



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE” ISSSTE

RECURRENCIA EN CANCER DE RECTO

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO ESPECIALISTA EN
CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

CLEMENTE SERGIO NOVALES ROSALES

ASESOR DE TESIS:

SEIR ALFONSO CORTES CARDENAS



Número de registro: 432.2015

México, D.F. 2016



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.

DRA. AURA ERAZO VALLE SOLIS
Subdirectora de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE

DR. JORGE RAMÍREZ HEREDIA
Profesor Titular del Curso Universitario de Cirugía Oncológica
Jefe de Servicio de Cirugía Oncológica Adultos en el Centro Médico Nacional
“20 de Noviembre”, ISSSTE

DE. SEIR ALFONSO CORTES CARDENAS
Director de Tesis
Jefe de Sección de Tumores Mixtos Cirugía Oncológica Adultos
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE

DR. CLEMENTE SERGIO NOVALES ROSALES
Presentador de tesis
Médico Residente Cirugía Oncológica Adultos
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE

SECCIÓN

PÁGINA

1. RESUMEN

2. ANTECEDENTES (MARCO TEÓRICO)

2.1 DEFINICIÓN

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

2.3 DIAGNÓSTICO

2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

2.5 INDICACIONES DE DIÁLISIS PERITONEAL

2.6 ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

2.7 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

2.8 TRATAMIENTO

2.8.1 MANEJO MEDICO

2.8.2 MANEJO QUIRÚRGICO

2.9 COMPLICACIONES

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

4. JUSTIFICACIONES

5. HIPÓTESIS

6. OBJETIVOS

7. METODOLOGÍA

8. IMPLICACIONES ÉTICAS

9. RESULTADOS

10. CONCLUSIONES

11. DISCUSIÓN

12. BIBLIOGRAFIA

1. RESUMEN

El cáncer de recto se encuentra como una de las principales neoplasias malignas en el mundo, que en México cada vez es más frecuente. En Estados Unidos la 4ta neoplasia más común seguida del cáncer de próstata, mama y pulmón; así como la segunda causa de mortalidad después del cáncer de pulmón. Se tiene un estimado que en el 2014 una incidencia de 43.7 casos por 100,000 habitantes que corresponde 136,830 casos nuevos, siendo el 8.2% de todas las neoplasias; con una mortalidad de 15.9 por 100,000 habitantes, correspondiendo a 50,310 casos aproximadamente. La distribución por sexo es muy similar, teniendo una relación 1.5-2:1 hombre-mujer respectivamente con una media de edad 68 años para los casos nuevos con un rango de edad de los 55 a 84 años, que representa el 67.3% de los casos. La mortalidad tiene una media de edad es de 74 años siendo mayor después de los 65 años correspondiendo al 69.9% de los casos. Debido a la localización y sintomatología de esta neoplasia el diagnóstico se realiza en estadios localizados y localmente avanzados, la sobrevida en estadios tempranos es del 89.8% a 5 años, en localmente avanzados es del 70.5% y con enfermedad a distancia es del 12.9%.

2. ANTECEDENTES (MARCO TEÓRICO)

El cáncer de recto se encuentra como una de las principales neoplasias malignas en el mundo, que en México cada vez es más frecuente. En Estados Unidos la 4ta neoplasia más común seguida del cáncer de próstata, mama y pulmón; así como la segunda causa de mortalidad después del cáncer de pulmón. Se tiene un estimado que en el 2014 se tiene una incidencia de 43.7 casos por 100,000 habitantes que corresponde 136,830 casos nuevos, siendo el 8.2% de todas las neoplasias; con una mortalidad de 15.9 por 100,000 habitantes, correspondiendo a 50,310 casos aproximadamente. La distribución por sexo es muy similar, teniendo una relación 1.5-2:1 hombre-mujer respectivamente con una media de edad 68 años para los casos nuevos con un rango de edad de los 55 a 84 años, que representa el 67.3% de los casos. La mortalidad tiene una media de edad es de 74 años siendo mayor después de los 65 años correspondiendo al 69.9% de los casos. Debido a la localización y sintomatología de esta neoplasia el diagnóstico se realiza en estadios tempranos y localmente avanzados, cuando el diagnóstico se realiza en estadio temprano la sobrevida es del 89.8% a 5 años, en localmente avanzados es del 70.5% y con enfermedad a distancia es del 12.9%. El diagnóstico por estadios localizados es del 40%, con afección regional del 36%, a distancia del 20% y desconocido en el 5%¹.

En México el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas es la recolección de datos a nivel nacional en los periodos de 1993-2002 ubicando a esta neoplasia como la 5ta causa de morbilidad correspondiendo al 4% de todas las neoplasias con una relación de hombre-mujer de 1.5:1. La incidencia es mayor después de los 40 años de edad, representando el 49% después de los 60 años².

La estadificación de la neoplasia de colon es quirúrgica y define los grupos pronósticos (AJCC, 2010). La supervivencia (por enfermedad específica), estimada en 5 años, de acuerdo con el banco de datos del Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), está colocada entre paréntesis. 0: TisN0M0; I: T1-2N0M0 (> 95%); IIA: T3N0M0 (85.5%); IIB: T4aN0M0 (79.6%); IIC: T4bN0M0 (58.4%); IIIA: T1-2 N1/N1cM0 (87.6%) o T1N2aM0 (68.5%); IIIB: T3-T4aN1/N1cM0 ó T2-3N2aM0 ó T1-2N2bM0 (60 al 68.7%); IIIC: T4aN2aM0 ó T3-4aN2bM0 ó T4bN1-2M0 (19.7 al 34.9%); IV A: qqTqqNM1a; IVB: qqTqqNM1b (< 20%)³.

En estadios localmente avanzados (72.5% de los casos) el tratamiento inicial es la quimioterapia y radioterapia concomitante y posteriormente la cirugía. Pero es en este grupo de pacientes en los que se observa que aproximadamente el 20 a 35% de los sometidos a tratamiento quirúrgico con intención curativa presentan recurrencias, la mayoría de estas recurrencias ocurren durante los primeros tres años después de la cirugía. Las recurrencias ocurren principalmente en el hígado (20%), y pulmones (5 – 10%), mientras que aproximadamente 5 – 15% de los pacientes desarrollaran recurrencia loco-regional. Esta recurrencia se asocia con significativa morbilidad, y marcado deterioro de la calidad de vida.

La implementación de la escisión total del mesorrecto disminuyó el número de recurrencia local y aumento la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de cáncer de recto, sin embargo, como se hizo mención anteriormente un tercio de los pacientes presentan recaída local y a distancia. Múltiples estudios han puesto de manifiesto varios factores de mal pronóstico como lo son márgenes circunferenciales positivos, afección ganglionar y estadios T avanzados (T3 y T4). A pesar de esto, cerca del 42% de los pacientes con recurrencia local y a distancia no se encuentran factores de riesgo bien identificados. Más del 90% de las neoplasias corresponde a adenocarcinomas y estas a su vez, se dividen en grados histológicos que van de bien diferenciados, moderadamente diferenciados, poco diferenciados e indiferenciados^{4,5}.

El tratamiento del cáncer de recto por estadio clínicos de forma inicial varia, siendo netamente quirúrgico en etapas tempranas, requerir tratamiento neoadyuvante en estadios localmente avanzados y de quimioterapia paliativa en estadios metastásicos, el tratamiento adyuvante dependerá de los hallazgos quirúrgicos así como del reporte histopatológico definitivo.

La estadificación define los grupos de riesgo para recidiva local, conforme el grado de penetración del tumor y la existencia de ganglios linfáticos regionales. Por lo que los estudios de imagen como el ultrasonido endorrectal y la resonancia magnética nuclear con técnica de doble contraste son eficaces en la estadificación con una precisión alrededor del 80% para determinar el estadio T y el 60% para el estadio N⁶.

La introducción de la resección total del mesorrecto claramente influyó los resultados observados en el cáncer del recto, convirtiendo al cirujano en un factor pronóstico de

relevancia alta. Un análisis de 3,791 pacientes sometidos a estudios clínicos multicéntricos estadounidenses los clasificó en cuatro grupos de riesgo, de acuerdo con el porcentaje de supervivencia en 5 años: bajo (T1-T2N0), 90%; intermedio (T1-T2N1 y T3N0), 65 al 73%; moderadamente alto (T1-2N2, T3N1 y T4N0), 48 al 58%; y alto (T3N2, T4N+), 30 al 36%⁷. Recientemente, el Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER Database), en una revisión de 35,829 pacientes con cáncer del recto, validó un análisis anterior, aunque con tasas del 7-10% menores de supervivencia para la mayoría de las categorías TN, y resaltó la importancia de la relación entre el número de ganglios linfáticos positivos y el pronóstico⁸.

En los tumores de riesgo bajo (T1-2N0) o estadios clínicos 0 y I. Lesión bien o moderadamente diferenciada, sin invasión vascular, ganglionar o perineural, sin componente mucinoso y ausencia de budding. La presencia de budding, definido como un pequeño conglomerado de células indiferenciadas en la frontera invasiva del tumor, confiere pronóstico peor⁹.

El tratamiento recomendado en tumores de recto bajo es la resección local transanal. El uso de tratamiento adyuvante en estos casos debe ser individualizado. Algunos grupos recomiendan la aplicación adyuvante de radioterapia, combinada o no con quimioterapia. En recto medio y alto el estándar de tratamiento es la resección anterior baja con resección total del mesorecto, buscando una margen proximal de 5 cm y distal de 2 cm. En este caso, no existe necesidad de tratamiento adyuvante. En los pacientes con adenocarcinomas bien o moderadamente diferenciados, sin invasión vascular, ganglionar o perineural, ni componente mucinoso, se puede realizar la resección local transanal con seguridad, desde que se alcance la margen negativa después de la resección local. El seguimiento es importante, ya que la incidencia de recidiva local, en este subgrupo, es de cerca del 15%. Un estudio retrospectivo grande que utilizó el National Cancer Database, evaluó 2,124 pacientes con tumores pT1-pT2, tratados exclusivamente con cirugía convencional o resección local. Después de un seguimiento mediano de 8 años, la recurrencia local fue del 14.5% para resección local y del 8.5% para resección convencional, pero la morbilidad quirúrgica fue menor para la resección local (5.6 versus 14.6%, $p < 0.001$). El tratamiento neoadyuvante no está indicada en lesiones T1 ya que solo se da toxicidad, en los tumores T2 en recto bajo se ha visto beneficio en la resecabilidad y preservación del esfínter teniendo respuestas completas en un 15% y preservación esfinteriana del 78%¹⁰⁻¹².

Estadios clínicos 0 y I. Lesión poco diferenciada o indiferenciada, o con invasión vascular, linfática o perineural, o con componente mucinoso o presencia de budding, cuando tienen una localización en recto bajo se debe considerar la resección local transanal seguida de tratamiento adyuvante como en los Estadios II y III (T3N0 ó T1-4N1-2). Hay que evitar al máximo la amputación del recto. Cuando las lesiones se encuentran en recto medio y alto está indicado la resección anterior baja con resección total del mesorecto, buscando una margen proximal de 5 cm y distal de 2 cm. En este caso, no existe necesidad de tratamiento

adyuvante ya que solo se confiere toxicidad sin un impacto en la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

En paciente que se encuentren en estadios II y III (T3N0 ó T1-4N1-2). Se debe dar tratamiento neoadyuvante seguido, después de 6 a 8 semanas, de resección anterior baja con resección total del mesorecto. El margen de la resección distal ideal deberá ser de por lo menos 2 cm, siendo 1 cm lo mínimo aceptable. Se debe objetivar la preservación del esfínter anal, siempre que sea posible. El tratamiento neoadyuvante consiste en RT (4500 cGy + boost de 540 cGy) combinada a la QT. Recomendamos la capecitabina, 1650 mg/m²/día VO, en dos tomadas, 5 días por semana, en todos los días de RT, o UFT, 300 mg/m²/día VO, y leucovorina, 90 mg/día VO, ambos en tres tomadas, en todos los días de RT, o 5-FU, 225 mg/m²/día, IV, en infusión continua, concomitantemente a todas las dosis de RT. Una opción es DL-leucovorina, 20 mg/m² (o L-leucovorina, 10 mg/m²) IV, seguido de 5-FU, 350 mg/m²/día IV en bolus, por 5 días, en las semanas 1 y 5 de RT. Considerar el curso corto de RT de alta fracción para los pacientes en los cuales el tratamiento combinado no es factible o de logística difícil. El tratamiento de quimioterapia adyuvante (se recomienda 4 meses para aquellos que reciban el tratamiento preoperatorio combinado y 6 meses para los que reciban el tratamiento preoperatorio con RT de alta fracción sin la QT) debe ser considerado después de la cirugía definitiva. Como existe fuerte correlación entre el estadio patológico TNM después del tratamiento neoadyuvante y el pronóstico, en relación a la QT adyuvante se ha basado en el riesgo de recurrencia. En los pacientes con ganglio linfático positivo en el espécimen quirúrgico (ypN+), recomendamos el uso de QT adyuvante con mFOLFOX6 o XELOX. En aquellos con ypRC y estadio clínico II pre RT + QT neoadyuvante, se recomienda solamente el seguimiento. En aquellos con ypT1N0 ó ypT2N0 e ypCR pero con estadio clínico III pre RT + QT neoadyuvante, se recomienda QT adyuvante. En los pacientes con ypT3N0, la conducta debe ser individualizada ¹³⁻¹⁶.

En cuanto a la etiología o patogenia del cáncer de recto se piensa que se producen como resultado de múltiples pasos secuenciales con la acumulación de alteraciones genéticas como por ejemplo, mutaciones, amplificación de los genes y cambios epigenéticos. La mutación del gen K-ras supone una importante alteración genética relacionadas con la patogenia del cáncer colorrectal. K-ras se encuadra dentro de la familia de genes Ras. Estos genes codifican una proteína G la cual está relacionada con el acoplamiento de señales de transducción de receptores de superficie. En este sentido es importante mencionar el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) pues está incluido en procesos como angiogénesis, proliferación, migración y adhesión celular. Por este motivo, el tratamiento del cáncer de recto se ha centralizado en gran medida en la vía de señalización del factor de crecimiento epidérmico, de tal modo, que se utilizan anticuerpos monoclonales anti-EGFR como son Cetuximab y Panitumimab. Sin embargo, mutaciones en dicha vía de señalización suponen un problema con respecto a la eficacia de terapias destinadas a bloquear esta vía ya que se produce la activación de reguladores de la misma (K-ras). De este hecho, deriva la afirmación

de que mutaciones del gen K-ras suponen un factor predictivo negativo de respuesta a la terapia con anti-EGFR en el cáncer colorrectal ¹⁷.

El diagnóstico de recurrencia se realiza durante el seguimiento posterior al tratamiento quirúrgico con fines curativos, esto se realiza detectando alteraciones durante el seguimiento de los pacientes como la sospecha en el examen físico así como en estudios de rutina como lo son tele de tórax, antígeno carcinoembrionario (ACE), pruebas de función hepática, colonoscopia y estudios de imagen¹⁸. El seguimiento estrecho se ha relacionado con una mejor detección de recurrencias tempranas en pacientes con enfermedad localmente avanzada en comparación de aquellos pacientes que se realiza un seguimiento menos estricto ¹⁹. Del 1er al 2º año – examen físico y evaluación de laboratorio, incluyendo ACE cada 3 meses, radiografía o TC de tórax cada 6 meses y TC de abdomen y pelvis cada 6 meses. Colonoscopia entre el 1er y el 2º años. 3er al 5º año – examen físico y evaluación de laboratorio incluyendo ACE cada 6 meses, radiografía o TC de tórax y TC de abdomen y pelvis anual. Colonoscopia cada año. El seguimiento más intensivo está asociado al mejor pronóstico, principalmente en los pacientes en estadio II y con tumor rectal. Aproximadamente el 85% de las recurrencias ocurren en los primeros 3 años después del diagnóstico²⁰⁻²¹. El examen físico y la medición del ACE son los básicos dentro del seguimiento del paciente el resto de los estudios se puede realizar según estadio de la enfermedad y riesgo de presentar recurrencia de la enfermedad. El antígeno carcinoembrionario es el marcador tumoral más utilizado para identificar recurrencia o enfermedad metastásica, ya que como marcador de seguimiento presenta una sensibilidad del 43% y especificidad del 90%, la elevación del mismo no es exclusiva del cáncer de colorrectal ya que también se eleva en enfermedad benigna como lo es inflamación intestinal y el tabaquismo, como en otras neoplasias como el cáncer de mama, pulmón y páncreas, principalmente. Además de que en el 30% de las histologías poco diferenciadas no se eleva y en el 20% de los pacientes que son tratados quirúrgicamente se encuentra negativo aun en presencia de tumor. El uso de estudios combinados mejora el diagnóstico de recurrencia ya que las alteraciones de laboratorio son las que mayormente se encuentran alteradas (principalmente las concentraciones de ACE en un 85% y posteriormente las pruebas de funcionamiento hepático), la tomografía abdominal y el ultrasonido abdominal por si solas detectan el 31% de las recurrencias y la colonoscopia el 26%. El uso de USG endorrectal puede auxiliar en la detección de hasta un tercio de los casos de recidivas asintomáticas no diagnosticadas por tacto rectal o exámenes proctológicos ²².

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Conocer la tasa de recurrencia en cáncer de recto manejado en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE México D.F.

4. JUSTIFICACIONES

El conocimiento de las principales causas de recurrencia en pacientes con diagnóstico de cáncer de recto tratados en Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” son similares a las reportadas en la literatura universal como grado histológico, estadio inicial de la enfermedad, grado de respuesta al tratamiento neoadyuvante, tipo de cirugía, tiempo transcurrido entre el tratamiento neoadyuvante y la cirugía, reporte histopatológico postquirúrgico y el tratamiento adyuvante, y una vez identificadas sean revisados los procesos y procedimientos para disminuirla y prolongar la sobrevida, así como la calidad de vida de los pacientes.

5. HIPÓTESIS

La tasa de recurrencia de cáncer de recto tratados en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ésta por debajo de los reportes internacionales de la literatura médica.

Los factores de riesgo para recurrencia en el cáncer de recto son similares a los observados en la literatura médica.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVOS GENERALES

Conocer la incidencia de la recurrencia local y regional del cáncer de recto en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” en el periodo comprendido del 1 de enero del 2003 al 31 de diciembre del 2013.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir los principales sitios de recurrencia en pacientes con cáncer de recto en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” en el periodo comprendido del 1 de enero del 2003 al 31 de diciembre del 2013.

Comparar estos resultados con la literatura médica oncológica.

Analizar los principales factores de recurrencia del cáncer de recto en nuestro medio.

7. METODOLOGÍA

Es un estudio retrospectivo ya que se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de recto tratados quirúrgicamente en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” en el periodo comprendido del 1 de enero del 2003 al 31 de diciembre del 2013.

Es un análisis descriptivo, observacional y transversal.

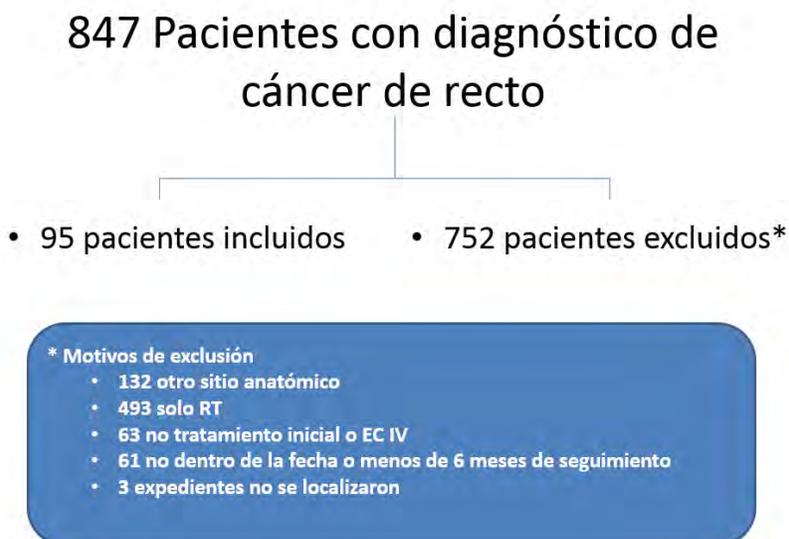
Se revisará la base de datos del servicio de oncología quirúrgica en busca de los pacientes con diagnóstico de cáncer de recto tratados en este Centro Médico Nacional, seleccionando según los criterios de inclusión, exclusión y eliminación los pacientes para este estudio la información será anotada en la hoja de recolección de datos y posteriormente se pasara a una hoja de cálculo en programa Excel y se analizaran los datos estadísticos en el programa SPSS 22 IBM para graficar los resultados obtenidos.

8. IMPLICACIONES ÉTICAS

Debido a que es un estudio retrospectivo no es necesaria la presentación ante el comité de ética del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

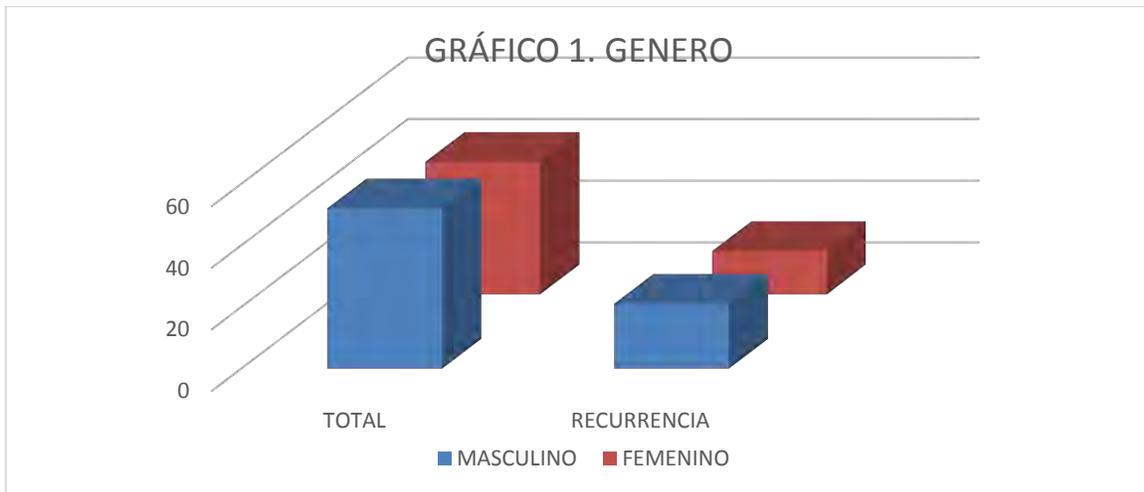
9. RESULTADOS

En este estudio se revisó la base de datos del servicio de oncología quirúrgica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del 1 de enero del 2003 al 31 de diciembre del 2013 encontrando 847 pacientes con diagnóstico de cáncer de recto de los cuales se incluyeron en el estudio 95 pacientes y se excluyeron 752 expedientes y no se eliminó ningún paciente del estudio, de los 752 pacientes excluidos 132 expedientes el diagnóstico final no fue cáncer de recto sino de otro sitio anatómico del colon; 493 pacientes recibieron tratamiento de radioterapia en este Centro Médico Nacional y quimioterapia en su hospital de origen, posteriormente al concluir la radioterapia se contrarrefieren a su hospital para continuar con tratamiento oncológico; 63 pacientes no recibieron el tratamiento inicial en este hospital o eran metastásicos al momento del diagnóstico; 61 pacientes no se encontraban dentro de la fecha establecida para su estudio o no cumplían con un mínimo de 6 meses de seguimiento en este hospital; 3 expedientes no se pudieron localizar. Cabe mencionar que de los pacientes que solo se dio tratamiento de radioterapia y se contrarrefieren a hospital de origen es debido a que este Centro Médico Nacional es un hospital de referencia para el tratamiento con radioterapia y que el tratamiento oncológico se da en hospitales regionales o generales.



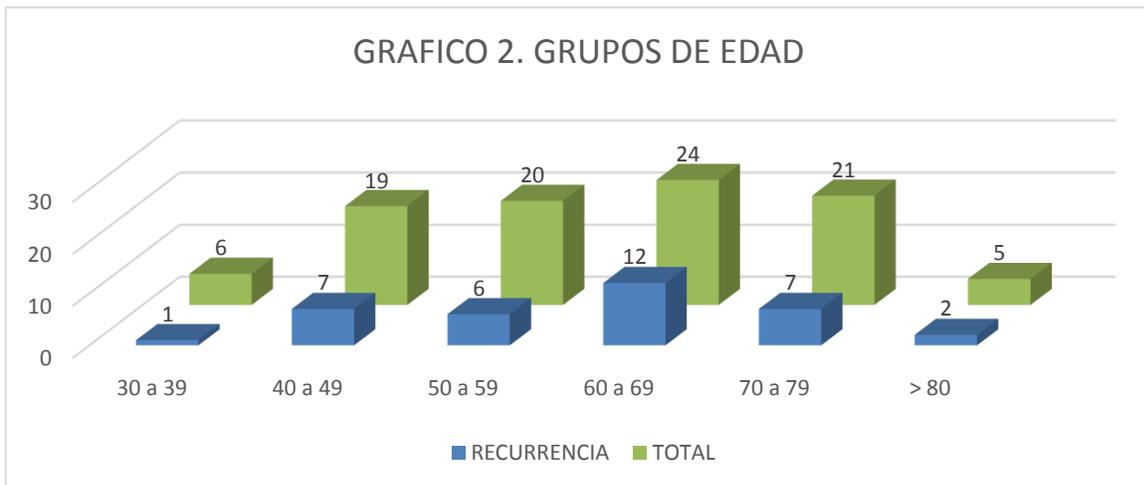
FUENTE: Expedientes archivo clínico Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, México D.F.

De los pacientes incluidos en el estudio 43 (45%) fueron del sexo femenino y 52 (55%) al sexo masculino presentando recurrencia en 14 (40%) mujeres y 21 (60%) hombres.



FUENTE: Expedientes archivo clínico Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, México D.F.

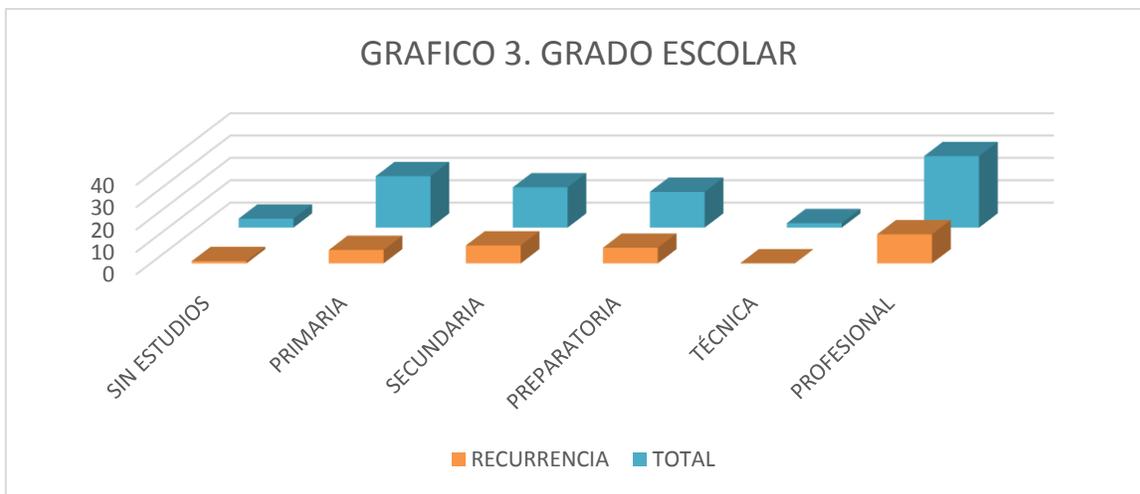
Se analizaron pacientes por edad y de los registrados el menor fue de 32 años (3 pacientes) y mayor de 85 años (1 paciente). Con una media de 59.16 años, moda de 63 años y mediana de 61 años. Por grupos de edad fueron 6 (6.3%) de 30-39, 19 (20%) de 40-49, 20 (21%) de 50-59, 24 (25.3%) de 60-69, 21 (22.2%) de 70-79, 5 (5.2%) de 80 años y más. Las recurrencias se presentaron por grupos de edad en 1 (2.8%) de 30-39, 7 (20%) de 40-49, 6 (17.1%) de 50-59, 12 (34.4%) de 60-69, 7 (20%) de 70-79, 2 (5.7%) de 80 años y más.



FUENTE: Expedientes archivo clínico Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, México D.F.

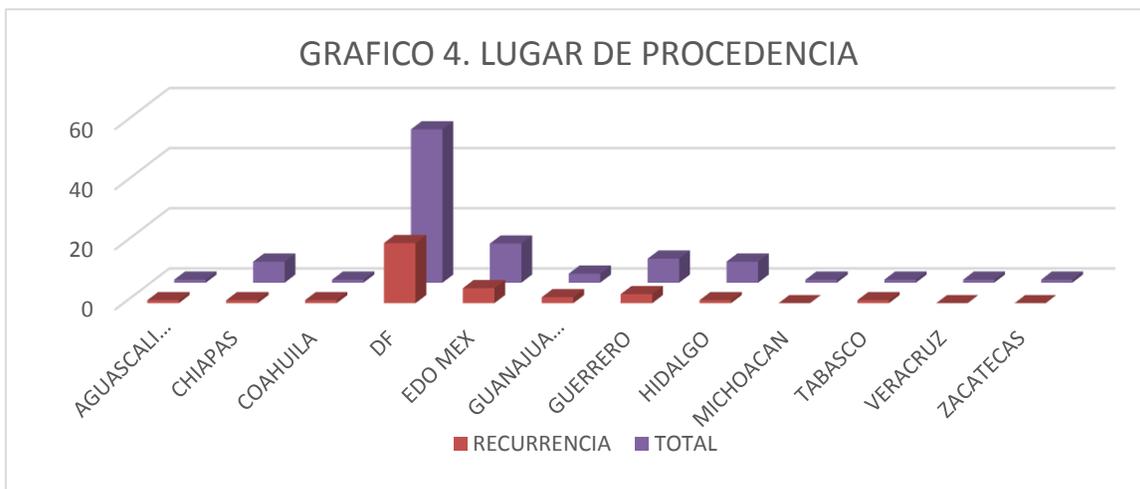
El grado escolar registrado por pacientes fue de sin estudios 4 pacientes (4%), primaria 23 (24%), secundaria 18 (19%), preparatoria 16 (17%) carrera técnica 2 (2%), profesional 32

(34%). Presentando recurrencia en estos grupos de pacientes sin estudios 1 (3%), primaria 6 (17%), secundaria 8 (23%), preparatoria 7 (20%) carrera técnica 0, profesional 13 (37%).



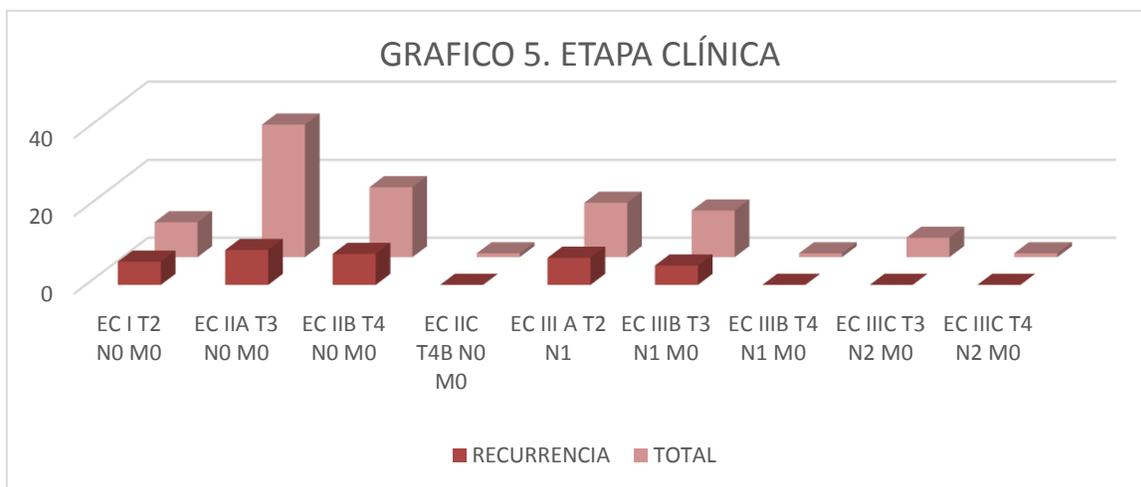
FUENTE: Expedientes archivo clínico Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, México D.F.

El estado de origen de los pacientes fueron Aguascalientes (1), Chiapas (7), Coahuila (1), Distrito Federal (51), Estado de México (13), Guanajuato (3), Guerrero (8), Hidalgo (7), Michoacán (1), Tabasco (1), Veracruz (1) y Zacatecas (1). Los pacientes que presentaron recurrencia por estado fueron Aguascalientes (1), Chiapas (1), Coahuila (1), Distrito Federal (20), Estado de México (5), Guanajuato (2), Guerrero (3), Hidalgo (1), Michoacán (0), Tabasco (1), Veracruz (0) y Zacatecas (0).



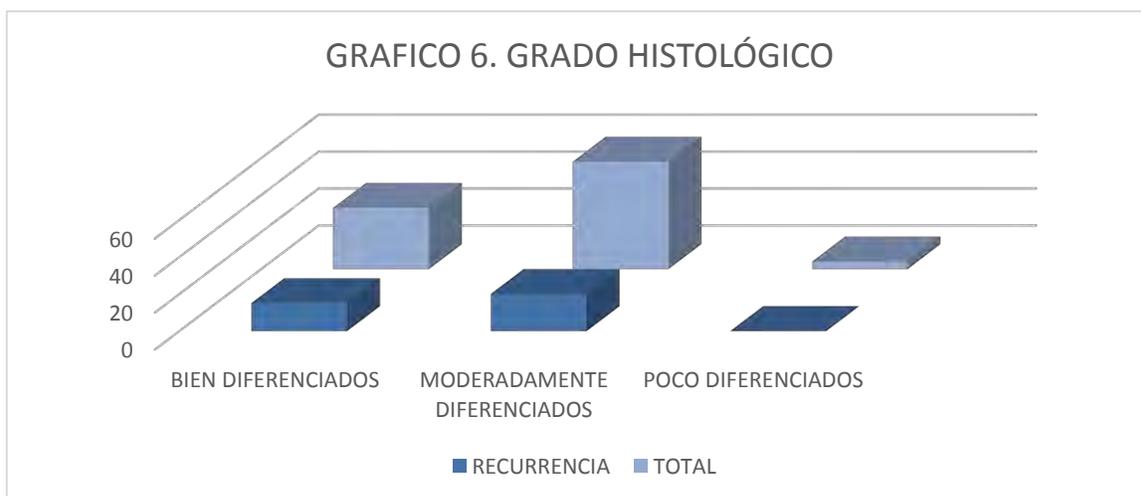
FUENTE: Expedientes archivo clínico Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, México D.F.

Los pacientes incluidos se realizó protocolo de estudio completo y se estadificaron por etapas clínicas según el TNM de la AJCC 7ma edición (2010), los estadios clínicos que se observaron fueron los siguientes: EC I T2 N0 M0 (9), EC II A T3 N0 M0 (34), EC II B T4 N0 M0 (18), EC II C T4B N0 M0 (1), EC III A T2 N1 M0 (14), EC III B T3 N1 M0 (12), EC III B T4 N1 M0 (1), EC III C T3 N2 M0 (5), EC III C T4 N2 M0 (1). La recurrencia por etapa clínica fue de EC I T2 N0 M0 (6), EC II A T3 N0 M0 (9), EC II B T4 N0 M0 (8), EC II C T4B N0 M0 (0), EC III A T2 N1 M0 (7), EC III B T3 N1 M0 (5), EC III B T4 N1 M0 (0), EC III C T3 N2 M0 (0), EC III C T4 N2 M0 (0).



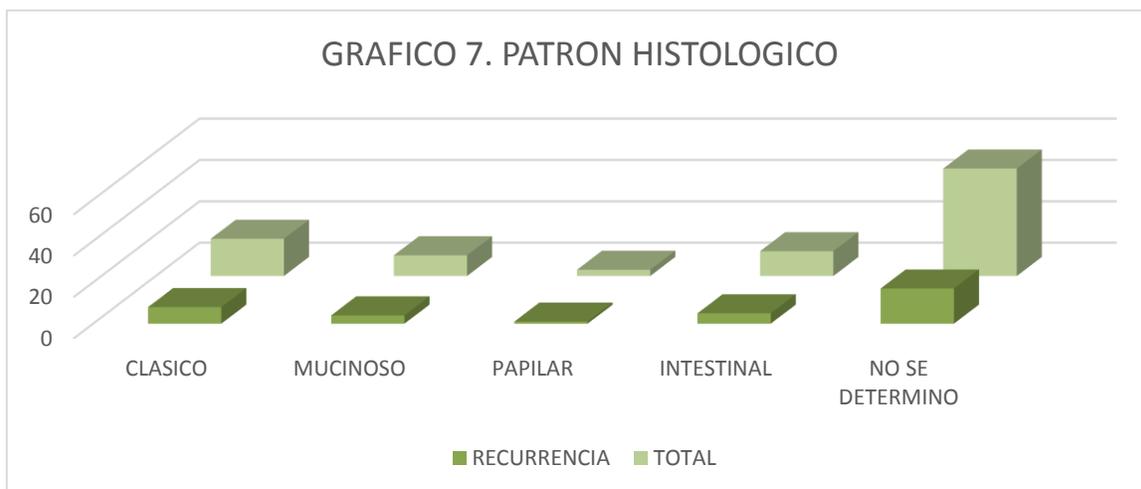
FUENTE: Expedientes archivo clínico Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, México D.F.

El grado histológico reportado por el servicio de patología en los 95 pacientes fue de bien diferenciados en 33 pacientes (35%), moderadamente diferenciado en 58 pacientes (61%) y en 4 pacientes como poco diferenciado (4%). De los cuales recurrieron 15 pacientes (42%) de los bien diferenciados y 20 pacientes (58%) como moderadamente diferenciados, no se tuvo recurrencia en pacientes reportados como poco diferenciados.



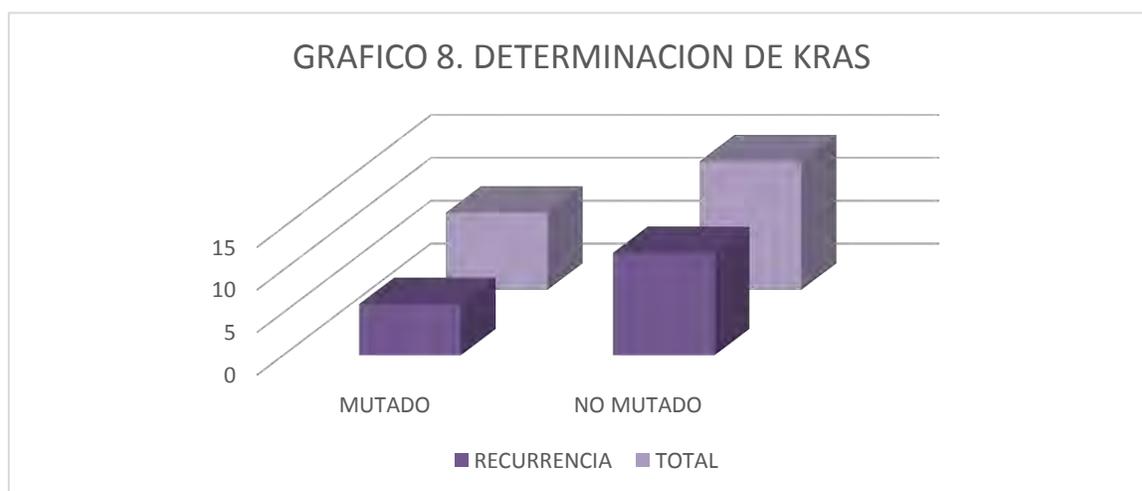
FUENTE: Expedientes archivo clínico Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, México D.F.

El patrón histológico reportado en los 95 pacientes fue el patrón clásico en 18 casos (19%), mucinoso en 10 pacientes (11%), papilar en 3 (3%), intestinal en 12 pacientes (13%) y en 52 no se reportó el patrón histológico (54%). En estos pacientes se reportó recurrencia en 8 con patrón clásico (23%), mucinoso en 4 (11%), 1 en papilar (3%), intestinal en 5 (14%) y en 17 no se tenía el patrón histológico (49%).



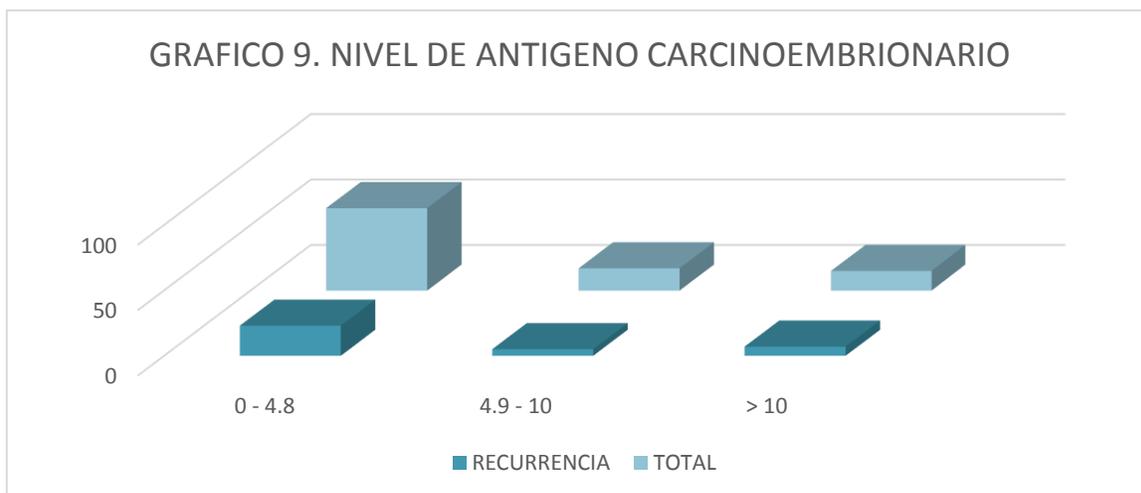
FUENTE: Expedientes archivo clínico Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, México D.F.

La determinación del K-RAS fue en 24 pacientes, en 9 se reportó como mutado, 15 como no mutado y en 71 pacientes no se realizó la determinación. De los pacientes que presentaron mutación del K-RAS presentaron recurrencia 6 (67%), de los pacientes sin mutación del K-RAS y que presentaron recurrencia fueron 12 (80%). Los pacientes con mutación del K-RAS, 6 recibieron tratamiento con terapia blanco (bevacizumab), 10 pacientes con K-RAS no mutado recibieron bevacizumab y posteriormente continuaron con cetuximab y uno con axitinib, de los 15 pacientes con K-RAS no mutado recibieron cetuximab.



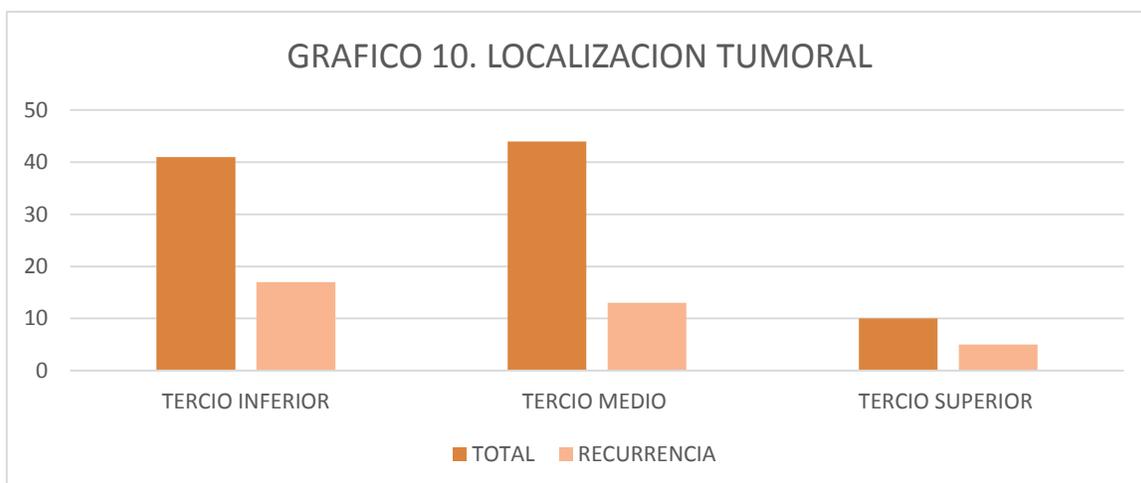
FUENTE: Expedientes archivo clínico Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, México D.F.

Se hizo la medición del antígeno carcinoembrionario en todos los pacientes y se tomó la primera determinación del mismo previo al inicio del tratamiento oncológico, se agruparon en tres niveles; fueron 63 pacientes (66%) con 0 a 4.8ng/mL; 17 pacientes (18%) con niveles entre 4.9 a 10ng/mL y 15 pacientes (16%) con niveles mayores a 10ng/mL. Los pacientes que tuvieron recurrencia fueron 23 pacientes (66%) con 0 a 4.8ng/mL; 5 pacientes (14%) con niveles entre 4.9 a 10ng/mL y 7 pacientes (20%) con niveles mayores a 10ng/mL.



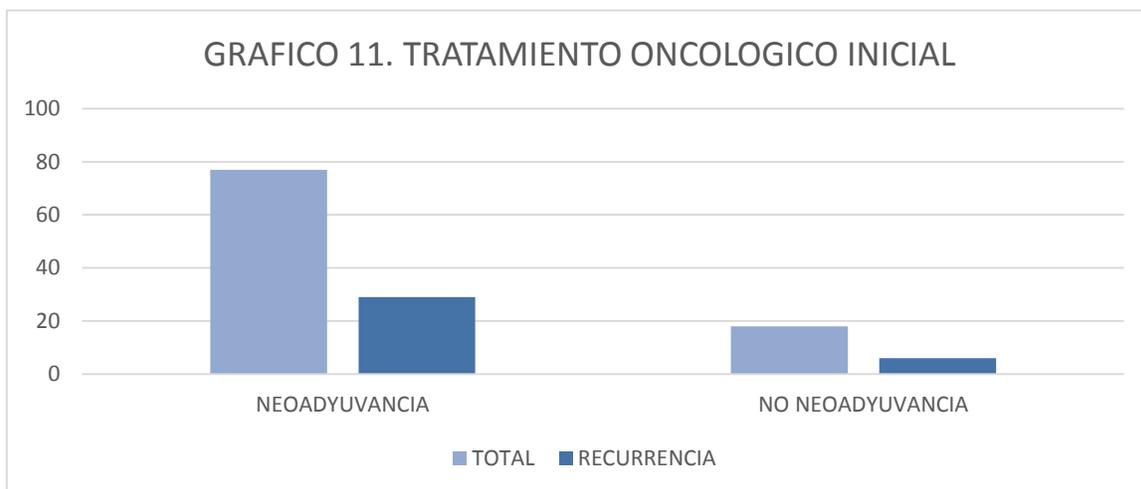
FUENTE: Expedientes archivo clínico Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, México D.F.

La localización tumoral se evaluada clínicamente y se estableció como la distancia a la que se encontraba la tumoración al momento de la exploración clínica, encontrando que en 3 pacientes se encontraba en tercio inferior 41 casos (43%); tercio medio 44 casos (46%) y tercio superior 10 casos (11%). Se presentó recurrencia en 17 casos en el tercio inferior (48%); en el tercio medio 13 casos (37%) y en 5 casos en tercio superior (15%).



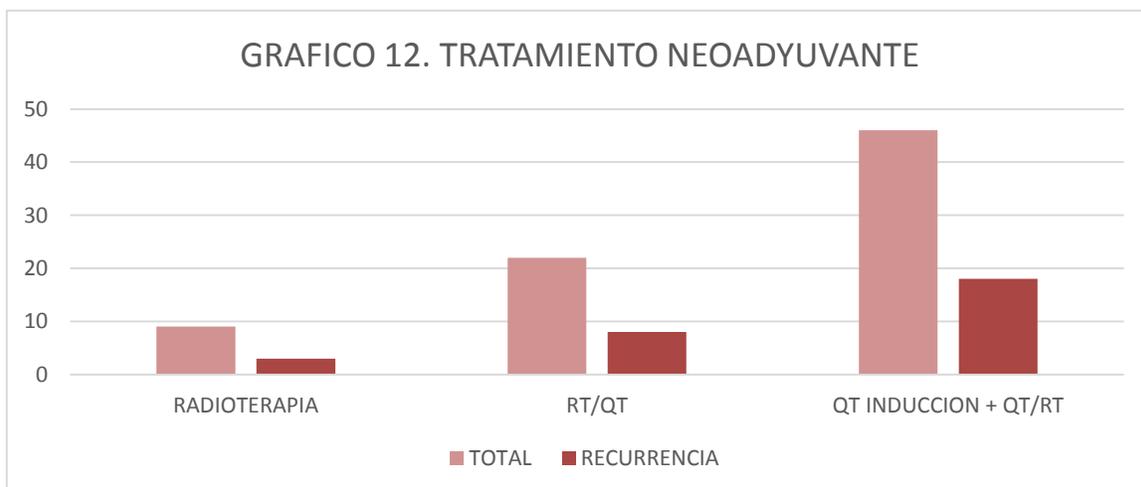
FUENTE: Expedientes archivo clínico Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, México D.F.

De los 95 pacientes en total 77 (81%) recibieron tratamiento neoadyuvante, de los cuales 29 pacientes (37%) presentaron recurrencia local y/o a distancia. De los pacientes que no recibieron neoadyuvancia que fueron 18 (19%), de los cuales seis (33%) presentaron recurrencia.



FUENTE: Expedientes archivo clínico Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, México D.F.

El tipo de neoadyuvancia recibido en estos pacientes (77) radioterapia sola en 9 pacientes (12%), quimioterapia y radioterapia concomitante en 22 pacientes (28%), quimioterapia de inducción, quimioterapia y radioterapia concomitante en 46 pacientes (60%), la recurrencia se presentó en 29 pacientes, en los pacientes que recibieron radioterapia fue de 3 (10%), en los que con radioterapia y quimioterapia concomitante fue de 8 (28%) y en los pacientes que recibieron quimioterapia de inducción y posteriormente radioterapia y quimioterapia concomitante fueron 18 (62%).

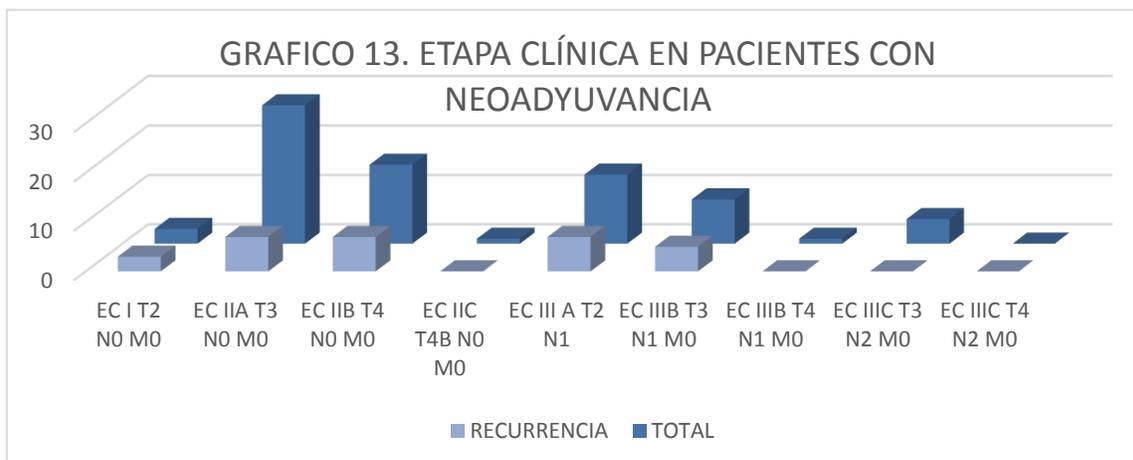


FUENTE: Expedientes archivo clínico Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, México D.F.

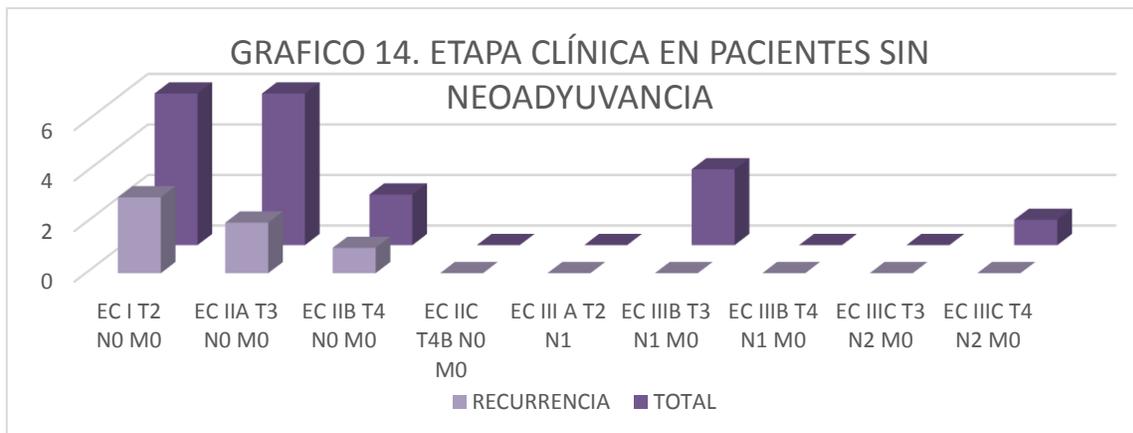
La terapia biológica de manera neoadyuvante se administró en pacientes con mutación de K-RAS con bevacizumab en 17 pacientes y se administró cetuximab de manera neoadyuvante

en 5 pacientes con K-RAS no mutado. Presentando recurrencia en los no mutados 8 pacientes y 3 en los pacientes mutados.

Como se mencionó anteriormente, los pacientes que recibieron neoadyuvancia (77) se agruparon por etapa clínica y fueron: EC I T2 N0 M0 (3), EC II A T3 N0 M0 (28), EC II B T4 N0 M0 (16), EC II C T4B N0 M0 (1), EC III A T2 N1 M0 (14), EC III B T3 N1 M0 (9), EC III B T4 N1 M0 (1), EC III C T3 N2 M0 (5), EC III C T4 N2 M0 (0). Y que no recibieron neoadyuvancia (18): EC I T2 N0 M0 (6), EC II A T3 N0 M0 (6), EC II B T4 N0 M0 (2), EC II C T4B N0 M0 (0), EC III A T2 N1 M0 (0), EC III B T3 N1 M0 (3), EC III B T4 N1 M0 (0), EC III C T3 N2 M0 (0), EC III C T4 N2 M0 (1). Se presentó recurrencia del grupo de neoadyuvancia en las siguientes etapas clínicas: EC I T2 N0 M0 (3), EC II A T3 N0 M0 (7), EC II B T4 N0 M0 (7), EC II C T4B N0 M0 (0), EC III A T2 N1 M0 (7), EC III B T3 N1 M0 (5), EC III B T4 N1 M0 (0), EC III C T3 N2 M0 (0), EC III C T4 N2 M0 (0). En los que no recibieron neoadyuvancia la recurrencia (6) se presentó en las siguientes etapas clínicas: EC I T2 N0 M0 (3), EC II A T3 N0 M0 (2), EC II B T4 N0 M0 (1).

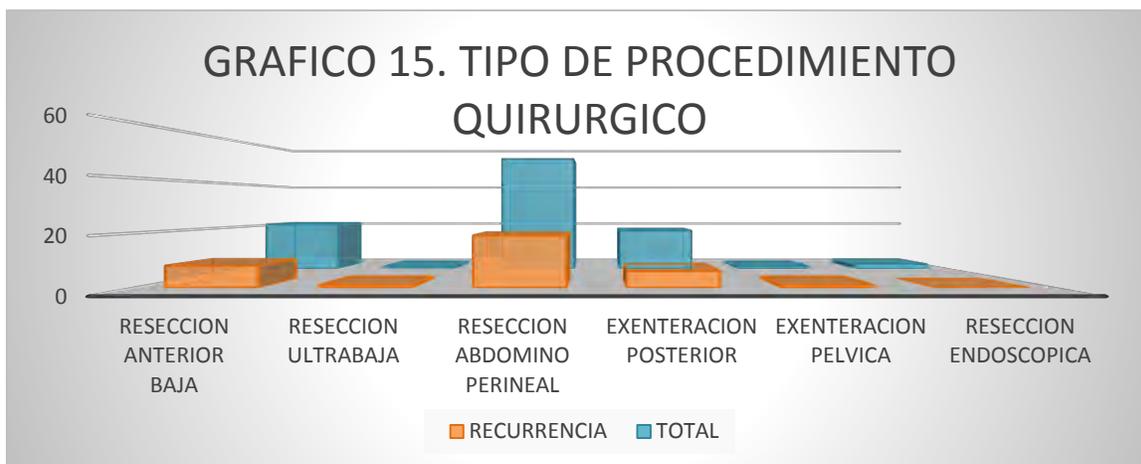


FUENTE: Expedientes archivo clínico Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, México D.F.



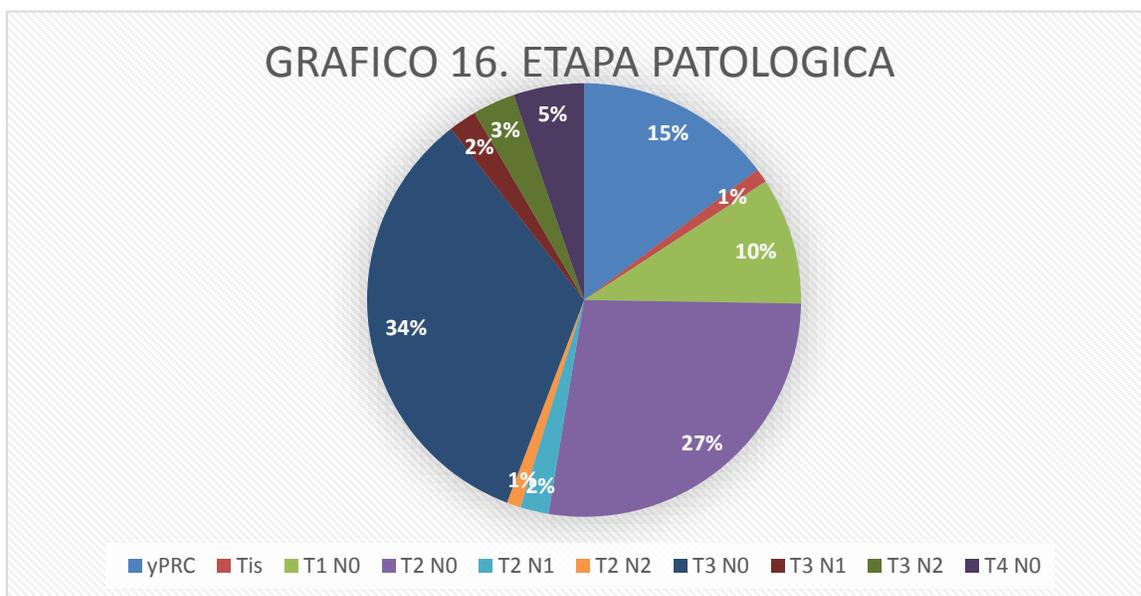
FUENTE: Expedientes archivo clínico Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, México D.F.

Los 95 pacientes fueron sometidos a cirugía, las cuales fueron: Resección anterior baja (21), Resección ultrabaja (1), Resección Abdomino perineal (52), Exenteración posterior (18), Exenteración Pélvica (1), Resección endoscópica (2). Se presentó recurrencia en los pacientes que fueron tratados con resección anterior baja en 8 casos (23%), Resección ultrabaja en 1 (3%), Resección Abdomino perineal en 19 (54%), Exenteración posterior en 6 (17%), Exenteración Pélvica en 1 (3%), Resección endoscópica ninguno.



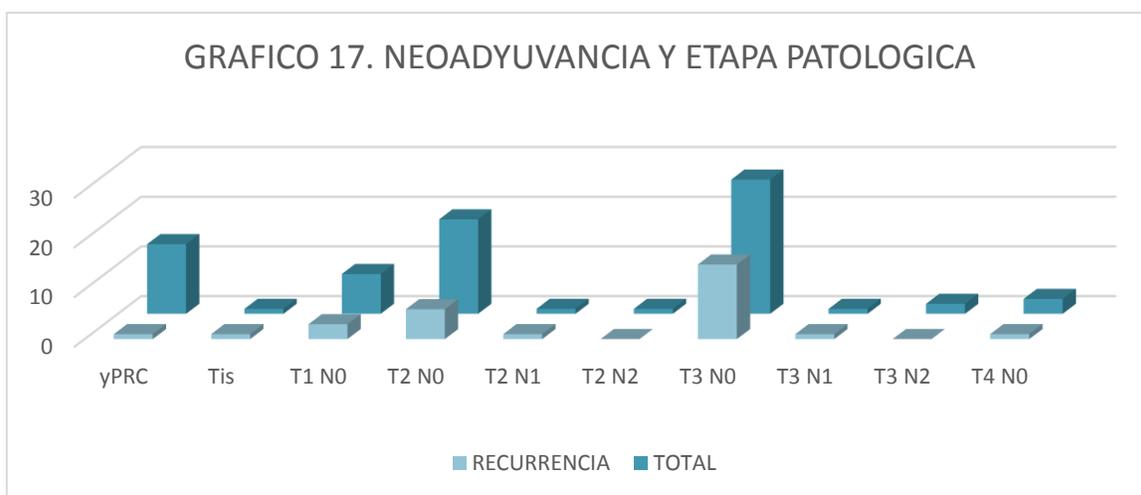
FUENTE: Expedientes archivo clínico Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, México D.F.

Todos los pacientes se sometieron a tratamiento quirúrgico y los procedimientos ya se mencionaron anteriormente, se establecieron los siguientes estadios patológicos: respuesta patológica completa (yPRC) fueron 14 pacientes (15%), EP TIS en 1 (1%), EP T1 NO en 9 (10%), EP T2 N0 en 26 (27%), EP T2 N1 en 2 (2%), EP T2 N2 en 1 (1%), EP T3 N0 en 32 (34%), EP T3 N1 en 2 (2%), EP T3 N2 en 3 (3%), EP T4 N0 en 5 (5%).



FUENTE: Expedientes archivo clínico Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, México D.F.

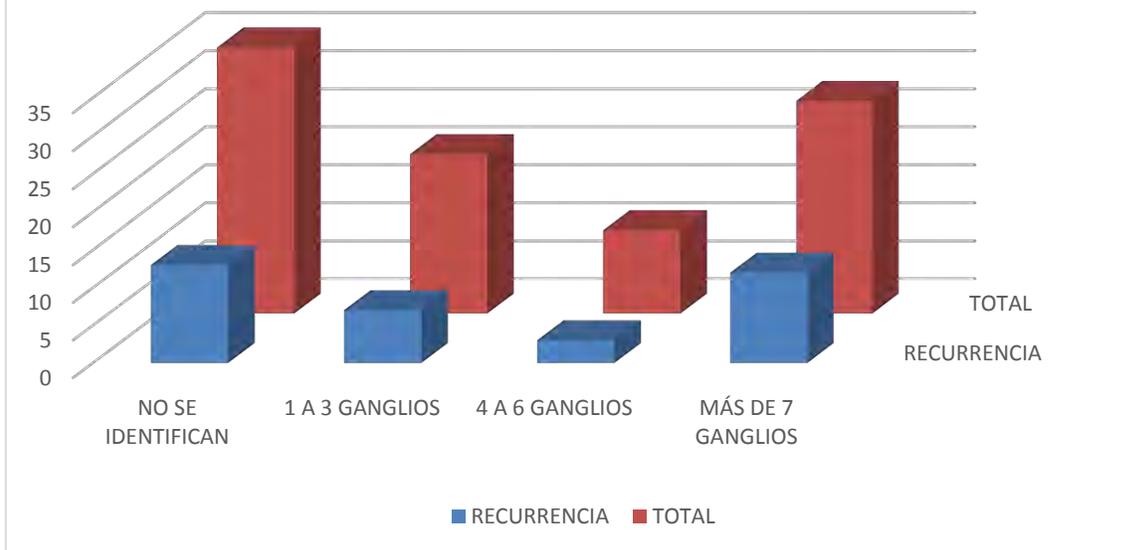
Para los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante (77 pacientes) los estadios patológicos fueron los siguientes: respuesta patológica completa (yPRC) fueron 14 pacientes (18%), EP TIS en 1 (1%), EP T1 NO en 8 (10%), EP T2 N0 en 19 (26%), EP T2 N1 en 1 (1%), EP T2 N2 en 1 (1%), EP T3 N0 en 27 (35%), EP T3 N1 en 1 (1%), EP T3 N2 en 2 (3%), EP T4 N0 en 3 (4%). Los pacientes que presentaron recurrencia y que recibieron neoadyuvancia (29), según la respuesta patológica fueron: en los de respuesta patológica completa (yPRC) fueron 1 pacientes (3%), EP Tis en 1 (3%), EP T1 NO en 3 (10%), EP T2 N0 en 6 (22%), EP T2 N1 en 1 (3%), EP T2 N2 en 0, EP T3 N0 en 15 (53%), EP T3 N1 en 1 (3%), EP T3 N2 en 0, EP T4 N0 en 1 (3%).



FUENTE: Expedientes archivo clínico Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, México D.F.

El reporte de ganglios por el servicio de patología de nuestro hospital fue el siguiente: en 35 pacientes no se identificaron ganglios en la pieza quirúrgica (37%), de 1 a 3 ganglios en 21 pacientes (22%), de 4 a 6 ganglios en 11 pacientes (12%) y más de 7 ganglios en 28 pacientes (29%). El total de ganglios reportados fueron 460 con un límite menor de 1 y máximo de 28 ganglios reportados, una media de 230, moda 3 y mediana de 6. Los pacientes con ganglios reportados con metástasis fueron 8, 4 de ellos en el grupo de 1 a 3 ganglios, 2 pacientes en el de 4 a 6 ganglios y dos en el de más de 7 ganglios. Paciente que presentaron recurrencia y su relación con el número de ganglios fue de 13 en paciente que no se identificaron ganglios en la pieza quirúrgica (37.2%), de 1 a 3 ganglios en 7 pacientes (20%), de 4 a 6 ganglios en 3 pacientes (8.5%) y más de 7 ganglios en 12 pacientes (34.3%).

GRAFICO 18. GANGLIOS LINFÁTICOS



FUENTE: Expedientes archivo clínico Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, México D.F.

En los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante se comparó la respuesta patológica con la clínica y se encontró que 53 (69%) pacientes presentaron respuesta, 12 (15.5%) no presentaron respuesta y 12 (15.5%) la estadificación fue mayor en la patológica que en la clínica por lo que se considera progresión.

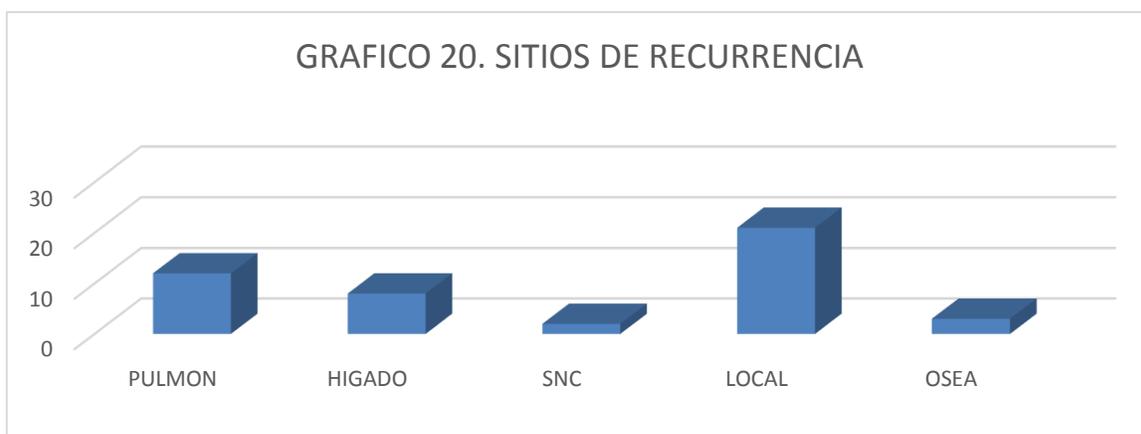
GRAFICO 19. RESPUESTA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE



FUENTE: Expedientes archivo clínico Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, México D.F.

Los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante fueron 53 pacientes de los cuales 15 no habían recibido tratamiento neoadyuvante (28%) y 38 pacientes si recibieron tratamiento neoadyuvante (72%). Los pacientes que presentaron recurrencia (35), 32 de estos recibieron tratamiento paliativo de quimioterapia, cirugía y/o terapia blanco (91.4%) los 3 restantes uno no acepto tratamiento y los otros dos se contrarreferencia a hospital de origen para manejo

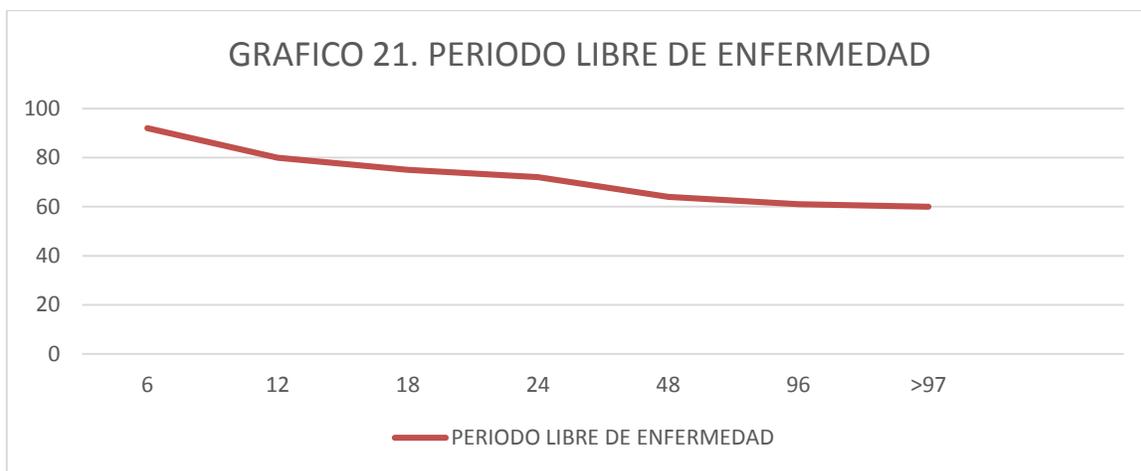
paliativo. El sitio de recurrencias fue local con 21 (46%), pulmonar 12 (26%), hepática 8 (18%), ósea 3 (6%), sistema nervioso central 2(4%). Teniendo presentando 1 sitio de metástasis fuero 12 (34%), dos sitios 15 (43%), tres sitios 7 (20%), cuatro sitios 1 (3%).



FUENTE: Expedientes archivo clínico Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, México D.F.

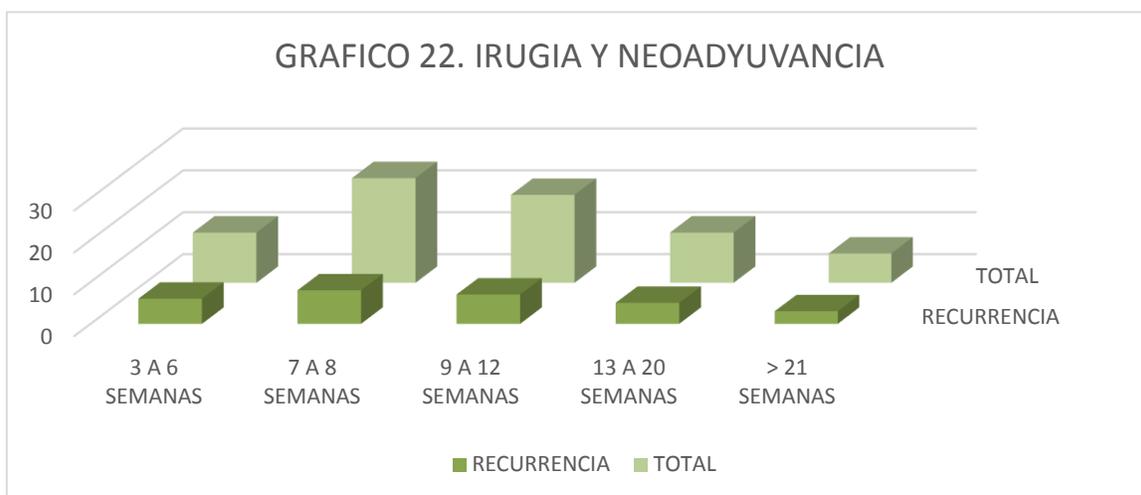
El seguimiento de los pacientes fue llevado con examen físico, laboratorio y estudios de imagen, en los pacientes que presentaron recurrencia, los estudios de seguimientos EN los que se tuvo la sospecha fue con TAC abdominal de control en 10 pacientes (29%); clínico en 9 pacientes (26%); elevación del ACE en 8 pacientes (23%); elevación de PFH en 4 pacientes (11%) e imagen sospechosa en la tele de tórax en 4 pacientes (11%). La confirmación se realizó con TAC de abdomen, tórax y cráneo, dependiente del sitio de recurrencia en 21 pacientes (60%); histopatológicamente en 6 pacientes (17%); por PET CT en 4 casos (11%) rastreo óseo en 3 pacientes (9%); resonancia magnética en 1 paciente (3%). el estudio PET CT encontró en dos pacientes (50%) más de un sitio metastásico. En 27 pacientes (77%) pacientes se demostró solo un sitio de metástasis; en 5 pacientes (14%) dos sitios de metástasis y 3 pacientes (9%) en tres sitios de metástasis.

Todos los pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico y seguimiento mínimo de 6 meses el cual fue en promedio de 240.28 semanas (4.6 años), con un mínimo de 13.7 meses y máximo 171.7 meses. La recurrencia se presentó a los 25.18 meses, con un mínimo de 3.8 meses y máximo de 142 meses. En promedio, en los pacientes que se sometieron a tratamiento neoadyuvante el seguimiento se llevó en promedio de 51.86 meses, con un mínimo de 13.7 y máximo de 152.2 meses.



FUENTE: Expedientes archivo clínico Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, México D.F.

El tratamiento quirúrgico se dio en los pacientes que se sometieron a tratamiento neoadyuvante en promedio a las 12.8 semanas con un mínimo de 3 semanas y un máximo de 92 semanas, cabe mencionar que en este grupo existieron pacientes que se sometieron entre 3 a 6 semanas posterior a concluir el tratamiento neoadyuvante (12 pacientes); de 7 a 8 semanas 25 pacientes; de 9 a 12 semanas 21 pacientes; 13 a 20 semanas 12 pacientes; más de 21 semanas 7 pacientes. En este grupo los pacientes que presentaron recurrencia fueron de 3 a 6 semanas 6 pacientes; de 7 a 8 semanas 8 pacientes; de 9 a 12 semanas 7 pacientes; 13 a 20 semanas 5 pacientes; más de 21 semanas 3 pacientes.



FUENTE: Expedientes archivo clínico Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, México D.F.

De los pacientes que se trataron quirúrgicamente después de la 21 semanas fueron 7 como se mencionó anteriormente, los pacientes que se trataron a la semana 24 y 28 el retraso en el tratamiento fue por comorbilidades que se encontraban descontroladas; el paciente tratado a la semana 31 fue por decisión del paciente ya que tuvo buena respuesta pero posteriormente se corrobora actividad tumoral y se trata quirúrgicamente; el paciente tratado a la semana 47 no aceptaba el tratamiento quirúrgico hasta que progreso la enfermedad; al igual que el

paciente tratado a la semana 31, presento buena respuesta pero posteriormente acepta tratamiento quirúrgico al presentar actividad tumoral; paciente que se trata a la semana 73 presento buena respuesta pero sin llegar a la respuesta completa, no acepta tratamiento quirúrgico de manera inicial sino hasta la progresión, no acepta quimioterapia paliativa al presentar progresión y posteriormente fallece por la progresión de la enfermedad; el paciente que se trató a la semana 92 fue por presentar respuesta completa y no acepto tratamiento quirúrgico hasta que se documentó actividad tumoral.

El tratamiento paliativo que se dio a los pacientes que presentaron recurrencia fue de quimioterapia en 29 casos, radioterapia a holocráneo en dos, radioterapia local en 1, no aceptaron tratamiento paliativo en 3 pacientes. El tratamiento quirúrgico paliativo fue en 1 paciente que presento actividad tumoral a nivel pulmonar realizándose neumectomía; a nivel hepático se dieron 3 tratamientos 1 fue quimioembolización y dos fueron segmentectomías; el tratamiento local se dio en 6 pacientes: 2 resecciones abdomino perineales, 3 exenteraciones pélvicas y una citorreducción.

Durante el seguimiento de los pacientes se contrarrefirieron a hospital de origen a 19 pacientes al presentar más de 5 años sin datos de recurrencia tanto por marcador serológico, radiológico ni clínico. Se marcó como defunción en 12 pacientes y en 8 estuvo relacionado con la recurrencia en los otros pacientes fueron causas no oncológicas. Se pierde el seguimiento sin mencionar causa en 11 casos y se da de alta por máximo beneficio y encontrarse fuera de tratamiento oncológico en 5 casos y actualmente se mantiene en vigilancia a 53 pacientes.

10. CONCLUSIONES

1. Desafortunadamente no hay calidad en la fuente de información por ausencia de datos que permitan el análisis de forma adecuada.
2. La no estandarización en el manejo terapéutico de los pacientes con cáncer de recto localmente avanzados.
3. Los pacientes con cáncer de recto que presentaron recurrencia en el estudio fueron 35 pacientes de 95 analizados, siendo más común en hombres con un 40.3% que en mujeres del 19.17%.
4. El grupo de edad que se vio con mayor número de recurrencias fue el de 60 a 69 años con un 50% de las recurrencias por pacientes de dicho grupo seguidos de los pacientes de 40 a 49 años y de 70 a 79 años con 36.8% y 33.3% respectivamente.
5. Los pacientes que presentaron mayor número de recurrencia por etapas fue los etapa clínica I, IIIA, IIB y IIIB con 66.6%, 50%, 44.9% y 41.6% de los pacientes por etapas.
6. Los pacientes bien diferenciados presentaron recurrencia en el 45.4% comparado con 34.4% en moderadamente diferenciados y 0 en los poco diferenciados.
7. Los tipos histológicos que presentaron mayor recurrencia fueron el patrón clásico con un 44.5% seguidos de los tipo intestinal con un 41.6%.
8. En los pacientes que se realizó la prueba de K-RAS se encontró recurrencia en un 66.6% en los mutados y un 80% en los no mutados.
9. Los niveles de antígeno carcinoembrionario determinado al inicio del padecimiento se encontró que en los pacientes con niveles mayores a 10ng/dL presentaron recurrencia en un 46%, comparado con un 36.5% en los que se encuentra entre 0 y 4.8ng/dL y 29.5% en los que se encuentran entre 4.9 y 10ng/dL.
10. Los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante fueron 77 y de estos 68 pacientes recibieron tratamiento de QT/RT y 9 pacientes recibieron solo RT; 29 pacientes presentaron recurrencia (37.6%); 26 (33.76%) recibieron tratamiento de QT/RT neoadyuvante y 3 (33.3%) recibieron tratamiento de radioterapia.
11. Los pacientes que recibieron neoadyuvancia, se trataron posteriormente con cirugía y que presentaron recurrencia, se observó que 15 pacientes (42%) fue en el primer año posterior a la cirugía (3 en los primeros 6 meses y 12 de los 7 a 12 meses); y que 23 pacientes (65%) incluyendo los antes mencionados recurrieron dentro de los primeros 2 años de vigilancia; solo 3 pacientes (8.5%) presentaron recurrencia después de los 5 años de seguimiento.

11. DISCUSIÓN

El cáncer de recto es una de las neoplasias comunes en nuestro medio, ubicándolo dentro de las primeras 5 neoplasias. Múltiples estudios han demostrado que la presencia de factores de mal pronóstico así como la secuencia de los tratamientos en etapas localmente avanzadas impactan en la sobrevida y el periodo libre de enfermedad. Como se menciona en los resultados las múltiples variables que se analizan se corroboran los mismos factores en la literatura y los encontrados en este estudio. Lo que no se correlaciona es el índice de recurrencia reportado en la literatura y el visto en esta revisión ya que en nuestro hospital es de 36.8% en el total de los pacientes y de 33.6% en los primeros 5 años de seguimiento comparado con el 23.9% en los primeros 5 años en estudio NSABP R03 en el grupo de los pacientes que tuvieron tratamiento neoadyuvante.

El interés del tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de recto es aumentar el periodo libre de enfermedad así como la sobrevida, la cual se encuentra reportada en 75% a 5 años en los pacientes que se dio tratamiento neoadyuvante en comparación al 66% de los pacientes que no recibieron tratamiento neoadyuvante, nuestro estudio encontramos una sobrevida a 5 años de 79.9%.

Al realizar el análisis multivariable de los pacientes que presentaron recurrencia y su relación con factores de riesgo se encontraron que los pacientes que presentaron recurrencia (35) identificando a 3 pacientes sin factores de riesgo para recurrencia, 6 con un factor de riesgo, 15 con 2 factores de riesgo, 8 pacientes con 3 factores de riesgo y 3 con 4 factores de riesgo. Dentro de estos factores de riesgo se encuentra T3 y T4, mutación del KRAS, ACE inicial mayor a las cifras basal (4.8ng/mL), así como la nula respuesta o progresión al tratamiento neoadyuvante.

Se sabe que los pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante y que son llevados a tratamiento quirúrgico tienen una ventana terapéutica posterior a la conclusión de la neoadyuvancia de 6 a 8 semanas para ser tratados quirúrgicamente, en esta revisión se encuentran 25 pacientes los cuales 8 (32%) presentaron recurrencia comparado con 52 pacientes que se encuentran fuera de este periodo (67.5%) presentando 21 recurrencias (60%).

En nuestro estudio se tiene un índice de recurrencia mayor al reportado en la literatura pero una sobrevida mayor en 5 años, siendo el mayor porcentaje dentro de los primeros 2 años (65%) y del 8% después de los 5 años. Se requiere mejorar la calidad de la información así como la estandarización de los tratamientos para disminuir los índices de recurrencia y mejorar la supervivencia en nuestros pacientes.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/, based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014.
2. Abelardo Meneses-Garcia, Luz María Ruíz-Godoy, Arturo Beltrán-Ortega. Principales Neoplasias Malignas en México y su distribución geográfica (1993-2002). *Rev Inves Clin.* (2012) 64: 322-329
3. Leonard L. Gunderson, John Milburn Jessup, Daniel J. Sargent. Revised Tumor and Node Categorization for Rectal Cancer Based on Surveillance, Epidemiology, and End Results and Rectal Pooled Analysis Outcomes. *J Clin Oncol.* Jan 2010. Num 2. Vol 28. 256-263.
4. Weitz J, Koch M, Debus J, Hohler T, Galle PR, Buchler MW. Colorectal cancer. *Lancet* 2005;365: 153–65
5. M. Kusters, C. J. H. van de Velde, R. G. H. Beets-Tan. Patterns of Local Recurrence in Rectal Cancer: A Single-Center Experience. *Ann Surg Oncol* (2009) 16:289–296
6. Francisco Rodríguez-Moranta, Joan Salo, Angels Arcusa, Jaume Boadas. Postoperative Surveillance in Patients With Colorectal Cancer Who Have Undergone Curative Resection: A Prospective, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology.* (2006) 24: 386-393.
7. Leonard L. Gunderson, Daniel J. Sargent, Joel E. Tepper. Impact of T and N Stage and Treatment on Survival and Relapse in Adjuvant Rectal Cancer: A Pooled Analysis. *J Clin Oncol.* May 2004. Num 10. Vol 22. 1785-1796.
8. Kevin F. Birbeck, MB, ChB, Christopher P. Macklin, FRCS, Nicholas J. Tiffin, MB, BCh, Rates of Circumferential Resection Margin Involvement Vary Between Surgeons and Predict Outcomes in Rectal Cancer Surgery. *Ann of Surg* 2002. Num 4. Vol 235. 449-457.
9. R.C. Dresen, E.E.M. Peters, H.J.T. Rutten, G.A.P. Local recurrence in rectal cancer can be predicted by histopathological factors. *European Journal of Surgical Oncology* (2009) 35: issue 10 1071-1077
10. Doenja M. J. Lambregts, Vincent C. Cappendijk Monique Maas. Value of MRI and diffusion-weighted MRI for the diagnosis of locally recurrent rectal cancer. *Eur Radiol* (2011) 21: 1250–1258
11. Fabio Pacelli, Antonio P. Tortorelli, Fausto Rosa, Locally Recurrent Rectal Cancer: Prognostic Factors and Long-Term Outcomes of Multimodal Therapy. *Ann Surg Oncol* (2010) 17: 152–162
12. Y. Nancy You, Nancy N. Baxter, Andrew Stewart. Is the Increasing Rate of Local Excision for Stage I Rectal Cancer in the United States Justified? A Nationwide Cohort Study From the National Cancer Database. *Annals of Surgery* 2007. 245: 726-733
13. Vincenzo Valentini, Ruud G. P. M. van Stiphout, Guido Lammering. Nomograms for Predicting Local Recurrence, Distant Metastases, and Overall Survival for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer on the Basis of European Randomized Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology.* 2011. 23, 3163- 3172.
14. DeVita, Hellman, & Rosenberg's Cancer--Principles & Practice of Oncology 9th ed 2011

15. Riccardo Nascimbeni, Santhat Nivatvongs, Dirk R. Larson. Long-Term Survival After Local Excision for T1 Carcinoma of the Rectum. *Dis Colon Rectum* 2004. 1773-1779
16. Henry Ptok, Frank Marusch, Frank Meyer, Daniel Schubert. Oncological Outcome of Local vs Radical Resection of Low-Risk pT1 Rectal Cancer. *Arch Surg*. Vol 142 Num 7, July 2007. 649-656
17. Anderson S. Laboratory methods for KRAS mutation analysis. *Expert Rev Mol Diagn* 2011; 11: 635-42
18. Gabriela M. Vargas, MDa, Kristin M. Sheffield, PhDa, Abhishek D. Parmar, MD. Physician follow-up and observation of guidelines in the post treatment surveillance of colorectal cancer. *Surgery*. 2013 August; 154 (2): 1-22
19. Kusters M, Marijnen CAM, van de Velde CJH, Rutten HJT, Lahaye MJ, Kim JH, Beets-Tan RGH, Beets GL. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial, *European Journal of Surgical Oncology* (2009), doi: 10.1016/j.ejso.2009.11.011
20. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD002200. DOI: 10.1002/14651858.CD002200.pub2
21. Vanessa Cottet, Veronique Bouvier, Fabien Rollot. Incidence and Patterns of Late Recurrences in Rectal Cancer Patients. *Ann Surg Oncol* 2014. DOI 10.1245/s10434-014-3990-1
22. Philippe Bouchard, Jonathan Efron. Management of Recurrent Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol* (2010) 17: 1343–1356