



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA**

TESIS

"Tasa de Respuesta patológica completa en pacientes con cancer de recto medio e inferior loco regionalmente avanzado a las 10-12 semanas post Quimioradioterapia en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI"

Para obtener el título de :

ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLOGICA

Presenta:

Dr. Alan Martín Mondragón López

Asesor:

Dra. Arizbett Uribe Jiménez

Ciudad de México, 2022.



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.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN.

DR. FÉLIX ODILON QUIJANO CASTRO.

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD.

UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI.

DR. SAUL ENRIQUE RODRIGUEZ RAMIREZ

TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN CIRUGIA ONCOLOGICA

UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI.

DRA. ARIZBETT URIBE JIMENEZ

ASESOR CLÍNICO DE LA TESIS.

UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI.

DR. ALAN MARTIN MONDRAGON LOPEZ

RESIDENTE DE CIRUGIA ONCOLÓGICA.

UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI.

Investigador responsable:

Dra. Arizbett Uribe Jiménez

Medico Adscrito al servicio de Tumores de Colon y Recto de la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México.

Matricula: 99158578

Dirección: Avenida Cuauhtémoc No. 611 Col. Doctores

No. Telefónico: (55) 5627 6900 ext. 22698

Correo electrónico: arizbett_u@yahoo.com.mx

Tesista:

Dr. Alan Martin Mondragón López

Matricula: 98366223

Médico Residente de tercer año de la especialidad de Cirugía Oncológica

Adscripción: UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México.

Domicilio: Avenida Cuauhtémoc No. 611 Col. Doctores

Teléfono: (55) 5627 6900 ext. 22698

Correo electrónico: alanmondragon7@live.com.mx

Tabla de contenido

MARCO TEÓRICO	9
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	41
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	41
JUSTIFICACION	42
OBJETIVO GENERAL Y ESPECIFICOS	43
HIPÓTESIS	44
HIPÓTESIS AFIRMATIVA (H1)	
MATERIAL Y MÉTODOS	44
CRITERIOS DE SELECCIÓN	44
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	44
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	44
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	45
DEFINICION DE VARIABLES	46
TAMAÑO DE LA MUESTRA	51
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	51
ANÁLISIS DE DATOS	52
FACULTAD Y ASPECTOS ÉTICOS	52
CONTRIBUCIONES Y BENEFICIOS	53
CONFLICTO DE INTERESES	53
RESULTADOS	54
CONCLUSIONES	65

BIBLIOGRAFÍA	67
---------------------	-----------

ANEXOS : TABLAS Y FIGURAS	73
----------------------------------	-----------

RESUMEN

“Tasa de Respuesta patológica completa en pacientes con cancer de recto medio e inferior localmente avanzado a las 10-12 semanas post Quimioradioterapia en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI”

Dra. Uribe-Jiménez A.

Dr. Mondragón-López A.

Introducción: En las dos décadas pasadas, hemos presenciado una mejoría dramática en el pronóstico de los pacientes con cáncer rectal. El tratamiento óptimo del cáncer de recto localmente avanzado es la combinación de quimio radioterapia seguido de cirugía radical al término del tratamiento neoadyuvante. Este tratamiento ha demostrado proporcionar un mejor control loco regional, aunque no existe evidencia de impacto en la sobrevida global. La respuesta patológica completa (RPC) es definida como la ausencia de tumor viable en la revisión histopatológica en el espécimen de escisión meso rectal total (EMT), y se presenta en 15-20% de los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado posterior a QT-RT neoadyuvante. Es bien conocido que los pacientes con RPC presentan menores tasas de recurrencia local y mejor sobrevida libre de enfermedad comparado con pacientes en los cuales persiste la enfermedad. Se sugiere que el intervalo óptimo en el cual se debe llevar a cabo el tratamiento quirúrgico radical es 6-8 semanas posteriores al término de la QT-RT, sin embargo, múltiples estudios muestran que la respuesta patológica completa podría verse incrementada si se lleva a cabo el tratamiento quirúrgico en un intervalo de tiempo mayor (10-12 semanas). Actualmente continúa siendo motivo de controversia el momento óptimo en el cual realizar la cirugía para lograr la máxima respuesta del tumor o “downstaging”.

Objetivo general: Identificar la tasa de respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de recto medio e inferior locoregionalmente avanzado tratados con quimioradioterapia neoadyuvante, que se someten a tratamiento *quirúrgico* a las 10-12 semanas posteriores al término del tratamiento.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, observacional y abierto, se revisarán los expedientes de pacientes con diagnóstico de Cáncer de Recto tercio medio e inferior loco regionalmente avanzado tratados con Quimio Radioterapia Neoadyuvante que se sometieron a tratamiento *quirúrgico* a las 10-12 semanas posteriores al término de dicho tratamiento, en la UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, en el periodo comprendido del 1o de Enero del 2018 al 31 de Diciembre de 2018.

Análisis estadístico: Estadística descriptiva.

Aspectos éticos: Basado en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, esta investigación se considera como de riesgo mínimo. *Tratándose de estudio retrospectivo y anonimizado, en el cual omitirá nombre y número de seguridad social, no se requiere de consentimiento informado.*

Palabras clave: Cáncer de Recto, Quimioradioterapia neoadyuvante, Respuesta patológica completa, Respuesta Clínica completa.

MARCO TEORICO

EPIDEMIOLOGIA

En Estados Unidos aproximadamente se diagnostican 44,180 casos anuales de cáncer de recto. Aunque la mortalidad por cáncer colorectal ha disminuido progresivamente desde 1990, a una tasa de aproximadamente 1.7 a 1.9% por año, continúa siendo la tercera causa de muerte por cáncer en mujeres y segunda en hombres según datos de GLOBOCAN 2018. En análisis epidemiológicos mundiales, el cáncer de colon y recto se estima como el cuarto tipo de cáncer en cuanto a incidencia con cerca de 1.3 millones de casos anuales, solo atrás del cancer de pulmón y mama.(1)

En México, las tendencias son similares, en el año 2012 se reportaron 8,651 casos nuevos y 4,694 defunciones. El 90% de los casos se presentaron en mayores de 50 años y la relacion hombre mujer es de 1:1. Los pacientes con cancer rectal son mas jovenes que los pacientes con cancer de colon, con una diferencia media ajustada de 5 años. Multiples estudios reportan un incremento en la incidencia de cancer rectal en adultos joveves durante la decada pasada, particularmente en algunos grupos o razas, lo cual es posiblemente secundario al incremento en la prevalencia de obesidad y diabetes mellitus tipo 2. (2)

En nuestra unidad, el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se realizó un análisis epidemiológico de 2005-2012, siendo el cáncer de colon y recto el segundo tipo de cáncer más frecuente en hombres (8.7%) y el tercero en mujeres (5.4%); con una mediana de edad de presentación de 61 años (intervalo

54-72 años), mostrando una tendencia de casos nuevos creciente, siendo de 462 casos en 2005 a 642 casos en 2012, es decir, un incremento de la incidencia del 38%.(3)

La etapa de presentación al diagnóstico en todos los grupos de edad corresponde a 21.3% etapa I, etapa II 29.4%, etapa III 31.7% y etapa IV 17.6%.(4)

Según datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales de EU (SEER), se revisaron 9,860 casos de 1973 a 2005, la sobrevida a 5 años por cáncer de recto etapa I es del 74.1%, IIA del 64.5%, IIB del 51.6%, IIC del 32.2%, IIIA del 74%, IIIIB del 45%, IIIC del 33.4% y etapa IV 6% (5).

ANATOMIA QUIRURGICA

Anatómicamente, el recto se extiende de punto en el cual las tres tenias cólicas se fusionan en una capa muscular longitudinal única (unión rectosigmoidea) al canal anal. Sin embargo, desde un punto de vista oncológico, son los 12 cm distales en la pelvis extraperitoneal lo que constituye el recto. Debido a su localización en una estructura fija denominada pelvis, y rodeado de numerosas estructuras de suma importancia como lo son vasos principales, nervios, vejiga, genitales internos y sacro. Por lo anterior, el tratamiento local del cancer rectal es mas agresivo que aquel para cáncer de colon.(6)

El drenaje venoso del colon es por el sistema portal, por lo tanto, el primer sitio de diseminación hematogena para cancer de colon es el hígado, mientras que los tumores del recto distal pueden metastatizar inicialmente a los pulmones debido a

que las venas rectales inferiores drenan en la vena cava inferior. Un analisis de 567 pacientes con cáncer de colon y 1,013 con cancer rectal mostro que 11.5% de los pacientes con cáncer rectal tenían metástasis pulmonares comparado con 3.5% de los pacientes con cáncer de colon. (7)

DIAGNOSTICO

La mayor parte de los pacientes con adenocarcinoma rectal son diagnosticados por colonoscopia posterior a presentar sangrado de tubo digestivo bajo; en algunos el diagnóstico es realizado como hallazgo durante colonoscopia de screening o incidentalmente en estudios de imagen realizados por otra causa (8).

Cuando son vistos a traves del endoscopio la mayoría de los tumores rectales se observan como masas endoluminales, las cuales pueden ser tumor exofíticas o polipoideas, asi mismo pueden identificarse sangrado en lesiones friables, necróticas y ulceradas. Solo una minoria de lesiones neoplásicas son no-polipoideas, siendo incluso planas o deprimidas (8).

Siguiendo la deteccion por endoscopia y confirmacion por biopsia, se debe proceder a realizar estadificación mediante estudios de imagen. La meta de la estadificacion clinica pre-tratamiento es evaluar la presencia de enfermedad metastásica a distancia y determinar la localizacion del tumor en el recto y su extensión local. Una evaluación precisa de la localización y extensión local es necesaria previo al tratamiento con el fin de seleccionar el abordaje quirúrgico e identificar aquellos pacientes que son candidatos a tratamiento neadyuvante (Quimioradioterapia, radioterapia sola o combinacion de quimioterapia y quimioradioterapia). (9)

ESTADIFICACION PRE-TRATAMIENTO

La estadificación del cáncer rectal se realiza con el sistema TNM de la union American Joint Comitte on Cancer (AJCC)/ Union for International Cancer Control (UICC), Octava edicion(10). **(Anexos. Tabla 1)**

EXPLORACION FISICA Y EVALUACION ENDOSCOPICA

El examen digital rectal (EDR) y la proctoscopia son esenciales en el proceso de toma de decisiones. En el EDR, debemos evaluar la fijación de la lesión al esfínter anal, su relacion con el anillo anorectal y la fijación a los músculos de la pared pelvica (elevadores). La proctoscopia puede determinar de forma certera la distancia entre el margen distal tumoral, el borde superior del anillo anorectal y la línea dentada. En ocasiones puede requerirse exploracion bajo anestesia especialmente cuando el paciente no puede ser explorado por dolor. (4)

ESTUDIOS DE IMAGEN

Todos los pacientes con cancer rectal invasor, incluyendo aquellos con neoplasia limitada a un pólipo, deben estadificarse con resonancia magnética (RM) y/o Ultrasonido transrectal. Un Metaanálisis de 90 estudios publicados entre 1885 y 2002 demostró sensibilidad de 94% para RM en le evaluacion de la profundidad de invasión de la pared rectal. El US transrectal permite la diferenciación entre tumores superficiales que invaden a submucosa (T1) que pueden ser tratados mediante cirugia transanal endoscópica. Este estudio es particularmente limitado en tumores posteriores o posterolaterales, en los cuales la distancia al margen de

resección circunferencial (CRM) no puede ser estimado debido a la falta de estructuras vecinas para la evaluación de dicho margen. (9)

Múltiples estudios y metaanálisis se han llevado a cabo para definir la eficacia de la RM preoperatoria en predecir el margen de resección circunferencial (MRC) y el estado ganglionar(11). Un análisis multivariado intentó correlacionar el MRC evaluado mediante RM y mediante revisión histopatológica en 374 pacientes incluidos en el estudio MERCURY, los resultados mostraron que los tumores primarios localizados a > 1mm de la fascia mesorectal en RM tienen bajo riesgo de involucro del MRC determinado por el patólogo en la pieza quirúrgica (HR 3.72, 95% IC 1.43-9.71). Por lo tanto, la RM es actualmente el estudio preoperatorio de elección para establecer la relación entre el margen del tumor rectal y la fascia mesorectal, lo cual es la piedra angular para determinar la factibilidad de realizar Excisión Mesorectal Total curativa (12).

Mientras que todos los cánceres invasivos de recto requieren estadificación local, algunos adenomas con enfermedad invasiva temprana (cT1), tienen un porcentaje muy bajo de metástasis linfáticas (<2%), por lo cual las guías de NCCN (National Comprehensive Cancer Network) sugieren solo observación en dichas lesiones que son completamente resecadas, con factores histológicos favorables y márgenes libres. Las guías de manejo de la AGC (American College of Gastroenterology) y ESMO (European Society of medical Oncology) recomiendan realizar ya sea USG endorectal o RMI alta –resolución para la evaluación de ganglios linfáticos regionales en todos los pacientes con cáncer de recto invasivo incluyendo pólipos pT1 con factores pronóstico favorables. (13)

MARCADORES TUMORALES

Según recomendaciones de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) el Antígeno Carcinoembrionario (ACE) no se recomienda como test de screening para cancer colorectal, sin embargo, los niveles de ACE tienen valor en la estadificación prequirúrgica y en el seguimiento de pacientes diagnosticados con cáncer colorectal. Los valores elevados de ACE que no se normalizan posterior a la resección quirúrgica implican la presencia de enfermedad persistente y la necesidad de mayor evaluación. (14)

TRATAMIENTO

Todos los pacientes con cancer invasor de recto, deben ser referidos a evaluación para tratamiento multidisciplinario (cirugia, RT y QT) en un centro de alto volúmen. (15)

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía es el único tratamiento curativo para el cancer rectal. Los principios para realizar una reseccion curativa incluyen margenes histolgoicamente negativos y realizar una excision mesorectal total (EMT) con reseccion de los ganglios linfaticos regionales a través de procedimientos transabdominales (Reseccion anterior baja o Resección abdominoperineal).

Dentro de los aspectos quirúrgicos que revolucionaron el tratamiento del cancer rectal, se encuentra la Excision Mesorrectal Total (EMT), introducida y popularizada por Heald y Ryall en los 80's, la cual es la técnica quirúrgica de movilización rectal

a través del plano avascular entre la fascia visceral del mesorecto (tejido graso linfovascular que rodea al recto) y la fascia parietal de la pared pélvica. Aunque alguno de los beneficios de la EMT es la preservación de nervios autonómicos, el efecto más importante es sobre el control local de la enfermedad, reportándose tasas de recurrencia local entre 3-11% comparado con 35-45% en pacientes tratados con resección rectal sin excisión completa del mesorecto. (16)

Los tumores invasores superficiales (T1) pueden ser manejados efectivamente por excisión transanal, microcirugía endoscópica transanal (TEM) o cirugía transanal mínimamente invasiva (TAMIS), sin embargo, la mayoría de los pacientes se presentan con tumores mayormente invasivos que requieren resección transabdominal. Los tumores localizados en el recto superior y medio usualmente pueden ser manejados con un procedimiento preservador de esfínter, como resección anterior baja, el cual proporciona una resección curativa con preservación adecuada de la función anorectal. Los tumores localizados en el recto inferior (a 5 cm del margen anal) pueden requerir resección abdominoperineal, si no es posible lograr una resección curativa con un procedimiento preservador de esfínter. Las alternativas a la RAP para pacientes con tumores de recto inferior han evolucionado e incluyen técnicas quirúrgicas de resección interesfínterica y para pacientes con enfermedad locorregionalmente avanzada, radioterapia y quimioradioterapia neoadyuvante se han utilizado para promover la regresión tumoral en un intento de preservación esfintérica. (8,16)

MANEJO MULTIDISCIPLINARIO

Aunque la resección quirúrgica es la piedra angular en el tratamiento curativo del cáncer rectal potencialmente resecable, la Radioterapia concomitante con Quimioterapia a base de fluoropirimidina (denominado quimioradioterapia), ha emergido como un componente importante de la terapia para pacientes con enfermedad transmural o con enfermedad ganglionar local, porque en contraste con el cáncer de colon, en el cual el patrón de falla predominante es a distancia, el principal sitio de recaída en pacientes sometidos a cirugía para cáncer rectal es equitativamente distribuido localmente (pelvis) y a distancia (pulmon, hígado). (8)

Las guías actuales recomiendan la quimioradioterapia neoadyuvante para tumores T3-T4 ó N+ de recto medio e inferior. Este tratamiento ha sido asociado a reducción significativa de la recurrencia local sin impacto en la supervivencia global, así mismo la quimioradioterapia neoadyuvante se asocia frecuentemente a un “downstaging” en más del 70% de los casos, y en 15-20% de los casos, se puede presentar respuesta patológica completa (RPC; ypT0 N0), la cual se asocia con un excelente pronóstico y supervivencia global del 90%. Los factores asociados a respuesta patológica completa son controversiales. (17)

Actualmente, la quimioradioterapia neoadyuvante se indica en los siguientes grupos de pacientes (8):

1. cT3 o cT4, ganglios positivos
2. Tumores distales, aun si son cT2N0, en los cuales la regresión tumoral puede permitir conversión exitosa a un procedimiento preservador de esfínter
3. Si los estudios de imagen sugieren invasión de la fascia mesorectal o un margen de resección circunferencial comprometido

RADIOTERAPIA ADYUVANTE VS NEOADYUVANTE

Una mejora notable en los resultados del tratamiento del cáncer rectal fue la introducción de radioterapia neoadyuvante, introducido en el Swedish Rectal Cancer Trial en 1997. La recurrencia local y la sobrevida fueron mejoradas en este estudio aleatorizado utilizando radioterapia preoperatoria ciclo corto vs cirugía únicamente. Sin embargo, la cirugía en este estudio no fue basada en los principios de escisión mesorectal total por lo cual los resultados permanecieron subóptimos, enfatizando la importancia de la EMT como estándar de tratamiento en el cáncer rectal.(18)

La quimio radioterapia adyuvante se había establecido como el estándar de manejo para cáncer rectal resecable hasta que el estudio pivotal del *German Rectal Cancer Study Group* estableció firmemente el papel de la QT-RT neoadyuvante. Se aleatorizaron 823 pacientes con cáncer de recto cT3-t4 ó N+ a recibir el mismo esquema de quimio radioterapia ya sea de forma pre o postoperatoria: 50.4Gy en 28 fracciones al tumor y ganglios pélvicos con 5- fluoracilo infusional (1000mg/m2 diario por 5 días durante la primer y 5 semana de la radioterapia). Todos los pacientes se sometieron a EMT y 4 ciclos adiciones de FU monodroga como adyuvancia. Con un seguimiento medio de 46 meses, la quimio radioterapia preoperatoria se asoció con menor tasa de recurrencia pélvica (6% vs 13% con tratamiento postoperatorio), persistiendo esta diferencia con un mayor seguimiento, aunque en menor magnitud, siendo a 10 años 7% vs 10%. La sobrevida libre de enfermedad a 5 años, 68% vs 65% y sobrevida global (76 vs 74%) fueron similares para la terapia preoperatoria y postoperatoria. Entre los 194 pacientes con tumores

de recto inferior que se planeaba de forma preoperatoria RAP, se logró realizar un procedimiento preservador de esfínter en 39% de aquellos que recibieron quimio radioterapia preoperatoria vs 19% en el grupo de tratamiento postquirúrgico.(19)

Se logró concluir que los beneficios del tratamiento neoadyuvante vs adyuvante en cáncer rectal, incluye una mayor tasa de preservación esfintérica, una menor tasa de estenosis anastomótica como complicación a largo plazo de la radioterapia pélvica, y un mejor control local, con sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad similar. Cabe recalcar, en este estudio, el intervalo entre el término de QT-RT y cirugía fue de 6 semanas. (19)

En general con la resección quirúrgica, el cáncer de recto presenta recurrencia local de hasta 25% y rangos de supervivencia a 5 años de 40-50% para tumores T3-T4 o con metastasis a ganglios linfáticos regionales. Sin embargo, con la QT-RT neoadyuvante las posibilidades de recurrencia local han disminuido a 10-15%, con rangos reportados de supervivencia a 5 años de 50 a 60%. Las recurrencias locales han disminuido aun mas, siendo de 2 a 8% cuando se suma tratamiento quirúrgico la excisión mesorectal total. (20) En base a esto, la radiación preoperatoria combinada con quimioterapia ha sido adoptado como protocolo estándar de manejo para cáncer rectal por los Institutos de Salud de EU (NIH) y la NCCN en Estados Unidos y Canadá.

ESQUEMAS DE QUIMIORADIOTERAPIA NEOADYUVANTE

a) CICLO LARGO DE QUIMIORADIOTERAPIA

Este se considera el esquema de quimioradioterapia neoadyuvante mayormente utilizado en Estados Unidos, el cual se administra generalmente sobre 5.5 semanas

(1.8 Gy por día, 5 fracciones por semana) concomitante con 5-fluoracil infusional o capecitabine oral diaria.

b) *RADIOTERAPIA CICLO CORTO*

Consiste en 25 Gy en 5 fracciones en una semana, lo cual ha sido adoptado en múltiples instituciones como estándar preoperatorio en cáncer rectal principalmente en países de Europa. Especialmente en pacientes que se sospecha no tolerarán ciclo largo de QT-RT, o previo a cirugía rectal en el contexto de enfermedad metastásica para disminuir el retraso en la iniciación de tratamiento sistémico.

Dos estudios aleatorizados han comparado el ciclo corto y ciclo largo de quimiorradiación. En el estudio polaco de Bujko et al, no hubo diferencia en recurrencia local o sobrevida entre ambos esquemas, de notar, existió una tendencia a menor recurrencia local en el grupo de ciclo corto de tratamiento sin diferencia en la tasa de resección abdominoperineal en ambos grupos. (21)

El estudio Trans-Tasman 01-4, un ciclo corto de RT (5 Gy con 5 fracciones), seguido de cirugía 3-7 días posteriores y 6 meses de 5FU adyuvante, fue comparado con el ciclo largo de quimiorradioterapia (50.4 Gy, 1.8 Gy por fracción, en 5.5 semanas, con 5FU infusional a 250mg/m² por día) y cirugía a las 4 a 6 semanas posteriores y 4 cursos de QT adyuvante. En este estudio, aproximadamente 13% alcanzó estadio ypT0N0M0 en el grupo con ciclo largo comparado con 1% en el grupo con ciclo corto de RT; cuando comparamos ambos grupos, el ciclo largo de QT-RT mostró tendencia hacia menor recurrencia local con tasas de sobrevida similar, en particular, ninguno de los pacientes con RPC en el grupo de tratamiento largo presentó recurrencia local durante el seguimiento de este estudio (22).

c) *TERAPIA INTENSIFICADA DE INDUCCIÓN CON QUIMIOTERAPIA SEGUIDA DE CICLO LARGO DE QUIMIORADIOTERAPIA EN CICLO LARGO (TERAPIA NEOADYUVANTE TOTAL)*

Este esquema denominado por algunos autores como Terapia Neoadyuvante Total (TNT), puede ser considerado en pacientes con enfermedad localmente avanzada que se encuentran en alto riesgo de obtener margen quirúrgico positivo (T4 o con fascia mesorectal involucrada) ó en el contexto de enfermedad ganglionar extensa (p.e N2). *Este esquema se basa en la administración de quimioterapia de inducción basada en oxaliplatino (FOLFOX) seguida de quimioradioterapia.* Si se utiliza este esquema, se recomienda que se realice estudio de imagen a los dos meses de tratamiento y en caso de no observar respuesta realizar cambio de estrategia terapéutica directamente a quimioradioterapia. Cerkek et al. reportan tasas de respuesta completa, incluyendo respuesta patológica completa y respuesta clínica completa sostenida (mantenida al menos 12 meses posterior al tratamiento en aquellos que no se operaron) del 36% en el grupo de pacientes tratados con TNT comparado con 21% en el grupo tratado con quimioradioterapia y quimioterapia adyuvante, sugiriendo que este esquema puede facilitar la administración de la terapia sistémica planeada, así mismo con tasas mayores de respuesta clínica, que pudieran formar parte de estrategias de tratamiento no quirúrgico con preservación de órgano. (23)

d) *QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE ÚNICAMENTE CON USO SELECTIVO DE RADIOTERAPIA*

En base al mayor reconocimiento de los efectos a largo plazo de la radioterapia, además de la sensibilidad demostrada del cáncer rectal a la quimioterapia actual y

a la mayor probabilidad de tolerancia y un perfil de toxicidad más adecuado con el tratamiento preoperatorio comparado con el postoperatorio, se está evaluando el uso de quimioterapia neoadyuvante con un uso más selectivo de la radioterapia. Esto se lleva a cabo en el estudio Fase II/III PROSPECT (Chemotherapy Alone or Chemotherapy Plus Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Advanced Rectal Cancer Undergoing Surgery), en el cual, pacientes con cáncer de recto medio y superior cT2N1, T3N0 y T3N1, sin evidencia de compromiso de la fascia mesorectal son aleatorizados a recibir tratamiento con quimioterapia neoadyuvante seguido de reevaluación y resección quirúrgica y quimioterapia adyuvante si existe > 20% de respuesta clínica; el brazo control es tratado con quimiorradiación estándar de ciclo largo seguido de cirugía y quimioterapia adyuvante. Los objetivos primarios de este estudio son: determinar la tasa de resección completa (R0), la no inferioridad del tiempo de recurrencia local en el brazo experimental para la fase II y comparar ambos grupos en términos de tiempo para recurrencia local y supervivencia libre de enfermedad para la fase III del estudio. (24)

El mejor régimen para tratamiento neoadyuvante no ha sido establecido, para la mayor parte de los pacientes, se sugiere radioterapia con quimioterapia a base de fluoropirimidina concomitante, sin embargo, fuera de Estados Unidos, el ciclo corto de radioterapia se ha adoptado en muchas instituciones como el estándar preoperatorio. Algunas instituciones en EU, están utilizando el ciclo corto de radioterapia preoperatoria en pacientes seleccionados, como lo son aquellos con estado funcional limítrofe o con múltiples comorbilidades en los cuales se piensa no tolerarán el esquema completo de quimiorradioterapia.

El modelo Europeo/Escandinavo para la estratificación de pacientes con cáncer rectal locorregionalmente avanzado, basado en los hallazgos por resonancia magnética y la decisión terapéutica subsecuente, propone la utilización de ciclo corto de radioterapia en pacientes con riesgo intermedio y ciclo largo de quimiorradioterapia en pacientes con alto riesgo (**Anexos. Figura 1**). (25)

REGRESION TUMORAL

En adición a varios factores como estadio tumoral, histología y margen de resección circunferencial, la regresión tumoral ha sido reconocida como un factor importante predictor de recurrencia local y supervivencia global en cáncer rectal. Los cambios histológicos después de quimiorradioterapia preoperatoria varían considerablemente, mostrando en algunos casos completa ausencia de células tumorales, mientras que en otras se identifican mínimo o ninguno cambio en las células tumorales. La regresión tumoral está asociada con factores relacionados al tratamiento, como lo son, dosis de radiación, combinación con quimioterapia y el intervalo entre el tratamiento preoperatorio y la cirugía (26). Algunos autores se han planteado la pregunta acerca de si la regresión tumoral posterior a tratamiento preoperatorio es simplemente asociada con tumores menores o etapas más tempranas. Janjan et al y Willen et al identificaron al tamaño del tumor previo al tratamiento como un factor significativo para respuesta patológica completa posterior a QT-RT neoadyuvante en cáncer de recto. (27)

El proceso de regresión tumoral se ha demostrado es también dependiente de tiempo. El razonamiento para retrasar la cirugía está basado en los principios de la radioterapia; el daño al ADN ocurre durante la irradiación, pero la lisis celular ocurre en las semanas siguientes. Este hecho ha sido confirmado con la presencia de células tumorales no viables que aparentan estar morfológicamente intactas inmediatamente posterior a la radiación. (28)

En un estudio realizado por Dhadha en Nottingham, RU, se evaluó la regresión tumoral en 106 pacientes con cáncer rectal cT3-cT4, mostrando que un tumor de 54 cm³ puede requerir un intervalo de 20 semanas después del inicio del tratamiento a la cirugía para presentar regresión a <0.1cm³ (10 tiempos reducción-de-volumen= 140 días); estos resultados sugieren que puede existir un beneficio en retrasar la cirugía más allá de 6 semanas. (29)

TASA DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA

Aunque la respuesta a quimiorradioterapia neoadyuvante en cáncer de recto es variable, como ya hemos descrito antes, es bien reconocido que los pacientes que presentan una respuesta patológica completa tienen un mejor pronóstico que los no respondedores(30). En series de pacientes tratados con radioterapia únicamente o QT-RT basada en fluoracilo, la tasa de RPC varían entre 11.4% a 15% (31) (32) (22). Esta tasa puede ser mejorada dada la versatilidad de ciclos largos de quimiorradioterapia neoadyuvante, permitiendo intensificación de dosis de fármacos y dosis de radioterapia, así como modulación del intervalo de tiempo entre quimiorradioterapia y cirugía.

Algunos ensayos de segunda generación fase II combinando oxaliplatino o raltitrexed a los esquemas con quimiorradioterapia a base de 5FU/ capecitabine sugieren tasas de RPC mayores, oscilando entre 11 al 42% (33). Subsecuentemente, 4 ensayos aleatorizados fase III (ACCORD 12, STAR 01, NSABP-R04 y PETACC-6) no confirmaron un incremento significativo en la tasa de RPC (14% - 19.2%) con la adición de oxaliplatino a los esquemas de QT-RT con 5-FU(34) (35) (36) .

Los esquemas actuales de quimiorradioterapia convencional pueden lograr una respuesta patológica completa en 16 al 27% de los casos. En un metanálisis realizado por Martin et al. con 3363 pacientes, se reportó tasa de respuesta patológica completa a la terapia multimodal del 15-20%. Comparado con los no respondedores, la RPC se asoció a menor recurrencia local (OR 0.25; P=0.002) y menos frecuente recaída a distancia (OR 0.23, P>0.001), con mayor probabilidad de encontrarse vivos (OR 3.28,P=0.001) y sobrevida libre de enfermedad (OR 4.33;P<0.001) a 5 años (37).

Finalmente, el llamado factor de tiempo como un factor potencial para mejorar la tasa de RPC, es aún sujeto de debate en la literatura. Posterior al estudio Lyon R90-01 (38) el intervalo de 6-8 semanas se ha vuelto estándar de tratamiento, sin embargo, de forma subsecuente, se ha observado que el intervalo de tratamiento mayor a 6 semanas posterior a QT-RT se asocia a un incremento en la tasa de respuesta patológica completa y casi completa. Esto ha llevado a análisis retrospectivos, en los cuales, un intervalo mayor a 10 semanas fue identificado como un factor pronóstico independiente para aumentar la tasa de RPC (entre 18-

24%) (39). De hecho, la regresión tumoral completa puede tardar meses como se ha mostrado en múltiples estudios (40).

En el pasado, la preocupación acerca de retrasar la cirugía más allá de 6 a 8 semanas fue debido al teórico incremento en el riesgo de complicaciones, mayor fibrosis que incrementaría la dificultad técnica de la resección, así como el riesgo de progresión loco regional de la enfermedad residual. Actualmente estas cuestiones son ampliamente superadas por los hallazgos en la literatura demostrando morbilidad similar sin importar el tiempo de espera.

Otro problema emergente sobre el alargamiento del intervalo antes de la cirugía es la administración de quimioterapia durante el intervalo. En un estudio reciente de García-Aguilar et al, hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo que se sometió a cirugía después de 6 a 8 semanas sin quimioterapia adyuvante (18% pCR) y el grupo que recibió 6 ciclos de quimioterapia (FOLFOX 6) en el intervalo pre quirúrgico (38% pCR). Este resultado parece sugerir que no solo el intervalo mejora el resultado oncológico, sino que también la quimioterapia administrada en este intervalo podría contribuir (41).

RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN CÁNCER RECTAL

Múltiples estudios han sugerido que la respuesta patológica completa posterior a tratamiento neoadyuvante en cáncer de recto está asociada a un pronóstico favorable en relación con control local, recurrencia a distancia, supervivencia libre de

enfermedad y sobrevida global. Este hallazgo es clínicamente relevante debido a que se relaciona a omitir algún otro tratamiento en pacientes que responden de forma favorable, o realizar un tratamiento radical en pacientes que no presentan respuesta.

Chari y colaboradores publicaron uno de los estudios iniciales que reportan que los pacientes con respuesta patológica completa o buena respuesta posterior a quimio radioterapia neoadyuvante tenían mejor pronóstico a largo plazo que aquellos con poca o ninguna respuesta(42). Desde entonces, múltiples estudios han concordado con estos resultados. Capirci y colaboradores en un análisis a largo plazo de 566 pacientes con RPC el periodo libre de enfermedad a 5 años y sobrevida global fue de 85 y 92% respectivamente, sin embargo, en este estudio, no se comparó el pronóstico con un grupo control de pacientes con enfermedad residual.(43)

Una explicación del buen pronóstico de los pacientes con RPC es que esta respuesta favorable ante el tratamiento es indicativa de perfil tumoral favorable, con menor propensión a la recurrencia local y metástasis a distancia y mejor sobrevida que en pacientes cuyo tumor presento menor o poca respuesta al tratamiento. Múltiples esfuerzos se han realizado para identificar marcadores tumorales que puedan ayudar a predecir la respuesta a la quimio radioterapia. Rodel y colaboradores reportaron que el índice apoptósico pretratamiento (porcentaje de células tumorales apoptóticas en el número total de células tumorales) pudiera predecir RPC (44). Otros factores biológicos que han sido evaluados como predictores potenciales de respuesta y pronostico a largo plazo son, entre otros, P53, EGFR, Ki-67, P21 y Bax/bcl-2. Finalmente, estudios de microarreglos en

perfiles genéticos han sido comparado entre tumores con respuesta y sin respuesta. Aunque estos estudios son prematuros y son en su mayoría realizados con muestras pequeñas, los resultados obtenidos resultan prometedores. Estas hipótesis deben ser respaldadas por estudios sobre la relación entre las características biológicas del tumor y la respuesta a la quimio radiación. (45)

Una hipótesis alternativa es que el efecto favorable de la RPC en el pronóstico puede ser explicado por una fuerte correlación entre RPC y un volumen tumoral pretratamiento menor. Sin embargo, posterior a evaluar el tamaño del tumor junto con otras variables pronosticas relevantes, el análisis multivariado muestra que la RPC se encuentra asociada significativamente con una mayor sobrevida libre de enfermedad. (46)

El hallazgo de que los pacientes con RPC completa presentan un mejor pronóstico que aquellos con enfermedad residual plantea al problema de si lograr un RPC debe ser una meta en el tratamiento del cáncer rectal. El tratamiento neoadyuvante agresivo, como el incremento de la dosis de radiación y boost, infusión continua de quimioterapia concurrente, y más potentes radio sensibilizadores, pueden ser considerados con este propósito. Sin embargo, una opción que parece más simple, y con el motivo de nuestro estudio, es aumentar el intervalo entre quimio radioterapia y cirugía.

Sin embargo, sin aclarar el resultado a largo plazo de los pacientes que logran una pCR después de tipos más agresivos de tratamiento neoadyuvante, corremos el riesgo de tratarlos en exceso y de exponerlos a una morbilidad adicional con tratamiento neoadyuvante más agresivo para obtener una tasa más alta de pCR.

Una buena respuesta después de la quimio radiación brinda oportunidades para los procedimientos preservadores de esfínter, pero también se pueden considerar opciones más controvertidas órgano preservadoras, como la extirpación local del tumor u la omisión de la cirugía en caso de una respuesta clínica completa también puede ser considerada siempre que aquellos que respondan completamente puedan ser seleccionados con precisión con estudios de imagen y endoscopia. Estos tratamientos menos invasivos tendrán que competir con el excelente pronóstico a largo plazo de los pacientes con pCR después de la resección estándar.

Algunos estudios sugieren que los pacientes con pCR reciben quimioterapia adyuvante con menor frecuencia que los que no presentan pCR, y aun así se relaciona con un mejor pronóstico. Este hallazgo cuestiona si los pacientes con pCR se benefician de quimioterapia adyuvante. Los resultados sugieren que después de ajustar por otros factores pronósticos, la administración de quimioterapia adyuvante no tuvo un efecto independiente sobre la supervivencia libre de metástasis a distancia o en supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, la administración de quimioterapia adyuvante se asoció con una supervivencia general significativamente mayor.

En un meta análisis realizado por Maas M. y colaboradores, de 3105 pacientes incluidos, 484 presentaron pCR, la mediana de seguimientos fue de 48 meses (rango de 0 a 277), la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue de 83.3% (95% CI 78.8-87) para pacientes con pCR y 65.6% para aquellos sin pCR (HR 0.44, 95% IC 0.34-0.57), $p < 0.0001$. El HR ajustado para pCR por falla fue de 0.54 (95% IC 0.40-0.73) indicando que los pacientes con pCR presentan de forma significativa

mayor probabilidad de sobrevida libre de enfermedad. El HR ajustado para sobrevida libre de enfermedad para la administración de quimioterapia neoadyuvante fue de 0.91 (95% IC 0.73-1.12), siendo que el efecto de pCR en la sobrevida libre de enfermedad no fue modificada por otros factores pronóstico. (47)

Kong, et al propone en base a los resultados obtenidos en una revisión sistemática sobre el valor pronóstico de la regresión tumoral, el cual incluyó 4875 pacientes de 17 estudios, con 775 (15.9%) alcanzado una respuesta patológica completa y 719 (29.9%) no presentaron respuesta. Una asociación significativa con sobrevida global fue identificada en un análisis agrupado de HR para RPC (HR 0.47, $p=0.002$) y para no respondedores (HR 2.97, $P<0.001$). Características tumorales previamente conocidas como ypN, invasión linfovascular y perineural fueron también asociados significativamente con sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global (HR 2.2, 1.4 Y 2.3 respectivamente) (48).

En conclusión, los pacientes con pCR después de la quimio radiación tienen mejor pronóstico a largo plazo en comparación con aquellos con enfermedad residual. Creemos que una pCR después de la quimio radiación es indicativa de un perfil de tumor biológico favorable para el pronóstico, con menos propensión a las recidivas locales o distantes y una mejor supervivencia que para los pacientes con tumores que responden menos. Esta hipótesis debe ser respaldada por estudios sobre la relación entre las características biológicas del tumor y la respuesta a la quimio radiación y al pronóstico.

EVALUACION DE LA RESPUESTA TUMORAL POSTERIOR A TERAPIA NEOADYUVANTE

Un obstáculo mayor en seleccionar pacientes que pueden evitar cirugía radical es que la respuesta patológica completa (RPC) es más precisamente determinada después de la revisión patológica del espécimen resecado.

Una re-estadificación adecuada es de creciente importancia en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado posterior a quimio radioterapia neoadyuvante debido a que la identificación de la respuesta tiene implicaciones mayores para el manejo.

No existe alguna prueba o estudio capaz de identificar a los pacientes con regresión completa del tumor posterior a terapia neoadyuvante. La combinación de hallazgos clínicos y endoscópicos no proporciona suficiente información para permitir identificar aquellos pacientes con respuesta clínica sostenida que sea probable presenten RPC. En un estudio realizado en el MSKCC en el cual todos los pacientes sometidos a quimio radioterapia preoperatoria fueron sometidos a resección quirúrgica, 75% de los pacientes con respuesta clínica completa presentaban focos persistentes de tumor que no se detectaban en el tacto rectal o proctoscopia preoperatoria, es decir la RPC en los pacientes con respuesta clínica completa fue del 25%. En este estudio, los autores sugieren no realizar decisiones terapéuticas basadas solamente en la ausencia de tumor palpable o visible posterior a quimio radiación (49). Un problema mayor es el riesgo de metástasis ganglionares a pesar de la regresión completa del tumor primario. Aún en pacientes con cáncer de recto ypT0 tratados con EMT, el riesgo de metástasis ganglionares o depósitos mesorectales es del 12%.

La evaluación endoscópica se enfoca en el grado de curación de la úlcera, cicatrización, telangiectasias y eritema de la pared rectal. Los cambios en la mucosa residual están relacionados a la probabilidad de respuesta patológica completa, pero permanece desafiante predecir certeramente la respuesta completa únicamente por endoscopia (50).

El papel de los estudios de imagen para evaluación del tumor primario posterior a quimio radioterapia neoadyuvante ha sido sujeto de múltiples estudios, todos sugieren que ni la resonancia magnética, TAC, USG transrectal o PET/CT son suficientemente precisos para identificar a los verdaderos pacientes con respuesta completa.

La resonancia magnética es la técnica estándar para la estadificación local en cáncer de recto, lo cual incluye el tumor primario, ganglios y margen de resección circunferencial. La reestadificación para estadio tumoral mostro una pobre sensibilidad (50.4%) con un LR negativo (0.54), pero con una especificidad de 91.2% y un moderado positivo LR (5.76); esto posiblemente debido a la dificultad para diferenciar fibrosis de tumor residual. Las imágenes en difusión (DW) mostraron un mejor desempeño comparado con la RM estándar, mostrando sensibilidad 83.6%. La evaluación del margen de resección circunferencial (MRC) mostro una sensibilidad del 76.3% y especificidad de 85.9%. En este estudio se concluyó que la RM puede ser utilizada para la evaluación del estatus tumoral e involucro del MRC posterior a quimioterapia neoadyuvante, sin embargo, no es confiable para la evaluación del involucro ganglionar (LR positivo 1.9; LR negativo

0.39). Es conocido que la estadificación ganglionar en cáncer rectal es desafiante debido a la alta prevalencia de malignidad en ganglios pequeños. (51)

Taylor propone un esquema de gradificación por Resonancia Magnética para evaluación de la regresión tumoral en cáncer rectal en un intento para mejorar el abordaje diagnóstico para re-estadificación. (52) **Tabla 2 (anexos)**

En general, se considera que la respuesta tumoral es usualmente evaluada por combinación de examen digital rectal, endoscopia y RMI 6-8 semanas posterior a terminar la quimioterapia neoadyuvante.

En el caso de la evaluación de respuesta en el espécimen de patología, se cuenta con la escala de Dworak propuesta en 1997, así como el sistema RCRG (Rectal Cancer Regression Grading System). En el 2005, Ryan y Gibbons (53) proponen una escala con el fin de estandarizar el análisis patológico de los especímenes de escisión mesorectal total posterior a quimiorradioterapia neoadyuvante incluyendo el grado de regresión tumoral, el cual se concluye como un método útil para calificar la respuesta tumoral a la quimio radiación, en la cual se gradifica como sigue:

TRS 0: No células tumorales viables

TRS 1: Células únicas o pequeños grupos de células tumorales (respuesta casi completa)

TRS 2: Cáncer residual con evidente regresión tumoral, pero mas que células únicas o pequeños grupos de células tumorales (respuesta parcial)

TRS 3: Cáncer residual extenso sin evidencia de regresión tumoral (respuesta pobre o no respuesta)

INTERVALO DE TIEMPO ENTRE TERMINO DE QUIMIORADIOTERAPIA NEOADYUVANTE Y CIRUGIA

Aunque la quimioradioterapia neoadyuvante ha sido implementada ampliamente en el tratamiento del cancer de recto, el tiempo optimo de cirugia posterior a la terapia neoadyuvante aún es poco claro. Previamente la cirugia era llevada a cabo 6-8 semanas posteriores al termino de la QT-RT. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la tasa de respuesta se encuentra relacionada al intervalo de tiempo posterior a QT-RT(30). Existe evidencia creciente de que al incrementar dicho intervalo de tiempo puede incrementar la proporcion de pacientes con respuesta patologica completa (RCP). Tambien se ha sugerido que el prolongar el intervalo de tratamiento puede mejorar la sobrevida global, sin embargo, un mayor periodo de tiempo posterior al termino con QT-RT puede incrementar la dificultad de la resección quirurgica y la morbilidad postoperatoria (29).

Pocos estudios se han realizado para identificar la influencia del intervalo de tiempo entre termino de cirugia neoadyuvante y cirugia en terminos de morbilidad, resecabilidad y respuesta del tumor.

El estudio Lyon R90-01, publicado por Francois en 1999, es el unico estudio aleatorizado controlado, que compara un intervalo de cirugia post QT-RT 2 semanas vs 6 semanas. Fue realizado con 201 pacientes, T2-T3, NX, M0, aleatorizando pacientes en dos grupos: el primer grupo de intervalo corto, en el cual la cirugia se realizaba 2 semanas despues de completar la radioterapia, comparado con 6-8 semanas en el grupo de intervalo largo. Dicho estudio demostro que un retraso en la cirugia de 6-8 semanas posterior al termino de la QT-RT incrementó la respuesta clínica y patológica (26%) comparado con el grupo de intervalo de tratamiento corto (2 semanas; 10.3%; $p=0.0054$) entre radioterapia exclusiva (39 Gy en 13 fracciones)

y cirugía. La respuesta clínica incremento de 53.1% en el grupo de intervalo corto a 71.7% en el grupo de intervalo largo ($p=0.007$) y la tasa de RPC o casi-RPC (persistencia de algunas células tumorales) incremento de 10.3% a 26% en el grupo de intervalo largo. La morbilidad, recaída local, sobrevida y tasa de preservación esfintérica no presentó diferencia entre ambos grupos (cirugía preservadora de esfínter 76% grupo de intervalo largo vs 68% en grupo intervalo corto, $p=0.27$). La tasa de dehiscencia anastomótica en ambos grupos no fue significativa (18% vs 17%). Obteniendo como conclusión que un intervalo largo entre el término de la radioterapia y cirugía incrementa el “downstaging” sin detrimento en toxicidad y resultados clínicos tempranos. Los resultados de este estudio reforzaron la recomendación de intervalo de 6-8 semanas post QT-RT(38).

En un seguimiento realizado a 17 años de los pacientes incluidos en este estudio (Lyon R90-01) se reporta sobrevida a 5, 10, 15 y 17 años de 66.8%, 48.7%, 40% y 34% respectivamente en el grupo de intervalo corto, y de 67.1%, 53.5%, 41.9% y 34% para el grupo de intervalo largo. No hubo diferencia entre ambos grupos en términos de sobrevida ($p=0.7656$) o tasa de recurrencia local (intervalo corto 14.4% vs 12.1% intervalo largo $p=0.6202$). De 24 recurrencias locales, 20 (83%) ocurrieron durante los primeros 2 años postquirúrgicos, y todos excepto uno (96%) ocurrieron durante los primeros 5 años postquirúrgicos. La tasa de segunda neoplasia fue de 9.4% (19 pacientes). Concluyéndose que la tasa de esterilización “tumoral” en el espécimen quirúrgico fue un marcador de buen pronóstico, sin embargo, el aumento en el intervalo posterior a radioterapia neoadyuvante no tiene influencia en la sobrevida, así mismo, dicho incremento en el intervalo sin efecto detrimental en el

control local. La radioterapia no popone la recurrencia local, debido aque la tasa de recaida local depues de 5 años fue baja (54).

En 2004, Harvey Moore, en el MSKCC, 155 pacientes con cancer de recto T3-T4 y/o N1 tratados con quimioradioterapia concomitante a base de 5-FU seguido de tratamiento quirúrgico, el el cual se obtuvo tasa de RPC global de 15%. El intervalo medio RT-cirugia fue de 44 dias. La tasa de RPC incremento de 9 a 23% en pacientes que se trataron antes de 44 dias vs mas de 44 dias ($p= 0.09$). No hubo diferencia significativa entre ambos grupos en relacion a la incidencia de margen de reseccion quirurgica comprometidos, tasa de preservación esfintérica, perdida sanguinea y tiempo quirúrgico (55).

En 2008, Tulchisky y colaboradores, en la Universidad de Tel Aviv, realizaron un analisis retrospectivo de 146 pacientes con cancer de recto tercio medio e inferior T3-T4, N1 y/o clinicamente voluminosos, con el objetivo de evaluar la influencia de diferentes intervalos de tratamiento (<7 semanas vs >7 semanas) en los siguientes parametros: morbilidad y mortalidad perioperatoria, pCR, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. De esta cohorte, 28% presentaron pCR o casi pCR. Se evaluo la relación entre factores predictores como edad del paciente, genero, localización del tumor,estadificacion pre tratamiento por US endoscópico, dosis de radiacion e intervalo de tiempo entre radiacion y cirugia, mediante analisis uni y multivariado, siendo este ultimo el unico factor predictor independiente de pCR. La tasa de PCR ó casi PCR inremento con mayor intervalo neoadyuvancia-cirugia incremento de 17% en el grupo que se sometio a cirugia < 7 semanas a 35% en el grupo de cirugia > 7 semanas ($p=0.03$). La tasa de deshieccencia de anastomosis

fue del 12%, sin lograr demostrarse diferencia estadística entre ambos grupos de tratamiento. Los datos mostraron disminución en la tasa de morbilidad en pacientes operados en un intervalo mayor de 7 semanas pero estos datos no alcanzaron diferencia estadística. (36% vs 48%) (39).

La misma conclusión fue obtenida por Kalady et al, después de examinar una serie de 306 pacientes con cáncer rectal estadio II o III que recibieron quimiorradioterapia seguida de cirugía entre 1997-2007. Se obtuvo una tasa global de RPC de 24%. En el análisis multivariado, un intervalo mayor o igual a 8 semanas entre término de tratamiento neoadyuvante y cirugía se asoció de forma significativa con una mayor tasa de RPC, incrementando de 16.3% en el grupo de que se sometió a cirugía en menos de 8 semanas vs 30.8% en el grupo de más de 8 semanas ($p=0.03$)(56).

Un metaanálisis recientemente publicado por Petrelli et al. con 3,584 pacientes, demostró que un intervalo mayor a 6-8 semanas del término del tratamiento neoadyuvante y cirugía, incrementó significativamente la tasa de RPC (RR=1.42%, 95% IC 1.19-1.68; $P<0.0001$). La RPC incrementó de 13.7% a 19.5% en el grupo de intervalo mayor, con supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, tasa de resección R0, preservación esfintérica y tasas de complicaciones similares en ambos grupos. Concluyendo que un intervalo de tratamiento mayor del clásico 6-8 semanas, incrementa la tasa de PCR en 6%. Desde un punto de vista quirúrgico, esperar más de 2 meses después de la quimiorradioterapia parece no afectar la supervivencia del paciente ni aumenta las tasas de complicación al mostrar similar tasa de resección R0 y preservación esfintérica (57).

El estudio retrospectivo publicado por Roumbouts et al, realizado en población holandesa entre 2006 a 2011 en el cual se evaluaron los resultados en 217 pacientes con cáncer de recto temprano (T1-T3, N0) y 1,073 pacientes con cancer de recto localmente avanzado (T3N1, T3NX, T4 y/o N2), divididos en 2 grupos de tratamiento de acuerdo al intervalo de tratamiento entre termino de quimioradioterapia y cirugia, los cuales fueron 5 a 6 semanas y 13 a 14 semanas. Este estudio no mostró diferencia significativa en RPC en pacientes con cáncer de recto temprano de acuerdo al intervalo de tratamiento (30.4% vs 39.1% en el grupo de intervalo largo). Comparado con el intervalo de 7-8 semanas, la tasa de RPC en pacientes con cancer de recto localmente avanzado fue mayor despues de 9-10 semanas (18.4%: OR 1.56, 95% IC 1.03-2.37) y 11-12 semanas de intervalo de tratamiento (20.8%; OR 1.94, 95% IC 1.15-3.26) con p=0.028. El intervalo de tratamiento no influyo en la SG en cancer temprano o localmente avanzado. Otros factores que fueron identificados como predictores de RPC en paciente con enfermedad avanzada fueron edad, diferenciacion tumoral e histología mucinosa, estirpe en la cual la yasas de PCR fueron significativamente menores. De lo anterior, concluimos que el intervalo de tratamiento de 9 a 12 semanas entre cirugia y termino de quimioradioterapia parece mejorar la probabilidad de RPC en pacientes con cáncer de recto locorregionalmente avanzado, sin afectar la sobrevida global (58).

En un estudio publicado por Probst et al, que evaluó 17,255 pacientes con cáncer rectal etapa II y III, de 2006 a 2011 de la Base de datos de Cancer Nacional en EU. Un intervalo para cirugia mayor a 8 semanas se asocio con mayor probabilidad de obtener RPC (OR 1.12, 95% IC 1.01-1.25) y disminucion en la etapa del tumor (OR

1.11, 95% IC 0.7 a 0.92). La tasa de RPC fue de 8.7% antes de 6 semanas y 13.2% después de 8 semanas ($p < 0.001$). El mayor intervalo para el tratamiento quirúrgico también estuvo asociado a menor probabilidad de readmisión a 30 días (OR 0.82, 95%IC 0.80 a 0.92). Los datos de este estudio sugieren un intervalo óptimo de 10-11 semanas sin impacto negativo observado en el pronóstico de los pacientes, ya que este grupo de pacientes tuvieron 27% mayor probabilidad de RCP que aquellos con intervalo de 6 a 8 semanas (40).

Sloothaak de la Universidad de Leiden, evaluó 1593 pacientes en los cuales el intervalo medio entre radioterapia y cirugía fue de 14 (rango de 6-85) semanas. Se dividieron en intervalos de >13 semanas, 13-14 semanas, 15-16 semanas y ,as de 16 semanas. La resección en intervalo de 15-16 semanas posterior al INICIO del tratamiento neoadyuvante resultó en la mayor tasa de RPC (18%; $p = 0.013$) con una asociación independiente (HR 1.63, 95%IC 1.20-2.23), lo anterior coincide con intervalo 10-11 semanas posterior al término de la quimioradioterapia en un esquema de 5 semanas de tratamiento (59).

El estudio STARRCAT (Surgical timing after chemoradiotherapy for rectal cancer analysis of technique: results of feasibility multi-centre randomized controlled trial) publicado en 2016, es un estudio aleatorizado, controlado y multicéntrico en el cual se incluyeron 31 pacientes los cuales fueron aleatorizados a dos grupos de tratamiento: grupo 1 con intervalo de tratamiento al término de quimio radioterapia de 6 semanas y el grupo 2 con intervalo de tratamiento de 12 semanas. En ambos grupos se evaluó la técnica quirúrgica con el sistema OCHRA (Observational Clinical Human Reliability Assessment), con el fin de realizar una evaluación objetiva

del desempeño del cirujano en cirugía de cáncer rectal y definir si existan diferencias en cuanto a errores en ambos grupos de intervalo de tratamiento. Los resultados en este estudio sugieren que la complejidad técnica de la cirugía puede no estar influenciada sustancialmente por el intervalo de tratamiento(60).

El mas reciente estudio multicentrico, Fase III, GRECCAR-6 asignó aleatoriamente 265 pacientes con cT3/4 o ganglios positivos de recto medio e inferior que recibieron QT-RT (45 a 50 Gy con fluoropirimidina o FU) a someterse a cirugía a 7 u 11 semanas posteriores a completar la quimioradioterapia, con el objetivo principal de determinar la tasa de ypT0N0. El intervalo de 11 semanas posterior al termino del tratamiento no incrementó significativamente la tasa de RPC (**11 semanas 17.4%** vs 7 semanas 15%, p=0.60), y la tasa de preservación esfintérica fue similar (90% vs 89%). Un mayor intervalo de tiempo para recibir tratamiento fue asociado con una mayor tasa de conversión a cirugía abierta no significativa (15 vs 10%, p=0.26). Un mayor periodo de tiempo tambien fue asociado a mayor morbilidad postoperatoria (33 vs 19%), y peor calidad en excision mesorectal (mesorecto completo en 78.7% pacientes 11 semanas vs 90% en el grupo 7 semanas, p=0.0156) lo cual es factor pronostico importante en la tasa de recurrencia local. Así mismo, se presento mayor tendencia a complicaciones en herida perineal en pacientes sometidos a reseccion abdominoperineal (43 vs 17%, p=0.216), aunque se mostró tasa similar de fuga anastomótica (16 vs 14%) (17).

Garcia Aguilar et al. evaluó en un estudio no aleatorizado, fase II, el efecto de agregar mFOLFOX6 posterior a quimioradioterapia neoadyuvante, lo cual se asocio a un incremento en la tasa de RPC (de 18% en grupo que no recibio tratamiento en

el periodo entre QT-RT y cirugía vs a 38% en grupo que recibió 6 ciclos mFOLFOX6 en dicho periodo), sin incremento en el riesgo de progresión. Cabe mencionar que en el grupo que recibió mFOLFOX6 el tratamiento quirúrgico con emt se retrasó hasta 20 semanas después de completar la QT-RT neoadyuvante. Los autores de este estudio consideran que probablemente los periodos de retraso de cirugía no cambian las características intrínsecas del tumor y su habilidad para eliminarse. La mayor tasa de RPC observada después de periodos de espera prolongados en múltiples estudios retrospectivos puede ser debido a la selección de pacientes.(41)

Aunque el manejo no quirúrgico en aquellos pacientes que presentan respuesta completa posterior al tratamiento neoadyuvante resulta atractivo, en nuestra unidad, la resección quirúrgica permanece como el abordaje estándar posterior al tratamiento neoadyuvante en pacientes que son médicamente operables.

Las guías de consensos de expertos son discordantes; las guías de la European Society for Medical Oncology (ESMO) no proporcionan recomendación específica sobre el tiempo para realizar la cirugía, comentando que con mayores intervalos de tiempo pueden mejorar las tasas de RPC, sin embargo, puede existir retraso en el uso de quimioterapia postoperatoria y el riesgo de metastasis subsecuente. Las guías de la NCCN sugieren que la cirugía debe ser realizada entre las 5 a 12 semanas posteriores a quimiorradioterapia neoadyuvante a dosis completa.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la tasa de respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de recto medio e inferior loco regionalmente avanzado a 10-12 semanas post Quimio radioterapia?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente la quimioradioterapia neoadyuvante se considera el estándar de manejo en el tratamiento del cáncer de recto locoregionalmente avanzado (cT3-T4, N+), así mismo, múltiples estudios han mostrado que la respuesta patológica completa (RPC) posterior a dicho tratamiento neoadyuvante, se encuentra asociada a un pronóstico favorable en relación a control local, recurrencia a distancia, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

La evidencia actual sugiere que la tasa de respuesta patológica completa, se encuentra relacionada al intervalo de tiempo entre el término de la quimio radioterapia y el tratamiento quirúrgico radical. En la mayoría de centros especializados se considera un estándar realizar la cirugía con un intervalo de 6-8 semanas posteriores al término de la QT-RT, obteniéndose tasas de respuesta patológica completa entre 10-15% de los pacientes. Sin embargo, existe evidencia creciente de que al prolongar dicho intervalo de tiempo, puede verse incrementada la proporción de pacientes con respuesta patológica completa (RCP).

JUSTIFICACION

Este Hospital es un centro de referencia nacional, en el cual los tiempos de espera para programación quirúrgica suelen encontrarse saturados, por lo cual, aunque el estándar de manejo en cancer de recto locorregionalmente avanzado es realizar el tratamiento quirúrgico radical a 6-8 semanas posteriores al termino de laquimioradioterapia neoadyuvante, algunos pacientes reciben tratamiento quirurgico en un intervalo de 10-12 semanas.

Actualmente, el intervalo de tiempo óptimo para realizar la cirugia posterior a la terapia neoadyuvante no esta claramente definido. Además, no contamos con estudios realizados en poblacion mexicana para identificar si la respuesta patológica, y con ella los beneficios oncologicos demostrados de dicha respuesta, se incrementan si prolongamos el intervalo de tratamiento a 10-12 semanas, esto sin un detrimento en cuanto a morbilidad postoperatoria y riesgo de progresión de la enfermedad.

Con base a lo anterior, consideramos fundamental evaluar la tasa de respuesta patológica completa en pacientes tratados con intervalo de 10-12 semanas post quimioradioterapia, con lo que abriremos la puerta a realizar estudios comparativos entre ambos intervalos de tratamiento para definir un estandar de manejo en nuestra unidad, ya que el establecer un incremento porcentual en la tasa de respuesta patologica completa puede cambiar el protocolo de tratamiento actual en nuestra unidad, sin necesidad de un costo extra institucional, permitiendo un mayor tiempo para planear el tratamiento quirurgico.

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la tasa de respuesta patológica completa en pacientes tratados *quirúrgicamente* a 10-12 semanas posterior al término de quimio radioterapia neoadyuvante en cáncer de recto medio o inferior loco regionalmente avanzado (cT3-T4 o cN+).

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar el grado de respuesta patológica según la Escala de Ryan modificada en especímenes resecados a las 10-12 semanas post quimioradioterapia neoadyuvante
2. Determinar el grado de excisión mesorrectal en especímenes resecados a las 10-12 semanas post quimioradioterapia neoadyuvante
3. Determinar el margen de resección circunferencial en especímenes resecados a las 10-12 semanas post quimioradioterapia neoadyuvante

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: *Observacional, retrospectivo y transversal.*

Por el control de la maniobra experimental por el investigador:	<i>Observacional</i>
Por la captación de la información:	<i>Transversal</i>
Por la medición del fenómeno en el tiempo:	<i>Retrospectivo</i>

HIPÓTESIS

Por el tipo de estudio a realizar, no se requiere de una hipótesis.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes con cáncer de recto medio e inferior cT3-T4 o N+.
2. Tratados *quirúrgicamente* a las 10-12 semanas post quimio radioterapia en el servicio de Tumores de Colon y Recto entre el 1º de enero del 2018 al 31 de diciembre del 2018.
3. Que recibieron esquema estándar de Quimioterapia concomitante (5- Fluoracilo o capecitabine)
4. Que recibieron esquema completo de Radioterapia con dosis estándar en Gy (50Gy en 25 a 28 fracciones)
5. Únicamente con histología de Adenocarcinoma

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes en los cuales no se concluye quimioradioterapia neoadyuvante por toxicidad y/o deterioro de estado funcional o bien que solo hayan recibido Radioterapia neoadyuvante.
2. Pacientes tratados con intervalo menor a 10 semanas o mayor a 12 semanas.
3. Pacientes en los cuales no se documenta en el reporte de patología la tasa de respuesta patologica (escala de Ryan Modificada).
4. Pacientes con respuesta *clínica* completa que se mantuvieron en vigilancia y manejo expectante.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes cuyo tratamiento sobrepasaron el periodo de evaluación (posteriores a diciembre 2018)

DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CATEGORIA	ESCALA
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del tratamiento.	Se consignará según expediente edad en años.	Cualitativa Continua	Se anotará el valor exacto.
GENERO	Identidad sexual establecida	Se consignará según expediente genero femenino o masculino.	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Femenino 2. Masculino
MORTALIDAD	Cese completo y definitivo de los signos vitales de una persona.	Se obtendrá en base a la muerte que se presenta durante la estancia intrahospitalaria y a los 30 días posteriores a su egreso hospitalario.	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. No 2. Durante el internamiento 3. 30 días posteriores al egreso
DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA	Número de días transcurridos desde el ingreso del paciente al servicio de hospitalización hasta egreso domiciliario	Se obtendrá restando a la fecha de egreso la fecha de ingreso	Cuantitativa Discreta	Se anotará el valor exacto.
INTERVALO DE TRATAMIENTO	Intervalo de tiempo determinado de la fecha en que concluye el tratamiento con quimiorradioterapia neoadyuvante y el tratamiento quirúrgico radical.	Se determinará en semanas desde termino de la quimiorradioterapia y la fecha de cirugía.	Cuantitativa Continua	Se anotará el valor exacto.
	Distancia del tumor al margen anal, así como la	Se obtendrá de hallazgos de exploración clínica o	Cuantitativa Continua	<ol style="list-style-type: none"> 1. Recto inferior ≤ 5cm 2. Recto medio 6-10cm

LOCALIZACION DEL TUMOR	distancia del borde inferior del tumor a la parte superior del anillo anorectal.	reporte de colonoscopia y/o rectosigmoidoscopia rígida.		
DOSIS TOTAL ADMINISTRADA DURANTE RADIOTERAPIA NEOADYUVANTE	Tratamiento con radioterapia que se administra previo al control local del tumor primario en pacientes con cáncer loco regionalmente avanzado pero resecable.	Se obtendrá la dosis administrada en Gray, así como el número de fracciones en los cuales se administró la dosis total.	Cuantitativa Discreta	Se anotará el valor exacto en Gray y el número de fracciones en las cuales se administro dicha dosis.
QUIMIOTERAPIA ADMINISTRADA DE FORMA CONCOMITANTE	Agente radio sensibilizador utilizado de forma concomitante con radioterapia.	Se obtendrá fármaco utilizado en esquema neoadyuvante.	Cuantitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Capecitabine 2. 5-FU
GRADO DE EXCISION MESORECTAL TOTAL	<p>Sistema de evaluación del espécimen quirúrgico en base a la integridad del mesorecto. Se divide en:</p> <p>1) <i>Completo</i>: Superficie del Mesorecto intacta sin defectos > de 5mm.</p> <p>2) <i>Casi completo</i>: Superficie irregular con transgresión < de 5mm</p> <p>3) <i>Incompleto</i>: Defectos que involucran muscular propia del recto.</p>	Se obtendrá del reporte histopatológico.	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 0. No se especifica en reporte de patología 1. Completo 2. Casi completo 3. Incompleto

MARGEN DE RESECCION CIRCUNFERENCIAL (MRC)	<p>Es la distancia en milímetros entre el mayor punto de invasión entre el tumor primario y el margen de resección en retro peritoneo o mesenterio. El MRC es un predictor independiente de recurrencia local y sobrevida inferior. Un margen de resección circunferencial > 1mm es requerido.</p>	<p>Se obtendrá de reporte histopatológico y se determinará si es mayor o menor a 1mm.</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<ul style="list-style-type: none"> 0. No se consignó en reporte histopatológico 1. MRC menor a 1mm 2. MRC mayor a 1mm
TIPO DE CIRUGIA REALIZADA	<p>Procedimiento quirúrgico radical que se realiza al termino del tratamiento neoadyuvante. Se basa en la preservación esfintérica con anastomosis colorrectal en pacientes tratados con resección anterior baja o en caso de involucro de este ó imposibilidad para obtener margen negativo se realiza resección abominooperineal.</p>	<p>Se obtendrá del record quirúrgico como procedimiento quirúrgico realizado.</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<ul style="list-style-type: none"> 1. Resección anterior baja 2. Resección abdominoperineal

<p>ETAPA CLINICA</p> <p>(cT N M)</p>	<p>Estimación de la extensión del cáncer en base a resultados de revisión clínica y estudios de imagen.</p> <p>Parte esencial para decidir los pacientes que se beneficiaran del tratamiento con quimio radioterapia neoadyuvante.</p>	<p>Se obtendrá según lo consignado en expediente clínico y de estudios de imagen preoperatorios.</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. EC I 2. EC II <ol style="list-style-type: none"> a. IIA b. IIB c. IIC 3. EC III <ol style="list-style-type: none"> a. IIIA b. IIIB c. IIIC 4. EC IV
--	--	--	----------------------------	---

VARIABLE DEPENDIENTE

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CATEGORIA	ESCALA
<p>GRADO DE RESPUESTA PATOLOGICA REGRESION TUMORAL</p>	<p>Ausencia de células tumorales en la pieza quirúrgica, lo cual corresponde a ypT0 N0 M0. Es evaluado mediante la escala de Ryan Modificada (Tumor Regression Score) como sigue:</p> <p>-TRS 0: No células tumorales viables</p> <p>-TRS 1: Células únicas o pequeños grupos de células tumorales (respuesta casi completa)</p> <p>-TRS 2: Cáncer residual con evidente regresión tumoral, pero mas que células únicas o pequeños grupos de células tumorales (respuesta parcial)</p> <p>-TRS 3: Cáncer residual extenso sin evidencia de regresión tumoral (respuesta pobre o no respuesta)</p>	<p>Se determina utilizando la escala de regresión tumoral de Ryan modificada. (Tumor Regression Score)</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>0. TRS 0 – Respuesta patológica completa</p> <p>1. TRS 1 - Respuesta casi completa</p> <p>2. TRS 2 - Respuesta parcial</p> <p>3. TRS 3 -Respuesta pobre o sin respuesta</p>

TAMAÑO DE LA MUESTRA

De acuerdo con la base de datos del servicio de Tumores de Colon y Recto del Hospital de Oncología del Centro Medico Nacional siglo XXI, se realizará un muestreo no probabilístico de tipo consecutivo, en el cual se incluirán pacientes que cumplan criterios de elegibilidad de manera consecutiva, durante el periodo comprendido del 1o de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2018.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Previa autorización del comité de ética e investigación del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI”, acorde a las normas internacionales, nacionales y locales para la participación en el presente estudio, se realizará el siguiente procedimiento:

Los expedientes provendrán del archivo de la UMAE “Hospital de Oncología” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social pertenecientes al servicio de Tumores de Colon y Recto del periodo comprendido del 1o de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2018.

Se obtendrá de forma anónima, del expediente clínica, específicamente historia clínica, notas del servicio de Oncología Médica y Radio Oncología, hoja de egreso hospitalario, récord quirúrgico y reporte de patología, los datos que se registrarán en la hoja de recolección de datos incluida en anexos.

ANÁLISIS DE DATOS

Estadística descriptiva. Para las variables cuantitativas se utilizarán medidas de tendencia central y dispersión y rangos acorde a la distribución de las variables. Para las variables cualitativas se aplicará cálculo de frecuencia y proporciones. En la captura de datos se utilizará Excel 2013 y en el análisis de datos se utilizará el programa SPSS versión 24 para Windows 10.

FACULTAD Y ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se fundamenta en la experiencia previa realizada a nivel mundial. Este documento ha sido diseñado en base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, de la declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial, adoptada por la 18ª asamblea de la Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia, Junio de 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial de Tokio, Japón en Octubre de 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial de Venecia, Italia en Octubre de 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General en Sudáfrica, Octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia, Octubre 2000, Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002, Nota de Clarificación de Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004, revisión por 59ª Asamblea General Seúl Corea 2008. De acuerdo con los artículos 100, 101, 102 y 103 del Título Quinto, Capítulo Único de La Ley de General de Salud. En el presente estudio no se realizará maniobra adicional a lo previsto.

CONTRIBUCIONES Y BENEFICIOS

El presente estudio permitirá determinar la tasa de respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de recto medio e inferior loco regionalmente avanzado tratados a las 10-12 semanas posteriores al término de la quimio radioterapia neoadyuvante en población mexicana derechohabiente al Instituto Mexicano del Seguro Social.

CONFLICTO DE INTERESES

El presente protocolo no cuenta con conflicto de intereses toda vez que los recursos usados existen dentro de la unidad. Además de que no se cuenta con financiamiento por parte de ninguna institución privada y solo se cuenta con el apoyo del Instituto Mexicano del Seguro Social.

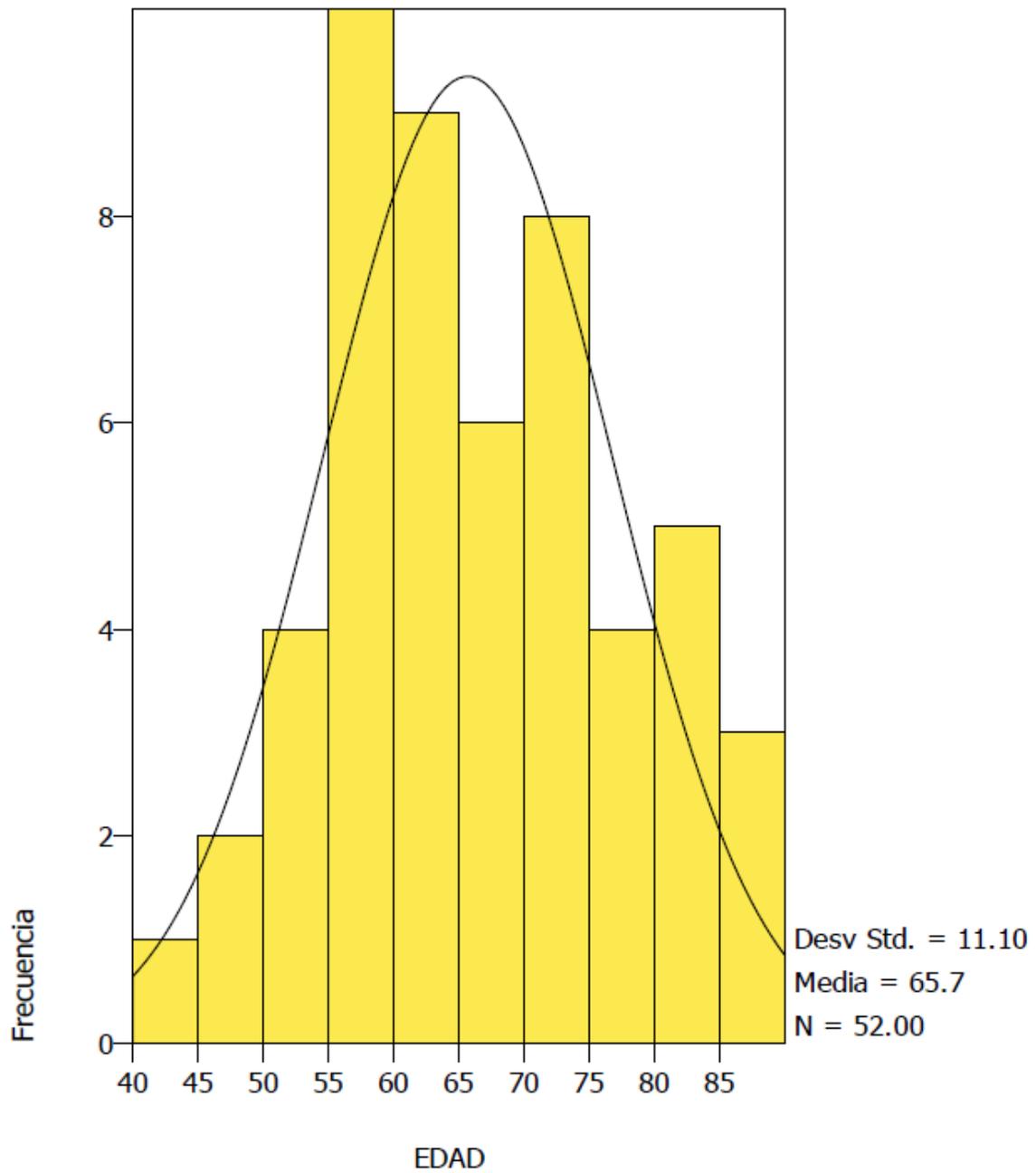
RESULTADOS

Tabla 1.	Características	Demograficas
Edad (%)		N=52
	>80	8 (15.38%)
	70-79	12 (23.07%)
	60-69	15 (28.84%)
	50-59	14 (26.92%)
	40-49	3 (5.76%)
Localizacion del tumor (%)		
	Recto Inferior	19 (36.54%)
	Recto Medio	33 (63.46%)
Semanas de intervalo de tratamiento (%)		
	10 semanas	18 (34.61%)
	11 semanas	19 (36.53%)
	12 semanas	15 (28.84%)
Etapa Clinica (%)		
	T2N0	2 (3.84%)
	T2N+	2 (3.84%)
	T3N0	8 (15.38%)
	T3N+	29 (55.76%)
	T4N+	11 (21.15%)
Cirugia Realizada (%)		
	Reseccion Anterior Baja	28 (53.84%)
	Reseccion Abdominoperineal	24 (46.15%)
Tasa de respuesta Patologica		
	Respuesta Patologica completa (ypTON0)	8 (15.38%)
	Respuesta Patologica casi completa	8 (15.38%)

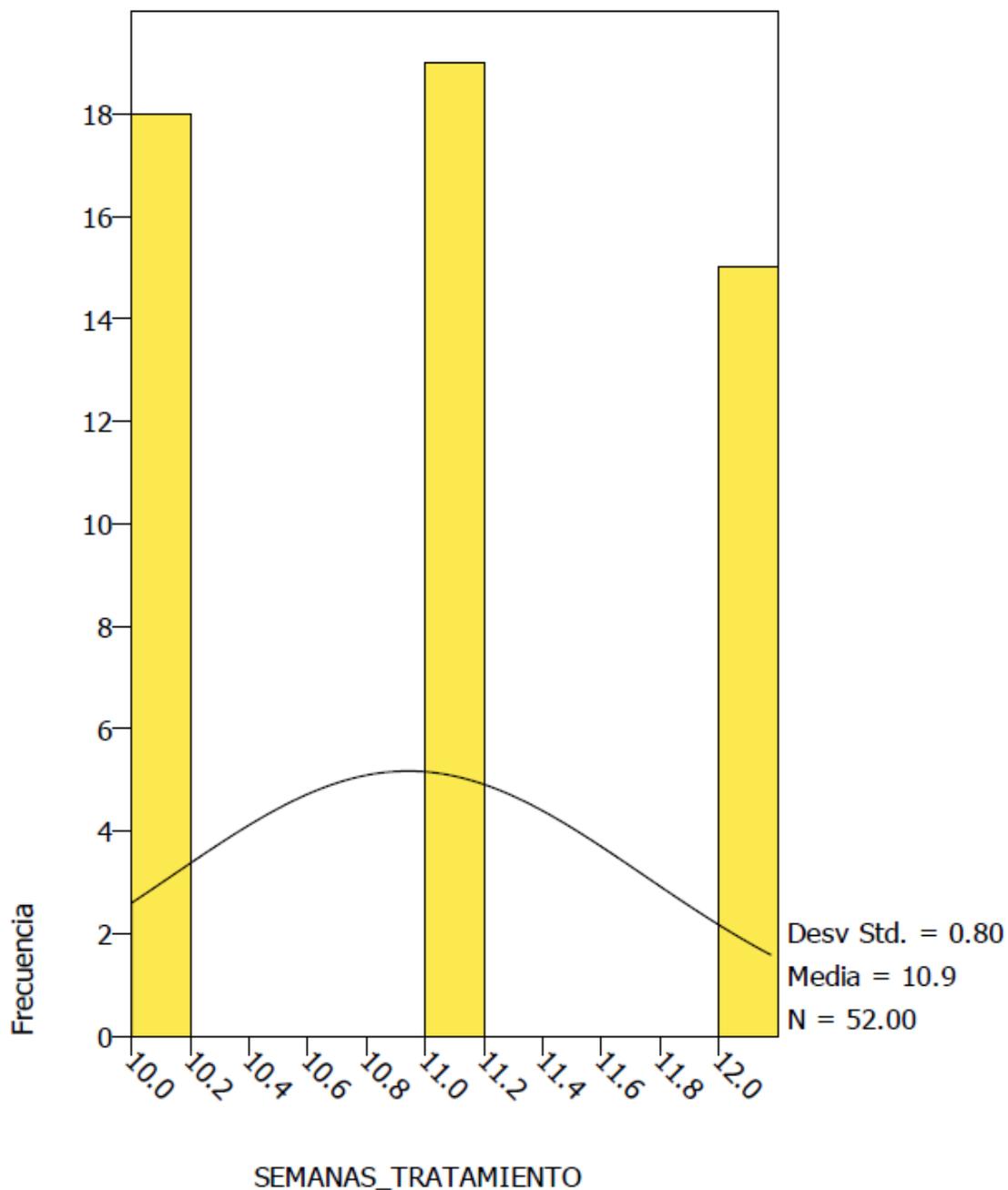
	Respuesta Patologica parcial	30 (57.69%)
	Respuesta Patologica pobre o sin respuesta	6 (11.54%)

RESULTADOS

La edad promedio de los 52 pacientes fue de 65.69 (± 11.10) años con un mínimo de 42 y un máximo de 87. La distribución de edades se puede observar a continuación.

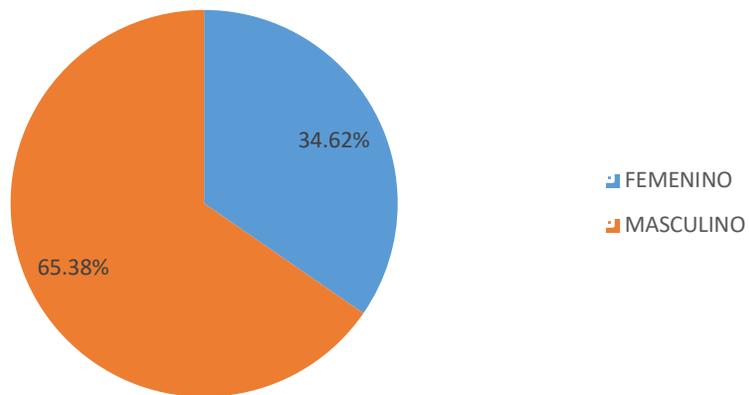


En cuanto al promedio de semanas de tratamiento se tiene un valor de 10.94 (± 0.8) con un mínimo de 10 y un máximo de 12. La distribución se muestra en la figura.



En cuanto al género se tuvieron 18 casos femeninos (34.62%) y 34 casos masculinos (65.38%).

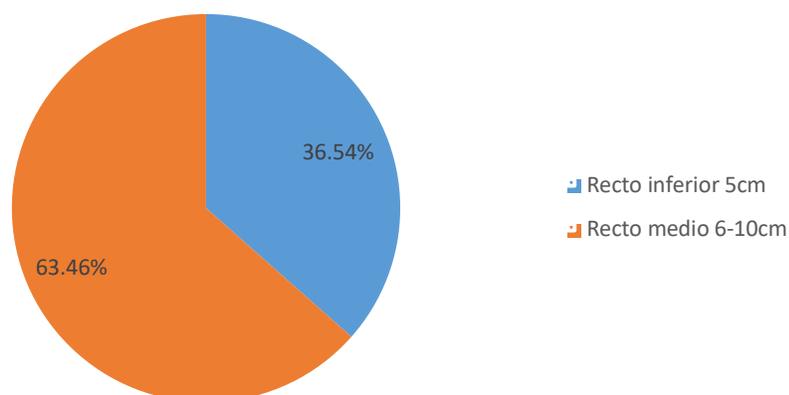
GÉNERO



En cuanto a la localización del tumor, 19 casos fueron de recto inferior 5 cm (36.54%) y 33 casos posicionado en recto medio 6-10 cm (63.46%).

<i>Etiqueta de Valor</i>	<i>Valor</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Recto inferior 5cm	1	19	36.54
Recto medio 6-10cm	2	33	63.46
<i>Total</i>		52	100

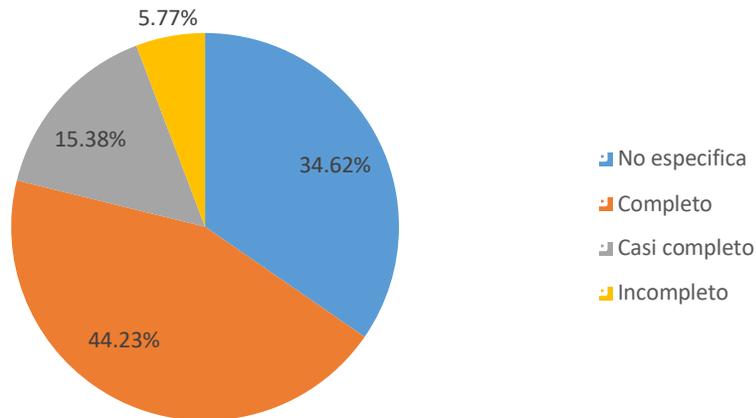
Localización del tumor



En el grado de excisión mesorectal, no se especificó en 18 casos (34.62%); fue completo en 23 casos (44.23%); fue casi completo en 8 casos (15.38%); y fue incompleto en 3 casos (5.77%).

<i>Etiqueta de Valor</i>	<i>Valor</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
No especifica	0	18	34.62
Completo	1	23	44.23
Casi completo	2	8	15.38
Incompleto	3	3	5.77
<i>Total</i>		52	100

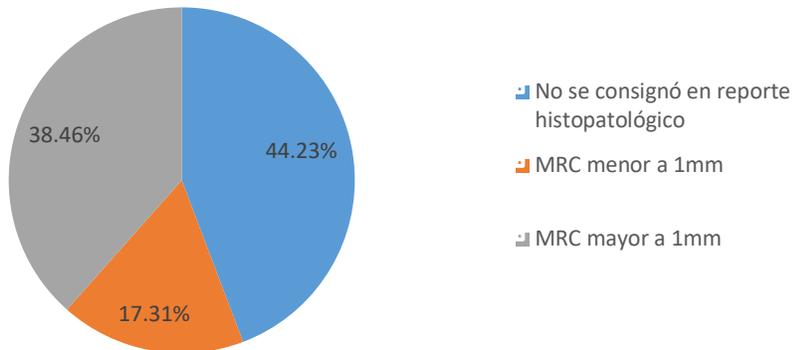
GRADO DE EXCISION MESORECTAL TOTAL



En otro aspecto que evaluamos en la resección quirúrgica, el Margen de resección Cirunferencial (MRC), no se consignó este margen en el reporte histopatológico en 23 casos (44.23%); MRC menor a 1 mm en 9 casos (17.31%); MRC mayor a 1 mm en 20 casos (38.46%).

Etiqueta de Valor	Valor	Frecuencia	Porcentaje
No se consignó en reporte histopatológico	0	23	44.23
MRC menor a 1mm	1	9	17.31
MRC mayor a 1mm	2	20	38.46
<i>Total</i>		52	100

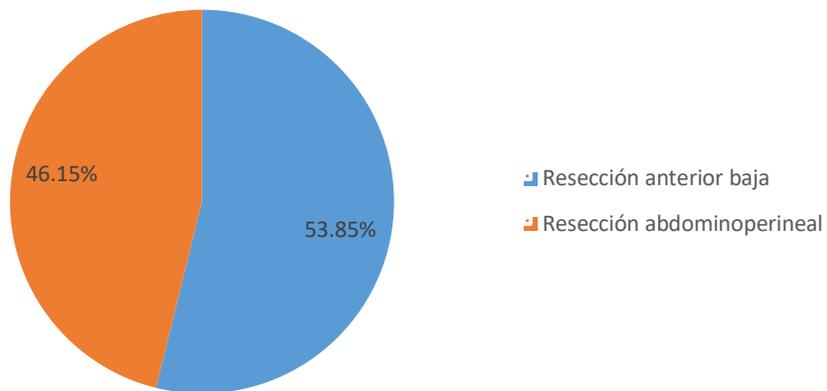
MARGEN DE RESECCION CIRCUNFERENCIAL
(MRC)



Del tratamiento quirurgico realizado, se llevado a cabo una Resección anterior baja en 28 casos (53.85%) y Resección abdominoperineal en 24 casos (46.15%).

<i>Etiqueta de Valor</i>	<i>Valor</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Resección anterior baja	1	28	53.85
Resección abdominoperineal	2	24	46.15
<i>Total</i>		52	100

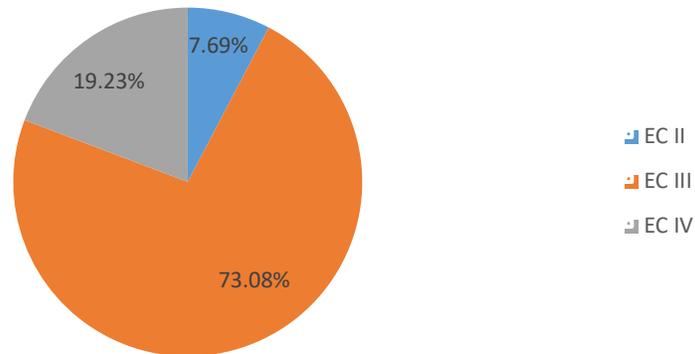
TIPO DE CIRUGIA REALIZADA



En cuanto a la etapa clínica al diagnóstico, 4 casos fueron Etapa clínica II (7.69%); Etapa clínica III en 38 casos (73.08%); y Etapa clínica IV en 10 casos (19.23%).

Etiqueta de Valor	Valor	Frecuencia	Porcentaje
EC II	2	4	7.69
EC III	3	38	73.08
EC IV	4	10	19.23
<i>Total</i>		52	100

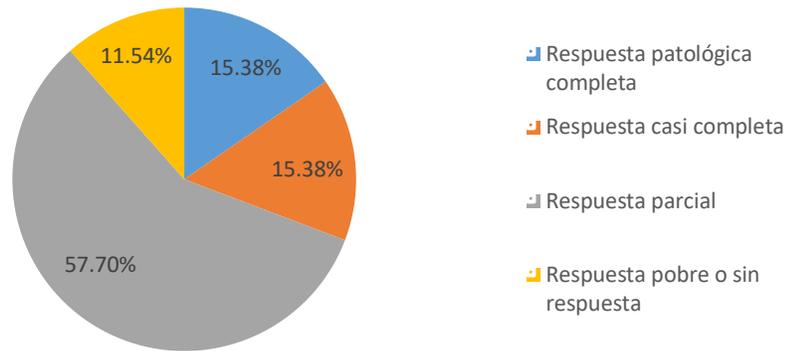
ETAPA CLINICA (cT N M)



En cuanto al objetivo principal de nuestro estudio, el grado de Respuesta Patologica, existio una respuesta patológica completa en 8 casos (15.38%); respuesta casi completa en 8 casos (15.38%); respuesta parcial en 30 casos (57.69%); respuesta pobre o sin respuesta en 6 casos (11.54%).

Etiqueta de Valor	Valor	Frecuencia	Porcentaje
Respuesta patológica completa	0	8	15.38
Respuesta casi completa	1	8	15.38
Respuesta parcial	2	30	57.69
Respuesta pobre o sin respuesta	3	6	11.54
<i>Total</i>		52	100

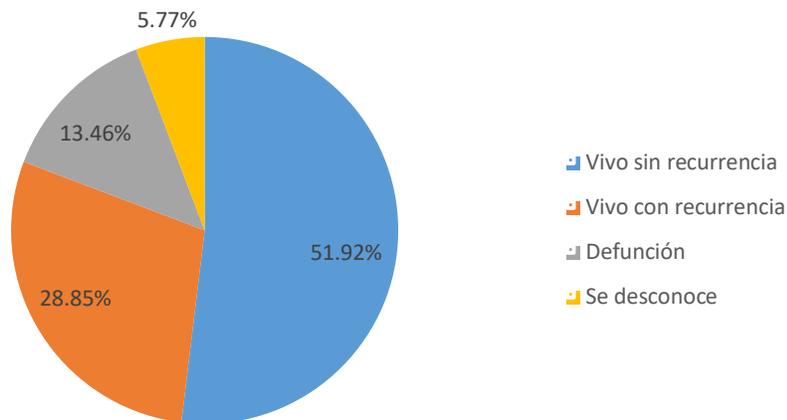
GRADO DE RESPUESTA PATOLOGICA Y/O
REGRESION TUMORAL



En el seguimiento de los casos, se encontraron 27 pacientes Vivos sin recurrencia (51.92%); 15 casos vivos con recurrencia (28.85%); así mismo se presentaron 7 defunciones (13.46%); y se perdió el seguimiento únicamente en 3 casos (5.77%).

<i>Etiqueta de Valor</i>	<i>Valor</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Vivo sin recurrencia	1	27	51.92
Vivo con recurrencia	2	15	28.85
Defunción	3	7	13.46
Se desconoce	4	3	5.77
<i>Total</i>		52	100

ESTADO DEL PACIENTE



CONCLUSIONES

Se concluye que la incidencia de la localización de cáncer de recto medio (>5cm-10cm) es 26.96% más alta que la localizada en el Recto inferior (<5cm).

Aproximadamente la mitad de los pacientes (51.92%) se encontraron vivos sin recurrencia al finalizar el estudio; sin embargo, el 28.85% mostró recurrencia de algún tipo.

La etapa clínica predominante fue ECIII en 38 casos (73.08%).

La tasa de respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de recto medio e inferior locoregionalmente avanzado tratados con quimioradioterapia neoadyuvante, que se someten a tratamiento quirúrgico a las 10-12 semanas posteriores al término del tratamiento fue del **15.38%**.

En series previamente reportadas de pacientes tratados con radioterapia únicamente o QT-RT basada en fluoracilo, la tasa de Respuesta Patologica Completa varían entre 11.4% a 15% (31) (32) (22). En uno de los estudios con mayor cantidad de pacientes, como lo es el publicado por Probst et al, que evaluó 17,255 pacientes con cáncer rectal etapa II y III, de 2006 a 2011 de la Base de datos de Cancer Nacional en EU. Un intervalo para cirugía mayor a 8 semanas se asocio con mayor probabilidad de obtener RPC (OR 1.12, 95% IC 1.01-1.25), obteniendo una tasa de RPC de 8.7% antes de 6 semanas y 13.2% despues de 8 semanas ($p < 0.001$), lo cual es consistente con nuestro estudio.

En conclusion, aunque multiples estudios han mostrado que esta tasa puede ser mejorada mediante el incremento del intervalo de tiempo entre el tratamiento neoadyuvante con quimioradioterapia y cirugía, en este estudio no logramos demostrar un incremento en esta tasa , al prolongar el intervalo de cirugía a 10 a 12 semanas, sin embargo, no debemos dejar de lado, que en esta respuesta, existen otros factores como lo son los esquemas de quimioterapia, el hipo e hiperfraccionamiento en radioterapia y actualmente los esquema de terapia neoadyuvante total.

BIBLIOGRAFIA

1. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN): Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. IARC. 2018.
2. Charúa-Guindic L, Lagunes- Gasca A, Villanueva-Herrero J, Jiménez- Bobadilla B, Avendaño -Espinosa O, Charua-Levy E. Comportamiento epidemiológico del cáncer de colon y recto en el Hospital General de México. Análisis de 20 años: 1988-2007. *Rev Gastroenterol Mex.* 2009;74(2):99–104.
3. Martínez-Sánchez Y, Escudero-de los Ríos P, Arias-Flores R, Barrios-Bautista F. Epidemiología del cáncer en pacientes adultos del Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cir Cir.* 2013;81(55):508–16.
4. Moghadamyeghaneh Z, Alizadeh R, Phelan M, Carmichael J, Mills S, Pigazzi A. Trends in colorectal cancer admissions and stage at presentation: impact of screening. *Surg Endosc.* 2015;30(8):3604–3610.
5. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(7).
6. Ghahremani G, Dowlatshahi K. Colorectal carcinomas: diagnostic implications of their changing frequency and anatomic distribution. *World J Surg.* 1989;13(3):321–4.
7. Pihl E, Hughes E, McDermott F, Johnson W, Katrivessis H. Lung recurrence after curative surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1987;30(6):417–9.
8. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rodel A. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(4):22–40.
9. Farouk R, Nelson H, Radice E. Accuracy of computed tomography in determining resectability for locally advanced primary or recurrent colorectal cancers. *Am J Surg.* 1998;175(4):283–7.
10. Jessup J, Goldberg R, Aware E. AJCC Cancer Staging Manual, 8th. AJCC. 2017. 251–260 p.
11. Adam I, Mohamdee M, Martin I, Scott N, Finan P, Johnston D. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet.* 1994;344(8924):707–11.
12. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ.* 2006;333(7572):779–86.

13. Cranley J, Petras R, Carey W. When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive carcinoma? *Gastroenterology*. 1986;91(2):419–27.
14. Locker G, Hamilton S, Harris J, Jessup J, Kemeny N, Macdonald J. ASCO 2006 Update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(33):5313–27.
15. Ma B, Gao P, Wang H, Xu Q, Song Y, Huang X. What has preoperative radio(chemo)therapy brought to localized rectal cancer patients in terms of perioperative and long-term outcomes over the past decades? A systematic review and meta-analysis based on 41,121 patients. *Int J Cancer*. 2017;141(5):1052–65.
16. Jeong S, Chessin D, Guillem J. Surgical treatment of rectal cancer: Radical Resection. *Surg Clin N Am*. 2006;15(1):95–107.
17. Lefevre J, Mineur L, Kotti S, Rullier E, Rouanet P, Chaisemartin C, et al. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol*. 2016;114(86):380–6.
18. Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 1997;336(14):980–7.
19. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, C H, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1926–33.
20. Park I, You Y, Agarwal A, Skibber J, Rodriguez-Bigas M, Eng C. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1770–6.
21. Bujko K, Richter P, Nowacki M. Preoperative radiotherapy and local excision of rectal cancer with immediate radical re-operation for poor responders. *Radiother Oncol*. 2009;92(2):195–201.
22. Ngan S, Burmeister B, Fisher R, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(31):3827–33.
23. Cercek A, Roxburgh C, Strombom P, Smith J, Temple L, Nash G, et al. Adoption of Total Neoadjuvant

Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *JAMA Oncol.* 2018;4(6):80–9.

24. Bossé D, Mercer J, Raissouni S, Dennis K, Goodwin R, Jiang D, et al. PROSPECT Eligibility and Clinical Outcomes: Results From the Pan-Canadian Rectal Cancer Consortium. *Clin Color Cancer.* 2016;15(3):243–9.
25. Blomqvist L, Glimelius B. The 'good', the 'bad', and the 'ugly' rectal cancers. *Acta Oncol.* 2008;47(1):5–8.
26. Willett C, Warland G, Coen J, Shellito P, Compton C. Rectal cancer: The influence of tumor proliferation on response to preoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32(1):57–61.
27. Janjan N, Khoo V, Abbruzzese J, Pazdur J, Dubrow R, Clearly K. 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.
28. Evans J, Tait D, Swift I, Pennert K, Tekkis P, Wotherspoon A. Timing of surgery following preoperative therapy in rectal cancer: there is no need for a prospective randomized trial. *Dis Colon Rectum.* 2011;54(10):1251–9.
29. Dhadda A, Zaitoun A, Bessell E. Regression of rectal cancer with radiotherapy with or without concurrent capecitabine: optimising the timing of surgical resection. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2009;21(1):23–31.
30. Zorcolo L, Rosman A, Restivo A, Pisano M, Nigri G, Fancellu A. Complete pathologic response after combined modality treatment for rectal cancer and long-term survival: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(9):2822–32.
31. Bosset J, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results—EORTC 22921. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5620–7.
32. Gerard J, Conroy T, Bonnetain F, Bouche O, Chapet O, Closon-Dejardin M. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4620–5.
33. Rödel C, Sauer R. Integration of novel agents into combined-modality treatment for rectal cancer patients. *Strahlenther Onkol.* 2007;183(55):227–35.

34. Gérard J, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne P. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1638–44.
35. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(20):2773–80.
36. O'Connell M, Colangelo L, Beart R, Petrelli N, Allegra C, Sharif S, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1927–34.
37. Martin S, Heneghan H, Winter D. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg*. 2012;99(7):918–22.
38. Francois Y, Nemoz C, Baulieux J, Vignal J, Grandjean J, Partensky C, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2396–405.
39. Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, Klausner J, Rabau M. An interval of 7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(10):2661–7.
40. Probst C, Becerra A, Aquina C, Tejani M, Wexner S, Garcia-Aguilar J. Extended intervals after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: The key to improved tumor response and potential organ preservation. *J Am Coll Surg*. 2015;221(2):430–40.
41. Garcia-Aguilar J, Chow O, Smith D, Marcet J, Cataldo P, Varma M. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: A multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):957–66.
42. Chari R, Tyler D, Anscher M, Russell L, Clary B, Hathorn J. Preoperative Radiation and Chemotherapy in the Treatment of Adenocarcinoma of the Rectum. *Ann Surg*. 1995;221(6):778–87.
43. Capirci C, Valentini V, Cionini L, De Paoli A, Rodel C, Glynn-Jones R. Prognostic value of pathologic

- complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(1):99–107.
44. Rödel C, Grabenbauer G, Papadopoulos T, Bigalke M, Gunther K, Schick C. Apoptosis as a cellular predictor for histopathologic response to neoadjuvant radiochemotherapy in patients with rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(2):294–303.
 45. Kuremsky J, Tepper J, McLeod H. Biomarkers for response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(3):673–88.
 46. Kaminsky-Forrett M, Conroy T, Luporsi E, Peiffert D, Lapeyre M, Boissel P, et al. Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3-T4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(5):935–41.
 47. Maas M, Nelemans P, Valentini V, Das P, Rodel C, Kuo L, 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;11(9):835–44.
 48. Kong J, Guerra G, Warriar S, Lynch A, Michael M, Ngan S, et al. Prognostic value of tumour regression grade in locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Color Dis.* 2018;20(7):574–85.
 49. Hiotis S, Weber S, Cohen A, Minsky B, Paty P, Guillem J. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *Am Coll Surg.* 2002;194(2):131–5.
 50. Zmora O, Dasilva G, Gurland B, Pfeffer R, Koller M, Noguera J, et al. Does rectal wall tumor eradication with preoperative chemoradiation permit a change in the operative strategy? *Dis Colon Rectum.* 2004;47(10):1607–12.
 51. Zhao R, Wang H, Zhou Z, Zhou Q, Mulholland M. Restaging of locally advanced rectal cancer with magnetic resonance imaging and endoluminal ultrasound after preoperative chemoradiotherapy: a systemic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(3):388–95.
 52. Taylor F, Quirke P, Heald R, Moran B, Blomqvist L, Swift I, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local

recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol*. 2014;32(1):34–43.

53. Ryan R, Gibbons D, Hyland J, Treanor D, White A, Mulcahy H, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*. 2005;47(2):141–6.
54. Cotte E, Passot G, Decullier E, Maurice C, Glehen O, Francois Y, et al. Pathologic Response, When Increased by Longer Interval, Is a Marker but Not the Cause of Good Prognosis in Rectal Cancer: 17-year Follow-up of the Lyon R90-01 Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94(3):544–53.
55. Moore H, Gittleman A, Minsky B, Wong D, Paty P, Weiser M, et al. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(3):279–86.
56. Kalady M, Campos-Lobato L, Stocchi L, Geisler D, Dietz D, Lavery I, et al. Predictive factors of pathologic complete re- sponse after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg*. 2009;250(4):582–9.
57. Petrelli F, SgROI G, Sarti E, Barni S. Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer: A Meta-analysis of Published Studies. *Ann Surg*. 2016;263(3):458–64.
58. Rombouts A, Hugén N, Elferink M, Nagtegaal I, Wilt J. Treatment Interval between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer Patients: A Population-Based Study. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3593–601.
59. Sloothaak D, Geijssen D, van Leersum N, Punt C, Buskens C, Bemelman W, et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg*. 2013;100(7):933–9.
60. Foster J, Ewings P, Falk S, Cooper E, Roach H, West N, et al. Surgical timing after chemoradiotherapy for rectal cancer, analysis of technique (STARRCAT): Results of a feasibility multicentre randomized controlled trial. *Tech Coloproctol*. 2016;20(10):683–93.

ANEXOS:

Tabla 1. Estadificación Cáncer de Recto AJCC Octava edición

T	CRITERIO
TX	No se puede evaluar tumor primario
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ, carcinoma intramucoso (involucro de lamina propia sin extensión a través de la muscularis mucosae)
T1	Tumor invade la submucosa (a través de la muscularis mucosa pero no a la muscularis propia)
T2	Tumor invade la muscularis propia
T3	Tumor invade a través de la muscularis propia a los tejidos pericorectales
T4	Tumor invade al peritoneo visceral o invade o se adhiere a estructuras u órganos adyacentes
T4a	Tumor invade a través del peritoneo visceral
T4b	Tumor invade o se adhiere a órganos o estructuras adyacentes
N	CRITERIO
NX	No se pueden evaluar ganglios linfáticos regionales
N0	No metástasis a ganglios regionales
N1	Uno a tres ganglios regionales son positivos (tumor en ganglios linfáticos que mide $\geq 0.2\text{mm}$), ó cualquier número de depósitos tumorales están presentes y todos los ganglios linfáticos identificados son negativos
N1a	Un ganglio regional es positivo
N1b	Dos o tres ganglios regionales son positivos
N1c	No hay ganglios regionales positivos, pero existen depósitos tumorales en: subserosa, mesenterio y tejido no peritonizado pericólico, perirectal ó mesocólico
N2	Cuatro o más ganglios regionales son positivos
N2a	Cuatro o seis ganglios regionales son positivos
N2b	Siete o más ganglios regionales son positivos
M	CRITERIO
M0	No hay metástasis a distancia por imagen; no evidencia de tumor en sitios a distancia u órganos
M1	Metástasis a uno o mas sitios distantes u órganos o metástasis peritoneales identificadas
M1a	Metástasis a un sitio u órganos sin metástasis peritoneales
M1b	Metástasis a dos o más sitios u órganos sin metástasis peritoneales
M1c	Metástasis en superficie peritoneal únicamente o con metástasis a otros sitios u órganos

TABLA 2. Grados de regresión tumor por resonancia magnética propuesta por Taylor et. Al. Modificada del sistema de gradificación de Dworak et al.

GRADO	GRADO DE RESPUESTA	DESCRIPCION
1	Completa	No evidencia del tumor tratado
2	Buena	Fibrosis densa o mucina; no tumor residual obvio
3	Moderada	>50% fibrosis o mucina e intensidad de señal intermedia
4	Leve	Pequeñas áreas de fibrosis o mucina; mayormente tumor
5	Ninguna	Misma apariencia e intensidad de señal que el tumor original

FIGURA 1. MRI-directed pre-operative evaluation practiced presently in Uppsala and Stockholm, Sweden

