

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Segunda Especialidad en Radioterapia



INFLUENCIA DEL TIEMPO DE APLICACIÓN DEL ESQUEMA DE TRATAMIENTO QUIMIO-RADIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN LA RECURRENCIA LOCORREGIONAL, SUPERVIVENCIA GLOBAL Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO EN EL HOSPITAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO-ESSALUD. AREQUIPA, 2017-2019

Proyecto de Investigación presentado por
M.C:

Rosado Pacheco, Renato André

Para optar el Título de **Segunda
Especialidad en Radioterapia**

Asesor:

Dr. Rosado Linares, Martin Larry

**Arequipa-Perú
2020**

RESUMEN

Este trabajo académico tiene por objeto determinar el tiempo de aplicación del esquema de tratamiento quimioterapia-radioterapia neoadyuvante en la recurrencia locorregional, supervivencia global y progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado. Corresponde a un estudio documental, por ende, observacional, retrospectivo, transversal, comparativo, en que las variables de interés mencionadas serán estudiadas mediante observación documental en dos grupos signados como A y B, constituidos por historias clínicas con registro de quimioterapia y radioterapia, y con registro de cirugía, respectivamente. En consideración a que las variables son esencialmente categóricas, la escala de medición a aplicar será la nominal, consecuentemente la estadística descriptiva será concreta mediante frecuencias absolutas y porcentuales; y como estadística analítica, el X^2 de independencia, y el coeficiente Phi para medir la fuerza de asociación, elegido debido a la dicotomía esencial de las variables, siempre y cuando se demuestre preliminarmente la existencia de asociación.

Palabras claves: Quimioterapia – Radioterapia, Cáncer de recto.

ABSTRACT

This academic work has the aim to determine the application time of newadyuvant qjuimio-radioterapy treatment on the local and regional recurrence, global survival and illness progression in patients with, locally advanced rectum ca. It is a documental study, consequently, observational, retrospective, sectional, and comparative, on which the mentioned variables of interest will be study through documental observation in two groups signed as A and B, constituted by clinic histories with register of quimio-radioterapy, and with register of surgery, respectively. Due to variables are esencially categoric, the measurement scale to apply will be nominal, consequently the descriptive stacionian will be condense to absolute and porcentual frequencies; and as analitic stacionian, independence frequencies; and as analitic stacionian, independence X^2 test, and Phi coefficient to measure association force, chosen due to the esencial dicotomy of variables, when association existence be showed previously.

Key words: Quimio – radiotherapy, CA of rectum.

ÍNDICE

RESUMEN	ii
ABSTRACT.....	iii
I. PREÁMBULO.....	1
II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO.....	2
1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	2
1.1. Enunciado del problema.....	2
1.2. Descripción del problema.....	2
1.3. Justificación del problema:.....	4
2. MARCO TEÓRICO.....	5
2.1. Marco conceptual.....	5
2.2.1. Cáncer de Recto.....	5
a. Introducción.....	5
b. Epidemiología internacional.....	5
c. Patología (tipos histopatológicos de la neoplasia).....	7
d. Factores de riesgo.....	10
e. Presentación clínica del cáncer colorrectal.....	11
g. Métodos de imagen de visión directa.....	15
h. Métodos de imagen de visión indirecta.....	18
2.2.2. Tratamiento.....	32
a. Cirugía.....	33
2.2.3. Radioterapia y Quimioterapia.....	43
a. ¿Radioterapia preoperatoria o postoperatoria?.....	43
b. ¿Radioterapia corta o larga?.....	47
3.2. Revisión de antecedentes investigativos.....	50
III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL.....	55
1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN.....	55
1.1. Técnica.....	55
1.2. Instrumentos.....	56

2. CAMPO DE VERIFICACIÓN	57
2.1. Ubicación Espacial	57
2.2. Ubicación Temporal	57
2.3. Unidades de Estudio	57
3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	58
3.1. Organización	58
3.2. Recursos	58
3.3. Prueba piloto	59
4. ESTRATEGIA PARA MANEJAR LOS RESULTADOS.....	59
4.1. Plan de Procesamiento de los Datos	59
4.2. Plan de análisis de datos	60
IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO.....	61
V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
ANEXOS	72

I. PREÁMBULO

El problema central de la presente investigación radica en que no se sabe en qué medida, forma y proporción estadística el tiempo de aplicación del esquema de tratamiento quimio-radioterapéutico, influye en tres variables fundamentales: la recurrencia locorregional, supervivencia global y progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado.

Por ello, es que el presente proyecto busca diseñar la investigación que permita determinar la influencia del tiempo de tratamiento, y esclarecer el tipo de relación que podría darse entre las variables en mención.

El problema ha sido determinado fundamentalmente por experiencia vivencial en el Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo-Essalud, Arequipa, a propósito de estar haciendo la residencia en el Servicio de Radioterapia; también por revisión exhaustiva de antecedentes investigativos y lectura acuciosa de tópicos de especial interés en el tema.

La ejecución del tratamiento quimioradioterápico – quirúrgico de cáncer de colón localmente avanzado está regido por el cumplimiento irrestricto de pautas procedimentales contempladas a modo de algoritmos terapéuticos en las guías de práctica clínica locales, nacionales e internacionales, las cuales privilegian la observancia de los límites de tiempos máximos de espera en la instauración de cada tratamiento. De otro lado, el pronóstico de estos pacientes no es un componente solitario e inconexo; antes bien, está en gran medida vinculado a estas consideraciones axiomáticas.

II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Enunciado del problema

INFLUENCIA DEL TIEMPO DE APLICACIÓN DEL ESQUEMA DE TRATAMIENTO QUIMIO-RADIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN LA RECURRENCIA LOCALREGIONAL, SUPERVIVENCIA GLOBAL Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO EN EL HOSPITAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO-ESSALUD. AREQUIPA, 2017-2019

1.2. Descripción del problema

a. Área del conocimiento:

- **Área general** : Ciencias de la Salud
- **Área específica** : Medicina Humana
- **Especialidad** : Radioterapia
- **Línea** : Cáncer rectal

b. Operacionalización de variables:

VARIABLES	INDICADORES	SUBINDICADORES DE PRIMER ORDEN	SUBINDICADORES DE SEGUNDO ORDEN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA
V.I. Tiempo de aplicación del esquema de tratamiento quimio-radioterapia neoadyuvante	Quimioterapia + radioterapia	A tiempo	Ideal Aceptable	Cualitativas	Nominal
		No a tiempo			
	Cirugía	A tiempo	Ideal Aceptable		
		No a tiempo			
VD1 Recurrencia local regional	Ausencia				
	Presencia				
VD2 Supervivencia global	Si				
	No				
VD3 Progresión de la enfermedad	Con progresión				
	Sin progresión				

c. Interrogantes Básicas

- c.1. ¿Cómo influye el tiempo de aplicación de la quimioterapia + radioterapia en la recurrencia locorregional, supervivencia global y progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado?
- c.2. ¿Cómo influye el tiempo de aplicación de la cirugía en la recurrencia locorregional, supervivencia global y progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado?
- c.3. ¿Cuál de los dos tiempos de aplicación de los esquemas terapéuticos mencionados influye más en la recurrencia locorregional, supervivencia global y progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado?

d. Taxonomía de la investigación

Enfoque	Tipo de estudio					Diseño	Nivel
	1.- Por la técnica de recolección	2.- Por el tipo de dato que se planifica recoger	3.- Por el nro. de mediciones de las variables	4.- Por el nro. de poblaciones o muestras	5.- Por el ámbito de recolección		
Cuantitativo	Observacional	Retrospectivo	Transversal	Descriptivo	Documental	No experimental	Relacional

1.3. Justificación del problema:

La presente investigación justifica por las siguientes razones:

a. Novedad

El fundamental rasgo inédito de este estudio radica básicamente en la determinación de la influencia del tiempo de aplicación de los dos esquemas terapéuticos: la quimioterapia+radioterapia y la cirugía en las variables dependientes. Toda vez que los antecedentes investigativos señalan enfoques específicos un tanto diferentes.

b. Relevancia

La investigación posee relevancia científica y contemporánea, determinadas por el conjunto de nuevos conocimientos respecto a la influencia del tiempo de aplicación de los esquemas terapéuticos en el cáncer de recto localmente avanzado, y también por la importancia actual que tiene el tema para la dilucidación de la eficacia de los tiempos terapéuticos.

c. Factibilidad

El estudio es viable porque se ha previsto las unidades de análisis, en este caso las historias clínicas, así como los recursos, el tiempo, el presupuesto y la metodología de trabajo.

d. Otras razones

El tema elegido es congruente con las líneas de investigación preconizadas por la Facultad de Medicina Humana para la Segunda Especialidad en Radioterapia.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Marco conceptual

2.2.1. Cáncer de Recto

a. Introducción

El cáncer colorrectal, igualmente denominado cáncer de colon, cáncer de intestino o cáncer rectal es una patología que daña al mundo y que, claramente implica una alta tasa de mortalidad, a pesar del adelanto tecnológico y farmacológico actual. Se han elaborado investigaciones dirigidas al manejo del cáncer rectal y a su terapéutica. Desde finales del siglo XIX, entre 1895 y 1899 Henry Albert Hartman publicó el libro *Chirurgie du rectum* y en 1906 *Les Anastomoses intestinales et gastrointestinales*, en Francia 1921 en el 30º Congreso de la Sociedad Quirúrgica se mostraron 34 casos operados, en 1932 el británico Cutbert Esquire Dukes publicó su artículo *Classification of cancer of rectum* (1).

A nivel mundial el cáncer colorrectal es considerado como una de las neoplásicas más prevalentes que afecta a la población tanto de países desarrollados como subdesarrollados. Es esencial un diagnóstico certero y tratamiento conveniente para que los pacientes puedan sobrevivir a esta neoplasia, además de, mejorar la calidad de vida brindando una atención adecuada. Por lo anterior se realiza una revisión en la literatura acerca del cáncer colorrectal, poniendo especial énfasis en el escrutinio y utilización de métodos diagnósticos para la detección y estadiaje, principalmente métodos de imagen, los cuales en la actualidad juegan un papel fundamental, habiendo mejorado sin duda alguna la atención del paciente (1).

b. Epidemiología internacional

A nivel mundial, es el género masculino el más afectado por el cáncer colorrectal, específicamente en Estados Unidos, Australia/Nueva

Zelanda, Europa Occidental y Japón. En América del Sur, África y Asia la presentación es media y en baja. En países como Europa Occidental, Norte y Estados Unidos, que presentaban una alta prevalencia de cáncer colorrectal, hoy exhiben propensión a la estabilización o disminución con el paso del tiempo. Mientras que, en países como Japón y Asia en los cuales primeramente tenían una baja incidencia, esta se va acrecentando (1). Dentro de todas las neoplasias, el cáncer colorrectal ocupa el tercer lugar en ambos sexos a nivel mundial, y el segundo en países desarrollados. La incidencia del cáncer colorrectal ha ido disminuyendo desde 1985, gracias al estudio y a la excéresis temprana de pólipos premalignos (2). En general la sobrevivida a cinco años es diferente según el país, de 65% en Estados Unidos, 55% en los demás países desarrollados, 14% en África Subsahariana y 39% en países en vías de desarrollo (1). El cáncer colorrectal se erigió como el cuarto dentro de las neoplasias en el mundo, en varones en el año 2002, (luego del cáncer de pulmón, próstata y estómago) con 550,465 casos nuevos; y como tercero en mujeres con 472,687 nuevos casos (después del cáncer de mama y de cérvix) (3). También este cáncer es considerado la tercera razón de defunción en hombres de distintas estirpes como blancos, isleños de Asia, negros, e indios nativos de Alaska, que habitan en Estados Unidos, en hombres hispanos es el segundo motivo de muerte, en mujeres americanas es la segunda razón de decesos por cáncer (4).

Para acentuar la importancia de la detección precoz, los rangos de sobrevivida a cinco años son altamente distintos por estadio, siendo del 90% para la afección localizada y del 10% para la lesión a distancia, indudablemente ligada a la detección precoz. De 50 % entre 1975 y 1979 a 65 % entre 1996 y 2003 se manifestó el incremento del rango de sobrevivencia en todas las razas y en ambos sexos, observándose como los menos afectados el sexo masculino y femenino de raza negra, entre tanto los de raza blanca si mostraron un considerable aumento (4). Se informó un total de 108,064 nuevos casos con diagnóstico histopatológico de cáncer en México en el año 2002, de los

cuales 3,791 (3.5%) corresponden a cáncer de colon (2.3%) y cáncer de recto (1.2%), dichos resultados ocasionaron que esta neoplasia se colocará dentro de las primeras 10 razones de morbilidad por neoplasias malignas. La edad está usualmente ligada con los nuevos casos de cáncer colorrectal, las personas de 60 años de edad son las más afectadas y corresponden en un aproximado a la mitad de los casos. En 1985, se anotaron 1,004 decesos por cáncer de colon tanto en hombres como en mujeres, mientras que 2,178 fallecimientos fueron registrados en el año 2002, generándose una tendencia al alza. En el 2002 se registró un total de 58.612 decesos, de ellos correspondieron a cáncer de colon 2,178 muertes y de recto a 424, representando tasas de 2.1 y 0.4 por cada 100,000 habitantes. El género femenino predominó en las tasas de mortalidad con 51 vs. 49% respecto al masculino, mientras que en el género masculino la predominancia del cáncer de recto fue de 53 vs. 46%. Respecto a la distribución geográfica se apreció mayores tasas de mortalidad en el Distrito Federal (3.8), Chihuahua (3.1), Baja California (2.9), Jalisco (2.7), Baja California Sur (2.6), Nuevo León (2.6), Sonora (2.4), Zacatecas (2.4), Morelos (2.2) y Veracruz (2.2) (3).

c. Patología (tipos histopatológicos de la neoplasia)

Los adenocarcinomas epiteliales provenientes de células epiteliales columnares en la capa mucosa del colon y del recto son en su mayoría neoplasias malignas. Estos adenocarcinomas comúnmente se originan de pólipos que surgen de proliferación y displasia. En individuos mayores que en ocasiones presentan la mayoría pólipos y en jóvenes que presentan algunas veces de forma poco común síndromes familiares son asociados con cáncer colorrectal. Dentro del cáncer colorrectal la aparición en anillo de sello, la diferenciación endocrina y de células escamosas son los aspectos que frecuentemente se hallan. Los tumores carcinoides de colon y recto semejan carcinomas que se presentan en muchas regiones del tracto gastrointestinal incluyendo el apéndice y el recto (5). Los carcinomas pueden ser

exofíticos/fungantes con dominio del crecimiento intraluminal, exofíticos/ulcerativos con preponderancia del desarrollo intramural, infiltrativo difuso/linitus plástica con crecimiento endofítico y anular con envoltura circular de la pared colorrectal y constricción del lumen. Los carcinomas del colon proximal crecen como masas exofíticas mientras que las del colon transversal y descendente son más endofíticas y anulares. Posterior a extensión transmural a través de la propia musculatura dentro del tejido blando pericólico o perirrectal, el tumor puede envolver estructuras vecinas. Los carcinomas rectales avanzados se extienden a estructuras pélvicas como: vagina o vejiga urinaria, más no acceden en forma directa a la cavidad peritoneal cuando está localizado distalmente a un pliegue peritoneal. En oposición los tumores colónicos se extienden en forma directa hacia la superficie serosa, la perforación puede relacionarse con propagación transcelómica hacia la cavidad peritoneal (carcinomatosis peritoneal). Desde la superficie peritoneal infiltrada por células tumorales puede llegar a adherirse a estructuras adyacentes. Extensión directa a órganos vecinos puede darse en carcinomas colónicos cuando estos entran a la porción peritoneal de la pared. La fijación por maniobras quirúrgicas se da en ocasiones después de colectomía laparoscópica por cáncer. La extensión vía linfática o sanguínea puede ocurrir precozmente en la historia natural de la enfermedad y generar el desarrollo de enfermedad sistémica. Invasión en el colon a venas tributarias de la porta y en recto a venas tributarias de la cava pueden llevar a diseminación hematológica (6).

Las formas histológicas más frecuentes de pólipos son los hiperplásicos y adenomatosos. Los adenomas se clasifican en tubulares y vellosos, y la combinación de características como tubulovellosos, el tejido adenomatoso con frecuencia se halla vecino a un carcinoma franco. Los pacientes con poliposis adenomatosa familiar que poseen cientos o miles de pólipos colónicos adenomatosos ineludiblemente desarrollarán cáncer colorrectal y si no se les practica colectomía, esta asociación entre pólipos hiperplásicos y cáncer de

colon es aún controvertida. Los factores de riesgo son: tamaño del pólipo > 1 cm, presentación en colon derecho; presencia de adenoma dentro del pólipo (pólipo mixto hiperplásico-adenomatoso); existencia de más de 20 pólipos hiperplásicos en el colon; e historia familiar de cáncer de colon. El cáncer de colon se halla supeditado a una serie de mutaciones genéticas que gradualmente desorganizan la replicación de ADN local y estimulan la replicación de colonocitos. El depósito progresivo de múltiples mutaciones genéticas produce transición de la mucosa normal a adenoma benigno a displasia severa a franco carcinoma. Acorde al grado de conservación de la arquitectura glandular normal y las singularidades histológicas que los distintos cánceres de colon son tipificados como bien diferenciados, moderadamente diferenciados o pobremente diferenciados. Menos diferenciación puede ser una señal histológica de mutaciones genéticas. Alrededor del 20% de los cánceres son poco diferenciados y cerca del 15% de ellos son clasificados como mucinosos o coloides por el gran depósito intracelular de mucina, siendo los más agresivos. Más o menos el 65% de los cánceres de colon son distales al ángulo esplénico y muy detectables por sigmoidoscopia. Asimismo, cerca del 35% de estas neoplasias son proximales al sigmoides y no percibidos por sigmoidoscopia flexible. Es prácticamente imposible que los pólipos pequeños sean cancerígenos. El cáncer en un pólipo sésil puede metastatizar más rápido que en uno pedunculado con cáncer producto de la cercanía al drenaje linfático (7). Los tumores endocrinos que contienen carcinomas son neoplasias bien diferenciadas del sistema endocrino difuso, carcinomas de células pequeñas (neoplasias endocrinas pobremente diferenciadas) similares al carcinoma de células pequeñas en pulmón y al carcinoma neuroendocrino maligno de células grandes. Los tumores endocrinos son más comunes en el recto (54% de casos) seguido del ciego (20%), colon sigmoides (7.5%), recto-sigmoides (5.5%) y colon ascendente (5%). El linfoma primario colorrectal se define como un linfoma extranodal, que puede ser del colon o del recto. Afectación de nódulos linfáticos vecinos y propagación distal pueden ser observados, pero la clínica primaria es

colon y/o recto. Los linfomas primarios que tienen su origen en el intestino grueso son menos frecuentes que los gástricos o los del intestino delgado. Los linfomas colorrectales primarios corresponden al 0.2% de las neoplasias en esta localización. Comunmente los linfomas dañan la porción distal del colon, el recto y el ano. Hay una preferencia en pacientes infectados con HIV. Los tumores mesenquimales son una variedad de tumores benignos y malignos que tienen su origen en el intestino grueso como sitio primario y constituyen el 0.1% de las neoplasias malignas de intestino grueso (6).

Cuadro I. Clasificación histopatológica general del cáncer colorrectal.

Tumores epiteliales	Tumores no epiteliales	Tumores secundarios
<ul style="list-style-type: none"> - Adenoma: Tubular, vellosos, tubulovellosos y serrado. - Carcinoma: Adenocarcinoma, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma de células pequeñas, carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoescamoso, carcinoma medular y carcinoma indiferenciado. - Carcinoide (neoplasia endocrina bien diferenciada): Célula EC-neoplasia productora de serotonina, célula L- tumor productor de péptido glucagón. - Adenocarcinoma-carcinoide mixto - Otros 	<ul style="list-style-type: none"> - Lipoma - Leiomioma tumor estromal gastrointestinal - Leiomiosarcoma - Angiosarcoma - Sarcoma de Kaposi - Melanoma maligno - Otros - Linfomas malignos: Linfoma de Cel-B zona marginal o tipo MALT, linfoma de células del manto, linfoma de Cel-B largo y difuso linfoma de Burkitt, otros. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pólipos: Hiperplásicos (metaplásicos), Peutz-Jeghers y Juvenil

Fuente: Tomado de Hamilton, SR; Aaltonen, LA. (6).

d. Factores de riesgo

- **Historia familiar:**

Cerca del 5% del total de pacientes con cáncer colorrectal, presentan síndromes hereditarios asociados, tienen cáncer de colon hereditario sin poliposis o poliposis adenomatosa familiar, un 20% poseen historia familiar no asociada a algún síndrome hereditario conocido. El primer grado de consanguinidad se relaciona a un

aumento de más o menos dos veces el riesgo, comparado con la población general. Este riesgo cambia número y edad de diagnóstico en los familiares afectados de primer grado. El riesgo es el mismo si el paciente en primer grado sólo tiene un pólipo adenomatoso (6).

- **Diabetes mellitus:**

Las personas diabéticas poseen de un 30 a 50% más de posibilidades de presentar cáncer colorrectal que un paciente son diabetes, así lo demuestran estudios de cohorte, casos y prospectivos. De otro lado, aún no se posee el conocimiento acerca del tipo de tratamiento que modifique dicho riesgo (6).

- **Obesidad:**

Los sujetos con bajo peso o peso normal han presentado riesgo de padecer carcinoma colorrectal aumentado de dos a tres veces, según investigaciones de cohorte prospectivos (6).

- **Sedentarismo:**

Las personas sedentarias un tienen un alto riesgo de presentar cáncer colorrectal en comparación al 50% de menos riesgo de padecer este cáncer en individuos que practican actividades físicas con regularidad (6).

- **Otros:**

La insulina y algunos factores de crecimiento actúan como factores de riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, actuando como determinantes mayores en la proliferación y apoptosis, produciendo carcinogénesis (1). La edad, índice de masa corporal, tabaquismo, consumo de alcohol, pobre ingesta de vegetales, de vitaminas, de cereales son también factores de riesgo (8).

e. Presentación clínica del cáncer colorrectal

Los síntomas son característicos y significativos en cáncer de colon tardío, cuando el pronóstico es pobre y son menos comunes y menos obvios en estadio temprano de la enfermedad. Los síntomas que habitualmente se presentan son: dolor abdominal, sangrado rectal, trastorno en los hábitos intestinales y pérdida involuntaria de peso. Si bien, el cáncer de colon se puede manifestar con diarrea y constipación, el cambio en los hábitos intestinales es mucho más frecuente que se presente que los hábitos intestinales crónicos. Síntomas de menor frecuencia son náuseas y vómito, malestar general, anorexia y distensión abdominal. La localización, el tamaño del cáncer y la metástasis son factores de los cuales dependen los síntomas. La obstrucción parcial es producida en mayoría por el cáncer colónico izquierdo ya que el lumen de este colon es más estrecho y el residuo fecal es mejor formado aquí por la absorción del agua es el colon proximal. La obstrucción del lumen colónico es causada por canceres exofíticos grandes. Obstrucciones parciales ocasionan constipación, náusea, distensión, dolor abdominal, y diarrea intermitente por movimiento del residuo fecal fuera de la obstrucción. El sangrado rectal, es causado por los canceres distales y no por los canceres proximales, producto de la sangre que se mezcla con el residuo fecal, generando degradación química durante el tránsito colónico. El sangrado de los cánceres proximales tiende a estar oculto y el paciente padecer de anemia por déficit de hierro sin sangrado rectal evidente. La anemia produce debilidad, fatiga, disnea y palpitaciones. En el cáncer avanzado con metástasis puede haber caquexia acompañada de una triada de síntomas como: pérdida involuntaria de peso, anorexia, debilidad muscular y sentimiento de pérdida de salud. Otros descubrimientos clínicos sistémicos son: linfadenopatía periférica especialmente el ganglio de Virchow localizado en el espacio supraclavicular izquierdo, hepatomegalia por metástasis hepáticas y desgaste de la masa muscular intercostal o temporal por caquexia (7). Las lesiones en recto-sigmoides pueden producir tenesmo. Complicaciones de obstrucción y perforación son padecidas por muchos pacientes (6).

f. **Detección temprana**

Los procedimientos no invasivos como sangre oculta en heces hasta los semi-invasivos como la colonoscopia son recomendados por La Sociedad Americana de Cáncer como métodos de búsqueda de Ca. A partir de los 50 años, hombres y mujeres deberán de realizarse una de estas cinco pruebas (4,9):

- Prueba anual de sangre oculta en heces o prueba inmunohistoquímica fecal.
- Sigmoidoscopia flexible cada cinco años.
- Prueba anual de sangre oculta en heces o prueba inmunohistoquímica fecal, más sigmoidoscopia flexible cada cinco años.
- Enema baritado doble contraste cada cinco años.
- Colonoscopia cada 10 años (4,9).

La colonoscopia es la mejor forma de acompañar los casos positivos. Las personas deben consultar con su médico sobre cuándo iniciar el examen precoz de cáncer colorrectal y/o ser evaluados si presentan alguno de los siguientes factores de riesgo (4,9):

- Historia personal de cáncer colorrectal o pólipos adenomatosos.
- Fuerte historia familiar de cáncer colorrectal o pólipos (cáncer o pólipos en un familiar de primer grado [padre, hermano o hijo] de menos de 60 años o en dos o más parientes en primer grado de cualquier edad.
- Conocida historia familiar de síndromes de cáncer colorrectal hereditario, como poliposis adenomatosa familiar o cáncer colorrectal no polipósico hereditario (4,9).

- **Sangre oculta en heces (prueba de Guayaco)**

Es la única prueba de escrutinio efectiva para cáncer colorrectal, ya que manifiesta actividad peroxidasa del elemento hemo de la sangre. Se basa en la propensión del cáncer de colon y los

adenomas de sangrar microscópicamente. Para que la prueba sea sensible, esta deberá realizarse en varios tiempos y ocasiones, debido a la intermitencia del sangrado. En Estados Unidos, Inglaterra y Dinamarca realizaron tres pruebas de sangre oculta en heces, las cuales probaron que el muestreo múltiple de sangre oculta en heces reduce la mortalidad por cáncer colorrectal al aplicarse cada año (4). Esta prueba da muchos falsos-positivos y falsos-negativos, con sensibilidad para cáncer colorrectal que oscila entre 27 a 57% y tan bajos como el 8% para adenoma. La peroxidasa puede presentar como resultados falsos positivos, ya que esta se encuentra en las carnes rojas, diversos vegetales y frutas. De igual modo la prueba de sangrado oculto en heces puede dar falsos positivos de cáncer colorrectal no sangrante y pólipos en individuos que consumen vitamina C. Una gran cantidad de individuos que dieron positivo en su prueba, no tenían cáncer colorrectal, sin embargo, estas personas no fueron sometidos a colonoscopia. Hace poco se realizó una comparación entre la prueba inmunohistoquímica de anticuerpo aglutinante monoclonal con hemoglobina A y la prueba de sangre oculta en heces (Guayaco), evidenciando la primera mayor especificidad y sensibilidad para hemoglobina humana. No es recomendable la prueba de tacto rectal, ya que es inapropiada la obtención de residuo fecal para sangre oculta en heces (2).

- **Prueba inmunohistoquímica**

Prueba inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales o policlonales con el fin de detectar la proteína globina en hemoglobina humana. Esta prueba es más efectiva que la de Guayaco, ya que, no es reactiva con la hemoglobina no humana o con alimentos que implica actividad peroxidasa. En forma sencilla detecta la hemoglobina humana del tracto digestivo inferior y no del superior. En la realización de la prueba inmunohistoquímica se debe tomar la muestra de la superficie del residuo fecal a través del

cepillado sobre las heces, para después colocar la muestra en la tarjeta de prueba, en tanto que, en la prueba de Guayaco la obtención del espécimen es directa. En conclusión, la prueba inmunohistoquímica es más costosa pero es mucho mejor que la prueba de guayaco (4).

- **Análisis de ADN en residuo fecal y sangre**

A finales de los ochentas, se hizo conocida la genética molecular del cáncer colorrectal. La inestabilidad cromosomal con mutaciones que comprometen al gen coli de la poliposis adenomatosa, al gen supresor de tumor p53 y al oncogén K-ras, es el principal causante del cáncer colorrectal en un 85%, por otro lado, el 15% restante procede de la pérdida de genes implicados en la reparación de desajustes del ADN, demostrados por la inestabilidad microsateletal (2). Las mutaciones del ADN en el cáncer colorrectal, como mutaciones APC, K-ras y seguidamente las mutaciones como p53 y BAT26 fueron identificadas por Fearon y Vogelstein. En este tipo de cáncer un factor biológico es la mutación de ADN mostrada en las heces, lo que implica la obtención de cantidades de ADN humano anormal a partir de ADN humano normal y ADN bacteriano en las heces. La evolución de la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) para la detección de Ca fue y es de gran ayuda. El PCR puede descubrir ADN en pocas cantidades, esa es una de las ventajas de detección de ADN en heces (3).

- **Tacto rectal**

Se puede realizar como primera evaluación en el paciente sintomático, exhibiendo sensibilidad del 4.9% y una especificidad de 97.1% como prueba diagnóstica, bien sea para cáncer colorrectal o enfermedad polipósica (1).

g. Métodos de imagen de visión directa

- **Sigmoidoscopia flexible**

La sigmoidoscopia flexible permite la observación la visualización de una parte del colon y la extirpación de lesiones sospechosas. En una revisión retrospectiva de 49,501 casos, sólo el 65 al 75% de los pólipos adenomatosos y el 40 al 65% de los cánceres colorrectales se hallaron al alcance de los 60 cm de un sigmoidoscopio flexible. De hecho, estudios observacionales recientes de colonoscopia indican que la mitad de todos los adenomas avanzados (> 1 cm) y cáncer en colon proximal pasaron desapercibidos en sigmoidoscopia. La sensibilidad de la sigmoidoscopia para pólipos grandes y cáncer colorrectal es de 96% y para los pólipos pequeños de 73%. La especificidad para cáncer colorrectal y pólipos grandes es de 94% y para los pólipos pequeños del 92% (2). La realización de sigmoidoscopia flexible cada cinco años, con o sin prueba anual de sangre oculta en heces, a partir de los 50 años de edad es aconsejable a pesar de no haberse demostrado efectividad para cáncer colorrectal, esta ha evidenciado su eficacia en la reducción de la mortalidad del cáncer colorrectal, además de poseer algunas ventajas con respecto a la colonoscopia. Puede ser realizada por médicos de atención primaria, por una enfermera, además de los endoscopistas, gastroenterólogos y por otros especialistas. Brown y cols. refieren que el 65% de los procedimientos de sigmoidoscopia fueron realizados por médicos de atención primaria, el 25% por gastroenterólogos y el 10% por cirujanos generales (4).

- **Colonoscopia**

Parece ser la prueba de escrutinio más efectiva, pero también la de mayor riesgo. No existen estudios aleatorios de control que evalúen si la colonoscopia aislada reduce la incidencia o la mortalidad por cáncer colorrectal en personas con riesgo. El Estudio Multicéntrico italiano y el Estudio Nacional de Pólipo revelaron disminución en la incidencia de cáncer colorrectal en comparación con los grupos control. La Sociedad Americana de Cáncer (entre otros), sugiere la

realización de colonoscopia cada 10 años basados en investigaciones que demostraron efecto protector de hasta 10 años (4).

La seguridad de la prueba ha sido bien instaurada, a pesar que la tasa de perforación y de mortalidad no es insignificante. La prueba se realiza con un endoscopio flexible de 160 cm. A pesar de que la colonoscopia es señalada como la prueba gold estándar en el rastreo de adenomas y de cáncer colorrectal, se la considera no perfecta. La perforación o hemorragia se da en uno de 500 exámenes con una mortalidad de uno en 5,000 casos comparado con el colon por enema cuyas complicaciones surgen en uno de 10,000 casos con una tasa de perforación de uno en 25,000 casos y de mortalidad de uno en 55,000 casos. Este procedimiento implica un mayor costo, riesgo y molestias para el paciente en comparación a otras pruebas, siendo la única técnica de escrutinio, diagnóstico y manejo terapéutico en todo el colon (2). Se reportaron sensibilidades por colonoscopia de 96.7% en cáncer colorrectal, de 85% para pólipos grandes y de 78.5% para pólipos pequeños, con una especificidad de 98% para todas las lesiones. La colonoscopia es sin duda un procedimiento sensible, así que, hay que recordar que su éxito va a depender del operador. En el 5 a 15% de los casos por razones técnicas, los endoscopistas no tienen la capacidad de abordar al ciego. También pueden existir puntos endoscópicos ciegos debido a la anatomía haustral o a una morfología redundante del colon. La colonoscopia brinda sincronía en intervención, diagnóstico y terapéutica. Esta técnica demanda sedación y conlleva un pequeño riesgo de complicaciones secundarias a la intervención (10).

- **Cápsula endoscópica**

Se utiliza específicamente en el diagnóstico patológico del intestino delgado, y para el escrutinio de cáncer colorrectal. La cápsula endoscópica dispone de una microcámara, una fuente de luz y un

circuito inalámbrico para la obtención y transmisión de señales. Genera aproximadamente dos imágenes por segundo para un máximo de ocho horas posterior a la deglución, en su recorrido por el intestino delgado. La sensibilidad de este método es del 77%, la especificidad del 70% y el valor predictivo positivo del 59%. En general es seguro y con pocas complicaciones. La retención sintomática de la cápsula ocurre en menos del 2% de los exámenes. Es un procedimiento ambulatorio que se puede utilizar para detectar lesiones, con la desventaja que no se puede realizar biopsias ni procedimientos terapéuticos. Su uso inicial es en la evaluación de pacientes que han sangrado. La cápsula pasa por el recto de uno a dos días (4).

h. Métodos de imagen de visión indirecta

- **Colon por enema (doble contraste)**

Inicialmente era el único examen completo del colon, que fue mejorando en el tiempo. La evaluación radiográfica del colon con bario y aire ha sido una modalidad esencial desde 1920. La cantidad de enemas de doble contraste realizados fueron decreciendo de manera constante debido a la aparición y uso creciente de endoscopia. En pacientes sintomáticos la sensibilidad del enema de doble contraste para la de cáncer oscila entre el 85 a 90%. La sensibilidad para adenomas mayores a 1 cm es de 75 a 90%, mientras que la sensibilidad para la identificación de lesiones pequeñas es de sólo del 50 al 80%. Como se puede ver, los resultados varían en función a la población de estudio y al tamaño de las lesiones. La visualización de todo el colon sin segmentos de colon sobrepuestos es posible por el cambio de posición del paciente (10).

El carcinoma colorrectal avanzado más frecuentemente detectado en población sintomática, se presenta en el enema de bario como una formación anular o semianular, masa polipoide, lesión de

superficie en alfombra o lesión de tipo placa. Como se puede advertir, los pólipos poseen aspectos muy variados y con el enema de bario pueden aparecer como defectos radiolucientes de repleción, defecto de los contornos, sombras en anillo, lesiones de superficie o masas polipoides voluminosas. Existen diferentes imágenes radiográficas que sugieren una histología tubular o de adenoma vellosos. El carcinoma escirroso es un patrón atípico que puede estar presente en pacientes con colitis ulcerosa (11). Su valor para la detección y diagnóstico ha disminuido debido al avance tecnológico actual. Este debe usarse sólo cuando la colonoscopia no se halla disponible o está contraindicada, ya que su eficacia es muy baja, así como los riesgos. Sólo uno de 10,000 exámenes produce complicaciones de importancia incluida un caso de perforación en 25,000 exámenes y un caso de muerte en 55,000 exámenes. Debido a su bajo costo, esta prueba aún se lleva a cabo (4). El propósito del enema de bario simple o con doble contraste en el diagnóstico y estadiaje es triple: 1. Confirmar una sospecha diagnóstica cuando colonoscopia no está disponible, no es accesible y no favorece al paciente. 2. Se utiliza para identificar cáncer de colon en pacientes sintomáticos. 3. Se puede utilizar para completar el examen de colon en casos de colonoscopia incompleta, papel tradicionalmente reservado para el enema de bario, pero ahora en gran parte es cambiado por la colonoscopia virtual. Posee ventajas como: reducción de costos, ausencia de sedación, mayor seguridad y disponibilidad, aunque, es inferior a la colonoscopia en la detección de pólipos pequeños, pólipos grandes y cánceres. La colonoscopia puede fallar de vez en cuando en la detección de lesiones, estos dos exámenes pueden ser considerados complementarios. La utilización del enema simple para pacientes de edad es recomendable, y también en casos con alta posibilidad de dificultad, perforación o con anastomosis (2).

- **Tomografía Computarizada**

Debido al perfeccionamiento de la tecnología en el procesamiento multiplanar (debido a la mejor resolución espacial) ha puesto a la Tomografía Computarizada a la par o por arriba de la Imagen por Resonancia Magnética. Por contraparte la ventaja de la Resonancia Magnética es no usar radiación ionizante (10).

Esta tecnología se ha desarrollado de tomógrafos helicoidales de un detector a tomógrafos helicoidales de 4, 8, 16, 64 y 256 detectores disponibles actualmente. Desde que se utilizaron los tomógrafos de 16 cortes, se ha logrado la adquisición volumétrica durante una sola inspiración cubriendo la totalidad del tórax, abdomen y la pelvis. La adquisición de cortes ultrafinos (0.5, 0.625 o 0.75 mm) hace posible el reformateo de imágenes en cualquier plano sin pérdida de resolución (2).

La Tomografía Computarizada es la técnica más útil para detectar enfermedad metastásica y extensión tumoral regional, obstrucción, perforación y fístulas. Aunque la Tomografía Computarizada es ampliamente utilizada para precisar estadificación de cáncer colorrectal, no existe un consenso de uso en pacientes con cáncer intraperitoneal. Esta es útil en la identificación de recurrencias, en la evaluación de relaciones anatómicas, en documentación de la anatomía postquirúrgica y en la confirmación de ausencia o de nuevas lesiones durante y posterior a la terapia. Previamente, se debe limpiar el colon con el objetivo de visualizar la lesión primaria pequeña. Los hallazgos asociados como linfadenopatía, implantes peritoneales, penetración del tumor a través de la pared intestinal y la obstrucción del colon pueden ser bien observados, incluso cuando no se ha limpiado el colon. En la Tomografía Computarizada de rutina las lesiones polipoides y anulares pueden ser bien representadas por su reforzamiento y aspecto más sólido en comparación con las heces. Las imágenes del tumor pueden variar de una masa con discreto estrechamiento de la luz y engrosamiento de la pared del colon a una masa necrótica

aparentando ser un absceso. En los casos de inflamación asociada y microperforación el diagnóstico diferencial principal es la diverticulitis perforada. La presencia de ganglios linfáticos puede ayudar a diferenciar los tumores de la diverticulitis. Los tumores pueden encontrarse con intususcepción y ser sencillamente reconocidos en plano coronal o plano axial. Los tumores mucinosos pueden ser muy abultados. Si son tumores mucinosos perforados de colon o apendiculares, los pacientes pueden presentar pseudomixoma peritoneal. La extensión pericolónica del tumor se puede insinuar cuando los planos grasos son borrosos, pero este aspecto no es específico ni sensible. La inflamación o ulceración profunda puede causar borrosidad de los planos grasos. La Tomografía Computarizada posee mejor resolución que cualquier técnica de imagen conocida y es la primera opción para la detección de nódulos pulmonares, sin embargo, sigue siendo limitada, incluso con la tecnología helicoidal y con cortes finos. Una buena distensión colónica es fundamental para optimizar la capacidad resolutive de la Tomografía Computarizada en la detección de recurrencia, anastomosis y tejidos perianastomóticos. La especificidad es bastante pobre, a pesar de su alta sensibilidad (2,10).

Para imágenes de metástasis hepáticas esta técnica permite una mejor visualización de segmentos en relación con las estructuras arteriales y venosas portales, además, permite evaluar la respuesta a la quimioterapia a través de la medición del índice de lesiones en pulmón, hígado, ganglios linfáticos y peritoneo. Esto sirve de ayuda al cirujano para planificar el preoperatorio en la resección de las metástasis hepáticas. Habitualmente, las metástasis colorrectales surgen como áreas bien definidas de baja atenuación en comparación con el parénquima hepático normal en la fase venosa portal. En la fase arterial las metástasis colorrectales muestran realce periférico. Algunas metástasis colorrectales grandes pueden demostrar áreas centrales de baja atenuación que representan

probablemente necrosis o cambios quísticos. En general, la tomografía computarizada ha demostrado tener una tasa de detección de 85.1% con un valor predictivo positivo del 96.1% y una tasa de falsos positivos de 3.9% (2,10).

- **Colonoscopia virtual**

Esta técnica se origina con el fin de convertirse en una prueba de detección más aceptable para cáncer colorrectal. Imagen por Tomografía Computarizada (también conocida como colonografía por TC) fue descrita por Vining y cols. en 1994, como consecuencia de softwares que permiten la reconstrucción de volumen (fly-through) por primera vez. Desde entonces ha tenido un raudo desarrollo y mejoras en el software, hardware, velocidad de procesamiento del ordenador y mayor capacidad de almacenamiento. Las indicaciones basadas en la evidencia, señalan que es una alternativa superior al enema de bario para el examen de colon total, de uso en la evaluación del colon proximal a la obstrucción de una neoplasia y como alternativa de examen total del colon en pacientes con factores de comorbilidad que contraindica la colonoscopia convencional (uso de warfarina, fibrosis pulmonar o alergias a los sedantes. Ventajas de ésta son que no es invasiva, ausencia de sedación, menor costo, capacidad de detectar anormalidades significativas extracolónicas y localización más exacta de la lesión. Debido a que es una prueba no invasiva, es imposible obtener material de biopsia, esa es una de sus desventajas. Se lleva a cabo con baja radiación a diferencia de la Tomografía Computarizada convencional y no se utiliza medio de contraste endovenoso aunque a veces el contraste es útil para diferenciar las masas verdaderas del colon de pseudolesiones como residuo fecal (12). Con adquisición de cortes finos (1.25-2.5 mm) tras someterse a una limpieza de colon, aceptando la preparación (de preferencia una preparación seca en lugar de una húmeda), los pacientes se colocan decúbito prono y supino para

redistribuir las partículas de heces. Aire ambiental o dióxido de carbono se insufla por el recto para la distensión del colon. El dióxido de carbono en teoría se reabsorbe más rápidamente y es más confortable para el paciente una vez finalizado el examen. La insuflación automática permite mejor distensión del colon. El uso de relajantes intestinales (glucagón y hioscina-N-butilbromuro) se ha sugerido para mejorar la distensión y la comodidad del paciente. Los datos se reconstruyen en imágenes reformateadas de dos dimensiones: sagital y coronal y en imágenes endoscópicas virtuales. Las imágenes bidimensionales señalan aire en las heces y la movilidad de partículas entre las imágenes en decúbito prono. La principal limitación en la detección de pólipos y de masas en el colon es la retención de heces o líquido. Por otra parte, una morfología redondeada, lisa o lobulada puede ser vista tanto en las heces como en los pólipos de pliegues (2). Los pacientes que poseen lesiones significativas en colonografía virtual deben someterse a la colonoscopia óptica. Idealmente la colonoscopia óptica debería realizarse posterior a la colonografía virtual ese mismo día, lo que evitaría que el paciente sea sujeto a una preparación de colon. Este plan demanda una considerable coordinación y no se realiza generalmente en los programas establecidos (4).

- **Resonancia Magnética**

Resonancia Magnética de alta resolución espacial permite diferenciar las características del tumor asociado con un mal pronóstico; extensión extramural, invasión venosa, afectación de ganglios e infiltración peritoneal. Se ha estimado una eficacia del 94% en su capacidad predictiva del estadio clínico es bien tolerada por los pacientes. Un protocolo perfecto se realiza con una antena de fase de ocho canales, un magneto de 3 a 1.5 T como mínimo y secuencias de cortes finos en T2 spin eco que proporcionan una mayor diferenciación entre la grasa mesorrectal hiperintensa, el

tumor intermedio, la pared rectal hipointensa y la fascia mesorrectal. El involucro nodal es arduo de detectar, ya que la mayoría de los ganglios involucrados muestran un diámetro menor máximo de 5 mm o menos. Por otro lado, se halló en un estudio que los nódulos mayores de 4 mm tienen una mayor tasa de involucro y aquellos mayores de 8 mm se encontraban invariablemente involucrados. Otras características que ayudan son la espiculación, lobulación, bordes indistintos, reforzamiento irregular con el contraste, nódulos que rodean las estructuras venosas y cambios en la grasa circundante. Se están efectuando estudios en los que se utilizan partículas muy pequeñas de óxido de hierro para marcar la enfermedad nodal y divisarla más fácilmente por resonancia con resultados prometedores (10). La colonografía por Resonancia Magnética es actualmente más accesible gracias a los adelantos tecnológicos en las antenas y al desarrollo de protocolos de adquisición más rápidos. El uso potencial incluye el escrutinio y estadificación de la enfermedad. La Resonancia Magnética es menos invasiva que la colonoscopia, hace posible la evaluación de la patología extraluminal y de posibles metástasis a distancia. Respecto a la tomografía exhibe ventajas de mejor resolución en tejidos blandos, lo que permite la fácil evaluación de la invasión local, así como de la ausencia de radiación ionizante para el paciente. Un estudio que comparo la colonografía por resonancia con la colonografía convencional halló una sensibilidad y especificidad del 75 y 96% respectivamente, para la primera una sensibilidad cercana al 90% en lesiones mayores a 5 mm (10). La resonancia permite la evaluación de las lesiones sólidas del hígado diferenciándolas según sus características en las diferentes secuencias y su comportamiento con el medio de contraste. La mayoría son hiperintensas en T2, ya sea de forma homogénea o heterogénea, e hipointensas en T1, con bordes irregulares y pueden evidenciar halos periféricos hiperintensos secundario a edema o infiltración tumoral (2).

- **Ultrasonido**

La evaluación ultrasonográfica es una herramienta de bajo costo para la valoración y selección de los pacientes con presunción de metástasis hepáticas. Mayormente las metástasis hepáticas son hipoecoicas. Algunas pueden presentar zonas con otros patrones ecográficos; pueden ser ecogénicas, quísticas, calcificadas o mixtas. El modelo más común de metástasis en el hígado es el de lesiones múltiples con halos hipoecoicos. Otras metástasis en el hígado pueden ser ecogénicas dependiendo de la vasculatura del tumor y origen. La ecografía abdominal, base de la evaluación del hígado en muchos países del mundo, posee una sensibilidad relativamente baja en la detección de metástasis hepáticas. Debido a ello es que, actualmente no es una herramienta aprobada para la planificación preoperatoria de cirugía hepática, pero puede ser utilizada como un complemento de la TC y la RM para evaluar el hígado y, sobre todo, para valorar los vasos y el árbol biliar. Muchos avances técnicos en la ecografía Doppler de poder, así como agentes de contraste de microburbujas han mejorado tanto la detección y caracterización de lesiones hepáticas sólidas (2).

- **Ultrasonido endorrectal**

El ultrasonido endorrectal es la principal modalidad de análisis para el cáncer de recto y su estadificación en la actualidad, con mayor sensibilidad (69 a 97%) para diferenciar lesiones en estadios iniciales (T1-T2). El ultrasonido es limitado para evaluar enfermedad avanzada por su limitado campo de visión, además de requerir preparación del paciente y habilidad del examinador. Los avances recientes incluyen sondas más delgadas que permiten el paso a través de zonas de estenosis. El ultrasonido endorrectal permite la detección de recurrencia local en pacientes que presentaron sólo resecciones locales en lesiones superficiales. Se usa un transductor de 7.5 a 10 MHz que requiere la colocación de un balón con solución salina en la punta, lo que permite obtener una imagen en

360 grados. Se diferencian las cinco capas de la pared rectal y el tumor, el cual normalmente produce una imagen hipoeoica que invade las capas (10).

- **PET Y PET-CT**

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con fluorodeoxiglucosa (FDG) y el PET-CT posee la capacidad de proveer la estadificación del tumor (T), la etapa ganglionar (N) y la etapa de metástasis (M) en una sola sesión de imágenes.

Algunas consideraciones específicas que se emplean cuando se utiliza la FDG en PET-CT para obtener imágenes de cáncer colorrectal: primeramente, la absorción intestinal fisiológica se puede observar en muchos pacientes, habitualmente esta captación es débil, homogénea y predominante en el colon derecho, sin embargo, en algunos casos puede ser muy intensa y con manchas, imitando la captación patológica. La absorción intestinal está principalmente asociada con la movilidad, pero también puede ser resultado de la activación del tejido linfoide, sobre todo en pacientes más jóvenes. De otro lado, numerosas enfermedades benignas, como la enterocolitis, enfermedades inflamatorias del intestino y la diverticulitis pueden conducir a la absorción intestinal y aumento irregular. La evaluación cuidadosa de las características de absorción es imperativa con el fin de evitar falsos positivos. Los signos por tomografía computada (en el caso de PET-CT) también pueden ser útiles. La preparación intestinal completa (es decir, la depuración mediante una solución iso-osmótica el día antes del procedimiento) se ha demostrado que disminuye significativamente la absorción intestinal fisiológica, sin embargo, este enfoque no ha sido ampliamente aplicado en los centros clínicos. En segundo lugar, un rápido vistazo a la histología del tumor primario es útil porque los adenocarcinomas mucinosos son poco ávidos de FDG. En efecto, dada una baja celularidad y componentes altos de grasa la captación de FDG en general es escaso y el rendimiento con una

sensibilidad muy limitada. En tercer lugar, el hígado es el órgano cáncer metastásico de colon y el parénquima hepático normal puede mostrar una captación más alta de la FDG, lo que impide la visualización de las metástasis hepáticas pequeñas. Células normales del hígado pueden metabolizar más FDG después del paso de la fosforilación inicial. Con el tiempo el marcador se desfosforila y deja los hepatocitos permaneciendo dentro de la célula tumoral, por ende, un mayor retraso entre la inyección del trazador y la adquisición de la imagen pueden ser útiles. Por último, la diuresis debida a la hidratación intravenosa con o sin diuréticos deben ser consideradas para obtener imágenes de cáncer rectal. Una vez más, las imágenes tardías permitirán una evacuación completa de la vejiga y la dilución de la actividad excretora. Las directrices actuales no recomiendan PET-CT con FDG para determinar estadificación preoperatoria inicial. A pesar de una alta sensibilidad para el tumor primario, así como para la detección de metástasis a distancia el PET con FDG ha demostrado tener un impacto marginal en el manejo del paciente en comparación con la TC abdominopélvica preoperatoria. La sensibilidad para la detección de metástasis en los ganglios linfáticos locorregionales es bajo debido a que los ganglios linfáticos están por lo general cerca del tumor primario y no pueden ser distinguidos del tumor primario (13).

En la detección de pequeños ganglios linfáticos adyacentes a la lesión primaria la Tomografía Computarizada sería de gran ayuda, aunque todavía es difícil clasificar a un ganglio linfático metastásico pequeño si no puede ser claramente separado de la lesión primaria que a menudo es voluminosa. Como una modalidad de ensayo preterapéutico el PET con FDG principalmente altera el manejo del paciente mediante la detección de metástasis a distancia en los casos en que los métodos de imagen convencionales sean dudosos o falsos negativos. Comparado con la TC, PET-CT ofrece un rendimiento diagnóstico similar para la detección de metástasis

hepáticas. El PET es más preciso para la detección de sitios extrahepáticos como los ganglios linfáticos periportales, ganglios linfáticos para-aórticos y en carcinomatosis peritoneal, también es capaz de detectar lesiones sincrónicas de colon cuando es imposible pasar por la lesión primaria con el endoscopio. Estudios recientes utilizando el PET-CT combinado con colonografía han reportado que en la estadificación del cáncer de colon tienen mayor precisión que la Tomografía Computarizada sola y/o al PET-CT solo. Cuando se realizan recombinaos de PET-CT y colonografía se requiere de una adecuada limpieza del colon y tiempo más largo que en el PET-CT convencional, pero éste tiene la ventaja de proporcionar un reporte completo en un solo procedimiento. PET-CT con FDG se sugiere su uso cuando la Tomografía Computarizada no es concluyente o es dudosa en el cáncer colorrectal avanzado (13).

i. Estadificación

• Tumor (T)

Habitualmente se usa la “T” más una letra o un número (0 a 4) en el sistema TNM para describir la profundidad con la cual el tumor primario se ha extendido dentro del revestimiento del intestino. Para ayudar a describir el tumor aun con más detalle, el estadio también se divide en grupos más pequeños. A continuación, se brinda información específica sobre los tumores (14).

- **TX:** no se puede evaluar el tumor primario.
- **T0 (T más cero):** no hay evidencia de cáncer de colon o recto.
- **Tis:** Señala carcinoma in situ (también denominado cáncer in situ). Las células cancerosas permanecen sólo en epitelio o en la lámina propia, que son las capas superiores del revestimiento interno del colon o recto.

- **T1:** el tumor ha crecido en la submucosa, que es la capa de tejido debajo de la mucosa o paredes del colon.
- **T2:** el tumor ha crecido en la lámina muscular propia, que es una capa muscular más profunda y gruesa que se contrae para activar el pasaje del contenido intestinal.
- **T3:** el tumor ha crecido a través de la lámina muscular propia llegando hasta la subserosa, que es una capa delgada de tejido conectivo debajo de la capa externa de algunas partes del intestino grueso, o ha crecido en los tejidos alrededor del colon o el recto.
- **T4a:** el tumor ha crecido en la superficie del peritoneo visceral, es decir, que ha crecido a través de todas las capas del colon.
- **T4b:** el tumor ha invadido en otros órganos o estructuras, o se ha adherido a ellos (14).

- **Ganglio (N)**

Los ganglios linfáticos son órganos minúsculos con forma de guisante ubicados en todo el cuerpo y ayudan a combatir infecciones como parte del sistema inmunológico. La “N” en el sistema TNM se refiere a los ganglios linfáticos. Los ganglios linfáticos cercanos al colon y al recto se llaman ganglios linfáticos regionales. El resto conforman los ganglios linfáticos distantes, es decir, que están ubicados en otras partes del cuerpo (14).

- **NX:** no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
- **N0 (N más cero):** no existe diseminación hacia los ganglios linfáticos regionales.
- **N1a:** se hallan células tumorales en 1 ganglio linfático regional.
- **N1b:** se hallan células tumorales en 2 o 3 ganglios linfáticos regionales.
- **N1c:** se hallan ganglios constituidos por células tumorales en las estructuras próximas al colon que no parecen ser ganglios linfáticos.

- **N2a:** se encontrarán células tumorales en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales.
- **N2b:** se identificarán células tumorales en 7 o más ganglios linfáticos regionales (14).

- **Metástasis (M)**

El cáncer que se ha diseminado a otras partes del cuerpo, como en hígado o en pulmones, se describe con la letra “M” en el sistema TNM, denominado metástasis a distancia (14).

- **M0 (M más cero):** la enfermedad no se ha diseminado a partes distantes del cuerpo.
- **M1a:** el cáncer se diseminó a 1 parte del cuerpo más allá del colon o del recto.
- **M1b:** el cáncer se extendió a más de 1 parte del cuerpo más allá del colon o del recto.
- **M1c:** el cáncer se diseminó a la superficie peritoneal (14).

- **Grado (G)**

El grado describe qué tan similares son las células cancerosas a las células sanas cuando se las observa a través de un microscopio y se identifica con la letra (G). El grado del cáncer puede ayudar al médico a predecir qué tan rápido se diseminará el cáncer. En general, mientras más bajo es el grado del tumor, mejor es el pronóstico. El tejido canceroso es comparado con tejido sano por el médico. Comúnmente, el tejido sano contiene distintos tipos de células agrupadas. Si el cáncer tiene un aspecto parecido al tejido sano y contiene diferentes agrupaciones de células, se denomina tumor “diferenciado” o “de bajo grado”. Si el tejido canceroso luce muy diferente al tejido sano, se lo denomina “tumor poco diferenciado” o “tumor de alto grado” (14).

- **GX:** no se puede identificar el grado del tumor.
- **G1:** las células se parecen más a las células sanas (denominadas bien diferenciadas).
- **G2:** las células se asemejan en algo a las células sanas (denominadas moderadamente diferenciadas).
- **G3:** las células se parecen menos a las células sanas (denominadas poco diferenciadas).
- **G4:** las células apenas se asemejan a células sanas (denominadas no diferenciadas) (14).

- **Agrupación de los estadios del cáncer**

El estadio del cáncer es caracterizado por los médicos combinando las clasificaciones T, N y M (14).

- **Estadio 0:** Las células cancerosas se encuentran sólo en la mucosa, o revestimiento interno del colon o del recto, y se denomina cáncer in situ.
- **Estadio I:** No se ha diseminado a los tejidos cercanos o ganglios linfáticos (T1 o T2, N0, M0). El cáncer ha crecido, atravesado la mucosa e invadido la capa muscular del colon o el recto.
- **Estadio IIA:** el cáncer ha crecido y atravesado la pared del colon o del recto, pero no se ha diseminado a los tejidos o ganglios linfáticos cercanos (T3, N0, M0).
- **Estadio IIB:** el cáncer ha crecido a través de las capas musculares hasta alcanzar el revestimiento del abdomen, denominado peritoneo visceral. No se ha diseminado a ganglios linfáticos cercanos ni a ninguna otra parte (T4a, N0, M0).
- **Estadio IIC:** el tumor se ha diseminado a través de la pared del colon o del recto y ha invadido estructuras cercanas. No se ha diseminado a ganglios linfáticos próximos ni a ninguna otra parte (T4b, N0, M0).
- **Estadio IIIA:** el cáncer ha crecido a través del revestimiento interno o en las capas musculares del intestino. Ha invadido 1 a 3 ganglios linfáticos, o un ganglio del tumor en tejidos que rodean

el colon o el recto que no parecen ser ganglios linfáticos, pero no se ha extendido hacia otras partes del cuerpo (T1 o T2, N1 o N1c, M0; o T1, N2a, M0).

- **Estadio IIIB:** el cáncer ha crecido a través de la pared intestinal o en los órganos circundantes y en 1 a 3 ganglios linfáticos, o hacia un ganglio del tumor en tejidos que rodean el colon o el recto que no parecen ser ganglios linfáticos. No se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T3 o T4a, N1 o N1c, M0; T2 o T3, N2a, M0; o T1 o T2, N2b, M0).
- **Estadio IIIC:** independientemente de la profundidad con que se extendió el cáncer de colon, se ha diseminado a 4 o más ganglios linfáticos, pero no a otras partes distantes del cuerpo (T4a, N2a, M0; T3 o T4a, N2b, M0; o T4b, N1 o N2, M0).
- **Estadio IVA:** el cáncer se ha extendido a una sola parte distante del cuerpo, como hígado o pulmones (cualquier T, cualquier N, M1a).
- **Estadio IVB:** el cáncer se ha diseminado a más de 1 parte del cuerpo (cualquier T, cualquier N, M1b).
- **Estadio IVC:** el cáncer se diseminó al peritoneo. También se pudo haber extendido a otras estructuras u órganos (cualquier T, N, M1c).
- **Recurrente:** El cáncer puede hallarse en el colon, el recto o en otra parte del cuerpo y se caracteriza por volver a aparecer después del tratamiento. Si esto sucede, se realizará otra serie de pruebas para obtener información sobre el alcance de la recurrencia. Esas pruebas y exploraciones a menudo son similares a aquellas que se efectúan al momento del diagnóstico original (14).

2.2.2. Tratamiento



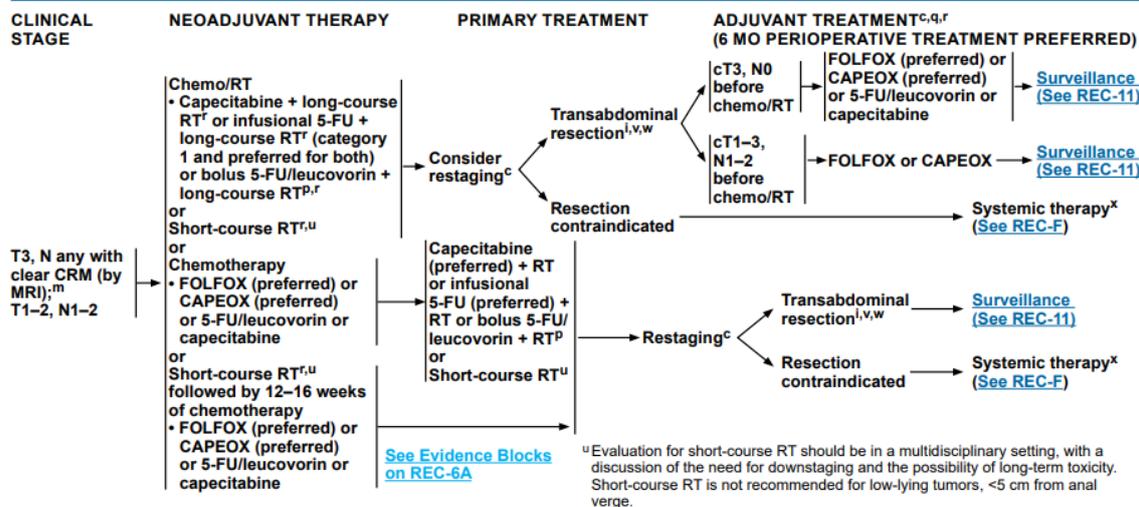
National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2020

Rectal Cancer

NCCN Evidence Blocks™

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



Fuente: Tomado de NCCN. Guidelines, Rectum Cancer. [Online].; 2020 [cited 2020 marzo 1. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. (15)

a. Cirugía

Esta corresponde al tratamiento quirúrgico del cáncer de recto resecable. El éxito quirúrgico depende de la posibilidad de obtener un margen distal de 2 cm, aunque actualmente se acepta que, para tumores distales, 8 mm son adecuados; así como obtener un margen radial mayor a 1 mm (16,17,18).

El tipo y extensión de la cirugía depende de: la etapa preoperatoria, la distancia al complejo esfinteriano, la terapia neoadyuvante, las características histopatológicas y la capacidad del paciente para tolerar una cirugía radical (16,17,18).

- **Cáncer rectal temprano (T1/T2 Y N0)**

Resecciones locales:

Son reconocidas en el tratamiento de los adenocarcinomas T1 de recto con peculiaridades clínicas e histológicas favorables (19). Lo que incluye, tumores bien o moderadamente diferenciados, ausencia de invasión perineural y linfovascular, lesión de 8 cm a 10 cm del

borde anal, menores a 4 cm y afección de menos de un tercio de la circunferencia del recto (16,20).

La resección local transanal, la proctectomía supraesfintérica posterior (procedimiento de Kraske), abordajes transesfintéricos posteriores (procedimiento de Bevan, York-Mason), microcirugía transanal endoscópica (MTE) y la fulguración transanal, son las alternativas quirúrgicas. El uso de resección local en lesiones más avanzadas (T2 y T3) ha alcanzado tasas altas de recurrencia (de 17% a 62%), inclusive con el uso de quimiorradioterapia coadyuvante, por lo que no se recomiendan para este tipo de tumores (20,21).

Excisión local transanal:

Esta implica extirpación del espesor completo hasta la grasa perirrectal, un margen lateral mínimo de un centímetro y cierre primario del defecto, lo que genera mínima morbilidad y problemas funcionales a largo plazo comparada con la resección radical (21).

Se han informado tasas de recidiva local de 17% a 21% y 26% a 47% para las lesiones T1 y T2 respectivamente, en los resultados oncológicos de algunas revisiones retrospectivas (21,22).

Se ha revelado por Steele y colaboradores (23) que la resección local de lesiones T1 y T2 se relacionó con una tasa de recurrencia local de 5% y 14% respectivamente. Los tumores T1 y T2 tuvieron tasas de sobrevida global de 84% y 66% respectivamente, en el seguimiento a largo plazo con una mediana de 7.1 años (rango de 2.1 a 11.4 años); y de sobrevida libre de enfermedad de 75% y 64%. La extirpación local para adenocarcinomas de recto T1 muestra un adecuado control local con una sobrevivencia global aceptable, a diferencia de los tumores T2 que, inclusive con quimiorradioterapia adyuvante, revelan una mayor tasa de recurrencia (21,23,24).

Microcirugía transanal endoscópica (MTE):

En el MTE ésta maneja un endoscopio de 40 mm de diámetro y 25 cm de largo, realizando resecciones de espesor completo, bajo visión directa. Es una opción viable para tumores inaccesibles a una extirpación transanal estándar (25,26). La distancia del margen anal con esta técnica abarca 15 cm en la pared posterior, 12 cm en las paredes laterales y 10 cm en la anterior (25,27).

Al igual que la técnica de resección local, ésta exige los mismos criterios de selección (25). Los resultados oncológicos son iguales a una resección anterior, en particular en una etapa precoz del cáncer rectal (28).

- **Cáncer de recto localmente avanzado (T3/T4 y/o N1)**

Resecciones radicales:

Se deben tomar en cuenta los siguientes recaudos para el manejo del cáncer de recto localmente avanzado (T3/T4 y/o N1) (29):

- La excisión mesorrectal completa,
- Preservación de los nervios autónomos,
- Margen de resección radial o circunferencial,
- Cantidad de resección distal,
- Número de ganglios linfáticos,
- Opciones para la conservación del esfínter y restauración de la continuidad intestinal,
- Abordajes laparoscópicos, y
- Calidad de vida postoperatoria (29).

Excisión mesorrectal total:

Se recomienda utilizar EMT en tumores del recto medio y distal ya que permite una disección precisa y la extirpación del mesenterio rectal completo como unidad intacta (29,30). La tasa de recurrencia local es menor a 7%, inclusive sin terapia adyuvante (31). La longitud del mesorrecto distal al tumor primario debe ser de 3 a 5

cm. En diversos estudios los implantes tumorales no se observaron a más de 4 cm del borde distal del tumor dentro del mesorrecto y no se observan implantes más allá de un centímetro en lesiones T1 o T2 (32,33).

Preservación de los nervios autónomos:

Los nervios simpáticos de la pelvis tienen origen en las raíces nerviosas ventrales de T12 a L3 (34). El plexo hipogástrico superior forma el nervio análogo, profundamente relacionado con la fascia visceral del meso-recto. La lesión de estos nervios simpáticos hace que el tono de la vejiga aumente, disminuyendo la capacidad vesical, produciendo dificultad miccional, desorden en la eyaculación, y en mujeres, pérdida de la lubricación vaginal y dispareunia. Los nervios parasimpáticos de la pelvis (nervios erectores) emergen de raíces nerviosas ventrales de S2 a S4, los cuales se unen al nervio hipogástrico (simpático) en la pared pélvica para integrar el plexo hipogástrico inferior (34). La disfunción genitourinaria y sexual postoperatoria se puede reducir de 25% y 75%, hasta un 10% y 28%, respectivamente, cuando se ejecuta una cirugía preservadora de los nervios autonómicos (35). Específicamente, la vejiga neurogénica se presenta de 9% a 40% con una resección convencional, y disminuye de 0% a 11% con una EMT con conservación de nervios (35,36).

La longitud adecuada del margen distal en cáncer de recto es un tema que se ha debatido en varias ocasiones. Los tumores situados por debajo de la reflexión peritoneal pueden propagarse a través de rutas linfovascuales intramurales o extramurales. El uso de una RAP en tumores del recto inferior se ha basado en el requerimiento de un margen distal de 5 cm. Estudios retrospectivos han reportado que un margen de un centímetro no se asocia a mayor riesgo de recurrencia local (37).

La extensión intramural generalmente se limita a 2 cm del tumor (38,39). Williams y colaboradores (39) demostraron que 12 de 50 RAP con márgenes distales de más de 5 cm tenían una extensión intramural distal más allá del borde tumoral, donde, 10 eran pacientes que tenían enfermedad en estadio III. En este estudio no se observó diferencia en la sobrevida o recurrencia local en pacientes cuyo margen de resección distal fue mayor o menor de 5 cm (39).

Se evaluó la longitud del margen de resección distal y se encontró que, no hubo falla en el tratamiento y en la sobrevida cuando los márgenes fueron menores de 2 cm, de 2 cm a 2.9 cm, o mayores de 3 cm. En este estudio se concluye que un margen de uno a 2 cm es aceptable (40).

En la actualidad, los cirujanos han asumido abordajes más agresivos para la preservación de los esfínteres, esto se ha notado al evaluar la seguridad oncológica con márgenes distales más cortos. Este tipo de anastomosis colo-anales son posibles merced al apoyo de engrapadoras mecánicas circulares y también se han descrito resecciones inter-esfintéricas con uniones manuales (40,41).

Margen radial:

Este alude a la distancia entre el borde más lateral del tumor y el límite externo de la resección en cáncer rectal. Cuando se halla a un milímetro de distancia o menos, éste es positivo y, es negativo cuando se asocia con una disminución en la recidiva local (42). El margen radial positivo puede darse por extensión del tumor primario, diseminación de los ganglios linfáticos afectados, o depósitos del tumor en el mesorrecto (42). Constituye factor independiente de

mayor recidiva local y de menor sobrevida global cuando el margen radial es positivo (43). Hall y colaboradores reportaron una tasa de recurrencia local del 24% en pacientes que tenían un margen radial negativo, en comparación con el 50% de tumores con un margen positivo, así como una escasa sobrevida global libre de enfermedad (44).

Ganglios linfáticos:

El examen ganglionar proximal debe extenderse sólo distal respecto de la arteria cólica izquierda. No existe evidencia que señale una relación entre recurrencia local y sobrevida global con una disección de ganglios iliacos más profundos (45,46). Un ensayo clínico controlado fue realizado por Nagawa y colaboradores, acerca de la disección ganglionar lateral (DGL), donde a los pacientes se les practicó radioterapia preoperatoria y cirugía con o sin DGL. Esta última no aportó ningún beneficio adicional en cuanto a recidiva local o sobrevida (47). La DGL ha sido relacionada con aumento de morbilidad postoperatoria, así como disfunción urinaria y sexual en el 18% y 50% de los pacientes, respectivamente (48). Los ganglios linfáticos se deben reseca en el origen del vaso principal y se deben enviar para su evaluación histopatológica. Los ganglios sospechosos de malignidad fuera del campo también deben ser biopsiados. En los Estados Unidos, un grupo de expertos del Instituto Nacional de Cáncer recomiendan que para alcanzar un alto grado de exactitud diagnóstica (> 90%), se requieren un mínimo de 12 ganglios negativos, para ratificar que la enfermedad no tiene afectación ganglionar (47).

Preservación del esfínter y opciones de restauración:

Cuando el tumor se localiza a más de un centímetro por arriba del anillo anorrectal, la conservación del esfínter es posible (35,49). Posteriormente de una RAB, la continuidad intestinal se restaura por medio de una anastomosis colorrectal o colo-anal. Se ha

manifestado que el enlace colo-anal con reservorio colónico en *J* aumenta la capacidad de retención y brinda una mejor calidad de vida a los pacientes (50). Se ha mostrado, en algunos estudios prospectivos la superioridad de la unión colo-anal con un reservorio en *J* de 6 cm a 8 cm, en relación con su análoga colo-anal lineal, especialmente durante el primer año de la cirugía (51). Se ha identificado una disminución de la tasa de fuga de anastomosis, en el número de evacuaciones por día, así como una mejoría en la calidad de la vida de los pacientes con reservorio, en comparación con las anastomosis colo-anales lineales después de una RAB (52,53).

Se desarrolló la técnica coloplastía transversa en 1997 (54), en la cual se realiza un corte longitudinal de la porción inferior del colon que se va a anastomosar con un cierre transversal del mismo. Se demostró en un estudio aleatorizado reciente, resultados funcionales comparables a un reservorio, con una adecuada sensibilidad neo-rectal (53), aunque, otro estudio mostro tasas de fuga mayores, sin diferencias en la función intestinal (55). El reservorio colónico en *J* provee una función intestinal idónea postoperatoria, con menor morbilidad que la coloplastía transversal y debe ser el método de reconstrucción después de RAB (55,50). Cuando la construcción del reservorio no es técnicamente factible, la anastomosis colo-anal con coloplastía transversa es una opción razonable (55).

Cirugía laparoscópica del cáncer rectal

Ensayos prospectivos han demostrado que el uso de colectomía laparoscópica para cáncer de colon se relaciona con una reducción característica en la necesidad de uso de narcóticos, analgésicos orales, estancia hospitalaria y una regresión de la función intestinal. Los ensayos clínicos prospectivos estuvieron constituidos por:

Grupo de estudio de resultados clínicos de la terapia quirúrgica (COSTSG), cirugía laparoscópica contra abierta para cáncer colorrectal (COLOR), cirugía laparoscópica convencional contra cirugía laparoscópica asistida en cáncer colo-rectal (MRC CLASICC trial), y el grupo de Barcelona (56,57).

En el estudio Barcelona, los resultados sugieren una ventaja en la supervivencia de pacientes tratados con abordaje laparoscópico, basado únicamente en las diferencias de los pacientes con enfermedad en estadio III; y en el ensayo COSTSG, esto no es confirmable (57,56).

La utilidad de las técnicas laparoscópicas para el tratamiento del cáncer de recto sigue siendo incierta. Los primeros informes de la RAB laparoscópica y RAP en pacientes con cáncer rectal reportan que estos abordajes son técnicamente posibles y no están asociados con una peor supervivencia o recurrencia (58,59).

El subgrupo de pacientes en el estudio CLASICC con cáncer de recto (n = 253) constituyen los únicos datos disponibles en ensayos clínicos controlados. El reporte inicial a corto plazo documenta un número igual de pacientes en etapas IIIB y IIIC en los diagnósticos patológicos finales. La mortalidad intrahospitalaria fue de 5%, y los pacientes que necesitaron conversión a cirugía abierta tuvieron más complicaciones. Los pacientes sometidos a resección anterior laparoscópica mostraron un mayor número de márgenes de resección involucradas (el doble que los de cirugía abierta) y un incremento en la recurrencia en los sitios del puerto (nueve veces más que la abierta) (60). Además, la disfunción de la vejiga a largo plazo se reportó en 3.1% de los pacientes con resección rectal laparoscópica y la disfunción sexual fue de 44% en varones (61).

Se comparó en un ensayo prospectivo no aleatorizado, la resección abierta contra la laparoscópica en 191 pacientes con cáncer rectal. La tasa de conversión fue de 18.4%. En el grupo laparoscópico el tiempo para la movilización de los pacientes fue más corto

(1.7 vs. 3.3 días, $p < 0.001$), los pacientes pudieron canalizar gases antes (2.6 vs. 3.9 días, $p < 0.001$), las evacuaciones se presentaron antes (3.8 vs. 4.7 días; $p < 0.01$), con un inicio más rápido a la vía oral (3.4 vs. 4.8 días, $p < 0.001$). La media de estancia hospitalaria, así como las tasas de morbilidad y mortalidad no tuvieron una diferencia estadísticamente significativa. El grupo laparoscópico tuvo una tasa más alta de fugas de anastomosis (13.5% vs. 5.1%) y de reintervenciones (6.1% vs. 3.2%), sin diferencia estadísticamente significativa. El grupo laparoscópico presentó una menor tasa de recidiva local (3.2% vs. 12.6%, $p < 0.05$). A pesar que la tasa de supervivencia global y libre de enfermedad a los cinco años no fue significativa entre ambos grupos (80% y 65.4% con cirugía laparoscópica, y de 68.9% y 58.9% con cirugía abierta, respectivamente), la comparación por etapas mostró una supervivencia global más prolongada para las fases III y IV en el grupo laparoscópico (82.5% vs. 40.5%, $p = 0.006$, y de 15.8% vs. 0%, $p = 0.013$, respectivamente), así como una reducción en la tasa de mortalidad relacionada al cáncer para la etapa III en el grupo laparoscópico (11.4% vs. 51.9%, $p = 0.001$) (62).

De 48 estudios efectuados con 4224 pacientes desde el año 1990 hasta 2005, en una revisión de la base Cochrane, sólo tres de ellos fueron ensayos prospectivos asignados al azar. Debido a que sólo uno describió resultados de supervivencia a tres y cinco años, no fue posible ejecutar un metanálisis. Ellos hallaron que el abordaje laparoscópico tuvo menor hemorragia, inicio más rápido a la vía oral, se asoció con menor dolor, uso de narcóticos y respuesta inmune, con mayor tiempo quirúrgico y costos. El uso de las resecciones laparoscópicas del cáncer rectal requiere mayor investigación y deberán limitarse a ensayos clínicos controlados en centros con experiencia en cirugía laparoscópica y colorrectal (63).

Calidad de vida después de la resección radical

Diferentes reportes que analizan la calidad de vida de los pacientes después de cirugía radical por cáncer rectal han sido recientemente publicados, de acuerdo a los principios de EMT con PNA. Realizar una resección rectal disminuye la incidencia de disfunción genitourinaria y sexual postoperatoria. Incluso, una serie informó presencia de incontinencia fecal postoperatoria, disfunción genitourinaria y sexual, los pacientes estaban satisfechos con su calidad de vida después de una resección rectal (64).

Los cuestionarios de la Organización Europea para el Estudio y Tratamiento del Cáncer EORTC QLQ-30 y CR-38 se utilizaron en un estudio prospectivo de 329 pacientes, donde se concluyó que los pacientes sometidos a una RAB mostraban mejor calidad de vida en comparación con los pacientes sometidos a RAP. Además, los pacientes con y sin estoma temporal tuvieron una mejor calidad de vida en comparación con los pacientes con estoma permanente (65). Se reportaron resultados opuestos en otro estudio que empleó los mismos cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQCR-38. Los pacientes con estoma permanente señalaron una mejor adaptación social, menor ansiedad y una autoestima más alta, comparados con los pacientes sometidos a un procedimiento restaurativo (66). Estos hallazgos están apoyados por otros en la literatura (67). Diferentes estudios han informado que la calidad de vida postoperatoria mejora con el tiempo, y que debe ser evaluada de manera dinámica (68). Recientemente, un estudio reveló que los pacientes que recibieron quimiorradioterapia, los que tienen un estoma permanente y aquellos con tumores del tercio inferior del recto se asociaron con peores parámetros de calidad de vida (68). La calidad de vida postoperatoria depende de la interacción de factores del paciente (comorbilidad y función anorrectal preoperatoria), factores del tumor (extensión de la invasión local, distancia desde el margen anal), y factores quirúrgicos (nivel de la anastomosis). Sin embargo, los datos contradictorios en las publicaciones relativas a la evaluación de la calidad de vida en los pacientes con cáncer rectal remarcan la

importancia del desarrollo de instrumentos más sensibles y validados para poder medirla (67,68).

El propósito final es que el cirujano pueda individualizar el tratamiento basado en la estadificación preoperatoria adecuada, optimizando la combinación de una terapia multidisciplinaria, junto a una resección oncológica de calidad, con el fin de aumentar las tasas de supervivencia global, el control loco-regional de la enfermedad y la calidad de vida del paciente. La cirugía de cáncer rectal tiene como objetivos además de realizar una resección oncológicamente apropiada, intentar mantener el mecanismo del esfínter, así como una adecuada función genitourinaria y sexual. En pacientes bien seleccionados los procedimientos mínimamente invasivos permiten menor dolor postoperatorio, una estancia hospitalaria más corta y un regreso más rápido a las actividades cotidianas (69).

2.2.3. Radioterapia y Quimioterapia

a. ¿Radioterapia preoperatoria o postoperatoria?

La Radioterapia preoperatoria se realiza tanto sobre 4 campos (anteroposterior [AP]-posteroanterior [PA] y 2 laterales) como de 3 campos (PA y 2 laterales), los 2 esquemas más notorios son: el de breve duración (25 Gy en 5 sesiones durante 5 días con intervención quirúrgica la siguiente semana), más usado en el norte de Europa, y el de larga duración (45 Gy en 25 sesiones de 1,8 Gy diarios durante 5 semanas, con un período de reposo preoperatorio de 5-8 semanas), más utilizado en el resto de Europa. En la irradiación postoperatoria, los principales grupos emplean dosis que varían entre 45 y 50,4 Gy, y aplican un fraccionamiento de 1,8 Gy/día y unos volúmenes de irradiación bastante parecidos (con frecuencia se trata toda la pelvis). La RT preoperatoria sobre la postoperatoria ofrece las siguientes ventajas: a) mejor respuesta al efecto biológico debido a la oxigenación tisular (mayor que en tejido cicatrizal) con una mejor respuesta con dosis menores; b) disminución y esterilización de las lesiones

vegetantes con una menor siembra intraoperatoria de células neoplásicas viables (69); c) mayor preservación de esfínteres cuando se utilizan dosis altas en lesiones del recto inferior (70), y d) menor morbilidad entérica actínica al disminuir la dosis que recibe el intestino delgado cuando se trata una pelvis no intervenida y en la que la reflexión peritoneal impide al intestino delgado situarse en el campo de la irradiación. Otra ventaja de la RT preoperatoria es que el colon que se utiliza para realizar la anastomosis es sano, ya que también se encuentra situado en un campo que no recibe RT. El inconveniente principal del tratamiento preoperatorio es la posibilidad de sobretratamiento. Para minimizar esta posibilidad se realiza una estadificación preoperatoria adecuada, completa y eficaz, tanto locorregional como a distancia; para ello, en la actualidad resultan necesarios la tomografía abdominal y la ecografía endorrectal (EER). Algunos grupos han suplantado progresivamente la EER por la resonancia magnética (RM) debido a su mayor fiabilidad en la evaluación de la invasión de la pared rectal (94% en la RM y 69% en la EER) (71), aunque otros muestran resultados tan fiables con la EER (64% en la evaluación de la pared y 60% en los ganglios) como con la RM (64 y 62%, respectivamente) y reservan el uso de la RM para los pacientes con lesiones estenóticas, del recto superior o del área rectosigmoidea en las que es difícil realizar una EER (72).

En la actualidad, se está llevando a cabo un estudio para evaluar si la RM puede usarse incluso como único método de selección individualizada para RT preoperatoria (73). En los años ochenta, se realizaron diferentes estudios randomizados, los cuales demostraron la efectividad del tratamiento adyuvante en el cáncer de recto. Se evaluaron 202 pacientes en el Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG), que fueron aleatorizados en 4 grupos: sólo cirugía, RT postoperatoria, QT postoperatoria y QRT postoperatoria (74), aquellos pacientes que recibieron tratamiento combinado mostraron una reducción significativa en el porcentaje de recidiva local (11%) y un aumento en la supervivencia a los 5 años (59%) en comparación con

los que no recibieron tratamiento adyuvante (24 y 44%, respectivamente). Estos resultados han sido confirmados en otros estudios multicéntricos (75,76) por lo que, el Instituto de Salud Americano concluyó que el tratamiento postoperatorio con QRT debería estandarizarse (77).

En un comienzo la RT era indicada posteriormente a la resección del tumor primario y solamente se utilizaba en el período preoperatorio en las lesiones inicialmente irresecables, con la intención de revalorar su resecabilidad según la respuesta. No obstante, se ha ido incrementando gradualmente el tratamiento preoperatorio debido a las ventajas que ofrece sobre el uso postoperatorio. La bibliografía sobre el tratamiento con RT preoperatoria es controversial debido a las distintas dosis administradas y al tipo de cirugía realizada. Aunque, se ha observado una reducción del índice de recidivas locales al combinar la cirugía con la RT en todos los estudios, excepto en 2. Se debe tomar en cuenta que, el único estudio prospectivo en el que se ha ejecutado una cirugía considerada como óptima es el holandés (78), en el que se efectuó la exéresis total del mesorrecto en las lesiones del recto medio y distal, y una excisión hasta por lo menos 5 cm distales al borde caudal de la neoplasia en los tumores del recto proximal, con el fin de conseguir unos índices de recidiva local sin tratamiento adyuvante menores del 10% (79). En este estudio, el índice de recidiva local para el grupo en el que sólo se realizó cirugía es del 8,2%, frente al 2,4% para el que recibió RT preoperatoria. No obstante, estos resultados son los observados a los 2 años del tratamiento. Si se tiene en cuenta que el 55-80% de las recidivas locales de las neoplasias de recto ocurren en los primeros 2 años de seguimiento, la probabilidad de recidiva a los 5 años en dicho estudio es del 12,1%. Por esta razón, ha sido cuestionado por algunos autores el grado de calidad de la cirugía realizada en el estudio holandés, que recalcan la importancia de los estándares de calidad en la cirugía del recto, que deben ser aplicados de forma sistemática en la práctica clínica y obligados en los estudios del tratamiento de las neoplasias de recto, con el objetivo de evaluar el

tratamiento adyuvante de una forma objetiva. Asimismo, las críticas destacan el impacto de la invasión de los márgenes quirúrgicos como punto clave en la aparición de recidivas locales –en el estudio holandés se presentaba un índice de márgenes invadidos de 23,3% (408/1.748), y en este grupo no se observó una reducción del índice de recidiva local con la RT (78).

Recientemente, el único estudio prospectivo y aleatorizado que comparaba de manera directa la RT preoperatoria frente a la postoperatoria en el cáncer de recto era el ensayo de Uppsala (80). Los pacientes que siguieron el tratamiento de RT preoperatoria recibieron el esquema corto (5 fracciones de 5,1 Gy), y los del grupo de RT postoperatoria recibieron un total de 60 Gy en fracciones de 2 Gy. Los resultados sugirieron que la RT preoperatoria disminuyó de forma significativa el índice de recidiva local (13 frente a 22%; $p = 0,02$), aunque no se observaron diferencias significativas en la supervivencia a los 5 años (42 frente a 38%). Posteriormente se iniciaron varios estudios prospectivos en Estados Unidos y Alemania. Las investigaciones americanas (RTOG 94-01 y NASBP R-03) (81) fueron cerrados precozmente al no conseguir un número suficiente de pacientes, lo que pone de manifiesto la dificultad en Estados Unidos para aceptar la modalidad de RT preoperatoria, aunque los resultados que se mostraron descartaron el aumento de complicaciones postoperatorias por la RT preoperatoria, confirmaron un mayor índice de preservación de esfínteres en este grupo frente al de RT postoperatoria y una tendencia hacia una mayor supervivencia en el grupo de tratamiento preoperatorio (83 frente a 78%) (82). El estudio alemán, en el que se aleatorizó a 823 pacientes de 26 instituciones participantes (392 con QRT postoperatoria y 405 con QRT preoperatoria), ya ha finalizado y recientemente se han informado sus resultados preliminares (83). En este estudio, la cirugía utilizada fue estandarizada e incluyó resección total del mesorrecto en los tumores de los 2 tercios distales del recto. Los propósitos del estudio son los índices de recurrencia tanto local como distal, la supervivencia a los 5

años, el índice de cirugía curativa (R0) y de cirugía preservadora de esfínteres, la toxicidad de la QRT, las complicaciones postoperatorias y la calidad de vida. Sus primeros resultados muestran índices de recidiva local a los 5 años del 11 frente al 7% a favor del grupo de QRT preoperatoria ($p = 0,02$) y de recidiva a distancia del 34 frente al 30% ($p = 0,52$) igualmente a favor del tratamiento preoperatorio. La supervivencia libre de enfermedad y total es del 55 y el 59% y del 73 y el 78%, respectivamente, a favor de la QRT neoadyuvante ($p = 0,23$). Aunque la toxicidad aguda general de la QRT ha sido del 31,7 y el 28,8%, sin diferencias significativas, se ha observado que un número significativamente menor de pacientes con QRT preoperatoria mostraban estenosis crónica de la anastomosis en comparación con el grupo de tratamiento postoperatorio (2,7% frente a 8,5%, $p = 0,001$), y que la morbilidad postoperatoria no era mayor en el grupo de QRT preoperatoria. También destaca que el subgrupo de pacientes con tumores de recto inferior ($n = 188$) en los que el cirujano declaraba necesaria una amputación abdominoperineal previa a la aleatorización, el 19% (16/83) con QRT postoperatoria, y el 39% (41/105) de los pacientes en los que se administró el tratamiento con QRT preoperatoria ($p = 0,004$), pudieron finalmente ser tratados mediante una cirugía preservadora de esfínteres. Consecuentemente el grupo alemán concluye que la QRT preoperatoria muestra un índice de recidiva local menor y una mayor cifra de cirugía preservadora de esfínteres que la QRT postoperatoria, sin que haya un aumento de la morbilidad postoperatoria inmediata y con un menor índice de complicaciones estenóticas a largo plazo (83,84).

b. ¿Radioterapia corta o larga?

En estudios prospectivos publicados, los primeros resultados se basaron en el esquema corto de Radioterapia, en el que se suministra una dosis total de 25 Gy en 5 sesiones de 5 Gy y se completa con la cirugía en un plazo máximo de 1 semana (85), y mencionaron que este procedimiento disminuye el volumen tumoral. Desde entonces ha

existido controversia respecto a la verdadera influencia de la RT en la decisión sobre el tipo de cirugía preservadora de esfínteres o no, que finalmente reciben estos pacientes. Con el objetivo de intentar responder a esta cuestión, el grupo de Bujko et al (86) publicó recientemente un estudio en el que se ha aleatorizado a 316 pacientes de 19 centros con diagnóstico de cáncer de recto distal T3-4 y sin infiltración de los esfínteres anales, en 2 grupos diferentes de tratamiento: un grupo con un esquema de RT rápida (25 Gy en 5 sesiones) y cirugía en los siguientes 7 días, y un segundo grupo con RT larga (50,4 Gy en fracciones de 1,8 Gy), QT concomitante (2 ciclos de 5-fluorouracilo [5-FU] y leucovorin [Lv]) y cirugía tras 4-6 semanas. En el grupo de esquema corto, el índice de cirugía preservadora de esfínteres fue de 61% y en el de QRT de 58%. El promedio de margen distal fue igual en ambos grupos (2 cm). Según Bujko et al, a pesar de que se observa una importante disminución del volumen tumoral con la QRT, ésta no aumenta el índice de cirugía conservadora de esfínteres cuando se contrasta con el esquema corto de RT. Francois et al, estudiaron el intervalo que debe transcurrir entre la última dosis de RT y la cirugía (87), y observaron mejores respuestas tumorales (53 frente a 72%; $p = 0,007$), un descenso del estadio tumoral (10 frente a 26%; $p = 0,005$) y un índice mayor de cirugía preservadora de esfínteres (68 frente a 76%) al comparar la cirugía precoz (2 semanas después de la RT) frente a la tardía (6-8 semanas), sin que se observaran discrepancias en los resultados clínicos a los 3 años. Se recomienda, por diferentes autores, un mayor intervalo entre la RT y la cirugía, en especial en los casos en los que el volumen tumoral puede dificultar la cirugía preservadora de esfínteres. También se ha mostrado un aumento del índice de preservación de esfínteres (76 frente a 44%) cuando se ha añadido RT endocavitaria en dosis altas (85 Gy en 3 fracciones) a un esquema largo de RT (39 Gy en 13 sesiones), sin que esta sobredosis haya aumentado la morbilidad y sin diferencias en los resultados clínicos a los 35 meses (88).

Son unos cuantos centros que han evaluado el tratamiento combinado preoperatorio (quimiorradioterapia). Minsky et al (89) asistieron a 21 pacientes con tumores irresecables de recto con 2 ciclos de 5-FU 200 mg/m² y Lv 200 mg/m² durante 5 días; tras finalizar el primer ciclo iniciaron una RT pélvica con 50 Gy. En la última semana de la irradiación administraron el segundo ciclo de QT. Estos autores alcanzaron una resecabilidad del 90%, con una tasa de respuesta patológica completa (RpC) del 20% y una incidencia de afección ganglionar del 30%. Dichos datos fueron comparados con los de un grupo similar tratado con RT sola (50 Gy), en el que se consiguió una resecabilidad del 64% con ninguna RpC y un porcentaje de afección ganglionar del 64%. Los autores concluyeron que el tratamiento combinado aumenta la resecabilidad y reduce la incidencia de afección ganglionar. En una actualización de sus trabajos se confirman los resultados (90). Rich et al (91) manejaron un esquema de infusión continua de 5-FU (300 mg/m²/día) junto con una irradiación pélvica (45 Gy) en 77 pacientes con adenocarcinoma de recto en estadio T334 adquirieron una resecabilidad del 96%, con un porcentaje de RpC del 29% y en casi el 70% de los pacientes se preservó el esfínter anal. De acuerdo a varios estudios publicados, el tratamiento neoadyuvante de QRT en el cáncer de recto hace posible realizar una resección radical en más del 95% de los casos, una cirugía conservadora de esfínteres en un 40-80%, produce una toxicidad de grado 3 en el 21-25%, la tasa de respuesta completa patológica oscila entre el 9 y el 29%, y la incidencia de recidivas locales es cercana al 8% (91,92).

c. Líneas de investigación

Actualmente, se estudian nuevos agentes quimioterapéuticos, a pesar de que la combinación de RT con 5-FU es todavía la modalidad de tratamiento estándar, como la capecitabina, el irinotecan y el oxaliplatino, así como agentes biológicos que se dirigen a puntos específicos de la carcinogénesis, como el celecoxib o el bevacizumab, para utilizarlos con la QRT como radiosensibilizadores (92) y que en un

futuro podrían ser parte integral del tratamiento del cáncer de recto. Asimismo, se está intentando individualizar el tratamiento al optimizar la estadificación preoperatoria con las mejoras en las técnicas de imagen, principalmente con ecografía tridimensional y resonancia magnética, para impedir el sobretratamiento, también se intenta individualizar los tumores por sus características moleculares, como el índice de proliferación celular, los receptores de factor de crecimiento (93), la timidilato sintetasa, la dihidropirimidin deshidrogenasa, la inestabilidad de microsatélites u otros marcadores biológicos (94). El fin es identificar a los pacientes que pueden resultar beneficiados del tratamiento combinado y a aquellos en los que el beneficio no supera los efectos nocivos de este enfoque terapéutico multimodal; de esta manera se podrá administrar un tratamiento más acorde con el paciente y su tumor (94).

3.2. Revisión de antecedentes investigativos

a. Título: Influencia del intervalo entre la radioterapia preoperatoria y la cirugía en la reducción de dosis y en la tasa de cirugía conservadora del esfínter para el cáncer de recto: el Lyon Ensayo aleatorizado R90-01

Autor: Yves Francois, Chantal J. Nemoz, Jacques Baulieux, Jacques Vignal, Jean-Paul Grandjean, Christian Partensky, Jean Christophe Souquet, Patrice Adeleine, and Jean-Pierre Gerard

Resumen: PROPÓSITO: Se desconoce el momento óptimo de la cirugía después de la radioterapia preoperatoria en el cáncer de recto. El objetivo de este ensayo fue evaluar el papel del intervalo entre la radioterapia preoperatoria y la cirugía. PACIENTES Y MÉTODOS: Los pacientes con carcinoma rectal accesibles para examen digital rectal, estadios T2 a T3, NX, M0, fueron asignados al azar antes de la radioterapia (39 Gy en 13 fracciones) en dos grupos: en el grupo de intervalo corto (SI), la cirugía tuvo que realizarse dentro de 2 semanas después de la finalización de la radioterapia, en comparación con 6 a 8 semanas en el grupo de intervalo largo (LI). Entre 1991 y 1995, 201 pacientes se inscribieron en el estudio. RESULTADOS: Un largo intervalo

entre la radioterapia preoperatoria y la cirugía se asoció con una respuesta tumoral clínica significativamente mejor (53,1% en el grupo SI v 71,7% en el grupo LI, $P = 0,007$) y disminución de la estructura patológica (10,3% en el grupo SI v 26% en el grupo LI, $P = .005$). En una mediana de seguimiento de 33 meses, no hubo diferencias en la morbilidad, la recaída local y la supervivencia a corto plazo entre los dos grupos. La cirugía para preservar el esfínter se realizó en el 76% de los casos en el grupo LI versus el 68% en el grupo SI ($P = 0.27$).
CONCLUSIÓN: Un largo intervalo entre la irradiación preoperatoria y la cirugía proporciona un aumento de la disminución del tumor sin efectos perjudiciales sobre la toxicidad y resultados clínicos tempranos. Cuando la preservación del esfínter es cuestionable, un intervalo largo puede aumentar la posibilidad de una cirugía exitosa para salvar el esfínter (87).

b. Título: Fraccionamiento óptimo de la radioterapia preoperatoria y el momento a la cirugía para el cáncer de recto (Estocolmo III): un multicéntrico, aleatorizado, no cegado, fase 3, ensayo de no inferioridad

Autor: Johan Erlandsson, Torbjörn Holm, David Pettersson, Åke Berglund, Björn Cedermark, Calin Radu, Hemming Johansson, Mikael Machado, Fredrik Hjern, Olof Hallböök, Ingvar Syk, Bengt Glimelius, Anna Martling

Resumen: Antecedentes: La radioterapia reduce el riesgo de recurrencia local en el cáncer rectal. Sin embargo, el fraccionamiento e intervalo óptimos de radioterapia entre la radioterapia y la cirugía aún está en debate. Nuestro objetivo era estudiar la recurrencia en pacientes aleatorizados entre tres regímenes de radioterapia diferentes con respecto al fraccionamiento y el tiempo hasta la cirugía. Métodos: En este ensayo multicéntrico, aleatorizado, no cegado, de fase 3, de no inferioridad (Estocolmo III), todos los pacientes con adenocarcinoma del recto probado por biopsia, sin signos de no resecabilidad o metástasis a distancia, sin comorbilidad cardiovascular grave, y planeado para una resección abdominal de 18 hospitales suecos fueron elegibles. Los participantes fueron asignados aleatoriamente con bloques permutados,

estratificados por el centro participante, para recibir una dosis de radiación 5×5 Gy con cirugía dentro de 1 semana (radioterapia de ciclo corto) o después de 4-8 semanas (radioterapia de ciclo corto con retraso) o $25 \times$ Dosis de radiación de Gy con cirugía después de 4-8 semanas (radioterapia de larga duración con retraso). Después de una enmienda al protocolo, la asignación al azar podría incluir los tres tratamientos o solo los dos tratamientos de radioterapia de ciclo corto, por preferencia hospitalaria. El punto final primario fue el tiempo hasta la recurrencia local calculado desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de recurrencia local. Las comparaciones entre los grupos de tratamiento se consideraron no inferiores si el límite superior de un IC del 90% de doble cara para la razón de riesgo (HR) no excedía 1.7. Los pacientes fueron analizados de acuerdo con la intención de tratar para todos los puntos finales. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, número NCT00904813. Resultados: Entre el 5 de octubre de 1998 y el 31 de enero de 2013, se reclutaron y aleatorizaron 840 pacientes; 385 pacientes en la aleatorización de tres brazos, de los cuales 129 pacientes fueron asignados aleatoriamente a radioterapia de ciclo corto, 128 a radioterapia de ciclo corto con retraso y 128 a radioterapia de ciclo largo con retraso, y 455 pacientes en la aleatorización de dos brazos, de los cuales 228 fueron asignados aleatoriamente a radioterapia de ciclo corto y 227 a radioterapia de ciclo corto con retraso. En pacientes con cualquier recurrencia local, la mediana del tiempo desde la fecha de asignación al azar hasta la recurrencia local en la comparación de radioterapia de ciclo corto agrupada fue de 33.4 meses (rango 18.2-62.2) en el grupo de radioterapia de ciclo corto y 19.3. meses (8 · 5-39 · 5) en el grupo de radioterapia de corta duración con retraso. La mediana del tiempo hasta la recurrencia local en el grupo de radioterapia de larga duración con retraso fue de 33 · 3 meses (rango 17 · 8-114 · 3). La incidencia acumulada de recurrencia local en todo el ensayo fue de ocho de 357 pacientes que recibieron radioterapia de corta duración, diez de 355 que recibieron radioterapia de corta duración con retraso y siete de 128 que recibieron radioterapia de larga duración (FC versus radioterapia de corta duración : radioterapia de corta duración con retraso 1 · 44 [IC

95% 0 · 41-5 · 11]; radioterapia de larga duración con retraso 2 · 24 [0 · 71-7 · 10]; $p = 0 · 48$; ambos considerados no inferior). La toxicidad aguda inducida por la radiación se registró en un paciente (<1%) de 357 después de la radioterapia de ciclo corto, 23 (7%) de 355 después de la radioterapia de ciclo corto con retraso y seis (5%) de 128 pacientes después de un tratamiento prolongado. curso de radioterapia con retraso. La frecuencia de complicaciones postoperatorias fue similar entre todos los brazos cuando se analizó la asignación al azar de tres brazos (65 [50%] de 129 pacientes en el grupo de radioterapia de corta duración; 48 [38%] de 128 pacientes en la radioterapia de corta duración con retraso grupo; 50 [39%] de 128 pacientes en el grupo de radioterapia de larga duración con retraso; odds ratio [OR] versus radioterapia de corta duración: radioterapia de corta duración con demora 0 · 59 [IC 95% 0 · 36-0 · 97], radioterapia de larga duración con retraso 0 · 63 [0 · 38-1 · 04], $p = 0 · 075$). Sin embargo, en un análisis conjunto de los dos regímenes de radioterapia de ciclo corto, el riesgo de complicaciones postoperatorias fue significativamente menor después de la radioterapia de ciclo corto con retraso que después de la radioterapia de ciclo corto (144 [53%] de 355 frente a 188 [41%] de 357; OR 0 · 61 [IC 95% 0 · 45-0 · 83] $p = 0 · 001$) (84).

4. OBJETIVOS

- 4.2. Determinar cómo influye el tiempo de aplicación de la quimioterapia + radioterapia en la recurrencia locorregional, supervivencia global y progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado.
- 4.3. Determinar cómo influye el tiempo de aplicación de la cirugía en la recurrencia locorregional, supervivencia global y progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado.
- 4.4. Comparar cuál de los dos tiempos de aplicación de los esquemas terapéuticos mencionados influye más en la recurrencia locorregional, supervivencia global y progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado.

5. HIPÓTESIS

Dado que, el tiempo es un factor determinante en el tratamiento y curso de la enfermedad:

Es probable que, el tiempo de aplicación de la quimio-radioterapia neoadyuvante influya más en la recurrencia locorregional, supervivencia global y progresión de la enfermedad, que el tiempo de aplicación de la cirugía en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado en el Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo - Essalud.

III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN

1.1. Técnica

a. Precisión de la técnica

Se utilizará una sola técnica de recolección: la **observación documental** para recoger información de las variables en estudio.

b. Esquemmatización

VARIABLES	TÉCNICA
Tiempo de aplicación del esquema de tratamiento quimio-radioterapia neoadyuvante	Observación documental
Recurrencia locorregional	
Supervivencia global	
Progresión de la enfermedad	

c. Procedimiento

La observación documental consistirá en la inspección sistemática de las historias clínicas del año 2019, en lo que respecta a las cuatro variables investigativas y a los indicadores y subindicadores de cada una de ellas.

1.2. Instrumentos

a. Instrumento documental

a.1. Precisión del instrumento

Se empleará un solo instrumento documental de tipo elaborado, denominado **Ficha de Registro**, organizada básicamente en función a las variables, indicadores y subindicadores.

a.2. Estructura del instrumento

VARIABLES	EJES	INDICADORES	SUBEJES
Tiempo de aplicación del esquema de tratamiento quimio-radioterapia neoadyuvante	1	Quimioterapia + radioterapia	1.1
		Cirugía	1.2
Recurrencia locorregional	2	Ausencia	2.1
		Presencia	2.2
Supervivencia global	3	Si	3.1
		No	3.2
Progresión de la enfermedad	4	Con progresión	4.1
		Sin progresión	4.2

a.3. Modelo del instrumento

Véase en el anexo.

2. CAMPO DE VERIFICACIÓN

2.1. Ubicación Espacial

2.1.1. Ámbito General

Hospital Carlos Alberto Seguín Escobedo

2.1.2. Ámbito específico

Servicio de Radioterapia.

2.2. Ubicación Temporal

Tiempo de ocurrencia de las variables: 2017,2018 y 2019

Tiempo de estudio de las variables: Semestre impar 2020

2.3. Unidades de Estudio

a. **Unidades de análisis:** Historias Clínicas

b. **Opción Metodológica:** Grupos.

c. **Identificación de los grupos:**

- **Grupo A:** Historias clínicas con registro de quimioterapia y radioterapia.
- **Grupo B:** Historias clínicas con registro de cirugía

d. **Control de los grupos**

d.1. **Criterios de inclusión**

- Historias clínicas del Servicio de Radioterapia de pacientes con cáncer de recto localmente avanzado
- Pacientes con diagnóstico mencionado y atendidos en el año 2017, 2018 y 2019.

d.2. Criterios de exclusión

- Historias clínicas de otros servicios
- Historias clínicas del mismo servicio, pero con otros diagnósticos
- Historias clínicas con otra temporalidad.

e. Tamaño de los grupos

N1: Todas las historias clínicas con registro de quimioterapia – radioterapia.

N2: Todas las historias clínicas con registro de cirugía.

3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.1. Organización

- a. Coordinación con el Jefe de Servicio de Radioterapia
- b. Coordinación con el Jefe de Archivo de historias clínicas

3.2. Recursos

a) Recursos Humanos

a.1. Investigador : Renato André Rosado Pacheco

a.2. Asesor : Dr. Martín Larry Rosado Linares

b) Recursos Físicos

Infraestructura del Servicio de Radioterapia y del Departamento de Archivo de historias clínicas del Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo.

c) Recursos Económicos

El presupuesto para la recolección y otras tareas investigativas será ofertado por el investigador.

d) Recursos Institucionales

Universidad Católica de Santa María.

Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo.

3.3. Prueba piloto

- a. **Tipo de prueba:** Incluyente.
- b. **Muestra piloto:** 5% del total.
- c. **Recolección piloto:** Administración preliminar del instrumento a la muestra piloto.

4. ESTRATEGIA PARA MANEJAR LOS RESULTADOS

4.1. Plan de Procesamiento de los Datos

a. Tipo de procesamiento

Computarizado: Paquete informático SPSS, Versión N° 23.

b. Operaciones del procesamiento

b.1. Clasificación:

La información obtenida a través de los instrumentos será ordenada en una matriz de sistematización.

b.2. Conteo:

La información clasificada será contabilizada en matrices de conteo.

b.3. Tabulación:

Los resultados serán presentados en tablas de doble entrada.

b.4. Graficación:

Los resultados se presentarán en gráficas de barras dobles.

4.2. Plan de análisis de datos

a. Tipo de análisis

Cuantitativo, unifactorial, trivariado, categórico.

b. Tratamiento estadístico

Variable investigativa	Estadística descriptiva	Pruebas estadísticas
Tiempo de aplicación del esquema de tratamiento quimio-radioterapia neoadyuvante	Frecuencias absolutas Frecuencias porcentuales	<ul style="list-style-type: none"> • χ^2 de independencia • Coeficiente Phi
Recurrencia locorregional		
Supervivencia global		
Progresión de la enfermedad		

IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO

Tiempo Actividades	2020												
	Marzo				Abril				Mayo				
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
Elaboración y Aprobación del proyecto	X	X	X	X	X	X							
Recolección de datos					X	X	X						
Procesamiento y análisis								X					
Informe final									X				

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

1. Ferreira E, Díaz J, Herrera A, E. G. Cáncer de colon y recto. *Medicas UIS*. 2007;(20): p. 174-84.
2. Gollub M, Schwartz L, Akhurst T. Update on colorectal cancer imaging. *Radiol Clin North Am*. 2007; 45: p. 85-118.
3. Tirado-Gomez L, Mohar A. Epidemiología del cáncer de colon y recto. *GAMO*. 2008; 7(4): p. 3-10.
4. Jack S. Screening for colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008; 37: p. 97-115.
5. Stewart S, Wike J, Kato I, Lewis D, Michaud F. A population-bases study of Colorectal Cancer Histology in United States, 1988-2001. *Rev. Cáncer*. 2006; 107(5): p. 128-41.
6. Hamilton S, Aaltonen L. World Health Organization Classifications of Tumours. *OMS. Pathology and Genetics of Tumours of The Digestive System*. Lyon: IARC Press; 2000. Reprinted. 2006;; p. 105-43.
7. Mitchel S. From Colonic Polyps to Colon Cancer: Pathophysiology, Clinical Presentation and Diagnosis. *Clin Lab Med*. 2005; 25: p. 135-77.
8. Driver J, Gaziano M, Gelber R, Lee I, Buring J, Kurth T. Development of Risk Score for Colorectal Cancer in Men. *Am J Med*. 2007; 120(1): p. 257-63.
9. Society. AC. Screening Guidelines. [Online]; 20016. Acceso 01 de marzode 2020. Disponible en: www.cancer.org.
10. Wald C, Scheirey C, Tran T, Erbay N. An Update on Imaging of Colorectal Cancer. *Surg Clin North Am*. 2006; 86: p. 819-47.
11. Dobos N, Rubesin S. Radiologic Imaging Modalities in the diagnosis and management of colorectal cancer. *Hematologyoncol Clin North Am*. 2002; 16(4): p. 875-95.
12. Silva A, Hara A, Leighon J, Heppell J. Colonography with Intravenous Contrast Material: Varied Appearances of Colorectal Carcinoma. *Radiographics*. 2005; 25: p. 1321-34.
13. Lonneux M. FDG-PET and PET/CT in Colorectal cáncer. *Pet Clin*. 2008;

- 3: p. 147-53.
14. AJCC. Cancer Staging Manual 8va edición. [Online].; 2007. Acceso 1 de marzo de 2020. Disponible en:
<https://cancerstaging.org/About/news/Documents/NCRA%20AJCC%20Cancer%20Staging%20Manual%208th%20Edition%20Update.pdf>.
 15. NCCN. Guidelines, Rectum Cancer. [Online].; 2020. Acceso 1 de marzo de 2020. Disponible en:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
 16. Baik S, Kim N, Lee K, al. e. Hand-sewn coloanal anastomosis for distal rectal cancer: long-term clinical outcomes. J Gastrointest Surg. 2005; 9: p. 775-80.
 17. Bolognese A, Cardi M, Muttillio I, al. e. Total mesorectal excision for surgical treatment of rectal cancer. J Surg Oncol. 2000; 74: p. 21-3.
 18. Tytherleigh M, Warren B, Mortensen N. Management of early rectal cancer. Br J Surg. 2008; 95: p. 409-23.
 19. Sengupta S, Tjandra J. Local excision of rectal cancer: what is the evidence?. Dis Colon Rectum. 2001; 44: p. 1345-61.
 20. Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger D, et a. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? Dis Colon Rectum. 200; 43: p. 1064-74.
 21. Paty P, Nash G, Baron P, al. e. Long-term results of local excision for rectal cancer. Ann Surg. 2002; 236: p. 522-30.
 22. Steele G, Herndon J, Bleday R, al e. Sphincter-sparing treatment for distal rectal adenocarcinoma. Ann Surg Oncol. 1999; 6: p. 433-41.
 23. Koscinski T, Malinger S, Drews M, al e. Local excision of rectal carcinoma not exceeding the muscularis layer. Colorectal Dis. 2003; 5: p. 159-63.
 24. Neary P, Makin G, White T, ea. Transanal endoscopic microsurgery: a viable operative alternative in selected patients with rectal lesions. Ann Surg Oncol. 2003; 10: p. 1106-11.
 25. Gavagan J, Whiteford M, Swanstrom L, al e. Full-thickness intraperitoneal excision by transanal endoscopic microsurgery does not increase short-term complications. Am J Surg. 2004; 187: p. 630-4.

26. Lee WLD, Choi S, al e. Transanal endoscopic microsurgery and radical surgery for T1 and T2 rectal cancer. *Surg Endosc.* 2003; 17: p. 1283-7.
27. Enker W, Merchant N, Cohen A, al e. Safety and efficacy of low anterior resection for 681 consecutive cases from a specialty service. *Ann Surg.* 1999; 40: p. 544 552.
28. Stipa F, Lucandri G, Ferri M, al e. Local excision of rectal cancer with transanal endoscopic microsurgery (TEM). *Anticancer Res.* 2004; 24: p. 167-72.
29. Maas C, Moriya Y, Steup W, al e. A prospective study on radical and nerve-preserving surgery for rectal cancer in the Netherland. *Eur J Surg Oncol.* 2000; 26: p. 751 757.
30. Merchant N, Guillem J, Paty P, al e. T3N0 rectal cancer: results following sharp mesorectal excision and no adjuvant therapy. *J Gastrointest Surg.* 1999; 3: p. 642-7.
31. Scott N, Jackson P, al-Jaberi T, al e. Total mesorectal excision and local recurrence:a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg.* 1995; 82: p. 1031-3.
32. Hida J, Yasutomi M, Maruyama T, al e. Lymph node metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the clearing method: justification of total mesorectal excision. *J Am Coll Surg.* 1997; 184: p. 584-8.
33. Havenga K, Maas C, DeRuiter M, Welvaart K, Trimbos J. Avoiding long-term disturbance to bladder and sexual function in pelvic surgery, particularly with rectal cancer. *Semin Surg Oncol.* 2000; 18: p. 235-243.
34. Guillem J, Cohen A. Treatment options for mid- and lowrectal cancers. *Adv Surg.* 2000; 34: p. 43-66.
35. Mitsui T, Kobayashi S, Matsuura S, Kakizaki H, Mori T, Minami S, et al. Vesicourethral dysfunction following radical surgery for rectal carcinoma: change in voiding pattern on sequential urodynamic studies and impact of nerve-sparing surgery. *Int J Urol.* 1998; 5: p. 35-38.
36. Vernava A, Moran M, Rothenberger D, al e. A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet.* 1992;

- 175: p. 333-6.
37. Park I, Kim J. Adequate length of the distal resection margin in rectal cancer: From the oncological point of view. *J Gastrointest Surg.* 2010; 14: p. 1331-1337.
 38. Williams N, Dixon M, Johnson D. Reappraisal of the 5 cm rule of distal excision for carcinoma of the rectum. *Fr. J Surg.* 1983; 70(3): p. 150-4.
 39. Wolmark N, Fisher B. An analysis of survival and treatment failure following abdominoperineal and sphincter-saving resection in Dukes" B and C rectal carcinoma. A report of the NSABP clinical trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *Ann Surg.* 1986; 204: p. 480-9.
 40. Hassan I, Larson D, Cima R, al e. Long-term functional and quality of life outcomes after coloanal anastomosis for distal rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2006; 49: p. 1266-74.
 41. Nagtegaal I, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol.* 2008; 26: p. 303-12.
 42. Cawthorn S, Parums D, Gibbs N, al e. Extent of mesorectal spread and involvement of lateral resection margin as prognostic factors after surgery for rectal cancer [see comment]. *Lancet.* 1990; 335: p. 1055-9.
 43. Hall N, Finan P, Al-Jaberi T, al e. Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal cancer with curative intent. *Dis Colon Rectum.* 1998; 41(8): p. 979-83.
 44. Lang M, Buunen M, Van de Velde CH, Lange J. Level of arterial ligation in rectal cancer surgery: low tie preferred over high tie. A review. *Dis Colon Rectum.* 2008; 51(7): p. 1139-1145.
 45. Madbouly K, Remzi F, Erkek B, al e. Recurrence after transanal excision of T1 rectal cancer: should we be concerned? *Dis Colon Rectum.* 2005; 48(4): p. 719-21.
 46. Nagawa H, Muto T, Sunouchi K, al e. Randomized, controlled trial of lateral node dissection vs. nerve-preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum.* 2001; 44(9): p. 1274-80.

47. Kyo K, Sameshima S, Takahashi M, et al. Impact of autonomic nerve preservation and lateral node dissection on male urogenital function after total mesorectal excision for lower rectal cancer. *World J Surg.* 2006; 30: p. 1014-9.
48. Guillem J. Ultra-low anterior resection and coloanal pouch reconstruction for carcinoma of the distal rectum. *World J Surg.* 1997; 21: p. 721-727.
49. Sailer M, Fuchs K, Fein M, Thiede A. Randomized clinical trial comparing quality of life after straight and pouch coloanal reconstruction. *Br J Surg.* 2002; 89: p. 1108-1117.
50. Lazorthes F, Gamagami R, Chiotasso P, Istvan G, Muhammad S. Prospective, randomized study comparing clinical results between small and large colonic J-pouch following coloanal anastomosis. *Dis Colon Rectum.* 1997; 40: p. 1409-1413.
51. Lazorthes F, Chiotasso P, Gamagami R, Istvan G, Chevreau P. Late clinical outcome in a randomized prospective comparison of colonic J pouch and straight coloanal anastomosis. *Br J Surg.* 1997; 84: p. 1449-1451.
52. Furst A, Suttner S, Agha A, Beham A, Jauch K. Colonic J-pouch vs. coloplasty following resection of distal rectal cancer: early results of a prospective, randomized, pilot study. *Dis Colon Rectum.* 2003; 46: p. 1161-1166.
53. Z'graggen K, Maurer C, Buchler M. Transverse coloplasty pouch. A novel neorectal reservoir. *Dig Surg.* 1999; 16: p. 363-366.
54. Ho Y, Brown S, Heah S, Tsang C, Seow-Choen F, Eu K, et al. Comparison of J-pouch and coloplasty pouch for low rectal cancers: a randomized, controlled trial investigating functional results and comparative anastomotic leak rates. *Ann Surg.* 2002; 236: p. 49-55.
55. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350: p. 2050-9.
56. Veldkamp R, Kuhry E, Hop W, Jeekel J, Kazemier G, Bonjer H, et al. Colon cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group.

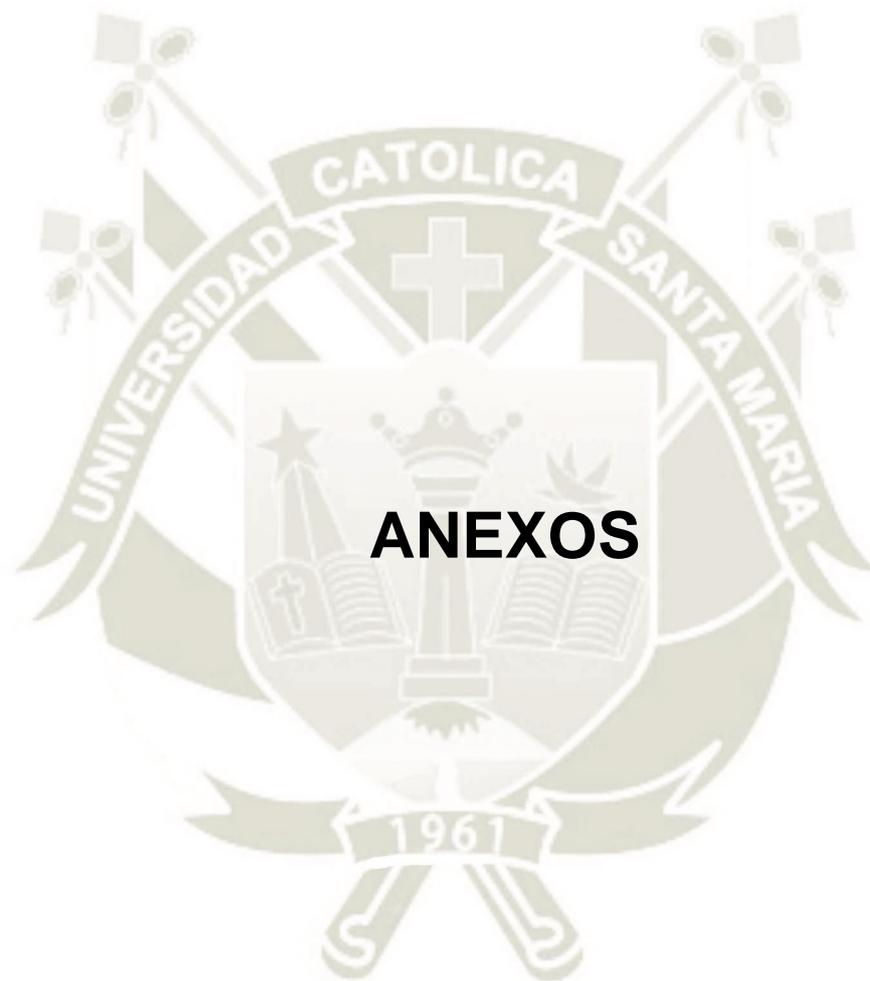
- Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer (color). *Lancet Oncol.* 2005; 6: p. 477-84.
57. Leung K, Kwok S, Lau W, al e. Laparoscopic-assisted abdominoperineal resection for low rectal adenocarcinoma. *Surg Endosc.* 2000; 14: p. 67-70.
 58. Liang J, Lai H, Lee P, al e. Laparoscopic pelvic autonomic nerve-preserving surgery for patients with lower rectal cancer after chemoradiation therapy. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14: p. 1285-7.
 59. Rullier E, Cunha A, Couderc P. Laparoscopic intersphincteric resection with coloplasty and coloanal anastomosis for mid and low rectal cancer. *Br J Surg.* 2003; 90: p. 445-51.
 60. Lacy A, Garcia-Valdecasas J, Delgado S, Castells A, Taurá P, Piqué J, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial. *Lancet.* 2002; 359: p. 2224-9.
 61. Morino M, Allaix M, Giraud G, al e. Laparoscopic versus open surgery for extraperitoneal rectal cancer: a prospective comparative study. *Surg Endosc.* 2005; 19: p. 1460-1467.
 62. Breukink S, Pierie J, Wiggers T. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 18.
 63. Chatwin N, Ribordy M, Givel J. Clinical outcomes and quality of life after low anterior resection for rectal cancer. *Eur J Surg.* 2002; 168: p. 297-301.
 64. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Eckel R, Sauer H, Holzel D. Quality of life in rectal cancer patients: a four year prospective study. *Ann Surg.* 2003; 238: p. 203-213.
 65. Rauch P, Miny J, Conroy T, Neyton L, Guillemin F. Quality of life among disease-free survivors of rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22: p. 354-360.
 66. Jess P, Christiansen J, Bech P. Quality of life after anterior resection versus abdominoperineal extirpation for rectal cancer. *Scand J Gastroenterol.* 2002; 37: p. 1201-1204.
 67. Camilleri-Brennan J, Steele R. Prospective analysis of quality of life and

- survival following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg.* 2001; 88: p. 1617-1622.
68. Hoerske C, Weber K, Goehl J, Hohenberger W, Merkel S. Long-term outcomes and quality of life after rectal carcinoma surgery. *Br J Surg.* 2010; 97: p. 1295-303.
 69. Del Valle E, Muñoz F, De Fuenmayor M, al. e. Resultados de la cirugía con tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto. *Cir Esp.* 2003; 73: p. 33-7.
 70. Grann A, Feng C, Wong D, al e. Preoperative combined modality therapy for clinically resectable uT3 rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol.* 2001; 49: p. 987-95.
 71. Brown G, Davies S, Williams G, al e. Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging? *Br J Cancer.* 2004; 91: p. 23-9.
 72. Fuchsjager M, Maier A, Schima W, al e. Comparison of transrectal sonography and double-contrast MR imaging when satging rectal cancer. *Am J Roentgenol.* 2003; 181: p. 421-7.
 73. Project M. Mercury Project. Magnetic resonance imaging and rectal cancer european equivalence study. Study protocol (Study coordinator I Daniels, FRCS, Pelican Centre, North Hampshire Hospital, Basingstoke, Hampshire, UK). [Online]; 2002. Acceso 1 de marzode 2020. Disponible en: www.pelicancancer.org/researchprojects.
 74. Gastrointestinal Tumour Study Group. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med.* 1986; 315: p. 1294-5.
 75. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, al e. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiotherapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst.* 1988; 80: p. 21-9.
 76. Krook J, Moertel C, Gunderson L, al e. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. 1991. *N Engl J Med;* 324: p. 709-15.
 77. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA.* 1990; 264: p. 1444-50.

78. Kapitejin E, Marijnen C, Nagtegaal I, al e. Preoperative radiotherapy in combination with total mesorectal escisión improves local control in resectable rectal cancer. Report from a multicenter randomized trial. For the Dutch Colo Rectal Cancer Group. N Engl J Med. 2001; 345: p. 638-46.
79. Soreide O, Norstein J, Fielding L, Silen W. International standardisation and documentation of the treatment of rectal cancer. En: Soreide O, Norstein J, editors. Rectal cancer surgery. Optimization, standardisation, documentation. Berlin: Springer. 1997;; p. 430.
80. Pålman L, Glimelius B. Pre or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. Ann Surg. 1990; 211: p. 187-95.
81. Gunderson L, Haddock M, Schild S. Rectal cancer: preoperative versus postoperative irradiation as a component of adjuvant treatment. Semin Radiat Oncol. 2003; 13: p. 419-32.
82. Roh M, Petrelli N, Wieand S, al e. Phase III randomized trial of postoperative trial of preoperative versus postoperative multimodality therapy in patients with carcinoma of the rectum (NSABP R-03). Proc Am Soc Clin Oncol. 2001; 20: p. A490.
83. Sauer R. Adjuvant versus neoadjuvant combined modality treatment for locally advanced rectal cancer: first results of the german rectal cancer study (CAO/ARO/AIO-94). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 57: p. S124-5.
84. Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomised trial. Rev Cancer. 2017; 45.
85. Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomised trial. Rev Cancer. 1990; 66: p. 49-55.
86. Bujko K, Nowacki M, Nasierowska-Guttmejer A, al e. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs conventionally fractionated radiochemotherapy. Radiother Oncol. 2004; 72: p. 15-24.

87. Francois Y, Nemoz C, Baulieux J, al e. 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: p. 23-96.
88. Gerard J, Chapet O, Nemoz C, al e. Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high dose preoperative radiotherapy: the Lyon R96-02 randomized trial. *J Clin Oncol.* 2004; 22: p. 2402-9.
89. Minsky B, Cohen A, Kemeny N, al e. Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluoruracil and high-dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1992; 10: p. 79-84.
90. Minsky B, Cohen A, Enker W, al e. Preoperative 5-FU, low-dose leucovorin and radiation therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37: p. 289-95.
91. Rich T, Skibber J, Ajani Jea. Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 32: p. 1025-9.
92. Zhu A, Willett C. Chemotherapeutic and biologic agents as radiosensitizers in rectal cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2003; 13: p. 454-68.
93. Giralt J, Aranzazu E, Armengol M, al e. Epidermal growth factor receptor is a predictor of tumor response in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperativ radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 54: p. 1460-5.
94. Chung G, Kerr D. ABC of colorectal cancer. Innovative treatment for colon cancer. *BMJ.* 2000; 32: p. 1397-9.





ANEXO N° 1

FICHA DE REGISTRO

Ficha N°

Edad:

Género M () F ()

a. Tiempo de aplicación del esquema de tratamiento quimio-radioterapia neoadyuvante

1.1. Quimioterapia+radioterapia

- a. A tiempo
- c. Ideal ()
- d. Aceptable ()
- b. No a tiempo ()

1.2. Cirugía

- a. A tiempo
- e. Ideal ()
- f. Aceptable ()
- b. No a tiempo ()

2. Recurrencia locorregional

- 2.1. Ausencia ()
- 2.2. Presencia ()

3. Supervivencia global

- 3.1. Si ()
- 3.2. No ()

4. Progresión de la enfermedad

- 4.1. Con progresión ()
- 4.2. Sin progresión ()