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2010; 1(9): 835-44
- ³⁸ Agarwal A., Chang G., Hu C., et al. Quantified pathologic response assessed as residual tumor burden is a predictor of recurrence-free survival in patients with rectal cancer who undergo resection after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Cancer*. 2013; 119(24): 423-41
- ³⁹ Armstrong D., Raissouni S., Price J., et al. Predictors of pathologic complete response after neoadjuvant treatment for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2014 32. Suppl 3; abstr 397.

-
- ⁴⁰ Dhada A., Zaitoun A., Bessel E. Regression of rectal cancer with radiotherapy with or without concurrent capecitabine. Optimising the timing of surgical resection. *Clinical Oncology*. 2009;21:23-31.
- ⁴¹ Petrelli F., Sgroi G., Sarti E., et al. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer. A meta-analysis of published studies. *Ann Surg*. 2013.
- ⁴² Bhatti A., Akbar A., Kazmi A., et al. Impact of acellular mucin pools on survival in patients with complete pathological response to neoadjuvant treatment in rectal cancer. *Int J Surg*. 2014; 12:1123-26.
- ⁴³ Randomized trial of short course radiotherapy versus long course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Transtasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. Ngan S., Burmeister B., Fisher R., et al. 2012; 30:1-8.
- ⁴⁴ Sandoval, A. Control local y preservacion de esfinter anal en pacientes con cancer de recto a 5 cm del margen anal que recibieron tratamiento con Radioterapia neoadyuvante. Facultad de Medicina, UNAM.
- ⁴⁵ De Campos-Lobato L., Stocchi L., Moreira A., et al. Pathologic complete response after neoadjuvant treatment for rectal cancer decreases distant recurrence and could eradicate local recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:1590-98
- ⁴⁶ Weiser M., Beets-Tan R., Beets G. Management of complete response after chemoradiation in rectal cancer. *Surg Ocol Clin N Am*. 2014. 23:113-125