

RADIOTERAPIA PREOPERATORIA DE CICLO CORTO EN EL CANCER DE RECTO

TESIS DOCTORAL

Juan Pablo Círia Santos

Dirigida por

Prof. Dr. Pedro Bilbao Zulaica

Dr. José I. Emparanza Knörr

Departamento 00144 (Cirugía, Radiología y Medicina Física) RD.99.

Facultad de Medicina y Odontología

San Sebastián, 2018



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

A mis padres Domingo y Encarna por su fe, estímulo e impulso.

A Pablo que se convirtió en “lucero” entre tanto “papelillo” y estadística, al que siempre tenemos presente.

A Carmen y Ana por su paciencia, comprensión e incondicional apoyo.

Al profesor Dr. Pedro Bilbao Zulaica, eficiente tutor y director.

Al Dr. José I. Emparanza Knörr, codirector de este trabajo, por su interés y confianza.

Al Hospital Universitario Donostia, especialmente a Osatek y al Servicio de Colo-proctología, en particular al Dr. Carlos Placer por su ayuda.

A Maria José Iturriza y Miren Auzmendi por su destreza y pulcritud en la confeccion del presente trabajo.

AUTORIZACION DE LOS DIRECTORES DE TESIS

PARA SU PRESENTACION

Dr. PEDRO BILBAO ZULAICA con N.I.F. _____

Dr. JOSE I. EMPARANZA KNÖRR con N.I.F. _____

como Directores de la Tesis Doctoral: RADIOTERAPIA PREOPERATORIA DE CICLO CORTO
EN EL CANCER DE RECTO_____

realizada en el Programa de Doctorado en MEDICINA._____

por el Doctorando Don/ña. JUAN PABLO CIRIA SANTOS _____ ,

Autorizo la presentación de la citada Tesis Doctoral, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

En Bilbao a _____ de _____ de 2018

EL DIRECTOR DE LA TESIS

EL DIRECTOR DE LA TESIS

Fdo.: _____

Fdo.: _____

AUTORIZACIÓN DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO

La Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina _____

en reunión celebrada el día ____ de _____ de 20____, ha acordado dar la conformidad a la presentación de la Tesis Doctoral titulada: RADIOTERAPIA PREOPERATORIA DE CICLO CORTO EN EL CANCER DE RECTO _____

Dirigida por los Dres. PEDRO BILBAO ZULAICA Y JOSÉ I. EMPARANZA KNÖRR

y presentada por Don/. JUAN PABLO CIRIA SANTOS

Adscrito o adscrita al Departamento de Cirugía, Radiología y Medicina Física (FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGIA) _____

En LEIOA a _____ de _____ de 2018

EL/LA RESPONSABLE DEL PROGRAMA DE DOCTORADO

Fdo.: _____

AUTORIZACIÓN DEL DEPARTAMENTO

El Consejo del Departamento de CIRUGIA, RADIOLOGIA y MEDICINA FISICA _____

en reunión celebrada el día ___ de _____ de _____ ha acordado dar la conformidad a la admisión a trámite de presentación de la Tesis Doctoral titulada: RADIOTERAPIA PREOPERATORIA DE CICLO CORTO EN EL CANCER DE RECTO _____

dirigida por el/la Dr. PEDRO BILBAO ZULAICA. y por el Dr. JOSÉ I. EMPARANZA KNÖRR _____

y presentada por Don/ña. JUAN PABLO CIRIA SANTOS. _____

ante este Departamento.

En LEIOA a _____ de _____ de 2018

VºBº DIRECTOR/A DEL DEPARTAMENTO

SECRETARIO/A DEL DEPARTAMENTO

Fdo.: _____

Fdo.: _____

ACTA DE GRADO DE DOCTOR O DOCTORA

ACTA DE DEFENSA DE TESIS DOCTORAL

DOCTORANDO DON. JUAN PABLO CIRIA SANTOS_____

TITULO DE LA TESIS: RADIOTERAPIA PREOPERATORIA DE CICLO CORTO EN EL
CANCER DE RECTO_____

El Tribunal designado por la Comisión de Postgrado de la UPV/EHU para calificar la Tesis Doctoral arriba indicada y reunido en el día de la fecha, una vez efectuada la defensa por el doctorando y contestadas las objeciones y/o sugerencias que se le han formulado, ha otorgado por_____ la calificación de: *unanimidad ó mayoría*

--

SOBRESALIENTE / NOTABLE / APROBADO / NO APTO

Idioma/s de defensa (en caso de más de un idioma, especificar porcentaje defendido en cada idioma): Castellano.

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PRESIDENTE/A,

Fdo.:

Dr/a: _____

VOCAL 1º

Fdo.:

Dr/a: _____

EL/LA SECRETARIO/A,

Fdo.:

Dr/a: _____

VOCAL 3º

Fdo.:

Dr/a: _____

VOCAL 2º

Fdo.:

Dr/a: _____

EL/LA DOCTORANDO/A,

Fdo.: _____

INDICE

1	GENERALIDADES	1
1.1	INTRODUCCION Y FUNDAMENTOS	1
1.1.1	EL CONTEXTO ACTUAL DEL CARCINOMA DE RECTO	3
1.1.2	DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y SUPERVIVENCIA	4
1.2	DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN CLÍNICA	6
1.2.1	ANATOMÍA RADIOLÓGICA	6
1.2.2	TACTO RECTAL	8
1.2.3	ENEMA OPACO. COLONOSCOPIA	8
1.2.4	CLÍNICO RECTOSCOPIA	10
1.2.5	LA ECOGRAFÍA ENDORRECTAL. ECO	10
1.2.6	TOMOGRFÍA COMPUTARIZADA TAC.	10
1.2.7	IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA. RMN	13
1.3	ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA	17
1.3.1	MANEJO DEL ESPÉCIMEN PATOLÓGICO.	17
1.3.2	AFECTACIÓN GANGLIONAR.	17
1.3.3	EVALUACIÓN DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS.	17
1.3.4	CLASIFICACIÓN TNM. SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN.	18
1.3.5	ESTUDIO DEL MESORRECTO	20
1.3.6	INFORME PATOLÓGICO DEL MARGEN CIRCUNFERENCIAL	20
1.3.7	EVALUACIÓN DE LA REGRESIÓN TUMORAL.	21
1.3.8	SISTEMA DE CALIDAD PATOLÓGICA	22
1.4	TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	23
1.4.1	HISTORIA	23
1.4.2	OBJETIVOS DE LA CIRUGÍA	23
1.4.3	FACTORES PARA EL ÉXITO	23
1.4.4	FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE	24
1.4.5	FACTORES RELACIONADOS CON EL TUMOR	24
1.4.6	FACTORES TÉCNICOS	24
1.4.7	EL ABORDAJE TÉCNICO QUIRÚRGICO. OBSERVACIONES GENERALES	24
1.4.8	TIEMPO PÉLVICO	25
1.4.9	DISECCIÓN DE LA BIFURCACIÓN AÓRTICA	25
1.4.10	EN LAS PAREDES PÉLVICAS	25
1.4.11	DISECCIÓN DISTAL ANTERIOR	26
1.4.12	DISECCIÓN DISTAL POSTERIOR	26
1.4.13	DISECCIÓN DE CABO DISTAL	26
1.4.14	FISIOLOGÍA: FACTORES DE CALIDAD DE VIDA	26
1.4.15	PRESERVACIÓN DE CONTINENCIA	26
1.4.16	RITMO INTESTINAL ACEPTABLE	27
1.4.17	ALTERACIONES URINARIAS Y SEXUALES PERMANENTES	27
1.4.18	FACTOR CIRUJANO	27
1.4.19	NÚMERO DE CASOS IDÓNEOS PARA LA CIRUGÍA SATISFACTORIA	28
1.4.20	UNIDAD ESPECIALIZADA COLORRECTAL	28
	TÉCNICAS ESPECÍFICAS:	29
1.4.21	RESECCIÓN LOCAL	29

1.4.22	RESECCIÓN ANTERIOR	30
1.4.23	RESECCIÓN ABDOMINOPERINEAL (RAP)	31
1.4.24	INTERVENCIÓN DE HARTMANN	32
1.4.25	LA VÍA LAPAROSCÓPICA	32
1.4.26	OTRAS TÉCNICAS EN PERSPECTIVA	33
	RESULTADOS DE LA ESCISIÓN TOTAL MESORRECTAL (EMT).	33
1.4.27	RESEÑA HISTÓRICA. EL CONCEPTO DE HEALD	33
1.4.28	LA DIFUSIÓN INTERNACIONAL DE LA TÉCNICA	36
1.4.29	DISECCIÓN LATERAL PÉLVICA	38
1.4.30	VÍAS DE DRENAJE LINFÁTICO	38
1.4.31	DISECCIÓN DE LA PARED LATERAL PÉLVICA (DLP)	39
1.4.32	COMPARACIÓN ENTRE EMT Y LPE (LINFADENÉCTOMIA PÉLVICA EXTENDIDA)	41
1.4.33	CONCLUSIONES SOBRE LA LINFADENÉCTOMIA EXTENDIDA	42
1.4.34	CONTROVERSIAS EN LA CIRUGÍA DE CÁNCER RECTAL	43
1.4.35	RADICALIDAD	43
1.4.36	MORBILIDAD Y MORTALIDAD	44
1.4.37	ASPECTOS COMPARATIVOS	45
1.4.38	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA	45
1.5	EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE	48
1.5.1	RADIOQUIMIOTERAPIA ADYUVANTE POSTOPERATORIA	48
1.5.2	FACTORES PRONÓSTICOS DE LA RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA	50
1.5.3	TOXICIDAD DE LA TERAPIA ADYUVANTE	53
1.5.4	RADIOQUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA NEOADYUVANTE	54
1.5.5	PRESERVACIÓN ESFINTERIANA	61
1.5.6	TOXICIDAD NEOADYUVANTE	61
1.5.7	CÁNCER DE RECTO METASTÁSICO	62
1.5.8	TRATAMIENTO QUIRÚRGICO PALIATIVO DE SÍNTOMAS LOCALES	63
1.5.9	CONCLUSIONES DE LA NEOADYUVANCIA	64
1.6	RADIOTERAPIA	65
1.6.1	GENERALIDADES	65
1.6.2	TECNOLOGÍA	65
1.6.3	IRRADIACIÓN EXTERNA	65
1.6.4	DESARROLLO DOSIMÉTRICO 2D-3D	66
1.6.5	RADIOTERAPIA EXTERNA CONFORMADA-3 D (RTC-3D)	66
1.6.6	RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT)	66
1.6.7	RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA	66
1.6.8	BRAQUITERAPIA	67
1.6.9	RADIOBIOLOGÍA	67
1.6.10	CURVA DE SUPERVIVENCIA CELULAR	68
1.6.11	REPARACIÓN CELULAR	70
1.6.12	EFFECTOS DE LA TASA DE DOSIS	72
1.6.13	EFFECTOS DEL CICLO CELULAR	73
1.6.14	FRACCIONAMIENTO	74
1.6.15	PLANES DE FRACCIONAMIENTO MODIFICADO	76
1.6.16	EL HIPOFRACCIONAMIENTO	78
1.6.17	DOSIS EQUIVALENTE DEL ESQUEMA DE RADIACIÓN DE CICLO CORTO 5x5GY.	81
1.6.18	INFORME ICRU	81
	RADIOTERAPIA EXTERNA EN EL CARCINOMA DE RECTO	82

1.6.19	EL VOLUMEN BLANCO (GTV)	82
1.6.20	DATOS ANATÓMICOS	82
1.6.21	DRENAJE LINFÁTICO PÉLVICO	82
1.6.22	AFECTACIÓN GANGLIONAR LATERAL	84
1.6.23	DATOS DE PATOLÓGICA. HISTORIA NATURAL	86
1.6.24	DATOS QUIRÚRGICOS	87
1.6.25	DETERMINACIÓN DEL CTV	87
1.6.26	DELINEACIÓN DE ÁREAS GANGLIONARES CTV	87
1.6.27	DETERMINACIÓN DEL VOLUMEN DE SOBREIMPRESIÓN Y PTV	92
1.6.28	ORGANOS DE RIESGO	93
1.6.29	RECTO	93
1.6.30	VEJIGA	94
1.6.31	INTESTINO DELGADO	94
1.6.32	CABEZAS FEMORALES Y HUESOS PÉLVICOS	96
1.6.33	PROCEDIMIENTO DE SIMULACIÓN	96
1.6.34	TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN	97
1.6.35	ASPECTOS ECONÓMICOS	98
1.7	RADIOTERAPIA PREOPERATORIA DE CICLO CORTO (RPCC)	99
1.7.1	INTRODUCCIÓN	99
1.7.2	RESEÑA HISTÓRICA	99
1.7.3	DETERMINACIÓN DE LA DOSIS EFECTIVA	100
1.7.4	ESTUDIOS ALEATORIZADOS SIN CIRUGÍA ESTANDARIZADA	100
1.7.5	ESTUDIOS ALEATORIZADOS CON CIRUGÍA ESTANDARIZADA	101
1.7.6	EMT HOLANDES	101
1.7.7	EL ESTUDIO BRITANICO CRM CR07.	104
1.7.8	RPCC VERSUS QT-RT CONVENCIONAL	109
1.7.9	ESTUDIOS DE RELEVANCIA EN FASE DE FINALIZACION	110
1.7.10	RADIOTERAPIA CORTA Y CIRUGIA RETARDADA	111
1.7.11	RADIOTERAPIA CORTA Y PUBLICACIONES NACIONALES	112
1.7.12	ALTERNATIVAS A LA RTCC. CIRUGIA DIRECTA	112
1.7.13	TOXICIDAD AGUDA	114
1.7.14	TOXICIDAD AGUDA RTCC	117
1.7.15	PLEXOPATÍA LUMBOSACRA	120
1.7.16	TOXICIDAD TARDÍA	122
1.7.17	RESUMEN DE INDICACIONES RTCC	123
1.7.18	ARBOL DE DECISIÓN QUE INTEGRA LA RTCC EN MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CA.RECTO	124
1.8	QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE	125
1.8.1	EL 5FLUOURACILO	125
1.8.2	OTROS FÁRMACOS	127
1.8.3	OTRAS DIANAS TERAPÉUTICAS	127
1.9	IMPORTANCIA DE LA RECIDIVA LOCAL	129
1.9.1	CONCEPTO	130
1.9.2	TIPOS DE RECIDIVA	130
1.9.3	INCIDENCIA	130
1.9.4	FACTORES PRONÓSTICOS	131
1.9.5	MECANISMOS DE RECIDIVA LOCAL DESPUÉS DE CIRUGÍA: FACTORES PRONÓSTICOS	132
1.9.6	DIAGNÓSTICO ESPECIFICO	134
1.9.7	TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA LOCAL	135

1.9.8	MODIFICACIÓN DE LA TÉCNICA DE RADIOTERAPIA SEGÚN LA RECIDIVA LOCAL	136
1.9.9	REIRRADIACIÓN	136
1.10	SEGUIMIENTO	138
1.10.1	EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS A REALIZAR EN EL SEGUIMIENTO	139
2	HIPOTESIS DE TRABAJO	143
2.1	OBJETIVOS	144
3	MATERIAL Y MÉTODOS	147
3.1	TIPO DE ESTUDIO	147
3.2	PATRONES DE REFERENCIA	147
3.3	CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	147
3.4	CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN	147
3.5	CRITERIOS DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO	149
3.6	METODOLOGÍA ESTADÍSTICA	150
4	RESULTADOS. PARTE DESCRIPTIVA. VARIABLES UTILIZADAS	154
4.1	VARIABLES UTILIZADAS	154
4.2	DATOS BÁSICOS	159
4.3	DIAGNOSTICO	162
4.3.1	ECOGRAFÍA	162
4.3.2	TAC	165
4.3.3	RMN	165
4.4	RADIOTERAPIA	169
4.4.1	COMPLICACIONES AGUDAS DE LA RADIOTERAPIA	169
4.4.2	FACTORES PRONOSTICOS DE LAS COMPLICACIONES RT	170
4.5	CIRUGIA.	172
4.5.1	VÍAS DE ABORDAJE	172
4.5.2	TÉCNICAS QUIRÚRGICAS	172
4.5.3	COMPLICACIONES CIRUGÍA	174
4.5.4	MORBILIDAD DEL TRATAMIENTO	174
4.5.5	DEHISCENCIA DE SUTURA ANASTOMÓTICA	174
4.5.6	OCLUSIÓN	175
4.5.7	INFECCIÓN – ABSCESO	176
4.5.8	DEHISCENCIA SUTURA PERINEAL	177
4.5.9	DOLOR PÉLVICO SECUNDARIO	177
4.5.10	BORDE QUIRÚRGICO POSITIVO	180
4.5.11	COMPLICACIONES GLOBALES. MORTALIDAD	180
4.5.12	ESTANCIA QUIRÚRGICA	184
4.5.13	CIRUGIA LOCAL	184
4.6	PATOLÓGICA	186
4.6.1	TAMAÑO TUMORAL	187
4.6.2	FACTORES CON POSIBLE RELACION CON LA SUPERVIVENCIA	190

4.7	ENFERMEDAD METASTÁSICA	197
4.8	QUIMIOTERAPIA	202
4.8.1	COMPLICACIONES DE LA QUIMIOTERAPIA	204
4.9	FACTORES PRONOSTICOS	207
4.9.1	INTERVALO – SÍNTOMAS – DIAGNÓSTICO	207
4.9.2	INTERVALO, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	207
4.9.3	TUMOR CONCOMITANTE	208
4.9.4	ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO (ACE)	210
4.9.5	SUPERVIVENCIA	212
4.10	RECIDIVA DE ENFERMEDAD.	213
4.10.1	ENFERMEDAD A DISTANCIA – METASTASIS EVOLUTIVAS	216
4.10.2	FACTORES PRONÓSTICOS. METÁSTASIS EVOLUTIVAS.	218
4.10.3	RESCATES	219
4.11	RECIDIVA LOCAL	222
4.11.1	FACTORES PRONÓSTICOS	222
4.12	RESUMEN RESULTADOS	229
5	<u>DISCUSIÓN</u>	<u>235</u>
6	<u>CONCLUSIONES</u>	<u>258</u>
7	<u>BIBLIOGRAFIA</u>	<u>261</u>
8	<u>COMPLEMENTOS AL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN</u>	<u>300</u>
8.1	EPIDEMIOLOGÍA INCIDENCIA	300
8.1.1	LOS 10 TIPOS TUMORALES MAS FRECUENTES EN EUROPA	300
8.1.2	ESTIMACIONES DE LA INCIDENCIA DE CÁNCER POR TIPO TUMORAL. MUJERES	301
8.1.3	TASAS DE INCIDENCIA POR EDAD PARA 10 TIPOS TUMORALES. HOMBRES	302
8.1.4	COMPARACIÓN DE LA INCIDENCIA DE CÁNCER EN ESPAÑA CON LA DE EUROPA	303
8.2	EPIDEMIOLOGÍA VARIACIÓN 2003-2014	304
8.2.1	EPIDEMIOLOGÍA VARIACIÓN 2003-2014	305
8.3	EPIDEMIOLOGÍA SUPERVIVENCIA	306
8.3.1	EPIDEMIOLOGÍA SUPERVIVENCIA DE CÁNCER EN ESPAÑA POR TIPO DE CÁNCER HOMBRES	306
8.3.2	EPIDEMIOLOGÍA SUPERVIVENCIA DE CÁNCER EN ESPAÑA POR TIPO DE CÁNCER. MUJERES	307
8.3.3	EPIDEMIOLOGÍA SUPERVIVENCIA DE CÁNCER EN ESPAÑA POR TIPO DE CÁNCER. AMBOS SEXOS	308
8.3.4	EPIDEMIOLOGÍA SUPERVIVENCIA RELATIVA A LOS 5 AÑOS	309
	EPIDEMIOLOGÍA SUPERVIVENCIA RELATIVA POR CÁNCER COLORRECTAL EN EEUU	309
8.3.5	EPIDEMIOLOGÍA SUPERVIVENCIA RELATIVA (%) POR CÁNCER COLORRECTAL EN NAVARRA	310
8.4	EPIDEMIOLOGÍA REGISTRO DE CÁNCER EN EUSKADI	311
8.5	VARIABLES DEL ESTUDIO CRITERIOS CLÍNICOS	312
8.5.1	CRITERIOS CLÍNICOS DE LAS VARIABLES UTILIZADAS.	312
8.5.2	DEMOGRÁFICAS	313

8.5.3	ANTECEDENTES PERSONALES	314
8.5.4	INTERVALOS	315
8.5.5	DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO	316
8.5.6	RADIOTERAPIA	317
8.5.7	COMPLICACIÓN DE LA RADIOTERAPIA	318
8.5.8	CIRUGÍA	319
8.5.9	COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA	320
8.5.10	COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA	321
8.5.11	COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA	322
8.5.12	PATOLÓGICA	323
8.5.13	QUIMIOTERAPIA	324
8.5.14	QUIMIOTERAPIA	325
8.5.15	COMPLICACIONES QUIMIOTERAPIA	326
8.5.16	COMPLICACIONES QUIMIOTERAPIA	327
8.5.17	RECIDIVA	328
8.5.18	RESCATES	329
9	<u>DIRECCIONES FUTURAS</u>	<u>332</u>
10	<u>PUBLICACION DE LA TESIS</u>	<u>335</u>
11	<u>ABREVIATURAS</u>	<u>338</u>
12	<u>PUBLICACIONES RELEVANTES DEL AUTOR</u>	<u>343</u>

INDICE DE TABLAS

<i>Tabla I - Supervivencia relativa a los 5 años (%) del cáncer de colon y de recto en EE.UU., Europa y España.</i>	5
<i>Tabla II - Estadificación del Cáncer de Recto</i>	18
<i>Tabla III - Estadios AJCC del cáncer de recto 2010</i>	19
<i>Tabla IV - Comparación TNM Dukes</i>	20
<i>Tabla V - Resultados Radioterapia Postoperatoria</i>	51
<i>Tabla VI - Recidivas Radioterapia Postoperatoria</i>	52
<i>Tabla VII - Supervivencia (5 años), Grupos Pronosticos y Modalidades de Tratamiento</i>	53
<i>Tabla VIII - Tratamiento Preoperatorio y Respuesta Clínica</i>	59
<i>Tabla IX - Tratamiento Preoperatorio y Resultado</i>	60
<i>Tabla X - Incidencia de Ganglios Laterales Afectos Según la Distancia del Tumor a la Línea Pectínea (Takahashi)</i>	85
<i>Tabla XI - Invasión en Profundidad Tumoral e Incidencia de Afectación Ganglionar Lateral</i>	85
<i>Tabla XII - Afectación Ganglionar Inicial y Recidiva (Takahashi)</i>	86
<i>Tabla XIII - Afectación Lateral Linfática según Penetración (Moriya)</i>	86
<i>Tabla XIV - Toxicidad Aguda de la RTCC</i>	116
<i>Tabla XV - Toxicidad Aguda Comparada RTCC/QT</i>	119
<i>Tabla XVI - Variables y Metodología</i>	150
<i>Tabla XVII - Causas de Muerte Relacionados con los Tratamientos</i>	183
<i>Tabla XVIII - Hallazgo Quirúrgico Metastásico</i>	199
<i>Tabla XIX - Metástasis Conocidas</i>	200
<i>Tabla XX - Serie Cirugía local (3 p.)</i>	227
<i>Tabla XXI - Recidiva local - Casos pormenorizados I</i>	228
<i>Tabla XXII - Recidiva local- Casos pormenorizados II</i>	228

INDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1- Utilización Eco vs RMN</i>	167
<i>Figura 2 - Ileostomía - Evolución en años</i>	173
<i>Figura 3 - Dolor Pélvico - Evolución en el Tiempo</i>	179
<i>Figura 4 - Supervivencia Tumor en Patológica</i>	190
<i>Figura 5 - Supervivencia Adenopatías Afectas</i>	191
<i>Figura 6 - Supervivencia Estadio Tumor</i>	192
<i>Figura 7 - Supervivencia Tipo Cirugía</i>	193
<i>Figura 8 - Supervivencia Tercio Rectal</i>	193
<i>Figura 9 - Supervivencia Vía Abordaje</i>	194
<i>Figura 10 - Supervivencia Borde Quirúrgico Afecto</i>	195
<i>Figura 11 - Supervivencia Cirugía RA vs AAP</i>	195
<i>Figura 12 - Supervivencia Global sin Cirugía Local y pto</i>	196
<i>Figura 13 - Supervivencia Metástasis al Diagnóstico</i>	198
<i>Figura 14 - Supervivencia Enfermedad Metástasica –</i>	198
<i>Figura 15 - Supervivencia Administración de Quimioterapia</i>	203
<i>Figura 16 - Supervivencia Tumores Concomitantes - 2 clases Neoplasias</i>	209
<i>Figura 17 - Supervivencia Recidiva Global - Valor ACE</i>	211
<i>Figura 18 - Supervivencia Recidiva Local - Valor ACE</i>	211
<i>Figura 19 - Supervivencia Recidiva II</i>	215
<i>Figura 20 - Supervivencia Rescate Quirúrgico</i>	220
<i>Figura 21 - Supervivencia Rescate con Radioterapia</i>	220
<i>Figura 22 - Supervivencia Rescate con Quimioterapia</i>	221
<i>Figura 23 - Mediana de Supervivencia Recidiva Local</i>	226

GENERALIDADES

1 GENERALIDADES

1.1 INTRODUCCION Y FUNDAMENTOS

Según los registros de tumores, en nuestro país en el año 2000 se codificaron 19.166 casos nuevos de cáncer colorrectal [1]. Además, se produjeron 10.952 muertes en varones y 5.001 en mujeres) siendo la segunda causa de mortalidad por cáncer considerados ambos sexos detrás del cáncer de pulmón [2]. En el 2005 la cifra paso a 26.000 nuevos casos en ambos sexos –el más frecuente en términos absolutos– supuso 12.917 defunciones (11.900 en el 2004), con 64.000 casos prevalentes y una tasa de mortalidad ajustada por edad (x100.000) de 27,4 en hombres y 14,5 en mujeres.

En el 2014 el número de casos de cáncer colorrectal fueron 39.553, en hombres 23.482 y 16.071 en mujeres con una tasa ajustada a la población mundial de 49,8 en hombres y 27,7 en mujeres. Más específicamente, en el mismo año para el cáncer de recto, en hombres se registraron 8.284 casos con una tasa de 18,3 y 4.384 casos en mujeres, tasa 7,9 [4]. En Guipúzcoa en el 2004 se registraron 130 nuevos casos de cáncer de recto, 80 hombres y 50 mujeres. (Doc.complementario 8.4). En el 2014, 162 casos, 106 y 56 para hombres y mujeres respectivamente.

La supervivencia del cáncer colorrectal ha mejorado en los últimos años en España. En los pacientes diagnosticados en el periodo 2000–2007 la supervivencia relativa a 5 años estandarizada por la edad fue 56,4% en hombres y de 55,8% en mujeres. EUROCARE (Doc.complementario 8.3).

La tendencia al aumento de la incidencia de este tumor en nuestro país, que también se constata en otros países occidentales (Complemento 8.1) contrasta con los datos provenientes de EE.UU., donde se observa un descenso sostenido de la incidencia de este tumor y de la mortalidad producida por el mismo [5] [6]. Este hecho se ha achacado, entre otras razones, a la puesta en marcha de campañas de detección temprana.

Es necesario recalcar que la técnica quirúrgica de la primera intervención es un factor condicionante del pronóstico final de una forma tan importante como el estadio anatomopatológico, tanto en cirugía electiva como de urgencia [7].

Obviamente la estadificación preoperatoria es imprescindible para planificar la técnica quirúrgica y el tratamiento neoadyuvante.

Por otra parte, aunque la cirugía sea el instrumento principal en el tratamiento de estos tumores, el abordaje del cáncer colorrectal es un proceso multidisciplinario. Es un hecho probado que los tratamientos neo adyuvantes y adyuvantes permiten mejorar las tasas de control local y supervivencia en determinados estadios tumorales. Los avances en las técnicas de radioterapia y su asociación con esquemas de quimioterapia permiten en la actualidad minimizar el riesgo de fallo local y contribuir de forma decisiva a la conservación de órganos.

La biología molecular es hoy día necesaria para entender los síndromes hereditarios, pero más si cabe para predecir la sensibilidad y la resistencia a los tratamientos adyuvantes.

Estamos ante un problema sanitario con la suficiente envergadura como para dedicarle una nueva contribución práctica desde la perspectiva del enfoque multidisciplinar.

El tratamiento estándar para el cáncer de recto es la cirugía [8] [9] [10]. Las recomendaciones internacionales sugieren que para el tratamiento de la enfermedad loco regional o moderadamente avanzada se utilice radioterapia (RT), quimioterapia (QT) concomitantes administradas de forma

preoperatoria. [11] [12].

La necesidad de utilización conjunta RT-QT, hace que en esta propuesta el tratamiento se realice en un plazo de 5 semanas con otras 5 a 7 semanas de intervalo para cirugía [13] [14]. Con este estándar se podría sobretratar a un buen número de pacientes en los que no fuera necesario obtener una regresión tumoral previa a la cirugía. De cualquier forma el tratamiento actual para el cáncer de recto debe ser individualizado [15].

La radioterapia preoperatorio hipofraccionada de ciclo corto (RTCC) podría representar un tratamiento con los mismos resultados oncológicos sin complicaciones añadidas, con facilidades de administración y reducción de los tiempos de espera para la cirugía, además de una notable reducción de gasto.

Se pone en consideración y en debate, un procedimiento RTCC cuya factibilidad y resultados se contrastaran con la literatura científica en el contexto del estado del arte actual [522] [523] [533] [47] del tratamiento del cáncer de recto, haciendo hincapié en la utilización de un procedimiento hipo fraccionado que en otras patologías como la pulmonar obtiene resultados relevantes [16].

Para realizar la adecuada selección de casos debemos emplear y valorar las últimas técnicas diagnósticas, como la resonancia magnética estándar y de difusión [17].

Dentro del tratamiento con RT se recogerá si las nuevas tecnologías Acelerador lineal con planificación en tres dimensiones (3D) son menos tóxicas que el procedimiento en dos dimensiones (2D) con fotones del Cobalto ya que ambas modalidades se han utilizado en diferentes épocas del tratamiento secuencial. También se analizará las variables quirúrgicas, intervalos intertratamiento, datos patológicos y factores pronósticos.

La causa más importante de recurrencia local tras el tratamiento quirúrgico es la invasión microscópica lateral por focos tumorales que no han sido resecaados en el acto quirúrgico [18] [19]. La mayoría de las recurrencias se producen dentro de los dos años posteriores a la cirugía [20] [21] [22] [23] [24] [25] [26] [27] [28]. Nuevas técnicas quirúrgicas, como la escisión mesorectal total (EMT), que incluyen la resección de la diseminación circunferencial dan como resultado un mejor control local [29] [30] [31] [32] [33] [34].

La radioterapia preoperatoria (RTP) ha sido ampliamente utilizada con el fin de disminuir la recurrencia local [35] [36] [37]. El esquema de radioterapia hipo fraccionada 25 Gy en cinco fracciones radioterapia de ciclo corto RTCC, previo a cirugía convencional, disminuye el riesgo de recidiva local [38] [39]. La adición de radioterapia hipo fraccionada a cirugía radical con EMT ha demostrado su factibilidad y eficacia en estudios controlados, aunque su utilidad continúa debatiéndose frente a esquemas más convencionales [40] [41] [42]. La RTCC seguida de cirugía en el plazo de 10 días no produce subestadificación [503]

Después de la RTCC y cirugía el valor del tratamiento adyuvante con QT sobre el control local está en entredicho, los primeros estudios lo ponían en duda, sin embargo recientes publicaciones refieren una ganancia para determinados subgrupos y una tendencia al aumento de la supervivencia [43] [44] [45] [46] [47] [48].

La detección de la recurrencia local constituye un problema diagnóstico que se refleja en la variabilidad de su incidencia [49] [50] [51] [52] [53]. Han sido descritos múltiples factores pronósticos; de tipo clínico (edad, sexo, localización referida a margen anal), moleculares (P53), del propio tumor (penetración en pared, afectación ganglionar), intervalo entre radioterapia y cirugía, y los referidos al

propio tratamiento (tipo de cirugía, transección tumoral, obtención de márgenes libres (R0), distancia libre de tumor al mesorecto) y hallazgos histológicos (grado de diferenciación tumoral) [54].

Para la detección de la recidiva local, se han empleado criterios clínicos, radiológicos y analíticos, a los que pudiera añadirse si existieran dudas sobre el diagnóstico la Tomografía de Emisión de Positrones (PET) [55] [56] [57]. El intervalo medio de recurrencia se sitúa en doce meses [58] [27].

Aunque los datos manejados se refieren al Ca de recto, en ocasiones dado que parte de la adyuvancia se ha desarrollado conjuntamente con el carcinoma de colon será necesario proporcionar datos conjuntos de Ca. Colorrectal.

1.1.1 El contexto actual del carcinoma de recto

El tratamiento del cáncer de recto ha presentado importantes cambios en los últimos años. De una parte, el empleo de una técnica quirúrgica más cuidadosa con la resección del mesorecto ha demostrado que se pueden conseguir buenos resultados sin la ayuda de tratamiento complementario en tumores con estadios iniciales.

Pero la realidad constata qué más del 60% de los pacientes son diagnosticados en estadios II y III, donde las cifras de recidiva local, incluso con cirugía mesorectal total, van desde 4 al 20%, según el estadio, tamaño y localización [60] [61]. Cuando se emplea cirugía convencional, las cifras de recidiva local llegan a alcanzar el 40% en tumores localmente avanzados [62]. Estos resultados contribuyen a la utilización de adyuvancia y neoadyuvancia, siendo la radioterapia y la quimioterapia en la actualidad el complemento a la resección quirúrgica en estadios II y III aunque algunos grupos quirúrgicos creen que el perfeccionamiento de la cirugía EMT conjuntamente con la disección lateral pélvica son interesantes caminos de mejora [63] [11] [64].

El tratamiento adyuvante postoperatorio se ha empleado clásicamente tras la resección quirúrgica y la estadificación patológica -consenso del año 1990 reservando su empleo preoperatorio a las lesiones inicialmente irresecables [63]. Sin embargo, a causa de su morbilidad, del retraso en el inicio del tratamiento en algunos casos ha llegado en ocasiones, a no utilizarse. El cambio en la estrategia del consenso del 90, viene de la mano de los mejores resultados obtenidos cuando se emplea antes de la cirugía la neo adyuvancia fomentando así con más frecuencia el uso en la forma preoperatoria [65] [66]. El estudio alemán CAO/HARO/AIRO 94 compara en una fase III aleatorizada RT - QT adyuvantes en tumores T3, T4 ó N+ en esquema pre o postoperatorio comunicando una incidencia de recidiva local del 12% versus el 6% con la preoperatoria. La toxicidad no es significativamente diferente y el intervalo libre de enfermedad (ILE) a 5 años es del 65% versus el 64%. Un 8% de la rama RT - QT son remisiones completas. Este estudio resuelve el debate de la adyuvancia pre o post situando el estándar a favor de la pre [67]. Hipótesis confirmada por el NSABP. R03 americano que con una media de seguimiento de 8,4 años obtiene diferencias entre pre y postoperatorio de 69,7 vs 53,4% en el ILE 79,5 vs 65,6% en la SG ($p= 0.011$ y $p= 0.065$) respectivamente [68].

Esto es, para el abordaje del cáncer de recto locorregionalmente avanzado en nuestros días, se precisa contar con procedimientos de neoadyuvancia. Esta iniciativa está avalada por las guías actuales de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) y la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer). A partir de estos datos se han iniciado múltiples líneas de trabajo con el fin de mejorar la supervivencia global incrementando el porcentaje de respuestas completas patológicas intensificando los esquemas de QT o las dosis de RT [392] [59] [145] [629].

El debate está en si un esquema de RTCC en monoterapia en 5 días obtendría los mismos resultados oncológicos que la RT-QT que utiliza esquemas convencionales en 5 semanas.

1.1.2 Datos epidemiológicos y supervivencia

Ya se ha comentado previamente la incidencia global y específica para nuestra área geográfica. Desde el punto de vista de la supervivencia existen diferencias entre enfermos de cáncer colorrectal según áreas geográficas, localización, sexo y raza. Así, en el período 1990-1994, para el cáncer de colon en varones la supervivencia relativa a los 5 años fue; en España del 53,3%; en Europa del 52,2%, y en EE.UU. (1992-1998) del 63,0%, lo que demuestra la diferente efectividad clínica. Se observa también una mejora progresiva de la supervivencia en el período 1980-1994. Los datos del Centro Nacional de Epidemiología 2005 confirman una mejoría progresiva de los resultados [69].

Estos datos de supervivencia provienen, de los registros poblacionales disponibles. Entre otros; los del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU., los de los registros europeos del EUROCORE-2-Study Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), también de los análisis comparativos de las bases de datos referidas y en menor medida los de los estudios clínicos o ensayos terapéuticos de extensión más limitada [70] [71] [72].

Se comprueba que la supervivencia depende del estadio del tumor en el momento del diagnóstico, lo que evidencia que un arma efectiva debe ser la detección del cáncer colorrectal (CCR) en estadio precoz. Se observa también una progresiva mejora en las cotas de supervivencia en los últimos 15 años (1980-1994) en EE.UU. y en Europa (Tabla I) debido a la mejora terapéutica pero, sobre todo, probablemente al mayor número de diagnósticos por detección precoz [73]. Las diferencias de la supervivencia entre Europa y España, así como sus tendencias respecto a las de EE.UU., que son más favorables del mismo modo que para el resto de localizaciones tumorales [74]. Este último punto debería llamar la atención por cuanto que estas discordancias expresan, sobre todo, diferencias en la práctica médica. Para las localizaciones colo-rectales, el liderazgo de EE.UU. es notable respecto al conjunto de Europa (ver tabla I), donde sólo Francia se aproxima a tales resultados del cáncer de colon en mujeres, siendo el país europeo con mejores resultados. España se sitúa por encima del promedio europeo, en séptimo lugar, detrás de Suiza, Alemania, Francia, Finlandia, Checoslovaquia y Suecia. Los peores resultados los tienen Polonia, Estonia y Dinamarca entre los países de los que se disponen datos [75]. Los datos del 2002 y 2006, sitúan a nuestro país en el número 12, detrás de Austria y Gran Bretaña y por encima de Bélgica e Italia, en un lugar intermedio dentro de la UE.

Así, para el mismo estadio (A+B) de Dukes –Ver equivalencia en TNM- (1.3.4), la supervivencia a los 5 años en Rotterdam fue del 58% y en Cracovia del 21%. En esta comunicación la supervivencia relativa a los tres años fue en EE.UU. del 69% frente al 57% en los registros europeos, con diferencias más acentuadas para el estadio C de Dukes, 66% frente al 49% [75].

La situación más favorable de EE.UU. se ha puesto también en evidencia en el descenso de la incidencia en el período 1985-1999 y de la mortalidad desde 1969, lo que puede relacionarse, sobre todo, con la cada vez mayor extensión de la detección precoz, que en EE.UU. alcanza a casi el 50% de la población mayor de 50 años iniciada en el año 2002 [76]. Por grupos de edad, el 51,7% de las personas de 50-64 años y el 61,5% de los mayores de 65 años se someten periódicamente a las pruebas de detección.

En la Comunidad Autónoma Vasca (CAV) se realiza este cribaje desde el año 2010 [77].

Tabla I - Supervivencia relativa a los 5 años (%) del cáncer de colon y de recto en EE.UU., Europa y España.

	<i>EE.UU. 1992-1998</i>	<i>Europa 1990-1994</i>	<i>España 1990-1994</i>	<i>España/EE.UU. Diferencia</i>
<i>Colon</i>	-	-	-	-
<i>Total</i>	61.9	54.0	-	-
<i>Varones</i>	62.3	52.2	53.3	-9
<i>Mujeres</i>	61.5	53.9	55.3	-6.2
<i>Recto</i>	-	-	-	-
<i>Total</i>	61.7	52.0	-	-
<i>Varones</i>	60.9	48.0	47.7	-13.2
<i>Mujeres</i>	62.8	53.2	53.9	8.9

1.2 DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

La estadificación preoperatoria tiene como objetivo determinar la extensión anatómica del tumor para establecer el pronóstico, planificar el tratamiento y evaluar sus resultados. La estadificación preoperatoria implica la realización de una evaluación clínica, radiológica y anatomopatológica, cuya importancia radica en la planificación de la técnica quirúrgica, ya que el estadio tumoral es el factor predictivo más útil [78].

1.2.1 Anatomía Radiológica

La última porción del intestino grueso se denomina recto, considerando dicha parte a partir de la tercera vértebra sacra.

La musculatura longitudinal en la porción colónica se dispone en tres capas, la tenia sin embargo en la unión recto sigmoidea, se expande para formar una capa continua de musculatura longitudinal [79].

La haustra desaparece y la porción distal del intestino se muestra casi como un tubo cilíndrico y suave. Los pliegues regulares de las mucosas desaparecen, sin embargo el recto puede mostrar aún algunos pliegues. Uno de ellos se localiza normalmente a 8 o 10 centímetros por encima del ano (pliegue de Kohlrausch) y debajo del pliegue la luz rectal se dilata para formar la ampolla rectal. El recto se sitúa en la superficie anterior de la pared pélvica posterior y tiene una cubierta peritoneal en 3 o 4 cm. que se extiende en su superficie anterior y lateral con reflexión en los órganos adyacentes debajo del pliegue de Kohlrausch.

En las mujeres, la reflexión peritoneal forma el saco de Douglas (saco rectouterino), en los hombres la reflexión peritoneal entre el recto y la próstata está segmentado y forma la fascia de Denonvilliers. Un delgado septo recto vaginal separa al recto de la vagina.

El recto tiene entre 12 a 15 cm. de largo y se subdivide “clásicamente” en tres porciones: recto superior entre 15-12cm., medio entre 12-7cm., e inferior <7cm. El recto superior se extiende desde la unión recto-sigmoidea (claramente reconocida por el cirujano aún en ausencia de una referencia radiológica precisa, porque la ténia ha desaparecido) hasta la válvula rectal media (Válvula de Kohlrausch) localizada en el margen lateral derecho de la ampolla al nivel de la reflexión peritoneal. De modo que el recto superior es intraperitoneal y el recto medio e inferior extraperitoneales. En el margen lateral izquierdo puede haber dos válvulas (Válvulas de Houston) [80]. La válvula inferior representa el límite superior del bajo recto mientras que el límite superior del recto medio está representado por la válvula de Kohlrausch.

El canal anal tiene entre 3 y 4 cm. de largo y se encuentra entre el recto bajo y la dermis perianal [81]. El límite superior está definido por el esfínter anal interno y por el ángulo anorectal delimitado por el músculo elevador del ano, mientras que para los anatómicos la unión anorectal corresponde a la línea pectina [82].

La cavidad pélvica tiene forma de anillo, el músculo y los segmentos óseos constituyen las paredes y el suelo pélvico [83]. Las paredes anteriores están representadas por el pubis y las laterales por los músculos obturadores internos, así como las posteriores lo están por el sacro y los músculos piramidales.

El músculo obturador interno se origina en el pubis y la membrana obturadora, alcanza el foramen isquiático menor para abandonar la cavidad pélvica e insertarse en el trocánter mayor. El suelo pélvico es exclusivamente muscular, sujeta las vísceras intrapélvicas y tiene forma de cono, el

vértice se corresponde con el orificio anal. El suelo pélvico esencialmente se compone del músculo elevador del ano, extendiéndose desde la porción horizontal del lateral púbico hasta la aponeurosis de los músculos obturadores internos. Entre las fibras anteromedianas de estos músculos encontramos una fisura triangular cubierta por el diafragma urogenital a través del cual la uretra y la vagina penetran en el perineo. Detrás del diafragma urogenital, cruzan las fibras del músculo del elevador del ano delimitando el orificio anal y alcanzando el rafe sacrocoxígeo.

El músculo elevador del ano es oblicuo, para que pueda alcanzar el punto más alto del suelo pélvico, por lo que es posible escanear casi perpendicularmente esta sección con el TAC transversal. Solo la MR coronal visualiza el músculo completamente [84]. La parte posterior del suelo pélvico se compone del músculo iliococcígeo que se une con el elevador del ano. Fuera del suelo pélvico, los músculos del grupo posterior (glúteos mayor, medio y menor) localizados transversalmente entre el sacro, el ala del ilion y el fémur, se adhieren al limbo inferior de la pelvis junto con los músculos del grupo anterolateral de la pierna que se extiende longitudinalmente entre la espina ilíaca y el fémur proximal.

El meso-recto es una estructura linfovascular, que se desarrolla desde la parte posterior del intestino como una formación aislada de los órganos pélvicos y del resto de la cavidad por la fascia perirectal. Su límite superior según Canessa se sitúa en la división de la arteria mesentérica inferior en la sigmoidea y en la arteria rectal superior. Esta referencia vascular puede identificarse en CT sin contraste [470].

La fascia peri-rectal originada en la fascia endopélvica se extiende como una funda sobre las paredes pélvicas llegando a ser continua con el tejido subperitoneal de la pelvis, cubriendo la musculatura pélvica y encapsulando el recto. Esta capsula serofibrinosa se extiende generalmente alrededor de la ampolla rectal y se mezcla con el peritoneo visceral, que recubre el recto. En la parte inferior se fusiona con la fascia peritoneal, se denomina aponeurosis de Denonvillers.

La fascia perirectal tiene 2 láminas, que dejan un potencial espacio avascular entre ellas, por tanto cuando el recto es abordado posteriormente puede ser resecado previendo la disfunción o rotura de la envoltura fibrosa.

En el caso de los hombres, el mesorecto está delimitado en la parte anterior por la aponeurosis de Denonvillers o fascia recto vesical que cubre la parte postero inferior de la base de la vejiga, la cara posterior de la próstata y de las vesículas seminales. En el caso de la mujer, el mesorecto se interrumpe a nivel del tabique vesico-vaginal más allá de los parametrios.

En los espacios laterales el mesorecto está delimitado por los ligamentos sacro-recto-genitopubianos. En su exterior; se encuentran, el espacio perirectal superior que contiene las ramas viscerales de los vasos hipogástricos, linfáticos y los plexos nerviosos hipogástricos. Por detrás el meso-recto está en contacto con la aponeurosis pre-sacra, que tapiza la cara anterior de la concavidad sacra, hasta el nivel S3.

El meso-recto reposa su parte inferior sobre el suelo pélvico que está formado por 4 músculos que tapizan la pared osteo-fibrosa de la pelvis menor. El músculo piramidal, el músculo obturador interno, en la parte alta. El músculo isquiocoxigeo y el elevador del ano, en la parte baja. En conjunto forman un embudo cóncavo hacia la parte alta, entre las paredes de la pelvis menor. Más abajo del músculo elevador del ano, se encuentran las fosas isquio-rectales, el espacio pélvico-rectal inferior que engloba el canal anal y el esfínter.

Las fascias del recto y el sacro, se fusionan aproximadamente en S4 formando la fascia del Waldeyer. El recto es sostenido por la fascia recto-sacra. Lateralmente hay reflexiones dentro de la

fascia endo-pelvica, que contienen la arteria hemorroidal. El drenaje de los tumores rectales, se efectúa principalmente a través de los ganglios perirectales y los iliacos internos.

1.2.2 Tacto rectal

El examen digital permite: localizar el tumor, conocer la distancia respecto al margen anal, tamaño y número de cuadrantes afectados, grado de movilidad y aspecto macroscópico. También permite valorar el estado de los esfínteres y orienta sobre el posible tipo de cirugía.

1.2.3 Enema Opaco. Colonoscopia

Hay dos formas de estudiar la mucosa del colon: radiológica y endoscópica. Usualmente se cree que una es la antítesis de la otra cuando en realidad se complementan.

La introducción de los métodos de doble contraste ha coincidido con los avances tecnológicos en la endoscopia. El diagnóstico del cáncer de recto se apoya tanto en la radiología como en la endoscopia. Existen dos excelentes métodos para el diagnóstico y la opción de usar uno u otro está relacionada con los diferentes estándares de sanidad en cada sociedad. Bien es cierto que en los últimos años ayudados por las técnicas de sedación la colonoscopia domina ampliamente sobre las técnicas de imagen.

El procedimiento radiológico para el estudio del colon y el recto es el enema por doble contraste basado en la instilación de una suspensión de sulfato bario y su posterior evacuación seguida de una insuflación de aire con el examen de contraste del colon, e inducción farmacológica de hipotonía. Es necesario suspender la perístasis. La preparación y limpieza intestinal es un requisito fundamental y su incumplimiento es una de las mayores causas del fracaso de un diagnóstico [85]. Hoy la superioridad del enema por doble contraste con respecto al contraste simple es un hecho establecido [86].

En caso de hemorragia aguda del colon, el examen definitivamente recomendado es la endoscopia.

El enema debe llevarse a cabo siempre con doble contraste e hipotonía farmacológica exceptuando los siguientes casos: ancianos, controles post-operatorios y pseudo-obstrucciones.

Las limitaciones técnicas se deben fundamentalmente a residuos fecales o componentes ajenos (precipitados de bario o burbujas de gas) que pueden simular inflamación, ulceración o pólipos. El enema está totalmente contraindicado en los siguientes casos: embarazo; megacolon tóxico; sospecha de perforación del colon; examen endoscópico precedente, especialmente si se ha realizado biopsia; diverticulitis o si ha habido: peritonitis aguda, obstrucción aguda del colon, fístula peritoneal, malformaciones anatómicas (mal rotación, hernia) y colitis isquémica. Como en el caso del recto puede decirse que es la radiología, la que permite un examen prácticamente completo del colon [87]. Según la bibliografía el 15 % de las lesiones no pudieron detectarse con la exploración rectal y la rectoscopia sino una vez realizado el enema [88]. No obstante, ambos exámenes pueden no detectar lesiones y muestran una sensibilidad similar en la identificación de neoplasias rectales [89] [90]. El enema rectal es fundamental en un paciente con cáncer de recto, especialmente si la radioterapia prequirúrgica requiere una localización exacta intra o extra peritoneal del tumor.

Raras veces se han producido reacciones adversas de hipersensibilidad al bario [91]. La complicación más severa, es la perforación, la cual en muchos casos compromete al recto y está relacionada con la insuflación de aire, especialmente cuando se realiza con balón en un recto enfermo. El enema del colon nunca debe realizarse después de una biopsia panendoscópica en un

colon normal o enfermo, ya que éste es el mayor factor de predisposición para la perforación mural [92].

Deben también considerarse como una complicación menor el dolor producido por la distensión de gases o posterior al examen.

El nivel de exactitud de la colonoscopia y el enema de colon por doble contraste es de aproximadamente el 90%.

Los dos métodos son muy útiles para determinar el estadio clínico del tumor, imprescindibles para el correcto planteamiento del tratamiento, y los dos coinciden en la necesidad de obtener la siguiente información: la apariencia macroscópica del tumor, su tamaño, su carácter oclusivo, su distancia del ano y su localización exacta (intra o extra peritoneal).

La evaluación del tamaño juega un papel fundamental, particularmente con la introducción de protocolos de terapias combinadas y neoadyuvantes las cuales necesitan una definición altamente precisa. De hecho, para una correcta valoración de los efectos de la irradiación y/o la quimioterapia, se necesita conocer el tamaño del tumor primario para llevar a cabo la comparación posterior al tratamiento.

Con el mismo fin, conocer la extensión longitudinal del tumor así como el circunferencial, expresado como cuartos de circunferencia, debe ser decisivo.

Además el diagnóstico debe ofrecer información sobre el grado de estenosis (expresado como % del lumen residual) causado por el tumor en la oclusión intestinal y del riesgo de oclusión a corto plazo. Estos datos pueden usarse para indicar la colostomía de descarga preventiva o tratamiento con stent.

Igualmente es importante en la preparación de la cirugía la valoración de la distancia al esfínter anal. Para establecer un criterio uniforme de dicha valoración y dar una información útil al cirujano que es quien decidirá sobre el tipo de cirugía, el parámetro más importante será la distancia entre el margen inferior del tumor y el orificio anal interno. Esto representa exactamente la longitud rectal que puede usarse para una operación conservadora del esfínter, excluyendo la longitud del canal anal, la cual varía en cada caso y no representa un parámetro útil para la determinación de la posible anastomosis intestinal. Los diferentes criterios de diagnósticos de la localización intra o extra peritoneal son también importantes para definir el tratamiento quirúrgico.

Una comparación de la radiología por doble contraste con la rectoscopia fue realizada en 23 pacientes con cáncer rectal, los resultados son los siguientes:

En 7 pacientes (el 30%) no fue posible valorar la longitud del tumor debido al obstáculo que representaba la estenosis neoplásica, no siendo útil la rectoscopia. En el 50% de estos casos se detectó una participación circunferencial en el enema por doble contraste, y en el otro 50%, 2/4 de la circunferencia estaban afectados. Muy probablemente el componente vegetativo del tumor obstaculizó el avance del instrumento. En 16 pacientes (70%) la comparación de los resultados fue como sigue: en 9 pacientes (56%) fueron concordantes; en 7 pacientes (47%) hubo una diferencia de 1-2cm. y la endoscopia tendía a indicar una extensión menor comparada con el enema.

La valoración de la participación circunferencial del lumen rectal causado por el tumor se expresa en ¼ de circunferencia: 18 pacientes (78%) mostraron resultados concordantes mientras que en 5 pacientes (22%) los resultados fueron discordantes. La rectoscopia en los casos discordantes evaluó 1/4 más que el enema. En los 9 pacientes con 4/4 de participación circunferencial los dos métodos coincidieron totalmente.

En relación al parámetro de la distancia del tumor del esfínter anal interno de los 23 pacientes estudiados, en 6 (26,7%) los resultados fueron concordantes mientras que en 8 (34,7%) los resultados fueron discordantes por solo 1 cm. En 9 (39,1%) los resultados fueron discordantes por 2-3 cm. y en muchos de los casos el tumor fue localizado en el recto medio. La rectoscopia tendía a exceder la medición del enema.

1.2.4 Clínico Rectoscopia

Además de la colonoscopia, hay que practicar una rectoscopia rígida para determinar la altura del tumor como complemento al tacto rectal, ya que la altura mediante colonoscopia siempre es superior a la real por la distensión durante la insuflación y la curva del colonoscopio flexible. Es decir, el tacto rectal y la rectoscopia informan del tamaño, la localización y la distancia del tumor al margen anal. La determinación del grado de *extensión debe realizarse tanto localmente como a distancia*.

1.2.5 La Ecografía endorrectal. ECO

La ecografía endorrectal es una prueba diagnóstica, muy útil para determinar el grado de invasión del tumor a través de la pared rectal (estadio T) y la afectación de adenopatías (estadio N), y algo menor para evaluar la invasión a órganos vecinos, con una capacidad para predecir la profundidad tumoral del 80-90% [93] [94] [95]. Es una exploración inocua, fácil de realizar, poco invasiva, con un bajo coste, moderado período de aprendizaje e imperativa si se considera la posibilidad de tratamiento neoadyuvante. Sin embargo, el punto clave es la diferenciación entre tumores limitados a la submucosa (T1) y los que invaden la *muscularis propria* (T2), ya que cambia la elección de la estrategia terapéutica [96] [97] [98]. Su utilidad está limitada en el diagnóstico de los tumores altos y estenosantes. Es poco precisa en la determinación de la extensión de los bulky T3 y T4.

La precisión diagnóstica de esta prueba para determinar la afectación ganglionar es del 50-75%, considerando que ni el tamaño de los ganglios ni sus características ecográficas son factores predictivos de malignidad. Se considera que sólo el 40% de los ganglios vistos por el patólogo ha sido observado ecográficamente y que el tamaño no distingue un ganglio tumoral de una hiperplasia reactiva. La adición de técnicas de eco-Doppler aumenta la seguridad hasta un 80% en ganglios de 7 mm, así como el uso de ultrasonidos tridimensionales, lo que permite incrementar la seguridad incluso con biopsias guiadas. Es muy precisa en la detección de la infiltración del esfínter y tiene menos precisión en la detección de la localización tumoral [94] [98].

Los principales errores en la interpretación de la ecografía endorrectal se traducen en, la sobre e infraestadificación del tumor debido a problemas técnicos, dificultades provocadas por el propio tumor y en la valoración ganglionar, siendo el principal riesgo la infraestadificación, que provocaría un tratamiento insuficiente [99]. Los resultados del estudio de García Aguilar et al son inferiores a los descritos, con una tasa de precisión diagnóstica del 69% en la invasión de la pared, un 18% de sobreestadificación y un 13% de infraestadificación, y del 64% respecto a ganglios, con un 25% de sobreestadificación y un 11% de infraestadificación, atribuyendo estos resultados a la dificultad en la interpretación de las imágenes, pues se trata de una técnica que depende del explorador. Sin embargo, Kim et al consideran que el 82% de los errores en la estadificación es predecible y, por tanto, evitable [100] [101].

1.2.6 Tomografía computarizada TAC.

Los tumores primarios en el recto detectados mediante TAC pueden aparecer como una masa focal intraluminal, aumento de grosor de la víscera que aparece implicando a uno o varios cuartos de su circunferencia y asociado con el componente intraluminal.

El grosor normal de la pared rectal es igual o menor a 3 mm [102]. Un grosor focal o difuso indica definitivamente enfermedad neoplásica cuando la pared es mayor de 5-6 mm. Sin embargo muchas lesiones, al examinarlas, son mayores de 2 cm [102].

La densidad del tejido neoplásico vista por tomografía computarizada es de aproximadamente 40-60 Unidades Hounsfield (HU), normalmente hipodensa en comparación con la pared normal y aún no ha habido hallazgos definitivos que relacionen los valores densimétricos de las lesiones con la diversidad histológica.

Las calcificaciones dentro de las lesiones sugieren el diagnóstico de carcinoma adenomucinoso [102] [103].

El carcinoma mucinoso, el cual es relativamente infrecuente, visto por TAC tiene una apariencia heterogénea con áreas típicas de hipodensidad relacionadas a altos contenidos extracelulares de mucina, alternando con tejido sólido caracterizado por la captación de contraste. Un adenoma vellosa potencialmente maligno, cuando aumenta de tamaño, se muestra como una masa intraluminal con una densidad acuosa homogénea y una apariencia ramificada de las porciones remanentes.

Debido a que la TAC no reconoce las 5 capas de la pared rectal (si lo hace la ECO transrectal) y la imagen por RMR no es capaz de diferenciar el tumor limitado a la mucosa (T1) de aquel con una participación en el muscularis (T2) su valor es limitado. Hoy sabemos que el papel específico de la TAC es diferenciar los estadios avanzados de la enfermedad (T3-T4): la extensión a la grasa perirectal, los órganos adyacentes, reconocer las adenopatías y la metástasis. Es un hecho que la exactitud del diagnóstico por TAC es proporcional al estadio de la enfermedad.

La infiltración del espacio perirectal, pasando desde el estadio T2 al T3, puede detectarse con la tomografía computarizada (77% de sensibilidad, 64% de especificidad, 73% de precisión diagnóstica) basada en la identificación del margen externo irregular a nivel de neoplasia con ramificaciones hiperdensas de la grasa perirectal originadas en el mismo tumor.

Esta es indudablemente una de las fases más delicadas del estadio: hay que reconocer las ramificaciones extremadamente delgadas de tejido neoplásico más allá de la pared o debemos sospechar el avance de la enfermedad ante la presencia de mínimas alteraciones densitométricas en la grasa perirectal [104] [105]. La capacidad para visualizar la infiltración de planos adiposos contiguos es un parámetro importante tanto para el diagnóstico como para la terapia ya que la radioterapia pre o intraoperatoria puede basarse en esta hipótesis [17]. No obstante, debe tenerse en cuenta que también la linfangitis peri tumoral, la ectasia vascular adyacente a la pared o inflamación perirectal pueden ser responsables de la hiperdensidad de la grasa perirectal percibida por CT [103] [106] [107] [108].

En la valoración de la infiltración del tumor en la grasa perirectal es importante distinguir la participación de la fascia perirectal. Esta condición representa el primer síntoma del avance del estadio T3 al T4, dentro del criterio radiológico. El tejido graso adyacente a la superficie rectal externa está cubierto por la fascia perirectal para formar la cápsula rectal adiposa. La fascia perirectal se reconoce normalmente por TAC. En presencia de procesos inflamatorios o neoplásicos se muestra engrosada por momentos asimétricamente y su identificación es aún más fácil [102] [109].

La TAC desempeña un papel fundamental en la definición del estadio T4 (100% de sensibilidad, 92% de especificidad, 93% de exactitud), en la identificación de signos de infiltración de estructuras anatómicas y órganos pélvicos adyacentes (fascia perirectal, vesícula seminal, útero vagina, próstata, músculos pélvicos, segmentos óseos, etc.) [104] [107] [110] [111]. Los dos síntomas

fundamentales que en la TAC indican una participación directa de los órganos pélvicos son:

- La pérdida del plano adiposo entre el tumor y el órgano adyacente. Sin embargo, la obliteración del tejido adiposo puede deberse a problemas vasculares o linfáticos, o a caquexia sin infiltración real [102]. En algunos casos la distensión excesiva de gas puede ser la causa “per se” de la pérdida de definición con estructuras adyacentes [103] [105].
- El hallazgo de infiltración directa del tumor o la observación de un “puente” entre el tumor y el órgano adyacente con características densométricas similares a aquellas del tumor rectal.

Es cuestionable el hecho de que el simple engrosamiento de la fascia perirectal pueda considerarse un síntoma del avance de la enfermedad [109] [111].

De acuerdo con la estadística referida al estadio de tumores del recto, los órganos comprometidos con más frecuencia son la vejiga y la próstata, seguidos por las vesículas seminales, los uréteres, la vagina, los ovarios y el intestino delgado [102] [103].

La infiltración de la vejiga ha sido claramente establecida debido a la presencia de aire dentro por la formación de trayectos fistulosos. La presencia de hidronefrosis sugiere la infiltración de los uréteres [102] [103].

Se debe subrayar que en ocasiones es difícil distinguir un tumor rectal primario de uno que se origina en la próstata, el útero o el ovario y que secundariamente compromete al recto [103] [108].

Por TAC, la participación definitiva de las estructuras musculares (elevador del ano, obturador interno, piriforme y los músculos del glúteo mayor) se define mediante la detección del aumento del grosor del músculo implicado. Debe destacarse lo anterior porque, la ausencia normal de estos planos adiposos entre el elevador del ano, la porción más caudal del recto y el esfínter anal, hace que la infiltración extramural sea, con frecuencia, imposible de evaluar en este sitio [102].

La infiltración directa de las estructuras óseas adyacentes (sacro y cóccix) puede diagnosticarse basándose en la presencia de tejido neoplásico adyacente al área total de destrucción ósea. En otros casos, esta presencia no es tan clara y solo el uso de ventanas apropiadas para el estudio del hueso puede evidenciar una infiltración mínima con áreas de osteolisis limitada a la corteza [102].

La participación de los ganglios puede ser locorregional o a distancia. Los primeros ganglios linfáticos afectados por el tumor son los linfáticos perirectales. N1 indica la presencia de 1-3 nódulos linfáticos perirectales patológicos, y N2 la presencia de más de 3 ganglios linfáticos en el mismo sitio. Los ganglios linfáticos perirectales hacen un recorrido central a lo largo de la arteria hemorroidal superior alcanzando la arteria mesentérica inferior (AMI) hasta abrirse paso dentro de la aorta abdominal. La participación de los ganglios linfáticos AMI define el N3.

La diseminación linfática lateral a través de la fosa isquiorrectal alcanzan la cadena ilíaca interna a través de la hemorroidal inferior y la pudenda. Esta es la ruta habitual de los tumores del canal anal. Los tumores rectales se dispersan por esa vía sólo en presencia de una obstrucción central linfática. La participación de los ganglios linfáticos laterales se define como N1.

Las metástasis en los ganglios se detectan por TAC (74 % de sensibilidad, 66% de especificidad y 71% de precisión diagnóstica) siguiendo el criterio del tamaño: los ganglios linfáticos de más de 1 cm. de diámetro son considerados positivos. En algunos casos este criterio condujo a una infraestimación y, por tanto, a un pronóstico y un tratamiento equivocados [106] [107] [109] [110] [112].

Los estudios histológicos de los focos metastásicos en los ganglios linfáticos de 1 cm o menos de diámetro arrojan como resultado que el tamaño de los ganglios linfáticos puede no tener relación con la afectación metastásica [106] [107] [109] [110] [112].

Sin embargo, debe destacarse que la TAC no siempre permite la diferenciación entre linfadenopatía inflamatoria y metastásica, debido a que el patrón densitométrico es casi idéntico. Esto puede dar como resultado un diagnóstico equivocado y una sobre-estadificación del estadio [106] [107]. Los ganglios linfáticos patológicos son aquellos visualizados a nivel perirectal independientemente de su tamaño, mientras que éste sí se tiene en cuenta para los ganglios linfáticos paraórticos, inguinales, mesentéricos e iliacos. El uso del contraste ayuda a diferenciar las estructuras vasculares pequeñas de los ganglios linfáticos.

La categoría metástasis (M1) define la presencia de adenopatías fuera del flujo central de drenaje, en la zona paraórtica y la presencia de metástasis distantes. La TAC desempeña un papel importante también en el estadio M. En casi el 15 % de los casos de carcinoma rectal encontramos, en el primer diagnóstico, localización secundaria en el hígado [102]. Tiene una alta sensibilidad en la detección de lesiones metastásicas hepáticas; en las exploraciones no contrastadas se muestra como un área hipodensa. En casos esporádicos estas lesiones pueden presentar pequeñas calcificaciones típicas de adenocarcinoma mucinoso [103]. En el escáner dinámico (contraste por bolus) en la fase arterial podemos observar una captación en anillo. En la última fase (10-15 min. después de administrar el bolus) las lesiones tienden a mostrarse hipodensas con respecto al parénquima adyacente. Existe un refuerzo central en caso de fibrosis central o foco necrótico.

Es importante detectar lesiones hepáticas metastásicas pequeñas en el acto quirúrgico porque ayudará a mejorar la supervivencia del paciente.

En pacientes con cáncer rectal también se ha observado metástasis adrenales. La aparición de glándulas adrenales asimétricas o no homogéneas y aumentadas de tamaño debe sugerir localización secundaria así como la aparición de derrame ascítico dentro de la cavidad peritoneal es un síntoma de diseminación metastásica peritoneal [103] [82].

En conclusión la TAC sigue siendo una prueba de gran valor para identificar enfermedad a distancia (metástasis hepáticas) y para estudiar la pelvis, pero tiene grandes limitaciones en la estadificación local, ya que no define correctamente las capas de la pared rectal, siendo su principal indicación la selección de pacientes con tumores avanzados [113]. La fiabilidad para valorar el grado de invasión transmural y adenopatías metastásicas es del 53-77 y del 40-45%, respectivamente [114].

1.2.7 Imagen por resonancia magnética. RMN

La introducción de la imagen por resonancia magnética (RMN) para las enfermedades pélvicas ha llevado en los últimos años a la sustitución gradual del TAC por la RMN para determinar el estadio del cáncer del recto local y regional. Los estudios RMN iniciales se realizaron con antena de superficie.

Debido a que las técnicas convencionales con una antena de superficie mostraban una resolución aún insuficiente para diferenciar las capas individuales de la pared rectal, los resultados por RMN no fueran mejores que los obtenidos por TAC, con valores que oscilan desde el 59 al 88% de precisión diagnóstica [106] [115] [116].

La introducción de las antenas endoluminales facilitó la mejora en la resolución de la imagen y el detalle en la evaluación de las capas de la pared rectal. Esto se reflejó además en resultados más consistentes del estadio T con una precisión diagnóstica entre 71-91% [117] [118]. La RMN con antena endorrectal puede ser tan precisa como la ECO endorrectal para evaluar los tumores superficiales de

acuerdo con los estudios comparativos de las dos técnicas endoluminales [117] [119]. Sin embargo, aún persisten algunos problemas con la RMN endorectal. Además de la disponibilidad limitada y el alto coste de la RMN. El uso de la antena endorectal sólo tiene un Campo de Visión Field of View (F.O.V.) limitado. Como con la ECO endorectal, la fascia mesorectal y las estructuras pélvicas circundantes son difíciles de visualizar por la ausencia de señal a corta distancia de la antena [120]. Además la colocación de un dispositivo endoluminal puede dificultarse o imposibilitarse en pacientes con tumores de estenóticos al fallar la inserción en tasas tan elevadas como el 40% según estudios en pacientes con cáncer rectal [121].

La introducción de antenas externas específicas, especialmente las antenas phased-array trajo consigo expectativas de mejoría de RMN [122] [123]. Las ventajas de la alta resolución espacial con un F.O.V. amplio hicieron que la tecnología phased-array se utilizase para evaluar tumores rectales tanto superficiales como avanzados. Sin embargo, los autores de los primeros estudios que utilizaron MR con antena de superficie múltiple, que aportan una precisión diagnóstica de solo 55-65% para el estadio T y ningún beneficio comparado con el uso de antena de cuerpo o incluso con TAC [124] [125]. El bajo rendimiento de RMN en estos estudios puede atribuirse a la baja resolución espacial que se usaba en las primeras antenas phased-array. Pero incluso cuando se aplicó una resolución espacial más alta con una nueva generación de antenas phased-array, la exactitud para el estadio T no fue tan alta ni tan reproducible como se esperaba, con valores variables entre el 65% y el 86% y una variabilidad de observación considerable [123] [124] [127]. Una excepción a lo anterior fue el estudio de Brown et al quienes obtuvieron el 100% de exactitud y consenso completo entre dos lectores de predicción del estadio del tumor con resultados RMN utilizando una antena phased-array [126].

La mayoría de los fracasos en el diagnóstico de estadios con RMN ocurren al diferenciar el estadio T2 y las lesiones que están en el límite del estadio T3, con sobreestimación como causa fundamental de los errores. La sobreestimación es a menudo causada por reacción desmoplásica y es difícil distinguir en las imágenes de RMN entre la formación de espículas en la grasa perirectal producidas por la fibrosis (estadio pT2) y la formación de espículas producidas por la fibrosis que contiene células tumorales (estadio pT3) [118] [126] [127].

El sistema actual para la detección del estadio T es a menudo usado para tomar una decisión clínica. La quimioterapia postoperatoria combinada con la radioterapia ha sido el estándar en los EEUU para tratamiento de pacientes con tumores en estadios T3 y/o N1. Existe una tendencia creciente a aplicar la neoadyuvancia con la necesidad de seleccionar un método de imagen correcto en los pacientes de alto riesgo. El sistema actual de clasificación para el estadio T tiene sus desventajas: no discrimina entre tumores con un margen de resección circunferencial suficientemente amplio (CRM) y tumores cercanos o que invaden el CRM. Aunque, la mayoría de estos tumores se clasifican en el estadio T3, tienen un riesgo diferente de recurrencia local. Se ha demostrado repetidamente, que la distancia del tumor hasta el plano de resección mesorectal circunferencial es un factor de predicción más poderoso de la tasa de recurrencia local que el estadio T [128] [129]. De modo que, probablemente, es más importante el uso de la imagen para identificar estos tumores que tendrán un margen de resección comprometido y donde pueda aplicarse un tratamiento neoadyuvante.

El cáncer de recto tiene dos rutas fundamentales de diseminación linfática. Para la porción alta del recto, la ruta es ascendente y a través de los vasos rectales superiores hacia los vasos mesentéricos inferiores. La porción baja del recto muestra una ruta linfática lateral adicional a través de los vasos rectales medios hasta los vasos ilíacos internos. La diseminación descendente que se produce a través de los vasos rectales inferiores hasta la ingle no es usual excepto en casos muy avanzados y cuando el canal anal está afectado.

Los resultados de los primeros estudios anatómicos mostraban que más de la mitad de los

ganglios metastásicos se situaban dentro de los 3 cm del tumor primario y su tamaño era inferior a los 5 mm [130] [131]. Con la escisión mesorectal total estándar (EMT) los ganglios perirectales son extirpados con el tumor primario pero los ganglios ilíacos internos permanecen in situ. En el cáncer del recto bajo, sin embargo, existe un riesgo de afectación de los ganglios ilíacos internos, con la posibilidad de recurrencia local. La magnitud de este riesgo ha sido ilustrada por Moriya et al, quien mostró que un total del 28% del cáncer rectal distal con ganglios linfáticos positivos afecta también a los ganglios laterales en un 6% [132]. Esto significa que la enfermedad es incorrectamente diagnosticada como una adenopatía negativa en EMT en el 6% de los pacientes. El hecho de que la afectación de los ganglios sea un indicador de pronóstico no solo para las metástasis a distancia sino también para la recurrencia local ha sido confirmado en el ensayo holandés, donde los pacientes en estadio III (TxN1) de la enfermedad, mostraron un riesgo 10 veces mayor de recurrencia local que aquellos en estadio I (estadio T1-2N0) y un riesgo 3 veces mayor que aquellos en estadio II (estadio T3N0) [41].

Cuando la estrategia del tratamiento es radio-quimioterapia preoperatoria para pacientes con enfermedad en estadio T3N1, es necesario identificar el estado de los ganglios linfáticos antes de operar.

Algunos cirujanos, reclaman un mejor control local, añadiendo Linfadenectomía (LPE), pélvica extendida a la resección del recto. Esta tendencia no es aceptada por la mayoría de los cirujanos debido a morbilidad sexual y urológica adicional, de modo que el beneficio es ambiguo. La selección de los pacientes con alto riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos laterales puede ser útil cuando se practica la linfadenectomía.

La identificación de la enfermedad en los ganglios continúa siendo un problema de diagnóstico para los radiólogos. A pesar de la identificación de ganglios linfáticos muy pequeños (2-3mm) en imágenes de alta resolución espacial, podemos decir que no es posible en la actualidad realizar una detección fiable de metástasis en los ganglios.

La evaluación radiológica de la afectación de los ganglios generalmente utiliza un criterio morfológico como el tamaño y el contorno del ganglio [133] [134]. El problema con la imagen morfológica, sin embargo, es que con ganglios de gran tamaño es difícil distinguir entre ganglios reactivos y metastásicos, y con los pequeños las micrometástasis pueden no percibirse. El consenso Internacional considera los ganglios mayores de 5 mm. como positivos. Para los mayores de 10 mm. la posibilidad de afectación es del 93,10%. Para un tamaño de entre 2 a 5 mm. el riesgo es del 50%. Un problema adicional en el cáncer del recto, en comparación con otros tumores pélvicos, es la alta frecuencia de micrometástasis en ganglios de tamaño normal. Hay un rango de precisión diagnóstica del 62%-83% en la detección de ganglios por ECO endorectal y de un 22%-73% en TAC [135] [136] [137] [138]. A pesar de tener una mejor resolución en tejidos blandos, no ha sido posible distinguir con exactitud en la RMN entre ganglios metastásicos e inflamatorios sobre el criterio de señal, ni el uso de agentes de contraste de la RMN no específicos tampoco ha mejorado la exactitud en la detección. Las tasas de precisión diagnóstica para la detección de ganglios con RMN sin contraste varían entre 39% y 95% [139] [140].

Un método alternativo sería la imagen metabólica mediante tomografía por emisión de positrones Flúor-Desoxi-Glucosa o PET (Tomografía por emisión de positrones). El PET ha mostrado ser de utilidad en el manejo del cáncer rectal recurrente [141] [142]. En el caso del cáncer rectal primario pueden obtenerse ciertos beneficios en términos de detección de metástasis a distancia, pero, hasta donde se sabe solo ha habido un estudio que se ha focalizado en el estadio de la enfermedad y de los ganglios que desafortunadamente solo consiguió un 29 % de sensibilidad [143]. La causa para tan bajo parámetro podría bien ser la proximidad del tumor primario a la vejiga urinaria que oscurecería la metástasis en ganglios pequeños.

En resumen Brown et al demostraron por primera vez la utilidad de la RMN para estadificar el tamaño tumoral (estadio T) en subgrupos, pero el problema es que sus resultados no han sido reproducidos por otros grupos y, aunque la exactitud para estadificar la pared es del 81-86% y los ganglios del 63-69%, el problema sigue siendo el estadio T2 [146] [133] [147]. La RMN con una antena intrarrectal (*endocoil*) es más precisa que la RMN estándar para evaluar la invasión tumoral de la pared rectal, pero la relación efectividad /coste es menor respecto a la ecografía endorrectal [134]. Resultados equiparables se obtienen con las técnicas de alta resolución espacial con antenas externas.

Estudios comparativos entre ecografía, TAC y RMN han demostrado las ventajas de la ecografía y la RMN sobre la TAC en el diagnóstico preoperatorio del grado de afección de la pared (T), pero la seguridad de las adenopatías (N) no está bien establecida, siendo del 63% para la eco y la RMN, y del 56% para el TAC [148].

Dada la capacidad de la RMN para identificar los planos quirúrgicos fascia mesorrectal y el interés que estos límites tienen en la estadificación, su aportación está siendo cada vez más relevante [149] [150] [151] [152] [153] [154]. El estudio MERCURI demuestra su utilidad en la predicción del margen libre tumoral y su relación con el esfínter, permite establecer un criterio para el uso de la neoadyuvancia incluso, del tipo de tratamiento a realizar. Con esta técnica se determinan tres grupos pronósticos; operable de buen pronóstico (que no necesitaría adyuvancia), operable de mal pronóstico, inoperable que precisa regresión tumoral para intervenir [203].

En la actualidad la RMN permite estratificar los factores de riesgo local basados en la distancia del tumor al margen anal y al límite de la fascia mesorrectal [628].

1.3 ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA

El patólogo puede salvar vidas y ayudar a mejorar el manejo del cáncer rectal. Es necesaria su integración dentro de un equipo multidisciplinar [101].

1.3.1 Manejo del Espécimen Patológico.

La calidad de la rutina patológica sistematizada a través del uso de guías se impone. Una de las que más ha ganado aceptación es la del Real Colegio de Patólogos del Reino Unido [155] [156] [157] [158] [159] [160]. Dirección de Internet: www.rcpath.org/resources/pdf/colorectalcancer.pdf.

El examen macroscópico es crítico y debe guiar el análisis patológico [141]. La superficie deberá ser fotografiada para constar cualquier perforación del plano de resección quirúrgica. El espécimen es abierto anteriormente a excepción del área del tumor que debe quedar intacta para el estudio del margen circunferencial. La superficie desde márgenes quirúrgicos deben ser tintadas [158]. Una vez el espécimen fijado en formaldehído al menos 72 horas debe ser cortado entre 2 cm. por encima y por debajo de los límites tumorales en cortes trasversales cada 3 o 5 mm.

Debe expresarse la afectación tumoral a partir de la muscularis propia y con mayor importancia y relieve la diseminación macroscópica más cercana al margen circunferencial. Deben tomarse bloques cercanos al margen en cualquier área que sospeche que puede estar amenazando dicho margen. Se necesitan cinco bloques del tumor para poder confirmar o descartar la invasión vascular [158].

1.3.2 Afectación Ganglionar.

La estadificación ganglionar y el manejo multidisciplinar son críticos [159] [160] [161].

Además de la inspección y palpación puede utilizarse técnicas de aclaramiento de la grasa [162]. La recomendación establece obtener al menos 12 ganglios incluso aún después de haber efectuado radioterapia preoperatoria, circunstancia en la que es más difícil encontrarlos [163] [164].

Para el estadio II, se ha encontrado una mayor tasa de recurrencia cuando se han aislado pocos ganglios [165] [166].

El caso de implantes – nódulos tumorales en ausencia de estructura linfática – está confirmándose como factor pronóstico. Los estudios retrospectivos revelan un porcentaje del 16%. Implantes \geq 5mm. Con invasión venosa o perineural (ND [v/pni+]), emerge como factor independiente transmitido a la supervivencia a 5 años en un 42%.

1.3.3 Evaluación de los Márgenes Quirúrgicos.

Tras el acto quirúrgico se deben definir los márgenes correspondientes los más conocidos son los proximales y distales, pero el más importante es el creado alrededor del mesorecto. (Margen radial circunferencial CRM).

Su afectación compromete la cura [161]. Márgenes cercanos aumentan la recurrencia local y disminuyen la supervivencia [167] [168] [169] [170] [171] [172] [173].

La mayoría de los grupos sitúan este riesgo cuando la distancia libre al mesorecto es de

1 mm [169] [171] [173] [174] o 2 mm [172].

De cualquier modo un margen menor de 1 a 2 mm es considerado de alto riesgo [172].

1.3.4 Clasificación TNM. Sistema de Estadificación.

Existen dos referencias:

- La americana de la AJCC. Manual Sexta Edición 2002. cancerstaging.net.
- La de la UICC (Ginebra).

Clasificación TNM Tumores malignos sexta edición del 2002. www.uicc.org actualizada en el 2010 [175].

En este estudio se utilizó el TNM 5 (1997). Que refleja la ausencia o presencia de los depósitos tumorales y sus características separadamente.

Tabla II - Estadificación del Cáncer de Recto

Clasificación TMN (AJC/UICC). 1997 (5ª ed.)	
Tumor primario (T)	Tx No puede ser evaluado.
	T0 No evidencia histológica de tumor.
	Tis Carcinoma in situ (limitado a la mucosa, intraepitelial o intramucoso, sin invasión de la lámina propia o muscularis mucosa).
	T1 Invade submucosa.
	T2 Invade muscular primaria sin atravesarla.
	T3 Atraviesa la muscular propia y llega a la subserosa y afecta la grasa perirectal.
	T4 Infiltra órganos vecinos o perfora peritoneo visceral.
Ganglios regionales (N)	Nx No pueden ser evaluados
	N0 No invasión.
	N1 Mt. en 1-3 ganglios linfáticos pericólicos o perirrectales.
	N2 Mt. en 4 o más ganglios linfáticos pericólicos o perirrectales.
Los focos metastásicos múltiples vistos microscópicamente solo en la grasa mesentérica se considera como metástasis en un solo ganglio. Un nódulo tumoral de más de 3 mm., presente en la grasa perirrectal, sin evidencia histológica de ganglio linfático residual se clasifica como mt. ganglionar (N+). Si el nódulo es de menos de 3 mm. se considera como extensión directa tumoral discontinua, es decir T3 .	
Metástasis a distancias (M)	Mx No se puede evaluar.
	M0 No Mt.
	M1 Mt. a distancia.

Las metástasis en la íliaca externa o íliaca común son clasificadas como M1.

La clasificación del 2010 (6ª edición), divide el estadio II en II_A y II_B en base al T3 N0 o T4 N0 y el estadio III en III_A (T1-2 N1 M0), III_B (T3-4 N1 M0) o III_C (cualquier TN2 M0) (ver tabla III).

Tabla III - Estadios AJCC del cáncer de recto 2010

Estadio	T	N	M
Estadio 0	In situ	0	0
Estadio I	1-2	0	0
Estadio II A	3	0	0
Estadio II B	4	0	0
Estadio III A	1-2	1	0
Estadio III B	3-4	1	0
Estadio III C	Cualquier T	2	0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	1

El T4 se subdivide en T4A (afecta a la capa visceral del peritoneo), T4B (invasión directa de órganos o estructuras).

Se incluye el concepto de depósitos tumorales que se clasifican como N_{AC} para el T1-2 y el número de ganglios correlativo se subdivide en:

- N1A: 1 ganglio afecto, N1B: 2 a 3 ganglios

Y el N, en:

- N2A: 4 a 6 ganglios, N2B: 7 o más.

La clasificación se adapta a estos subgrupos.

Los pacientes de colon de alto riesgo en el Estadio II, siguiendo las recomendaciones ASCO, son: perforación, T4, invasión venosa, tumores pobremente diferenciados o indiferenciados y aquellos con escaso número de ganglios aislados.

Un nódulo tumoral en el tejido adiposo pericorectal de un carcinoma primario sin evidencia histológica de ganglios linfáticos residuales en el nódulo se clasifica en la categoría pN como una metástasis en los ganglios linfáticos regionales si el nódulo tiene la forma y el contorno suave de un ganglio linfático. Si el nódulo tiene un contorno irregular debe clasificarse en la categoría T y codificarse como V1 (invasión venosa microscópica) o como V2 (si su engrosamiento es evidente), porque hay una alta probabilidad de que represente una invasión venosa.

Para facilitar la comprensión del documento se adjunta la relación de equivalencia entre el TNM y la MAC, clasificación de Dukes modificada por Astler y Coller (ver tabla IV).

Tabla IV - Comparación TNM Dukes

	Estadio	TNM	DUKES	MAC
Correlación por estadios entre TNM Dukes y MAC.	0	Tis.N0M0		
	I	T1N0M0	A	A
		T2N0M0		B1
	II	T3N0M0	B	B2
		T4N0M0		B3
	III	T1-2 N1-2M0	C	C1
		N1-2M0		C2
		T4 N1-2M0		C3
	IV	T1-4 N0-2M1		D

1.3.5 Estudio del Mesorrecto

La introducción de la EMT hace aún más imprescindible el minucioso estudio de la pieza en todas sus vertientes [283].

Los análisis patológicos vienen a confirmar la idea del uso del EMT. Reynolds, realiza secciones trasversas de 5 mm en 50 especímenes de EMT para investigar la presencia y localización de la afectación mesorectal [284]. No hubo depósitos mesorectales en 6 pacientes T2 N0, sin embargo en 28 de 44 pacientes (categoría T3), 64% tenían depósitos ganglionares mesorectales, 5 de 21 pacientes en T3 N0 (24%), tenían depósitos mesorectales.

De los 44 pacientes con afectación mesorectal un 27% (12/44) tenían depósitos en el borde inferior del tumor primario y un 11% (5/44) estaba más allá de 2 cm.

Un estudio similar de TOCCHI que examina 53 especímenes de EMT encuentra depósitos metastásicos tanto en ganglios como en áreas no linfáticas distales al tumor primario (en el 33% y 44% de los casos respectivamente) [285].

Ratto observa la presencia de tumor mesorectal en 77 pacientes sometidos a EMT. De estos, 44% tenían enfermedad microscópica no nodal separada del tumor primario y 10,9% focos aislados sin contigüidad tumoral o nodal. Estos hallazgos realzan la teoría de HEALD, en el que el EMT para tumores medios y distales sea del mesorrecto entero y de 5 cm por debajo del nivel en el tercio superior [286] [269] [274] [278].

1.3.6 Informe Patológico del Margen Circunferencial

Como se ha comentado en el (Apartado 1.3.3) su importancia es crucial. Existe abundante literatura acerca de la predicción de la recidiva local y distal por la afectación del margen quirúrgico circunferencial. ADAM (128), revisa 141 casos con resección quirúrgica

estándar en el General Infirmary del Leeds. El margen circunferencial fue positivo (+) en 25 pacientes. Con una media de seguimiento de 5,3 años la recidiva local fue del 23%. Cuando se estratifican los pacientes basados en el margen circunferencial, la recidiva local a los 5 años para los márgenes negativos (-) fue del 10%, que asciende al 78% para el margen positivo (+). En el análisis de regresión de COX, el margen circunferencial fue asociado con la predicción de recidiva local y supervivencia.

Hall examina el margen circunferencial en 152 pacientes que sufren EMT curativo. La incidencia del margen circunferencial (+) o menor de 1 mm, fue de un 13%, aunque el margen, en este caso, no se correlacionó con la recidiva local 11% para el negativo versus 15% para el positivo. El riesgo asociado de cualquier recurrencia fue de 24% para (-) y 50% para (+) [287].

Como parte del estudio del proyecto de cáncer rectal Noruego, WIBE, revisa el margen circunferencial en 686 pacientes operados con EMT sin RT. La recidiva local con una media de seguimiento de 29 meses fue de 7%, de ellos 5% para el margen circunferencial negativo y 22% para el margen positivo menor de 1mm [288].

En el análisis multivariado un margen circunferencial (+) se correlaciona con un aumento de riesgo de recidiva local, metástasis distantes y mortalidad.

Finalmente los márgenes circunferenciales fueron estudiados por el grupo Holandés evaluado por NAGTEGAAL (Hubo 656 pacientes evaluables con una media de seguimiento de 35 meses. Un margen considerado positivo (+) < de 1mm fue visto en el 18,3% de los pacientes. Tumores con un estadio alto TNM localizados a < de 5 cm del margen anal y que requerían amputación abdominoperineal, tenían un alto porcentaje de margen (+) [289].

La recidiva local general de la serie fue de un 9%, siendo de un 16% con el margen (+) y de un 14% cuando el margen situaba entre 1 y 2 mm (P= 0.07).

En lo que respecta a las metástasis la incidencia fue del 37,6% para los márgenes-(+) versus el 12,7% para los márgenes circunferenciales (-). El estatus del margen también está asociado con la supervivencia a 2 años, 90% para el negativo (-) versus 67,9 para los (+). Basados en estos datos el margen circunferencial debe ser tomado como un importante factor pronóstico. De cualquier forma queda por investigar si el margen (+) se asocia a una peor supervivencia por sí mismo o como el resultado de un tumor más agresivo.

Las guías Internacionales consideran alto riesgo para los bordes afectos o < de 1mm, moderado entre 2 a 5 mm y bajo riesgo a 5 o más milímetros. (ACCC 2008).

El margen positivo afecta al pronóstico cuando el afectado es el tumor, si se trata de un ganglio el riesgo no se incrementa pero debe ser documentado.

1.3.7 Evaluación de la Regresión Tumoral.

El tratamiento con quimioradioterapia produce una subestadificación tumoral. Entre un 8 a un 30% se consigue destruir el tumor completamente (respuesta completa). En este concepto existen múltiples discrepancias en la literatura lo que implica que los resultados obtenidos sean muy dispares. Se ha dispuesto un protocolo estandarizado de cómo asegurar la respuesta completa [176].

Hay varios métodos de clasificar la regresión tumoral que provienen del sistema de grados desarrollado por MANDARD en la patología de esófago.

Al final es posible simplificar en los tumores que muestran:

- Respuesta excelente. No hay tumor residual.
- Respuesta pobre en lo que se identifica fácilmente la células tumorales [\[177\]](#) [\[178\]](#) [\[179\]](#).

1.3.8 Sistema de Calidad Patológica

La calidad quirúrgica debería definirse:

- Afectación del margen radial circunferencial [\[174\]](#) [\[180\]](#) [\[181\]](#).
- La estandarización del informe patológico [\[182\]](#) [\[183\]](#).

Cuando se realiza amputación abdominoperineal, la cantidad de tejido resecaado en la unión anorectal y la determinación de si el músculo elevador del ano está incluido en la resección [\[180\]](#).

1.4 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

1.4.1 Historia

Es bien conocido que el resultado de la cirugía del cáncer de colon a largo plazo es mucho mejor que la de cáncer de recto [184] [185]. Durante décadas ha habido bases sólidas para asumir que la técnica quirúrgica es la causa fundamental para que esto ocurra. A principios de los 80, Heald dio a conocer una disminución significativa de las tasas de recurrencia local (< 5%) como resultado de mejorías técnicas de la cirugía, [186]. Heald destacó la importancia del uso de la escisión mesorectal (EMT) a través de un plano embriológico avascular “the holy plain”. Además, demostró la posible existencia de ganglios afectados en el mesorecto distales al tumor, todo lo cual sugería la realización de una exéresis mesorectal total. En 1995, Hermanek y sus colaboradores del grupo de estudio sobre el cáncer colorectal alemán demostraron que el cirujano es un factor de pronóstico en el resultado del cáncer del recto. La técnica quirúrgica está directamente relacionada con la recurrencia local y por tanto a la supervivencia general [187].

Mientras que los logros en los márgenes distal y proximal han sido, durante décadas, parte del sentido común, casi al mismo tiempo el patólogo Quirke habló de la importancia en el cáncer rectal de la posible implicación del margen circunferencial. A pesar de que el cirujano pensó que llevó a cabo una resección curativa con resección del margen libre, en el 25 % podría demostrarse la implicación del margen circunferencial en la muestra patológica elevando hasta un 78 % la tasa de recurrencia local [188].

En el 2002, Nagtegaal et al, dio a conocer que el papel del patólogo no se limita a la evaluación microscópica de la muestra después de una resección curativa sino que la evaluación macroscópica de la muestra aportará un control al cirujano, en relación a la calidad de la cirugía realizada, la cual puede tener gran importancia para el pronóstico [189]. Una simple clasificación para la evaluación de la integridad del mesorecto fue propuesta (completa, casi completa e incompleta) en los estudios anteriormente mencionados. En pacientes con un margen circunferencial afectó las tasas de recurrencia general y de supervivencia fueron estadísticamente peor es en pacientes con EMT incompleta comparados a aquellos con EMT completa o casi completa (28.6 vs. 14.9% y 90.5 vs. 76.9% respectivamente) [189].

1.4.2 Objetivos de la cirugía

La cirugía ideal del cáncer rectal puede, por tanto, resumirse en los siguientes puntos:

- Preparación en los planos correctos.
- Ausencia de sangrado durante y después de la operación.
- Ausencia de ruptura del mesorecto.
- Márgenes adecuados: proximal, distal, circunferencial.
- Ausencia de tensión de la anastomosis.
- Ausencia de déficit funcional.

1.4.3 Factores para el éxito

A pesar de que muchos estudios han demostrado la importancia del concepto de EMT

la práctica es muy diferente. Incluso en los centros de cirugía del cáncer de recto altamente especializados, la EMT no se completó, hasta en un 23.9% [186] [190] [191] [189]. Por tanto, debemos preguntarnos por qué ocurre esto.

En principio hay tres factores responsables del éxito o el fracaso.

1.4.4 Factores relacionados con el paciente

La mayoría de los factores relacionados con el paciente no pueden ser influenciados por el cirujano. La morfología de la pelvis menor es dependiente del sexo. En las pacientes femeninas, la cirugía es, en muchos casos, más fácil de realizar y por tanto los resultados son mejores [192] [187]. Como el cáncer colorectal es una enfermedad de pacientes ancianos, podemos contar con un número sustancial de pacientes que no son aptos para la cirugía debido a la edad y a elementos de morbilidad. A pesar de que la anestesia es raramente una contraindicación para la cirugía, un sentido de responsabilidad del cirujano a menudo limitará una posible resección curativa a un procedimiento paliativo (e.g. escisión local, stent) La obesidad del paciente puede influir en la elección entre la técnica convencional o la laparoscópica [193].

1.4.5 Factores relacionados con el tumor

Muchos cánceres colorrectales se desarrollan a partir de pólipos (secuencia adenoma-carcinoma). No obstante, otros tumores pueden desarrollarse cuando hay displasia en la mucosa, como la colitis ulcerosa de larga evolución, la enfermedad de Crohn, la enfermedad adenomatosa plana y, quizás, en algunos casos, de cáncer colorectal no polipoideo hereditario (HNPCC), (secuencia displasia-carcinoma). En la práctica el estadio y el grado del tumor, así como su movilidad, tamaño, localización y nivel de penetración del cáncer rectal, son hechos que se tienen que aceptar y que influirán en el resultado. Los estudios más recientes, con un concepto multidisciplinar, incluyendo terapia neoadyuvante, se muestran prometedores [194] [195].

1.4.6 Factores técnicos

La calidad de la cirugía de cáncer del recto puede estar influenciada por algunos aspectos más o menos técnicos. Se pueden citar, por ejemplo, dos tipos de obesidad. Algunos pacientes tienen una capa subcutánea muy fina pero dentro de la cavidad peritoneal no vemos ningún tejido graso. Otros pueden tener un mesenterio fino o un epiplón marcado, llevando a dificultades en la orientación anatómica o problemas de manejo en el campo quirúrgico. En ocasiones, estructuras anatómicas importantes pueden no ser visibles y/o palpables. Aún más, la consistencia del tejido en pacientes ancianos puede ser muy friable creando, por tanto, un reto quirúrgico.

Debe además mencionarse que el equipamiento técnico incluyendo una buena fuente de luz (valvas con fuente de luz incorporada) y un ayudante experto, puede facilitar la misma.

1.4.7 El abordaje técnico quirúrgico. Observaciones generales

La cirugía del cáncer de recto se hace mediante una disección meticulosa bajo visión directa. La cirugía radical con EMT ha ganado amplia aceptación. Esta técnica conlleva a los siguientes pasos:

1.4.8 Tiempo pélvico

Después de situar el intestino delgado dentro del abdomen superior, la cirugía comienza con la movilización del colon sigmoidees izquierdo, abordando el plano embriológico entre el mesocolon y la pared abdominal (línea blanca de Toldt). En muchos casos una movilización completa de la flexura esplénica del colon es necesaria para lograr una adecuada liberación y una anastomosis libre de tensión. Se prefiere un abordaje desde el lateral para lograr una disección sin sangrado del omentum mayor y una movilización de la flexura esplénica. Parece ser que si se planea un reservorio en J para un mejor resultado funcional, un segmento del colon descendente debe ser usado con preferencia al de colon sigmoidees, el cual requeriría una más amplia movilización del colon además, el colon sigmoidees es más propenso a irregularidades en la pared, como la enfermedad diverticular, con plena capacidad plástica para realizar la anastomosis [196]. Luego, la incisión del peritoneo posterior de la parte media (derecha) del colon izquierdo debe realizarse continuando de manera ascendente hasta la arteria mesentérica inferior, y de manera descendente a la pelvis hasta alcanzar el fondo de saco de Douglas. No existe prueba de que una ligadura alta (cercana a la aorta) de la arteria mesentérica inferior sea mejor que una ligadura baja (después de ligar la arteria colónica izquierda) [197]. La vena mesentérica inferior debe ligarse cerca del margen inferior del páncreas.

1.4.9 Disección de la bifurcación aórtica

Los nervios viscerales a menudo viajan a través de los grandes vasos. El plexo hipogástrico superior termina frente a la aorta cuando el vaso forma las arterias ilíacas izquierda y derecha. Los nervios hipogástricos derecho e izquierdo son los responsables del flujo del plexo hipogástrico. Debería mencionarse que se pueden dañar estas estructuras debido a la gran variabilidad de estos nervios. Una disección cuidadosa debajo de la bifurcación de la aorta en la línea central hasta el límite de la pelvis podrá evitar los daños. Procediendo con un abordaje lateral, estas estructuras nerviosas pueden ser identificadas con facilidad.

Siempre se identifica el uréter izquierdo en su cruce por encima de la arteria iliaca común. Desde el punto de vista embriológico, la lámina visceral y la parietal, emergen de la pelvis menor y hay que identificarlas para realizar una disección en el plano oncológico correcto y sin sangrado. Stelzner nombró la lámina visceral que recubre la fascia "Grenzlamelle" [198]. Clínicamente, la cirugía debe hacerse entre la "Grenzlamelle" y la fascia parietal interna de la pelvis, la cual cubre los músculos de la pelvis menor. Dentro de la pelvis menor están situados los nervios viscerales (plexo hipogástrico del simpático y plexo pélvico del parasimpático), las estructuras somáticas del nervio del plexo pudendalis-pudendal descansa bajo la fascia parietal interna de la pelvis alcanzando los músculos del suelo pélvico utilizando el canal de Alcock para alcanzar el complejo del esfínter anal externo.

1.4.10 En las paredes pélvicas

En la bifurcación de los nervios hipogástricos tenemos el espacio presacro (retro-rectal). La disección se lleva a cabo de forma descendente y más hacia los laterales. Debe mencionarse que más distalmente, los nervios pélvicos espláncnicos se unen al nervio hipogástrico y forman el plexo hipogástrico inferior. La disección prosigue por un plano avascular en el espacio presacro, una buena tracción/contracción del espécimen y una buena fuente de luz son siempre importantes para evitar sangrados imperceptibles y visualizar el borde del mesorecto.

1.4.11 Disección distal anterior

En el paciente varón, el peritoneo se escinde en la reflexión retrovesical. Entonces la movilización se continúa en el plano entre las vesículas seminales y, más distalmente, la fascia Denonvilliers y la próstata. En contraste con la disección rectal en la enfermedad benigna, la fascia Denonvilliers no debe dividirse.

En las mujeres la incisión transversal se realiza anterior a la reflexión rectovaginal. Por tanto, el plano entre el recto y la vagina se continúa hasta que anteriormente podamos sentir el pubis. En la práctica, esta parte de la disección es, a menudo, más difícil en la mujer que en el varón. El sangrado (especialmente del plexo venoso vaginal posterior) puede controlarse con el electro bisturí.

Incluso hoy en día, en ocasiones puede haber problemas para identificar la fascia de Denonvilliers. Recientemente, en un estudio histológico, Lindsey et al, comentaba que en los pacientes con cáncer rectal los cirujanos tienden más a la disección cercana a la pared del intestino obviando la fascia anterior Denonvilliers (en la pared posterior de la próstata) en un intento de minimizar una lesión en los plexos nerviosos [199].

1.4.12 Disección distal posterior

La disección rectal en la parte posterior comienza justo encima del promontorio. Dejando los nervios hipogástricos a un lado, se introduce en el espacio presacro. En el plano correcto esperamos un sangrado mínimo a nivel S3 o S4 donde vemos la fascia rectosacra de Waldeyer. La estructura varía desde una capa delgada hasta un ligamento engrosado. Es importante cortar esta estructura con mucho cuidado haciendo rotar las tijeras o el electro bisturí paralelamente al suelo pélvico. Si la disección descendente se va a llevar a cabo, el plexo venoso presacro debe respetarse para evitar una hemorragia de difícil control quirúrgico. Una vez que la fascia de Waldeyer se ha cortado, alcanzamos el extremo del coxis. En la actualidad un margen distal de 2 cm es aceptado pero la conificación del mesorecto debe evitarse.

1.4.13 Disección de cabo distal

Para la parte más distal del recto se prefiere llevar a cabo paso a paso una preparación circular. Al final del recto es fácil grapar el muñón con una grapadora de 30 mm ya que en este punto no hay presencia de mesorecto. Tenemos que tener en cuenta que el “plano sagrado” de la disección perimesorectal termina en el plano interesfinteriano.

1.4.14 Fisiología: factores de calidad de vida

Además de la correcta disección oncológica del cáncer rectal, el cirujano tiene la responsabilidad de ofrecer un buen resultado fisiológico. En la práctica, los factores de calidad de vida son los siguientes:

1.4.15 Preservación de continencia

El poder evitar un estoma permanente es a menudo considerado sinónimo de buen resultado, pero el éxito funcional tiene que ser considerado de manera independiente. Se han descrito alteraciones funcionales después de la resección anterior baja (RAB) como el aumento del peristaltismo, diarrea, incontinencia fecal e, incluso, el estreñimiento [200] [201]. La anastomosis coloanal o colorectal baja se ha asociado con resultados funcionales peores que los obtenidos en una resección anterior alta [202]. De modo que es importante evaluar la función del

esfínter para evitar la incontinencia fecal permanente, ya que una cirugía de preservación en un paciente con función del esfínter debilitada no tiene mucho sentido [203].

Por otro lado, debe quedar claro que en un paciente con una anastomosis muy baja, el riesgo de una complicación anastomótica es elevado. Para evitar problemas posquirúrgicos (e.g. evacuaciones frecuentes, urgencias, etc.) se ha propuesto, la creación de un reservorio coloanal [204].

1.4.16 Ritmo intestinal aceptable

Es bien conocido que la anastomosis directa, término terminal, por tanto, con pérdida de la función del reservorio puede conducir a evacuaciones frecuentes, especialmente en los dos primeros años hasta que la adaptación del "nuevo recto" haya tenido lugar. Por tanto, se ha venido proponiendo la construcción de un reservorio colónico, cuyo tamaño sea menor de (5-6 cm. de longitud) [205]. Las ventajas de los reservorios son la menor frecuencia de movilidad del intestino, disminución de las deposiciones y posiblemente un menor riesgo de fuga anastomótica.

No obstante, debido a la pelvis especialmente estrecha en pacientes varones desde el punto de vista anatómico, un reservorio de colon no es siempre posible. Estudios recientes han recomendado la coloplastia como si fuera posible en todos los casos, comparada a la bolsa-J del colon que puede ser construida en solo el 75 % de los casos [206]. Aún más, parece ser que, además de una mejor sensibilidad rectal, la coloplastia ofrece resultados funcionales similares a los de la bolsa-J [206]. Otra opción cada vez más difundida es la anastomosis latero-terminal, que remedia el efecto del reservorio.

1.4.17 Alteraciones urinarias y sexuales permanentes

Una buena técnica quirúrgica es necesaria para evitar daños a los nervios que pueden llevar a una disfunción sexual o a problemas de incontinencia urinaria. Las zonas críticas están en el margen pélvico, donde la disección se hace entre los nervios hipogástricos hasta el lateral y el mesorecto, mediante una disección descendente y bastante profunda en la pelvis. Al identificar la fascia Denonvilliers, el cirujano tiene que ser consciente de que, justo en el lateral de la fascia, cerca de la parte trasera de la próstata, el paquete de nervios responsable de la función sexual y la vejiga puede ser fácilmente dañada. En el carcinoma rectal, que se sitúa muy profundamente en la pared anterior, el daño a esta estructura nerviosa raras veces puede evitarse. El uso rutinario del estimulador nervioso Cavermap[®] como herramienta de guía ha sido recientemente propuesta [207].

La Linfadenectomía extendida, descrita por Koyama et al en 1984, nos lleva a una tasa de supervivencia más alta (18% general, 36 % en Dukes C), con el coste de disfunción urinaria en 39 vs. 9% e impotencia del 76 vs. 28% [208]. Por tanto, en la actualidad este procedimiento no suele emplearse.

1.4.18 Factor cirujano

Las experiencias acumuladas en los últimos años han modificado la táctica y las técnicas quirúrgicas en el tratamiento del cáncer de recto, existiendo una evidencia científica en la mejoría de los resultados en grupos especializados.

Las tasas de resección varían considerablemente de centro a centro; las tasas de recurrencia local oscilan entre 2.6 a 42% [186] [192] [209]. Las tasas de supervivencia también

sufren variaciones considerables de centro a centro y de cirujano a cirujano. El estadio de la enfermedad en series diferentes de pacientes puede también variar mucho y puede contar para algunas de las diferencias. Sin embargo, la mezcla de pacientes no contaría en las grandes diferencias percibidas entre algunas series.

1.4.19 Número de casos idóneos para la cirugía satisfactoria

Porter et al comparó los resultados de los cirujanos generales y los especializados en cirugía colorectal, así como cirujanos de alto y de bajo volumen, respecto a la resección abdominoperineal RAP y RAB [210]. El estudio revisó 683 resecciones llevadas a cabo por un total de 52 cirujanos en un periodo de 7 años. Los cirujanos con un volumen más bajo (menor de 3 casos al año) se encargaron del 47% de los casos mientras que los cirujanos de alto volumen (mayor o igual a 3 casos por año) se encargaron del resto de los casos. En el 34% un especialista colorectal se hizo cargo de los pacientes; el resto fue hecho por cirujanos generales. Con respecto a las operaciones realizadas, el % de RAPs en el caso de los especialistas fue de 28 y de 47 para los cirujanos generales; RAB fue puesta en práctica por los cirujanos colorectales en un 73% y en un 35% de los casos en los cirujanos generales. El análisis de los resultados a largo plazo sugiere que ambos, especialización y volumen de casos, tuvo un impacto en la recurrencia local y en las tasas de supervivencia. Las tasas de recurrencia local para cada grupo de cirujanos son las que siguen: cirujano colorectal de alto volumen, 10.4%; cirujano colorectal de bajo volumen, 21.1%; cirujano general de alto volumen, 27.8% y cirujano general de bajo volumen, 44.6%. Las tasas de supervivencia correspondientes son las que siguen; cirujano colorectal de alto volumen, 67.3%; cirujano colorectal de bajo volumen, 54.5%; cirujano general de alto volumen, 49% y cirujano general de bajo volumen, 39%.

Read et al, retrospectivamente comparó los resultados de los cirujanos colorectales y de los cirujanos generales que realizaron proctectomía en una muestra de 384 pacientes de cáncer rectal en la que todos se trataron con radioterapia neoadyuvante [211]. Los cirujanos colorectales se hicieron cargo del 65% de los casos, los generales de un 35%. La supervivencia libre de enfermedad fue del 77% para los especialistas y del 68% para los generales ($p < 0.05$). Las tasas de recurrencia local fueron del 7% para los cirujanos colorectales y del 16% para los generales ($p < 0.05$). La tasa de RAB fue también significativamente más alta en pacientes intervenidos por cirujanos colorectales (52 vs. 30%).

Mailing et al revisó los resultados de la resección de cáncer rectal en Suecia después de una serie de talleres de trabajo de cirugía EMT que tuvieron lugar en Estocolmo en 1990 impartidos por Bill Heald [191]. En un periodo de dos años (1995-1997), 652 pacientes de cáncer rectal fueron intervenidos. Los cirujanos de alto volumen (13 o más resecciones por año) se encargaron del 48% de los casos. Las tasas de recurrencia local fueron significativamente más bajas para los cirujanos de alto volumen (4%) que para el grupo de bajo volumen (10%, $p = 0.02$); la misma estadística se obtuvo en relación con las tasas de supervivencia (89 vs. 82%, $p = 0.007$).

1.4.20 Unidad especializada colorrectal

García-Granero et al examinó los resultados de 94 pacientes intervenidos por 14 cirujanos generales en un departamento de cirugía general universitario y los resultados de 108 pacientes intervenidos solo por 4 cirujanos una vez formados éstos en la unidad de cirugía colorectal [212]. La tasa operatoria de RAPs en la unidad de cuidados colorectales bajó significativamente. De la misma manera que la tasa de recurrencia pélvica fue del 11% para la unidad en comparación con el 25% de la unidad de cirugía general.

Smedh et al, en un estudio similar de los resultados de la resección rectal de una unidad especializada formada recientemente (144 pacientes) comparados con los resultados anteriores de un grupo mayor de cirujanos (133 pacientes) reportó resultados peri-operatorios [213]. En la unidad colorectal, la mortalidad posquirúrgica disminuyó del 8 al 1%, la tasa de complicación postoperatoria general cayó del 57 al 24%, la tasa de re-intervenciones descendió también del 11 al 4% ($p < 0.05$) y la duración de la estancia bajó de 13 a 9 días.

El cáncer de recto puede tratarse con intención curativa con cualquiera de las siguientes opciones quirúrgicas: resección local, resección anterior con sus distintas variantes y amputación abdominoperineal. Es fundamental una selección correcta en relación con la localización y extensión del tumor adaptándose al factor paciente.

Técnicas Específicas:

1.4.21 Resección local

La resección local transanal surge como una alternativa a los procedimientos radicales. Sin embargo, sólo aproximadamente el 5% de los tumores rectales son susceptibles de este tipo de tratamiento [214]. La exéresis local del tumor se fundamenta en el hecho de que los tumores rectales limitados a la mucosa y submucosa (pT1) presentan metástasis ganglionares simultáneas en un porcentaje bajo de casos (3-17%) [215] [216]. Mientras que, cuando afecta a la *muscularis propria* (pT2), la incidencia de afectación linfática neoplásica se eleva hasta el 12-38% [217, 218].

La resección local, según las evidencias científicas existentes, debe limitarse únicamente a aquellos tumores rectales que invaden la mucosa y submucosa (pT1), moderadamente o bien diferenciados y menores de 3 cm de diámetro [219]. Este tratamiento constituye una opción terapéutica controvertida por la dificultad de la estadificación preoperatoria, a pesar de la introducción de nuevos procedimientos diagnósticos de imagen como la ecografía endorrectal. El acceso transanal está limitado a tumores rectales situados por debajo de 8-10 cm del margen anal [220]. Hasta que los ensayos clínicos sobre la resección local con radioterapia para los tumores que invaden la *muscularis propria* (pT2) aporten nuevas evidencias, estos pacientes deben someterse a una cirugía más radical, a excepción de aquellos enfermos mayores o con enfermedades asociadas y riesgo quirúrgico elevado para el abordaje transabdominal, o bien tumores muy bajos cuya única alternativa sería la amputación abdominoperineal [221].

La exéresis transanal debe consistir en una biopsia-escisión completa e incluir toda la pared rectal y parte de la grasa perirectal con un margen de tejido sano por fuera de la tumoración de, al menos, 1 cm. El espécimen quirúrgico debe colocarse extendido y fijarse mediante agujas en un soporte rígido, para facilitar la revisión exhaustiva de todos los bordes por parte del patólogo [222]. Los criterios ideales para considerarla un tratamiento curativo son: que sea bien o moderadamente diferenciado, sin invasión venosa ni linfática, que no penetre la muscular y que los márgenes estén libres de infiltración. Esta técnica con abordaje endoscópico Operación Endoscópica Transanal (TEO) que va alcanzando relevancia tras los programas de cribaje.

La técnica de microcirugía endoscópica transanal (TEM) desarrollada por Buess et al, facilita la exéresis de tumores rectales situados a más de 8-10 cm del margen anal [223]. Esta técnica no debe suponer un cambio en los criterios de resección radical perfectamente establecidos para el cáncer rectal. A pesar de sus posibles ventajas, esta técnica no ha ganado gran popularidad debido a los pocos casos susceptibles de esta forma de tratamiento, el elevado coste del aparataje, así como la complejidad técnica de su aprendizaje. Para demostrar su

verdadero valor se deberían concentrar los casos en determinados centros a fin de obtener conclusiones con evidencia científica.

1.4.22 Resección anterior

Actualmente la proporción de resecciones anteriores debería ser superior al 60%, llegando hasta el 90% en los centros con especial dedicación a la cirugía colorrectal, es decir, menos de un 10% de amputaciones abdominoperineales [214] [165].

Según la evidencia científica actual, los objetivos del cirujano en el tratamiento del cáncer de recto han de centrarse en el logro de unos márgenes adecuados de resección: distal y circunferencial. En la práctica actual, el margen distal rectal ha perdido vigencia y se considera suficiente un margen de 2 cm, excepto en los tumores pobremente diferenciados [225].

Sin embargo, el margen distal del mesorrecto ha ganado un valor pronóstico evidente y exige la exéresis de al menos 5 cm distales al tumor, al demostrarse la existencia de nidos celulares tumorales en el mesorrecto hasta 2-3 cm por debajo del tumor [214] [226]. La auditoría de estos márgenes corresponde al patólogo (ver estadificación patológica apartado 4.1.3) aunque no siempre se correlacionan los datos referidos por el cirujano y el patólogo [227] [228] [229].

En los *tumores del tercio superior del recto*, situados entre 11 y 15 cm, si se acepta la necesidad de realizar una exéresis del mesorrecto de 5 cm distal al tumor, no es necesario llevar a cabo una exéresis total del mesorrecto [214]. Los resultados oncológicos son satisfactorios con este margen y además con una menor morbimortalidad [230]. Así, en los tumores de esta localización se deben efectuar resección anterior con exéresis subtotal del mesorrecto (ESTM) equivalente a las denominadas resecciones anteriores altas o bajas según el nivel de sección rectal. En estos casos, la movilización del ángulo esplénico suele ser necesaria para conseguir una anastomosis colorrectal sin tensión, excepto en los casos de colon redundante.

En los *tumores de los dos tercios inferiores del recto*, los criterios oncológicos anteriormente descritos obligan a realizar la exéresis total del mesorrecto (EMT), y originan la denominada resección anterior ultra-baja. Aspectos técnicos importantes ya comentados son la movilización completa del ángulo esplénico, la ligadura "alta" de la vena mesentérica inferior a la altura del cuerpo del páncreas y la preservación de los vasos marginales del colon para conseguir una anastomosis colorrectal sin ningún tipo de tensión y buena vascularización [225] [231]. La correcta escisión total del mesorrecto se consigue bajo visión directa de la pelvis, con valvas acopladas a luz fría, mediante el uso de la diatermia para disección cortante hemostática, en el plano adecuado y sin disección roma ni tracciones excesivas que puedan fragmentar el mesorrecto o, de forma más grave, el tumor, hecho que confiere a la intervención un carácter paliativo por el riesgo elevado de implantación de células neoplásicas [225].

Aunque no hay una clara evidencia, una vez decidido el nivel de sección rectal, suelen emplearse soluciones cito-líticas (povidona yodada, etanol al 40%) para el lavado del muñón rectal previo a la sección para evitar la implantación de células neoplásicas descamadas, [232] [214] [225]. La técnica del "doble grapado" es hoy día de elección para realizar de forma sencilla las anastomosis ultra-bajas y coloanales mecánicas. En éstas, el empleo del dispositivo de sutura mecánica lineal Contour® facilita la maniobra de exclusión y lavado de la ampolla rectal [233]. Ocasionalmente, en los tumores rectales muy bajos, a menos de 5 cm del margen anal, sin afectación del aparato esfintérico, tras la escisión total del mesorrecto hasta los músculos elevadores del ano, puede ser necesario para obtener un margen distal adecuado recurrir a la disección en el plano interesfintérico y practicar una anastomosis coloanal de Parks, realizada de

forma manual y a través del ano [234] [235] [225] [231]. Las secuelas funcionales de las anastomosis ultra-bajas y coloanales son sobre todo la urgencia y el aumento de la frecuencia defecatoria. Existe evidencia científica de que la asociación de un reservorio cólico disminuye estos trastornos y mejora la calidad de vida de estos pacientes [237] [238]. El tipo de reservorio cólico más utilizado es la "J" de colon, que no debe superar los 6-8 cm de longitud, para evitar la denominada defecación obstructiva [239]. Actualmente otros reservorios, como las coloplastias transversales preanastomóticas, o las anastomosis latero terminales se emplean con parecidos resultados [240].

También existe evidencia científica sobre la conveniencia de asociar una ileostomía de protección a la resección anterior ultra-baja y anastomosis coloanales con exéresis total del mesorrecto [214]. Los principales factores de riesgo de dehiscencia que adquieren significación estadística son el nivel de anastomosis menor de 6-7 cm del margen anal y la condición de sexo masculino [241] [242] [243]. Por otro lado, la experiencia acumulada con reservorios cólicos señala también la necesidad de asociar en estos casos la ileostomía derivativa [244]. La ileostomía "en asa" no evita la dehiscencia, pero sí sus consecuencias, como la peritonitis, el riesgo de muerte y de estoma permanente [245]. La tendencia actual es la realización de una ileostomía en vez de una colostomía transversa derecha derivativa. La razón principal es que así se evitan los problemas de necrosis cólica que surgirían si los vasos marginales fueran lesionados durante la intervención para restablecer el tránsito digestivo [225]. En la actualidad se han introducido las sondas de descompresión para intentar disminuir el número de ileostomías, sin embargo no existen estudios controlados que avalen esta práctica.

1.4.23 Resección abdominoperineal (RAP)

La RAP es una intervención en franca regresión. Así, tres cuartas partes de los pacientes con cáncer de recto inferior pueden someterse a una cirugía preservadora de esfínteres [246]. En los tumores del tercio inferior del recto, si la indicación es correcta, la resección anterior ofrece los mismos resultados oncológicos en cuanto a recidivas locales y metástasis a distancia que la RAP [247].

Esta operación debe limitarse a los tumores que infiltran el aparato esfintérico. La regla de los 2 cm como margen distal de seguridad ha sido reducida por Heald et al a 1 cm con una tasa actuarial de recidiva local del 4%, lo que explicaría el elevado índice de cirugía conservadora de esfínteres para los tumores del tercio inferior del recto [246]. Naturalmente, una excepción a esta regla son los escasos tumores indiferenciados, en los que la invasión intramural puede alcanzar hasta 5 cm. Otra indicación de la RAP es la existencia de una incontinencia fecal previa a la aparición de la sintomatología tumoral o pacientes muy ancianos o con enfermedades asociadas que supongan un alto riesgo de fracaso anastomótico o bien de incontinencia fecal grave.

Excepcionalmente, el paciente puede ser intervenido con la duda acerca de la resección con conservación esfintérica, la cual se resuelve tras la movilización rectal completa y la seguridad acerca del margen distal. En este sentido, la administración de quimiorradioterapia convencional de ciclo largo preoperatoria permite la infraestadificación de estos tumores, lo cual facilita la disección pélvica. Sin embargo, no debe modificar la indicación de la amputación si en el estudio preoperatorio mediante tacto rectal, estudio rectoscópico, ecográfico, o incluso a través de la resonancia nuclear magnética (RNM), existiera evidencia de afectación del aparato esfintérico, por el riesgo de dejar islotes neoplásicos residuales [247].

Técnicamente la RAP no difiere de los gestos quirúrgicos comentados anteriormente

para la resección anterior. No obstante, hay que destacar algunos aspectos importantes. En primer lugar, el paciente ha de colocarse en posición de Lloyd-Davies para el tiempo abdominal y es conveniente, para el tiempo perineal, la modificación a litotomía forzada con unas perneras adecuadas (posición de Berlín). Diferentes grupos prefieren realizar el tiempo perineal en posición de prono, debido a la excelente visión del campo quirúrgico. También es importante, al inicio de la intervención, lavar el recto con povidona yodada diluida y cerrar de forma hermética el canal anal con una sutura circular [248]. La disección pélvica y exéresis total del mesorrecto se realiza bajo visión directa por vía abdominal, hasta los músculos elevadores del ano, lo cual facilita y acorta en gran medida el tiempo perineal. Estos dos hechos son de gran importancia para evitar la siembra de células por filtración anal o fragmentación mesorrectal [246]. No es necesaria la movilización del ángulo esplénico siempre que la colostomía terminal llegue sin tensión a la piel.

Con referencia a los márgenes quirúrgicos el procedimiento estándar podría considerarse sub-óptimo, debido al efecto de cono durante la disección del mesorrecto en el plano de los elevadores. Se están ensayando nuevas técnicas Miles en prono. Este procedimiento sigue en debate.

1.4.24 Intervención de Hartmann

En la actualidad su indicación es excepcional. Sin embargo, constituye una opción adecuada en la cirugía curativa de cánceres del tercio medio e inferior en los que el factor paciente contraindique una anastomosis baja (p.ej: incontinencia fecal manifiesta previa a la cirugía, enfermedades asociadas graves, edad muy avanzada, entre otros) y sea posible oncológicamente, preservar el aparato esfinteriano tras obtener un margen distal correcto. Con esta técnica se disminuye el tiempo quirúrgico y se evita la morbilidad asociada a la herida perineal [225]. Asimismo, esta intervención está indicada en los casos de cáncer a menos de 10 cm del margen anal con enfermedad diseminada extensa, en los que, dado el mal pronóstico de la enfermedad, es recomendable disminuir al máximo la morbilidad asociada a una anastomosis colorrectal baja [248].

1.4.25 La vía laparoscópica

Esta nueva vía de abordaje para el cáncer de recto ha sido defendida por varios grupos en los últimos años, pero sus ventajas sobre la cirugía convencional aún no están claras [249]. El abordaje por vía laparoscópica no debe alterar los principios oncológicos del tratamiento del cáncer de recto establecidos por la cirugía convencional. En grupos con experiencia en cirugía colorrectal, la escisión total del mesorrecto por vía laparoscópica es factible en aproximadamente el 50% de los intentos y, cuando se consigue, no existen diferencias significativas en cuanto a la calidad anatomopatológica de las piezas de resección ni en los resultados oncológicos a corto plazo [250].

En la actualidad persiste la polémica acerca de las recidivas en las puertas de entrada y no se disponen de los resultados oncológicos a largo plazo, por lo que debe considerarse un método en fase de ensayo clínico y no de uso general para el tratamiento del cáncer de recto. Durante los años precedentes se han realizado estudios prospectivos y aleatorizados realizados por cirujanos con experiencia en cirugía laparoscópica y adecuadamente entrenados en cirugía colorrectal para evaluar la seguridad, eficacia y beneficios de esta técnica.

La revisión de ambos procedimientos abierta o cirugía laparoscópica se plasma en un meta análisis publicado en 2017 [223] que concluye que el riesgo de no alcanzar una escisión

completa en meso recto es significativamente mayor en pacientes con cirugía laparoscópica que con cirugía abierta, sin embargo habrá que esperar a los estudios en marcha para saber si estos hallazgos patológicos se plasman en la supervivencia o en el intervalo libre de enfermedad.

Diferentes estudios como el Clasicc, Color 2 y Corean, muestran la no inferioridad de la cirugía laparoscópica en términos de control local de enfermedad y supervivencia. Sin embargo el AlaCaRT y ACOSOG-Z6051, fallan en demostrar la no inferioridad de la cirugía laparoscópica. A reseñar que el factor cirujano y la centralización de servicios, como se ha explicado previamente, influyen o podrían influir en estos resultados [214] [251] [252].

1.4.26 Otras técnicas en perspectiva

El desarrollo tecnológico lleva a la formulación de nuevas técnicas quirúrgicas para el tratamiento del cáncer de recto. Tanto la cirugía robótica con escisión meso rectal completa como el abordaje transanal y escisión meso rectal, deben ser validadas en el medio plazo, tanto en su eficacia como en el impacto sobre los días de ingreso [469].

RESULTADOS DE LA ESCISIÓN TOTAL MESORRECTAL (EMT).

1.4.27 Reseña histórica. El concepto de HEALD

Dentro de las controversias del tratamiento del Ca. de recto, algunos grupos han dirigido su atención sobre una cirugía extensa, otros hacia escisiones locales solas o asociadas con tratamiento adyuvante y otros hacia una más precisa cirugía en forma de escisión mesorectal completa que podría obviar la necesidad de terapia adyuvante.

La técnica de la escisión mesorectal completa está basada en el hecho de que el mesorecto es a menudo el sitio de depósito de micrometástasis, enfermedad que puede quedar "in situ" después de la movilización ciega en la cirugía tradicional.

Esto se debe al efecto cono de progresivo estrechamiento de la pelvis distal en forma de cucurucho, que impide una visión correcta en la cirugía tradicional. Además el mesorecto está rodeado por una estructura o fascia propia y puede ser completamente resecada utilizando un plano anatómico que minimiza el daño a los nervios.

El principio para la cirugía radical del cáncer de recto es la extirpación del tumor primario, incluyendo la diseminación linfática y la prevención de los implantes secundarios. Incluso después de varias décadas de evaluación e investigación existe aún controversia respecto a, la extensión de la Linfadenéctomia, la importancia del principio de "non touch", el margen libre distal óptimo y el lavado del muñón rectal.

A pesar de que muchos cirujanos aplican hoy la técnica "non touch" de Turnbull se pone en duda que tenga algún beneficio fundamental [253] [254]. Aún más, mientras que para algunos cirujanos la linfadenéctomia amplia "implica una ligadura alta de la arteria mesentérica inferior con inclusión de linfadenéctomia mesentérica, para otros cirujanos significa la Linfadenéctomia retroperitoneal, preaórtica, precava. Tal procedimiento permite la extirpación del tejido linfático adicional pero no está comprobado que esto aporte ventajas a la supervivencia. La linfadenéctomia extendida de la íliaca lateral interna ha sido empleada en muchas series pero no ha habido ensayos clínicos aleatorios que apoyen su valor. La afectación ganglionar proximal al nivel de la arteria mesentérica inferior, puede indicar una alta probabilidad de diseminación sistémica y, por tanto, una baja posibilidad de cura, independientemente de la extensión de la cirugía. La cirugía extendida tiene una alta incidencia de complicaciones sexuales y urinarias

conduciendo a daños en el nervio autonómico.

El dejar un margen libre distal generoso debajo del tumor ha sido un elemento importante. La bien conocida "regla de los 5 cm" se basó en cuidadosas investigaciones patológicas de la diseminación del tumor intramural [255]. La medida fue puesta en práctica durante los años 60 y fue aplicada durante mucho tiempo por la mayoría de los cirujanos. No obstante, estudios posteriores han mostrado evidencia de que la diseminación intramural solo ocasionalmente excede a 1-2 cm y que el mayor incremento del margen distal a más de 2 cm no mejora la recurrencia locorregional o la supervivencia [256]. Ha habido un principio establecido de que el mesorecto y la pared del recto deben ser transfectadas al mismo nivel.

En contraste, la introducción de "la nueva técnica quirúrgica"- escisión mesorectal total (EMT) presentada por Heald et al ha probado ser extremadamente efectiva, particularmente al disminuir las recurrencias intrapélvicas [257]. La técnica ha tenido un considerable impacto en el tratamiento del cáncer rectal en todo el mundo. El concepto de Heald se basaba en la evidencia de la existencia de metástasis aisladas dentro del mesorecto y distantes del tumor primario [258] [259]. La eliminación de la "lengüeta" mesorectal distal fue considerada el secreto fundamental del éxito. Sin embargo, la incidencia y localización de la extensión retrógrada del tumor dentro del mesorecto fue seriamente cuestionada. La EMT rápidamente se convirtió en "el estándar de oro" en todo el mundo para la resección anterior del recto y marcó una reducción en las tasas de recurrencia local [260] [261] [270].

El procedimiento EMT de Heald implicaba una disección meticulosa de todo el mesorecto con el objetivo de extirpar el tumor que se ha diseminado localmente incluso vía otros ganglios linfáticos mesorectales. El plano de disección se extiende a lo largo del plano circular avascular fuera de la fascia perirectal "the holy plain". Como la disección fina en dirección descendente, alcanza el anillo ano rectal, eventualmente, en este punto la parte más baja del mesorecto se diseccionaba con la extirpación de la "lengüeta mesorectal" distal.

El uso de la disección meticulosa siguiendo el "the holy plain" fue enfatizada por Heald como una medida particularmente importante pensada para reducir el riesgo de ruptura o desgarramiento de la fascia mesorectal, diseminando por tanto las células del tumor. Además de la escisión total del mesorecto, el procedimiento incluye una escisión linfática proximal radical llevada a cabo mediante la ligadura de la arteria mesentérica inferior 1 cm fuera de la aorta y la ligadura de la vena mesentérica inferior 1 cm de la vena esplénica pero sin añadir "linfadenectomía" mesentérica extra.

La literatura de Heald relacionada con la técnica ha sido criticada y sus resultados favorables cuestionados. La introducción del principio EMT abrió un intenso debate con el resurgimiento del interés en los detalles de la anatomía pélvica y su valor curativo así como en las indicaciones para su uso [261] [262] [263].

En el documento original, Heald afirmaba que el principal problema que conduce a las altas tasas de recurrencia local era la metástasis aislada dentro del mesorecto distal al tumor primario donde se dejaban restos.

El artículo fue interpretado en términos de una recomendación para eliminar todo el mesorecto en todos los casos de cáncer rectal a pesar de su nivel. Este criterio ha sido, sin embargo, seriamente cuestionado. La eliminación de la lengüeta mesorectal distal no podría probablemente ser la única explicación para la mejoría de los resultados, porque las recurrencias se desarrollan frecuentemente incluso después de la escisión rectal total abdominoperineal en

la cual todo el mesorrecto es eliminado y los resultados en muchos otros estudios sobre escisión rectal del cáncer han demostrado tasas de recurrencia local pélvica comparables sin extirpar todo el mesorrecto. A pesar de que los depósitos en el mesorrecto pueden ocurrir bien distantes al tumor, la prevalencia es considerada muy baja para practicar la escisión de todo el mesorrecto hasta el nivel del elevador del ano. Las consecuencias serían un elevado número de resecciones anteriores ultra bajas hechas innecesariamente en tumores incluso en el tercio superior del recto, colocando al paciente en un mayor riesgo de fuga anastomótica y pobre función intestinal [264]. Consecuentemente la eliminación de la lengüeta mesentérica distal ha sido considerada excesiva como procedimiento estándar siendo indicada preferentemente en tumores bajos. Por tanto en su forma actual correctamente definida-la EMT se recomienda para cáncer rectal distal bajo y medio, con escisión completa del tejido mesorectal visceral bajando hasta el nivel de los elevadores, en tanto que para el cáncer del tercio superior o rectosigmoide, una escisión mesorectal subtotal (EMST) que sobrepase en 5 cms el tumor es la técnica más apropiada.

La base anatómica para el principio EMT no es particularmente nueva. Fue cuidadosamente definida por Jonesco y Bissett et al haciendo énfasis en el hecho de que el mesorrecto está envuelto en una fascia fina, y cuya violación puede comprometer radicalmente el resultado, aumentando la tasa de recurrencia total [265] [266] [267] [268]. La descripción del plano de la fascia propia destaca además, la importancia de establecer un margen circunferencial adecuado y puede muy bien ser el principal valor del procedimiento EMT, atribuyéndose la capacidad de mantener el margen libre. La recurrencia local puede ser el resultado de una resección radial incompleta, sin embargo, el cirujano no siempre puede ser capaz de saber cuándo este margen está libre. Se ha demostrado, como se comentó previamente, que aproximadamente el 25% de los casos pueden tener afectación no sospechada del margen radial después de la escisión rectal. Y la enfermedad residual que queda en el margen radial podría significar que la recurrencia es inevitable. El procedimiento EMT ha demostrado disminuir la tasa de márgenes radiales positivos y este puede ser uno de sus principales impactos en la prevención de la recurrencia local.

La recurrencia local puede deberse a una resección radial incompleta más que a una escisión mesorectal distal incompleta. Heald cambió el énfasis consecuentemente de la extensión de la disección distal o la disección radial a minimizar la transección de los ganglios linfáticos perirectales manteniendo el envoltorio de la fascia intacto.

La literatura reciente ha sido en muchos aspectos confusa y desafortunada en este tema. Heald puede no haber descubierto una técnica superior no reconocida y sus resultados pueden cuestionarse, pero más allá de toda disputa está su contribución que ha sido extremadamente importante. Él definió, con mayor claridad que otros muchos, lo que se debe hacer y de qué manera, simplificando la reproducción de la técnica. Es razonable asumir, que la reducción dramática de la recurrencia local puede sencillamente reflejar la pobre efectividad de la técnica quirúrgica empleada con anterioridad a la introducción y formación en la técnica EMT. A pesar de no estar científicamente probada, existe una fuerte evidencia que muestra que la disección meticulosa bajo visualización completa – de preferencia ayudada por lámpara de luz fría – es superior a la técnica de disección parcialmente a ciegas, y debe ser muy importante para evitar interferencias dentro de un plano de disección erróneo. La técnica EMT debería ser contrastada en un ensayo aleatorio prospectivo.

En 1982 HEALD publica 113 pacientes consecutivos con EMT, asociado a resección anterior para tumores por debajo de los 4 cm de margen anal [269]. Los resultados de mortalidad por causa específica en 50 pacientes de este subgrupo con una mezcla de estadios, fue sólo de un 6% en los primeros 2 años. No se efectuó tratamiento adyuvante, ni con Quimioterapia, ni

con Radioterapia y no existió recidiva local dentro de la pelvis. Los autores sugieren que la diseminación intramural es mucho más probable que la diseminación distal linfática, dentro del mesorecto. Además, encontraron que 2 cm de margen distal fue suficiente margen, si el mesorecto entero era resecado. Debido a la cirugía más extensa la dehiscencia de sutura anastomótica fue un 13% en las suturas dentro de 6 cm próximos al margen anal. Este hecho llevó a la política de realizar estomas temporales en las anastomosis distales. Evolutivamente la serie a 5 años con 115 pacientes registraba un 3,7% de recidiva local y la supervivencia general y la supervivencia libre de enfermedad fue de un 87,5% y 81,7%. Además la técnica lleva consigo una disminución del 11% en las resecciones abdomino-perineales.

1.4.28 La Difusión Internacional de la Técnica

En 1993 MAC FARLANE compara la experiencia de Heald, en un grupo de riesgo de 135 pacientes, estadios Dukes B2 y C tratados con EMT solo, dentro del NSABP R-01 y los que correspondieran a los pacientes con peor pronóstico dentro del grupo de tratamiento norte centro que, además usaba terapia adyuvante con Quimioterapia-Radioterapia [271]. La recidiva local se situaba a los 5 años en 5 y 22% respectivamente. En el estudio NSABP la recurrencia global a 5 años se situaba en un 70% para la cirugía sola en un grupo similar de pacientes del grupo de tratamiento de cáncer Centro Norte: A los 5 años la recidiva local y la recidiva general se situaba entre el 25 y 62% y el 13,5 y 42% cuando se administraba Quimioterapia-Radioterapia (QT-RT) [272] [273].

Los datos de HEALD cuestionaban si podría obtenerse un beneficio adicional con tratamiento adyuvante con QT-RT una vez realizado el EMT.

En 1996 ARBMAN, compara 121 casos con cirugía tradicional realizados entre el 84 y el 86 con 120 con EMT realizados entre 90 y el 92. No hubo diferencias significativas en términos de estadio, complicaciones o mortalidad operatoria. Con una media de seguimiento de 2,5 años, la recidiva local después de EMT se situaba en el 4% Versus 12% en el grupo de cirugía tradicional (P= 0.03) [274].

BOKEY examina 596 cánceres rectales intervenidos entre el 71 y el 91 Dukes A):22,3%, B):37,8% y C):39,9% con cirugía estándar adoptada en 1979, mientras que la EMT se hacía desde el 84. La recidiva local decreció significativamente de un 13% entre 1971 y 1985 a un 7% entre el período comprendido de 1985 a 1991. En un análisis multivariado la cirugía no EMT, fue asociada con un riesgo relativo doble con respecto a la recidiva local. En el estadio C de Dukes el margen distal menor de 1 cm y la invasión venosa se asociaban con un aumento de riesgo local [275].

BONADEO, revisa 417 pacientes tratados con EMT sin irradiación de los que 133 presentaban estadio III y reciben Quimioterapia adyuvante basada en 5FU. La recidiva local a 5 años fue del 9,7%, llamando la atención que en el tercio distal esta cifra subía hasta el 26,2% cuando se comparaba con los tercios proximal o medio, cifra de 6,7%, P=0.02. El análisis multivariado muestra que la existencia de metástasis ganglionares y la localización de la tumoración se asociaban con alto riesgo de recidiva local. Llama la atención que 12 casos en los que hubo perforación accidental de recto durante la intervención, generalmente asociada a cirugía abdominoperineal producía un 50% de recidiva local [276].

En el MSKCC, realizaron 93 intervenciones en pacientes con T3 N0 M0, tratados con EMT sin adyuvancia con una media de seguimiento de 53,3 meses. La recidiva local, la supervivencia sin enfermedad específica y la supervivencia global fueron de 12, 86.6 y 75%

respectivamente[277].

Antes de realizarse los primeros estudios aleatorizados se intentó sumar casos para definir una correcta estadística. HAVENGA, basándose en publicaciones internacionales, compara cirugía estandarizada EMT, 245 pacientes EMT del Memorial Sloan Kettering (MSKCC) más 204p. de EMT de BASINGSTOKE con 203 pacientes con linfadenectomía D3 del Centro Nacional de Tokio con 366 pacientes de Noruega (NCCCW) más otros 354 del grupo de Holanda todo dentro de cirugía convencional potencial curativa y en estadios II-III de Ca de recto. Las cifras variaron en cuanto a la recidiva local entre el 4% y 9%, versus el 32% y 35%. La supervivencia cáncer específica a los 5 años era del 75-80% en la rama EMT versus 52%. Para la supervivencia global 62-75%, versus 42-44% respectivamente [278].

Dado que se trataba de una técnica compleja en la que puede influir la habilidad del cirujano con técnica de difícil extrapolación se ponía en duda su amplia aceptación y práctica [269] [271] [273] [277] [279].

Dos grandes estudios Europeos multicéntricos, tratan de evaluar la EMT. En 1993, el proyecto de cáncer rectal noruego había registrado una tasa de recidiva local del 25%. Con esas bases inició un programa de práctica y entrenamiento quirúrgico, en la técnica del EMT.

En el año 2002 WIBE, presenta los resultados de un estudio prospectivo sobre 1794 pacientes operados con resección curativa entre los años 79 y 93. La cirugía se realizó en 55 hospitales diferentes y el uso del EMT se incrementó del 78 al 92% a lo largo del estudio. Al final 1395 pacientes se operaron con técnica EMT y 222p. con técnica estándar. La Radioterapia adyuvante fue empleada solo en el 5% de los pacientes y Quimioterapia en un 3%. Con una media de seguimiento de 30 meses la recidiva local fue del 6%, en el EMT, versus el 12% en el no EMT. Los factores pronósticos asociados a la recidiva local fueron: el aumento de estadio, la distancia al margen anal y la no realización de EMT. La supervivencia global fue un 73% para el EMT, versus un 60% para el no EMT. La recidiva local fue asociada con un aumento de la mortalidad a los 5 años comparado con la no existencia de recidiva. La mortalidad operatoria se situó en 3% y la dehiscencia de la anastomosis en un 10%. No hubo diferencia en estos datos entre EMT y la no EMT. Este estudio muestra que EMT puede realizarse por numerosos cirujanos con mínimas complicaciones y con buenos resultados en términos de control local y supervivencia [280].

En resumen, el progreso actual de la cirugía del cáncer de recto viene condicionado por la adopción y la correcta realización de la EMT. Los resultados publicados por Heald et al, con recidivas locales menores del 5% en resecciones "curativas", en una experiencia acumulada desde 1978 a 1997, convierten a esta técnica en el paradigma de lo que podríamos considerar la cirugía ideal del cáncer de recto con preservación esfintérica para casi el 90% de los pacientes [60]. La adopción de la técnica por diversos grupos de trabajo ha llevado a una reducción media de las recidivas locales del 19% al 6% a expensas de la concentración de pacientes, la especialización y la creación de unidades de cirugía colorrectal [221] [281]. Finalmente, la eficacia de la EMT ha sido refrendada a escala nacional en países como Suecia, Noruega u Holanda a través de estudios prospectivos y multicéntricos con requisitos previos de inclusión sobre estandarización de la técnica y el examen adecuado de las piezas de resección en cuanto a auditar la calidad de la cirugía. Estos estudios obtienen una tasa de recidivas local inferior al 6% y de supervivencia del 73% [280] [282]. El impacto sanitario de estos estudios es muy importante y marca el camino a seguir.

1.4.29 Disección lateral pélvica

El Carcinoma del recto crece relativamente lento y se comporta más favorablemente que otras neoplasias gastrointestinales [290]. Estas características biológicas se observan a menudo en los ganglios linfáticos y las metástasis hepáticas [291]. Entre las formas de diseminación, la hematógena es la más tardía, mientras que la linfática es la más precoz [292]. La mayoría de los pacientes (65-80%) han mostrado que su enfermedad se ha extendido primariamente alrededor de la pared del recto (T3 N0M0) y o implicando los ganglios linfáticos mesorectales (N1-2 M0), lo cual es una manifestación que representa un estadio de la enfermedad localizada en un área [293]. Por tanto, en la mayoría de los casos de su historia natural, la terapia quirúrgica juega un importante papel en el tratamiento del cáncer de recto [290] [294].

Las premisas oncológicas de la cirugía de recto se conocen desde hace casi un siglo, desde que Miles y Moynihan reconocieron la importancia de la anatomía del sistema de drenaje linfático como guía a la ampliación de una exéresis correcta del cáncer [295] [296].

Sin embargo, la aplicación de estos principios en la práctica clínica ha cambiado considerablemente. El tratamiento "óptimo" para el cáncer de recto está aún por estudiarse en su totalidad, y no existe un acuerdo unánime en cuanto a la extensión que debe darse a la linfadenectomía [297] [298]. Mientras para algunos cirujanos una exéresis linfática ampliada significaría la realización de una ligadura alta de la arteria mesentérica inferior asociándose con la linfadenectomía mesentérica, para otros estaría configurada como la extirpación completa del tejido linfático retroperitoneal [294].

Los cirujanos occidentales consideran que el mesorecto es el principal camino a través del cual se dispersa el carcinoma del recto, sería suficiente por tanto, su completa extirpación (EMT) para el tratamiento quirúrgico del cáncer de recto [299] [300] [301] [290] [293] [302].

Los cirujanos japoneses son muy cuidadosos en el tratamiento de la diseminación extramesorrectal hacia los ganglios linfáticos de la pared lateral pélvica, la cual pueden encontrarse en un 10-25% en la neoplasia rectal localizada debajo de la reflexión peritoneal [301] [303] [291] [292]. Debido a que tal diseminación lateral ampliaría los límites identificados por Quirke dentro del margen de la resección circunferencial, sería necesario, según el criterio de los cirujanos japoneses, ampliar la linfadenectomía a los grupos de los ganglios pélvicos ilíacos y obturadores (DLP) [291] [292] [303].

Esta cirugía "ultraradical" aún positiva en términos de recaídas locales y supervivencia a largo plazo comparado con Linfadenectomía más limitadas, tiene un alto porcentaje de alteraciones genitourinarias [292] [303] [304]. Estas consecuencias funcionales junto a la evidencia de que el control local en la práctica de EMT sin uso de LPE, son tan favorables como las obtenidas con LPE, no favorecieron la aceptación de LPE en Europa y los Estados Unidos considerando además que el punto de vista "occidental" se interpreta la metastatización de los ganglios linfáticos de la pared lateral pélvica como una enfermedad no regional sino sistémica, la cual debe por tanto tratarse con las estrategias de radioquimioterapia (neo) adyuvante [293] [300].

1.4.30 Vías de drenaje linfático

El sistema de drenaje linfático del recto es complejo y se realiza en tres direcciones:

- Ascendente hacia la arteria hemorroidal superior hasta los ganglios linfáticos paraórticos.

- Lateral hacia la arteria hemorroidal media y hasta los ganglios linfáticos del obturador y la íliaca
- Descendente hacia abajo en la arteria hemorroidal inferior y hasta los ganglios linfáticos inguinales

La dirección del flujo linfático depende de la localización rectal. La vía ascendente representa el drenaje común a todo el recto, y la lateral se constituye más exclusiva del drenaje del recto bajo y del canal anal por encima desde la línea pectínea [291] [305]. Según Heald, Moran y Stelzner, la principal forma de dispersión metastásica se origina en el mesorecto con una polaridad ascendente, mientras que una diseminación lateral y caudal representaría un caso raro (1-2%), siempre secundario a la diseminación linfática retrógrada en el caso de neoplasias muy avanzadas [306] [299] [297]. Algunos estudios de linfografía subrayan que el flujo linfático es casi exclusivamente por debajo de los linfáticos de la hemorroidal superior y mesentérica inferior y no muestra conexión entre los ganglios de la iliaca interna y de la mesentérica inferior [307] [308].

Arnaud et al destaca, sin embargo, un patrón de drenaje lateral linfático hacia los ganglios de la íliaca interna en el 50% de los casos usando el mismo método [309].

En la década de los años 20, Villemin et al y Senba, en estudios de anatomía postmortem muestran la existencia de linfáticos laterales originándose desde el recto bajo (debajo de la válvula de Houston), que se expanden alrededor de las arterias iliacas y dentro de la región del obturador [310] [311].

En 1951, Sauer y Bacon, mientras llevaban a cabo una inyección preoperatoria de una sustancia colorante en la mucosa del recto bajo, confirmaron la presencia del flujo linfático hacia los vasos rectales medios, dentro de los ligamentos laterales, enfatizando la oportunidad de desarrollar una linfadenectomía extendida a los ligamentos laterales y a los vasos ilíacos para controlar la diseminación linfática del cáncer del recto bajo [298] [312].

Si las evaluaciones históricas apuntaban hacia una dispersión lateral neoplásica en el rango 0-9% estudios patológicos detallados y algunos más recientes muestran que este hecho ocurre en 23-41,8% de los pacientes con cáncer rectal por debajo de la reflexión peritoneal [297] [292] [305] [313].

La metástasis lateral se asocia con la presencia de ganglios linfáticos pararectales positivos, y representa un hecho aislado en casi el 5% de los casos. Los ganglios pélvicos que se afectan con más frecuencia son los de la arteria rectal media (11%), los del obturador (8.9%) y los de la íliaca interna (6.4%) [313].

La observación de que el cáncer rectal tiene una progresión locoregional relativamente lenta, y con una predecible diseminación anatómica, al menos en el recto bajo, aporta una base teórica para la realización de las linfadenectomía ampliadas [291] [303] [305] [312].

1.4.31 Disección de la pared lateral pélvica (DLP)

Notas técnicas, indicaciones, resultados y complicaciones.

La DLP consiste en una disección completa de la fascia endopélvica junto con el recto y el mesorecto; la primera fase está representada por la extirpación completa del tejido paraórtico y para cava, desde la vena renal izquierda hasta la bifurcación aorto-cava. Comenzando desde la bifurcación aorto-cava y usando los uréteres como límites de disección lateral, todos los ganglios

linfáticos así como el tejido celular de soporte son extirpados medialmente hasta los vasos ilíacos comunes internos. Se puede añadir que la disección de la región del obturador se lleva a cabo preservando el nervio. En caso de metástasis o sospecha de afectación en ganglios linfáticos localizados debajo de los ilíacos y en el foramen del obturador, algunos cirujanos extirpan los vasos hipogástricos completamente, preservando la arteria vesical superior y el nervio obturador [294] [298] [291].

La probabilidad de que el cáncer rectal afecte el sistema linfático depende de su estadio y puede alcanzar el 70% en caso de penetración parietal completa o infiltración de los órganos adyacentes. Son estos pacientes con extensión parietal (u) T3 y (u) T4, y estadio III TNM quienes tienen más probabilidad de someterse a una Linfadenectomía Pélvica Extendida LPE [291, 298].

La selección preoperatoria se basa en la información combinada del TAC pélvico, la RMN y por la ecografía endorrectal. En una evaluación prospectiva de la linfadenectomía pélvica lateral hay un límite crítico para el diagnóstico en los ganglios linfáticos menores de <5 mm, y aún más, tiene que tenerse en cuenta que el diagnóstico intraoperatorio de los ganglios linfáticos realizado por el cirujano no es muy exacto [291] [313].

Sauer y Bacon, Sterans y Deddish y los cirujanos del hospital St. Mark fueron los primeros en aplicar la LPE pero sin resultados destacados en términos de recaída local y supervivencia. Enker et al recuperó el interés en la LPE consiguiendo mejorar la supervivencia de los pacientes con estadio Dukes C en comparación con aquellos sometidos a una cirugía ordinaria [312] [314] [315] [316].

Una de las mejores experiencias documentadas fue probada en el National Cancer Center Hospital in Tokio, donde los resultados LPE fueron considerablemente mejores que los resultados obtenidos con la cirugía estándar respecto a la supervivencia a 5 años Dukes B 88% y 61% Dukes C. vs 74% y 43% y respecto al control de la recurrencia local para Dukes B y C 6.3% y 23.6% en LPE vs 21.8% y 32.9% para la estándar respectivamente [292] [304].

Moriya et al considera que la LPE es particularmente efectiva en el tratamiento del estadio Dukes C (55% de supervivencia libre de la enfermedad, 16% de recaídas pélvicas, a 5-años) con una supervivencia a 5 años de 43% en pacientes que presentaban metástasis en ganglios linfáticos laterales, especialmente si se compara con un % de curación inferior al 10% en experiencias anteriores [291] [292].

Suzuki et al enfatiza que la extensión de la linfadenectomía es un factor decisivo en la prevención de las recaídas locales [302]. La mortalidad quirúrgica en la LPE es baja, oscilando entre 0.7 y 2.1% pero existe un aumento de la pérdida sanguínea intraoperatoria, de complicaciones, y un serio problema con la funcionalidad genitourinaria [291] [304] [316] [313]. El 80% de los pacientes se quejaron de alteraciones posquirúrgicas en vejiga, el 40% se quejó de disminución de reflejo vesical y el 77% de impotencia, estos porcentajes son dos veces mayores que aquellos en pacientes sometidos a cirugía estándar [304]. Esta es la consecuencia sacrificar las estructuras del nervio autónomo pélvico [317].

Con el objetivo de reconciliar la radicalidad con un estilo de vida adecuado, los cirujanos japoneses desarrollaron linfadenectomía ampliadas preservando las estructuras nerviosas pélvicas. La preservación puede ser total o parcial (conservando los nervios contralaterales), realizado en una cara o en ambas), dependiendo dónde se localice el tumor, de su grado y estadio [317] [318] [319]. No obstante alguno de los informes histopatológicos debaten la oportunidad de desarrollar cirugía de preservación nerviosa debido a la posibilidad de una invasión perineural de los plexos pélvicos [320] [321]. Las experiencias clínicas son más bien favorables. La

supervivencia de 5 años es del 74 - 91.71% en pacientes Dukes B y 56.7 - 67.3% en pacientes Dukes C, las recaídas locales son casi del 4.8%-7.9%.

Los resultados funcionales, después de una LPE con preservación nerviosa (total o parcial) arrojan unas cifras de función urinaria adecuada en el 78.6-93.2% de los pacientes, erección efectiva en el 31.2-71.3% de los pacientes y la capacidad de eyaculación en el 6.5-53% de los casos [318] [322] [317].

1.4.32 Comparación entre EMT y LPE (Linfadenéctomía pélvica extendida)

A pesar de que algunos estudios con LPE muestran una tendencia a mejorar los resultados oncológicos, la técnica no produjo un amplio consenso debido a la ausencia de información irrefutable sobre su efectividad [291] [304] [318] [290] [293] [294] [298] [301].

Para, Moreira et al, comparando pacientes que fueron intervenidos con o sin LPE, observó que las recaídas, metástasis y supervivencias están relacionadas con factores patológicos adversos (como la invasión perineural y venosa) y no con la ampliación de la linfadenéctomía [323].

Entre los diferentes argumentos en contra del uso rutinario de LPE están el relativamente bajo número de casos que presentan afectación de los ganglios linfáticos laterales (6-15% del número total de pacientes que padecen cáncer de recto), el consiguiente aumento del tiempo quirúrgico, y de las complicaciones, los daños severos a la función genitourinaria y el mal pronóstico negativo de la metástasis lateral linfática (5-años de supervivencia, 7.1-26%) [292] [301] [317] [293] [297].

La crítica más exacerbada a los resultados japoneses es la ausencia de una perspectiva clínica y una evaluación aleatoria que pueda definitivamente esclarecer las incógnitas que han surgido [293] [294] [298] [313] [324].

Desde un punto de vista práctico, la adopción de EMT en algunos centros europeos y de los EEUU contribuyó a disminuir las recaídas locales por debajo del 10% [293] [324] [325]. Ambos, McFarlane y Enker, publican recaídas locales de 5-8 % y de supervivencia libre de enfermedad a 5 años en 74-78%, en pacientes “de alto riesgo” (T3 N0M0, T3N1-2M0), cifras que igualan a aquellos resultados obtenidos con LPE; sin embargo, debe destacarse que la experiencia en occidente de series de tumores por encima de la reflexión peritoneal en donde hubiera metástasis de ganglios linfáticos laterales son muy raras [300] [293] [298] [305] [322] [290] [326] [327].

Otros beneficios de EMT son una considerable disminución de las amputaciones abdominoperineales, preservación de la función de la vejiga en casi todos los pacientes así como de la función sexual en más del 80% de los casos (nervio autonómico preservado con EMT) [290] [325] [326]. En opinión de Heald y Enker, EMT y LPE, a pesar de ser diferentes generan resultados similares ya que se basan en una disección descendente con planos embriológico-anatómicos bien definidos, y ambos aseguran márgenes de resección circunferencial no dañados en más del 90% de los casos, lo cual es una premisa para el control local del cáncer de recto [324] [328].

No debemos pasar por alto los recientes ensayos japoneses que muestran tasas de supervivencia mayores del 50% a 5 años después de LPE en pacientes con metástasis en ganglios linfáticos laterales [305] [329] [330].

Las observaciones de Takahashi en relación a los malos resultados dados a conocer por Heald y Enker (en pacientes sometidos a amputaciones abdominoperineales) con cáncer dentro

de un límite de 5 cm desde el margen anal (33% de recaída local y 42% de supervivencia a largo plazo) y la información del ensayo holandés en CKVO 95-04 de un 20% de recaída local después de EMT en pacientes en estadio III [43], podría parecer una prueba indirecta de que un número considerable de neoplasias en el recto inferior se dispersan más allá del alcance de la EMT por sí sola [305] [331].

Cuando la afectación neoplásica es menor de 4 ganglios linfáticos o si es exclusiva de los linfáticos laterales, la supervivencia a 5 años es del 75% comparada con el 65% de casos con metástasis en los ganglios linfáticos mesorectales (17%) es posible que algún subgrupo de pacientes se pueda beneficiar de LPE. El problema, aún no aclarado, es como seleccionar los pacientes de forma preoperatoria [330] [305] [293] [329].

Ha sido ampliamente confirmado, en occidente, que la radioterapia preoperatoria reduce considerablemente las recaídas locales tanto con la cirugía estándar y como EMT (especialmente en pacientes N +) [331] [332].

La efectividad de la RT preoperatoria asociada con la cirugía de preservación nerviosa (PN), en el caso del cáncer rectal avanzado en términos de control local y preservación de la función urinaria, fue recientemente confirmada por cirujanos japoneses Watanabe et al comparó pacientes sometidos a LPE o linfadenectomía estándar precedida de RT (50Gy), sin encontrar ninguna diferencia en términos de supervivencia global, libre de la enfermedad y recaídas locales, sugiriendo que la RT preoperatoria puede ser una buena alternativa a la LPE [333] [337].

1.4.33 Conclusiones sobre la Linfadenectomía extendida

Recientes investigaciones anatomopatológicas junto a la experiencia clínica han reafirmado la importancia de la invasión linfática lateral en casos de neoplasia del recto inferior (dentro de los 5 cm de la línea pectínea) lo cual puede ser considerado en algunos casos como una enfermedad quirúrgicamente curable [305] [334] [329] [330].

Aún no se ha definido claramente si la implicación de los ganglios linfáticos laterales es un indicador de mal pronóstico o de la oportunidad de desarrollar una LPE, ni se ha definido aún la estrategia terapéutica más conveniente [335] [319] [329] [330].

Los subgrupos de pacientes seleccionados [exclusivamente aquellos con metástasis de los ganglios linfáticos laterales, e implicación de solo grupo del compartimiento lateral (menor de 4 ganglios)] pueden sacar provecho de una LPE considerando que además la EMT no ofrece resultados precisamente óptimos en muchas localizaciones bajas y avanzadas del recto [329] [330] [305] [331].

La dificultad que aún no ha sido superada es la selección preoperatoria de estos pacientes, representando el 6-15% de todos los casos de cáncer del recto inferior [293, 330].

Otros trabajos sugieren revalorar el papel de la linfadenectomía ampliada pero selectiva empleando la técnica de mapeo linfático intraoperatorio con ganglio centinela [335] [313] [334].

La radioterapia preoperatoria, en conjuntamente con una exéresis siguiendo los principios de EMT, mostró ser tan efectiva como LPE [337].

En 2001 en Japón se realizó un ensayo clínico aleatorio “EMT vs. LPE- PN” de cáncer del recto bajo en estadio II o III, para esclarecer cómo tratar las metástasis de los ganglios linfáticos

laterales y qué pacientes tratar con LPE [319].

Moriya destaca la idea de que hasta ahora en Japón los tratamientos adyuvantes han sido utilizados con menos frecuencia, y que existe una necesidad de estudios controlados de EMT+RT vs. LPE-PN [336].

En la actualidad las pruebas de imagen y diagnóstico no permiten predecir la extensión, teniendo en cuenta su diseminación linfática. En un futuro cercano deberá confirmarse una determinación pre ó intraoperatoria más exacta del estadio, así como métodos biológico-moleculares, sobre la base de una evaluación más profunda de la diseminación linfática, que ayude a determinar qué pacientes necesitan una exéresis local o una resección amplia, puesta en práctica sola o en combinación con terapias neoadyuvante [313].

1.4.34 Controversias en la cirugía de cáncer rectal

W. Ernest Miles postuló que el tratamiento adecuado del cáncer de recto independientemente del sitio y el aparente progreso del tumor, en todos los casos necesitaba una escisión amplia del ano-recto completo y el establecimiento de una colostomía permanente mediante una operación que implicase tanto la disección abdominal como perineal. Lloyd-Davies confirmó esta aseveración, abogando por la técnica sincrónica combinada que se convirtió con mucho en el método más popular de tratar el cáncer de recto en todo el mundo [338].

No obstante, desde principios de la década de los 40, muchos cirujanos pusieron ya en práctica los métodos de preservar el esfínter, [339]. Los resultados para los tumores situados en el tercio superior y rectosigmoide, como recto medio probaron ser efectivos y, con el paso del tiempo, los cirujanos se decidieron a ampliar el uso de estos métodos en lesiones aún menores. Una desventaja fue que los tumores localizados en lugares bajos eran, a menudo, inaccesibles por razones técnicas. Diferentes técnicas se utilizaron para solventar este problema [340] [341]. Aún más, la anastomosis manual fue asociada muchas veces con una alta incidencia de fugas, fístulas, abscesos y estenosis anastomóticas, y los resultados funcionales fueron a menudo insatisfactorios. A pesar de que la satisfacción del paciente fue evaluada como positiva, en la mayoría de los casos; flatulencia y/o incontinencia fecal, fueron un denominador común. Basándose en la evaluación cuidadosa de los resultados funcionales después de una resección anterior baja, Goligher et al concluyó que si un muñón rectal de al menos 6-7 cm. no podía preservarse, el paciente sería mejor tratado mediante resección abdominoperineal (RAP) [342].

La llegada de grapadoras automáticas permitió la reconstrucción mecánica de la anastomosis colorrectal, la anastomosis ultrajaba se ha convertido en un procedimiento rutinario llevado a cabo por la mayoría de los cirujanos generales. Las resecciones anteriores (RAs) con anastomosis son ahora posibles a un nivel al que nunca se hubieran podido realizar mediante la sutura manual. La tasa más baja de colostomía permanente para el cáncer de recto está en la literatura por dejado del 10%, en una unidad en la que de manera rutinaria se emplea la técnica anastomótica con grapas para la resección anterior baja y en otras unidades especializadas se han publicado tasas igualmente bajas, estadísticas que difieren mucho de las más conocidas de casi un 30% [343] [344] [345].

1.4.35 Radicalidad

Se han realizado a lo largo de los años numerosos ensayos para evaluar los valores oncológicos de las dos intervenciones y no se ha demostrado ninguna diferencia en la tasa de

recurrencia pélvica o en la supervivencia libre de la enfermedad. No existen estudios aleatorios que confirmen la diferencia y probablemente nunca se realicen. De modo que la opinión general sería que una RA correctamente realizada para un cáncer de recto no debe disminuir el potencial curativo cuando se le compara a una RAP y debe dar resultados tan buenos a largo plazo como los de la RAP.

La incidencia de una recurrencia pélvica local después de una RA o una RAP ha sido un hallazgo preocupante a lo largo de los años, pero como se ha comentado la introducción de la escisión mesorrectal total (EMT) ha significado un gran paso para reducir considerablemente la tasa de recurrencia. Se ha dirigido una especial atención a la importancia de una EMT que se basa, ya comentado, en el reconocimiento del mesorrecto distal como un posible asiento de dispersión del tumor y en el reconocimiento de un margen circunferencial inadecuado fuera de la fascia mesorrectal [269] [346]. En consecuencia, la eliminación de la lengüeta distal ha sido considerada excesiva como práctica estándar. Por tanto, en su forma presente correctamente definida, la EMT con escisión completa del tejido mesorrectal visceral descendiendo hasta el nivel de los elevadores se recomienda fundamentalmente para el cáncer de recto inferior y medio distal (a o por debajo de 12-13 cm por encima de la línea pectínea); mientras que para el tercio superior o cáncer rectosigma, debe preferirse la escisión mesorrectal subtotal (EMST), lo que significa una escisión del mesorrecto circunferencial y con margen distal de resección apropiado hasta el tumor. Actualmente se cree que la dispersión intramural distal por debajo del tumor es un suceso raro y que el margen distal libre por debajo del tumor considerado adecuado es de 2 cm [347].

1.4.36 Morbilidad y mortalidad

La intervención preservadora del esfínter que busca mejorar la calidad de vida tiene además que realizarse con una baja mortalidad, morbilidad y dar resultados funcionales satisfactoria.

Es bien conocido que la RAP está asociada con una significativa tasa de complicaciones relacionada con la herida perineal y de la estoma. En un reciente estudio se dio a conocer que la tasa de complicación general es de aproximadamente el 60 %, siendo los problemas más frecuentes los del tracto urinario e infecciones en la herida perineal [348]. Sin embargo, se ha confirmado que la AR se ve afectada por una tasa de complicaciones generales de aproximadamente un 40%, siendo las más frecuentes, fuga anastomótica y sepsis pélvica (10%). También la técnica EMT trae consigo el aumento del número de anastomosis colorectal baja y ultrabaja y eleva por tanto la tasa de complicaciones, tal y como se refleja en el estudio de Karanjia et al [343]. La tasa de complicaciones por fuga en este estudio era del 18%, fundamentalmente en pacientes con una anastomosis realizada por debajo de 6 cm.

Las fugas más severas ocurrieron en 24 de los 219 pacientes estudiados. Tres de estos pacientes fallecieron y 21 permanecieron de por vida con un estoma permanente. La tasa de mortalidad después de las dos intervenciones parece ser similar, oscilando entre 2 y 3% [349].

Se debe destacar, por último, que RAP y RA son procedimientos técnica y anatómicamente bastante diferentes y por tanto no comparables y que los problemas relacionados con la herida perineal después de la RAP se reflejan también en la morbilidad.

1.4.37 Aspectos Comparativos

Se ha hablado de la RAP a menudo como una intervención asociada a cambios significativos en la imagen corporal. Devlin et al y Williams/Johnston describieron un panorama muy sombrío de la calidad de vida en pacientes sometidos a colostomía. La mayoría padeciendo fugas y olores que restringían su vida social [350] [351]. A pesar de que la imagen de los pacientes sometidos a RAP permanece intacta, el procedimiento sí está asociado a numerosas alteraciones funcionales. La escisión de tumores en los tercios medio y distal del recto significa el sacrificio de la mayor parte de la ampolla rectal, afectando el delicado control de los nervios perirectales de defecación y continencia. El aumento de la frecuencia del número de deposiciones, la urgencia en la defecación y la alteración de la continencia son problemas inevitables en casi tres cuartas partes de los pacientes, con un incremento cuando se realiza anastomosis coloanal [352] [353]. El uso de irradiación preoperatoria contribuye al deterioro posterior de la función [354].

De estos resultados puede deducirse que para mantener una función rectoanal razonable, es necesario un muñón rectal de 6 cm. desde el margen anal, confirmando la aseveración de Goligher et al. Como se ha visto un muñón más corto genera peor funcionamiento, se ha defendido la variante de un reservorio-J de 5-7 cm. en el colon o alternativamente un procedimiento de coloplastia mediante la realización de una incisión longitudinal de 8-10 cm. sobre la anastomosis y cerrada transversalmente con dos capas de sutura en un intento por restaurar la reserva neo-rectal y estos intentos han probado ser beneficiosos [342] [355] [356]. Debe mencionarse, no obstante, que además de ser procedimientos muy complejos con complicaciones inherentes específicas, los déficit funcionales aún persisten (dificultades de evacuación e incontinencias) y los efectos a largo plazo aún se desconocen.

1.4.38 Evaluación de la Calidad de Vida

Los procedimientos de preservación del esfínter son considerados hoy como la primera variante en el tratamiento del cáncer de recto, incluso cuando está situado a nivel muy bajo. Uno puede tener la impresión de que una RA debe practicarse siempre que sea posible y a cualquier coste, restringiendo el uso de RAP a una pequeña proporción de casos cuando la lesión realmente invade o se aproxima mucho al canal anal. La principal razón para esto ha sido la convicción de que la calidad de vida de los pacientes con una colostomía practicada después de la RAP era más precaria que la de aquellos sometidos a una técnica de preservación del esfínter.

No obstante, estas opiniones se realizaron a menudo en una etapa anterior donde los estándares sanitarios y terapéuticos eran menos rigurosos [351]. El cuidado del estoma ha mejorado considerablemente en las últimas décadas y las últimas generaciones de dispositivos ofrecen al paciente un mejor confort y un alto grado de integración social. Aún más, los pacientes sometidos a resección anterior baja pueden tener síntomas que afectan considerablemente su calidad de vida, aunque estos problemas sean en muchos aspectos diferentes de aquellos con estoma. Por tanto, las conclusiones a las cuales se ha llegado mediante estudios previos de la calidad de vida en los que se han comparado pacientes con y sin estoma pueden no ser ya válidas. La pregunta sería, en qué medida, el uso de la anastomosis ultrabaja es más beneficioso en términos de calidad de vida que la RAP y la colostomía. ¿Cuál es la prevalencia de la disfunción física, sociológica, sexual y social en pacientes a quienes se ha sacrificado el esfínter en comparación con aquellos en quienes se ha preservado?

El resultado de una revisión detallada de la literatura en esta materia ha sido publicado [357]. Los autores identificaron 25 estudios potenciales. 8 de ellos, no todos aleatorios, realizados en 620 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Cuatro de los ensayos concluyeron

que los pacientes sometidos a RAP no tenían una menor calidad de vida que aquellos sometidos a RA, uno de los estudios arrojó como resultado que la colostomía afectaba la calidad de vida de los pacientes sólo ligeramente. Podemos decir que el resultado de estos estudios confirmó que los pacientes intervenidos con RAP tienen una calidad de vida significativamente inferior a la de aquellos de RA. Debido a la heterogeneidad estos estudios, no fueron considerados equiparables. Los autores concluyeron que los resultados de la revisión no permitían alcanzar conclusiones firmes respecto a la pregunta de si es o no inferior la calidad de vida de los pacientes después de una RAP, de modo que hacen falta estudios prospectivos más exhaustivos que analicen a un mayor número de pacientes para dar respuestas a esta interrogante.

¿Existen limitaciones para proponer una resección anterior y a qué pacientes debe recomendarse una RAP?

Muchos pacientes piensan en el estoma como un terrible desastre que puede poner fin a su vida normal y muchos estudios en el pasado han mostrado un panorama sombrío del estilo de vida de los pacientes con estoma. Por tanto, el paciente probablemente preferirá una cirugía que preserve la función anal normal, incluso al precio de alteraciones funcionales y quizás reduciendo en última instancia su curación. Pero los pacientes deben conocer las desventajas de cada procedimiento. Deben saber que con una estoma bien situada y construida, con un dispositivo que encaje perfectamente, y la ayuda y consejos de enfermeros especializados pueden llevar una vida normal. Los pacientes deben ser informados de que independientemente de todas las precauciones para evitar errores técnicos, el riesgo de fugas anastomóticas y complicaciones sépticas de la pelvis continúa siendo un problema, particularmente después de la anastomosis baja y que el curso o comportamiento postoperatorio es impredecible.

Los pacientes deben además conocer que tales complicaciones pueden estar asociadas a menudo con un postoperatorio doloroso y con una estancia larga en el hospital y que esto en algunos casos puede conducir a una estenosis del reservorio ó muñón rectal, y obligando eventualmente a una colostomía permanente. Aún con un curso postoperatorio sin complicaciones, el resultado funcional puede estar lejos del aceptable y un número importante de pacientes experimentarán alteraciones tales como: aumento de la frecuencia, urgencia, incontinencia fecal y pérdidas ocasionales o permanentes. Aunque las reconstrucciones neorectales pueden mejorar la función, son procedimientos complejos y arriesgados, están aún asociados a alteraciones funcionales y no se sabe si resistirán el paso del tiempo.

A pesar de que el valor curativo de la radicalidad de RA y RAP es probablemente el mismo, la recurrencia pélvica local posterior a la preservación de esfínter es particularmente incómoda. El riesgo de recurrencia pélvica local puede no ser mayor que después de una RAP pero la recurrencia dará síntomas de incomodidad en una primera etapa.

Muchos cirujanos experimentados probablemente no aconsejarían una resección anterior baja para tumores anaplásicos y aquellos tumores fijos o voluminosos, reservando este tipo de cirugías para tumores fundamentalmente pequeños y limitados y aquellos con bajo grado de malignidad. Una RAP puede además recomendarse para pacientes de avanzada edad, particularmente aquellos con una esperanza de vida limitada y aquellos con enfermedades asociadas serias como diabetes, cardíacas o insuficiencia pulmonar. En estos pacientes una resección del recto "ultrabaja", dejando el remanente anorectal y omitiendo la disección perineal, estaría justificada para reducir el trauma quirúrgico y la morbilidad posquirúrgica (Hartman).

Considerando la urgencia en la defecación y las alteraciones de continencia posteriores

a la RA, parece razonable desaconsejar la cirugía en pacientes postrados o sin movilidad y aquellos cuya vida diaria depende del cuidado del personal de enfermería.

Para este capítulo quirúrgico existen aún controversias respecto a la extensión de la linfadenectomía, el uso del principio de “no Touch”, el margen libre distal óptimo y la importancia del lavado del muñón rectal. No existe, de hecho, ninguna evidencia científica que respalde ninguna de estas acciones para mejorar la tasa de curación oncológica, ni ninguna evidencia que justifique que la EMT o RA no comprometan la “radicalidad” en el cáncer de recto de localización baja. No existen estudios aleatorios controlados y se pone en duda -por razones éticas- que alguna vez se realicen. Sería virtualmente imposible organizar el tipo de ensayo con dos intervenciones diferentes (una de las cuales lleva a cabo una colostomía mientras que la otra la evita) por la dificultad de encontrar pacientes.

Hay dos formas diferentes de determinar el mejor tipo de tratamiento del cáncer colorectal, la primera de las cuales es la puramente científica porque se basa en estadísticas y la segunda la forma no científica, llamada decisión del buen sentido (gut feeling), más intuitiva y basada en la interrogante ¿“a que intervención preferiría someterme yo mismo/a”? [358].

1.5 EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Desafortunadamente no todos los tumores rectales se diagnostican en estadio precoz. Para las formas locoregionalmente avanzadas la cirugía podría precisar de un tratamiento complementario o adyuvancia. Cuando este se realiza antes de la cirugía se llama neoadyuvancia.

El tratamiento neoadyuvante está cada vez más establecido como la forma más adecuada de complementar la resección quirúrgica en lesiones localmente avanzadas. En general, la adyuvancia preoperatoria con radioterapia en ciclo convencional se tolera de forma aceptable, controla la progresión de la enfermedad, ayudaría a facilitar la resección de lesiones grandes y, en las localizadas en el tercio inferior, ayuda a la preservación esfinteriana. Mejora las cifras de recidiva local y aumenta la tasa de supervivencia libre de enfermedad. La tendencia actual en la neoadyuvancia es asociar la quimioterapia durante la radioterapia, bien de forma secuencial o bien concomitante. El beneficio de esta asociación ya ha sido validado por estudios aleatorizados [67] [68].

El tratamiento neoadyuvante no está exento de efectos secundarios, tales como alteración de la función anorectal y sexual, por lo que debe seleccionarse a los pacientes que se beneficiarán de este esquema terapéutico.

Vista la utilidad de la radio quimioterapia preoperatorias con esquema RT convencional surge en nuestros días un nuevo debate entre los tratamientos convencionales más estandarizados y las propuestas de los grupos noreuropeos partidarios de la “adyuvancia a la carta” seleccionando casos en los que se pueda reducir el fraccionamiento, aumentar las dosis día y utilizar la radioterapia adyuvante en forma exclusiva. Este esquema desarrollado por la escuela sueca 5x5 Gy se denomina short - term o ciclo corto [67] [68].

1.5.1 Radioquimioterapia Adyuvante postoperatoria

Previo a la difusión de la escisión mesorrectal total, sucesivos estudios clínicos trataron de situar el papel de la radioterapia postoperatoria o la asociación de quimio-radio postoperatoria. Su desarrollo evolutivo siguió estos pasos.

- *Cirugía como brazo de control.*

El estudio NSABP-R01 compara cirugía sola con radioterapia postoperatoria y con quimioterapia con un único citostático. Se demostró un aumento del intervalo libre de enfermedad con quimioterapia versus cirugía sola. Pero no se alteraron las cifras de recidiva local o de metástasis a distancia. En los pacientes que recibieron irradiación hubo un significativo descenso de la recidiva local del 25% al 16% cuando se comparaba con la cirugía sola $P= 0.006$. La supervivencia global no se alteró [273].

- *Radioterapia adyuvante versus quimio-radioterapia.*

El GITSG 7175 incluía irradiación adyuvante, quimioterapia o quimo-radioterapia, comparadas con cirugía sola. Hubo una ventaja estadísticamente significativa en el intervalo libre de enfermedad y de la supervivencia general en el grupo de quimio-radioterapia comparada con cirugía sola. $P=0.009$ y $P= 0.005$. La recidiva local como localización inicial de recidiva decreció en el grupo de irradiación versus en el de no irradiación $P= 0.8$. El mejor control local fue conseguido con quimio-radio. La recidiva local fue del 11% vs el 20% con irradiación exclusiva. En el grupo de quimioterapia, recidiva local fue del 11% vs el 24% en cirugía sola. La ventaja en

la supervivencia parece verse afectada por la disminución de la recidiva local [360] [361].

- *Cirugía versus quimio-radio.*

El estudio NORWAY iniciado en el 86 hasta el 87, aleatoriza 70 pacientes con cirugía sola, versus quimio-radioterapia administradas concomitantemente. La dosis de radioterapia fue de 46 Gy, no se utilizó quimioterapia de mantenimiento. El análisis con un seguimiento medio de 4 años demuestra un aumento del control local en el arma de quimio-radioterapia. La incidencia de recidiva local pasa del 30% al 12% (P= 0.01). No existe impacto en las metástasis distantes 39% para cirugía versus 33% para quimo-radio. El aumento del control local se traslada a la supervivencia a 5 años y a la supervivencia libre de enfermedad pasando del 46 al 64% y del 50 al 64 % en la supervivencia global [359].

- *Cirugía más irradiación postoperatoria o quimio-radioterapia.*

En el estudio inicial de la clínica Mayo (El estudio NCCTG 794751) la dosis de radiación fue de 50,4 Gys versus 40 a 48 Gys del GTSG 7175. El esquema quimio-radioterapia obtiene estadísticamente un aumento tanto control local como de la supervivencia. La recidiva local como inicial patrón de fallo fue reducida del 25 al 13,5% y la enfermedad metastásica decreció del 46 al 29%. Este es el 1º estudio aleatorizado en el que un curso completo de quimioterapia fue dada antes y combinada con la irradiación. Es el 1º estudio en el que la recidiva local y la incidencia de metástasis son reducidas significativamente [362].

- *Quimio-radioterapia con 5-Fu más MeCCNU versus 5-Fu solo y concomitante irradiación con 5-Fu (bolus versus infusión).*

El GTSG 7180 y el NCCTG 864751 muestran que el metil CCNU no aumenta los beneficios cuando se añade al 5-Fu. En el estudio NCCTG dirigido por el intergrupo se comprueba también cuál es el mejor método de administrar el 5-Fu concomitante con la irradiación. Se compara bolus de 5-Fu 500/ mgm² por 3 días en semana (1ª y 5ª) con infusión de dosis bajas de 5-Fu 225/ mgm² 24 horas por 7 días en semana hasta intolerancia. Ya el análisis interino demostró que el esquema de infusión tenía ventajas sobre el sistema de bolus. La recidiva local fue del 8% versus 12% y las metástasis a distancia del 31 al 40%. El intervalo libre de enfermedad a 4 años 63 versus 53%. El análisis revela también un aumento de la supervivencia global a 4 años del 70 versus el 60% P=0.05 [363] [364].

- *Combinaciones con 5-Fu más radioterapia.*

Como consecuencia de la falta de efectividad del metil CCNU, el INT/0114 comprueba 4 diferentes sistemas, antes y después de la irradiación, bolus de 5-Fu más Leucovorin, 5-Fu solo, 5-Fu y Levamisol y 5-Fu más dosis bajas de Leucovorin. El estudio se inicia en el 90 para acabar en el 92. En este caso no se demostró ventaja de la infusión versus el bolus y en su conclusión el INT/0114 no se muestra diferencia ni en la supervivencia global ni en el intervalo libre de enfermedad en ninguno de estos 3 anteriores regímenes. A los 7 años el intervalo libre de enfermedad del grupo total fue del 50% y la supervivencia global fue 56% [365] [343].

- *Quimio-radioterapia versus quimioterapia.*

El NSABP/R02 compara quimio-radioterapia vs quimioterapia solo. Los pacientes con alto riesgo de recidiva fueron aleatorizados a recibir solo quimioterapia con 5-Fu más Leucovorin esquema que se administró a las mujeres o QT-RT postoperatoria. Los hombres recibieron, bien 5-Fu Leucovorin o 5-Fu más metil CCNU y Vincristina. Los pacientes que reciben QT-RT tienen

una disminución de la recidiva local como localización inicia de recidiva del 8% vs 14% P=0.02. Este mejor resultado no se traslada ni al intervalo libre de enfermedad ni a la supervivencia [367].

- *Situación de la radioterapia en las combinaciones QTRT.*

Un estudio Coreano que utiliza EMT en la cirugía y ocho ciclos de quimioterapia, trata de averiguar cuál es el óptimo esquema para la quimio-radioterapia en pacientes de alto riesgo. En el grupo 1 se inicia quimioterapia y radioterapia simultáneamente 5-Fu 375/mgm² y Leucovorin 20/ mgm² en 2 ciclos de 3 días cada uno durante la radioterapia y 6 ciclos adicionales. En el esquema 2 los dos ciclos de 5-Fu 375/ mgm² y Leucovorin 20/ mgm² eran administrados antes de iniciar quimio-radioterapia. Con una media de seguimiento de 37 meses el intervalo libre de enfermedad para el inicio precoz de la quimio-radioterapia fue estadísticamente superior a la administración tardía de la irradiación. El intervalo libre de enfermedad a 4 años fue del 81% versus al 70% P=0.43 [368].

Para resumir la eficacia de la irradiación postoperatoria asociada al Fluorouracil-5 (5-Fu) para los estadio II y III, ha sido establecida mediante estudios prospectivos y aleatorios (GITSG, NCCTG, NSABP) [369] [370] [365].

Estos estudios demostraron un aumento del intervalo libre de enfermedad y en la supervivencia global cuando se combinan radio y quimioterapia seguidos a la resección quirúrgica. El Instituto Nacional del Cáncer (NCI) llegó a la conclusión, en su Conferencia de Consenso de 1990, de que el tratamiento postoperatorio era el recomendado para pacientes con carcinoma rectal en estadios II y III [63].

Estudios posteriores han intentado demostrar los beneficios del tratamiento combinado, potenciando la sensibilidad de la irradiación, identificando nuevos fármacos y sus sistemas de administración. El primer tratamiento de quimioterapia con éxito fue la combinación de 5-Fluorouracilo más Semustina. De esta última no existe disponibilidad comercial y los estudios la han vinculado al aumento del riesgo de efectos tóxicos renales y de leucemia.

1.5.2 Factores Pronósticos de la Radioterapia Postoperatoria

A través de la agrupación de estudios americanos se pueden identificar variables pronósticas sobre la RT postoperatoria y estudiar el factor pronóstico de tumor y la adenopatía en la supervivencia libre de enfermedad (ILE).

El NCCTG 794751 y el 864751 y INT 0114 tratan de determinar la supervivencia acorde al TNM y la clasificación de Aster y Coller modificada. Se consigue agrupar 2551 pacientes. El grupo del NCCTG 794751 aporta 200, el NCCTG 864751 aporta 656 y el INT 1014 aporta 1695 pacientes. Todos reciben radioterapia postoperatoria y el 96% son aleatorizados para recibir quimioterapia concomitante o quimioterapia de mantenimiento [366].

La primera estimación sobre la supervivencia global y sobre intervalo libre de enfermedad se expresa en la siguiente tabla:

Tabla V - Resultados Radioterapia Postoperatoria

Estadios	Supervivencia global			Intervalo libre de enfermedad		
	Nº	%5 años	Valor P	Nº	%5 años	Valor P
Estadio T						
T1-T2	412	76	<.001	412	69	<.001
T3	1896	61		1880	52	
T4	241	47		241	39	
Estadio TN						
T1-2N1	225	81	.002	225	74	<.001
N2	180	69		180	62	
T3N0	668	74	<.001	664	65	<.001
N1	544	61		536	51	
N2	663	48		659	38	
T4N0	95	65	<.001	95	54	<.001
N1	59	33		59	30	
N2	84	38		84	30	

Se deduce de la tabla la existencia de 3 grupos de riesgo bien definidos, uno intermedio que es el T3N0 y T1, T2, N1, otro moderadamente alto T4N0, T1, T2, N2 y T3, N1 y finalmente el de alto riesgo que serían T3N2, T4N1 y T4N2.

- Identificación de grupos pronósticos.

Para el 1º grupo la supervivencia a 5 años fue de 74 y 81% y el intervalo libre de enfermedad 65 y 74%, para el grupo 2 la supervivencia global fue del 61 al 69% y para el 3º grupo la supervivencia global del 33 al 48%. La incidencia de recidiva local y de metástasis a distancia fue similar por los grupos N y por T. La conclusión de este 1º grupo de agrupamiento es que los pacientes con un único riesgo bien por extensión a la pared T3N0 o de afectación nodal tienen una supervivencia global y un intervalo de libre de enfermedad mejor que los otros dos grupos. Lo que podría marcar unas diferencias en la estrategia de tratamiento de los T3 N0 y del T1 T2 N1.

Tabla VI - Recidivas Radioterapia Postoperatoria

Estadios	Recidiva local			Metástasis a distancia	
	Nº	%5 años	Valor P	%5 años	Valor P
<i>Estadio T</i>					
T1-T2	412	7	<.001	20	<.001
T3	1880	11		32	
T4	241	18		40	
<i>Estadio TN</i>					
T1-2N1	225	6	.06	15	<.001
N2	180	8		26	
T3N0	664	8	<.001	19	<.001
N1	536	11		34	
N2	659	15		45	
T4N0	95	15	.48	28	.00
N1	59	22		39	
N2	84	19		50	

Mirando el tratamiento efectuado y el control local de la agrupación de casos en total 3791, que se estudian por grupos. 1º cirugía exclusiva que son 179 pacientes y el resto todos con tratamiento adyuvantes, bien radioterapia en exclusiva, radioterapia-quimioterapia en bolus, radioterapia con quimioterapia en infusión continua, radioterapia con bolus de quimioterapia según esquema del INT ó quimioterapia sola en total 532 pacientes. Con Kaplan y Meier se estudia la distribución de la supervivencia global y el intervalo de supervivencia libre de enfermedad y los valores de P con el long rang test.

La supervivencia global y el intervalo libre de enfermedad dependen del estadio TN y del método de tratamiento.

Tabla VII - Supervivencia (5 años), Grupos Pronosticos y Modalidades de Tratamiento

Estadio TN	Cirugía (C)	C+RT	RT+ Bolus QT*	RT+IC QT	RT+ Bolus QT**	C+QT	Totales	Valor P
T1-2 N1 (N=355)	41%	67%	83%	78%	82%	85%	79%	P=.001
T1-2 N2 (N=226)	20	60	55	44	77	43	67	
T3 N0 (N=1060)	65	62	76	80	74	84	75%	P<.001
T3 N1 (N=887)	40	50	61	73	63	52	60	
T3 N2 (N=935)	24	22	42	46	50	45	44	
T4 N0 (N=111)	0	33	58	80	67	70	65%	P<.001
T4 N1 (N=62)	50	40	57	-	31	29	35	
T4 N2 (N=108)	-	0	29	53	44	25	37	

*NCCTG 794751-864751; NSABP R01- R02

**INT114

Para los pacientes de riesgo intermedio T1T2N1, T3N0 la quimioterapia adyuvante produce una supervivencia global a 5 años del 85%. Este porcentaje es equivalente a la asociación de quimio-radio. Para el grupo de riesgo moderado alto T1N2, T4N0 y T3N1 la supervivencia a 5 años va desde el 43 al 70% con quimioterapia y 44-80% en el grupo de quimio-radio. Para el alto riesgo de lesiones T3N2, T4N1N2 la supervivencia a 5 años va del 25 al 45% con quimioterapia y con 29 a 57% con quimio-radio. Lo interesante de este trabajo es señalar que quizá los pacientes del 1º grupo no necesiten ser tratados con radioterapia postoperatoria.

1.5.3 Toxicidad de la terapia adyuvante

La tasa de mortalidad en ensayos con quimioterapia adyuvante oscilaba entre 0.3 al 4% [362] [364]. La causa principal de las muertes fue la sepsis (40%), la obstrucción intestinal o perforación (50%) y peritonitis. El cumplimiento de la quimioterapia prescrita osciló entre 65% a 92%.

La toxicidad aguda gastrointestinal con un cuadro de diarrea severo (7-35%), náusea, vómitos, y estomatitis. Los efectos como leucopenia y trombocitopenia se manifestaron en 5-33% de los pacientes. Los efectos a largo plazo de la irradiación incluyeron enteritis radiogena, obstrucción del intestino delgado (OID) y estenosis radica. La alta incidencia de OID después de la RT postoperatoria puede ser secundaria a adhesiones peritoneales y al prolapso del intestino delgado cuando se sitúa dentro de la pelvis irradiada. Puede ser necesario el tratamiento quirúrgico. La incidencia del OID aumenta entre 30-40% cuando los campos de irradiación se extienden más allá de la pelvis. Su incidencia parece estar relacionada con el volumen del intestino delgado irradiado [362] [363].

Los pacientes con quimio-radioterapia postoperatoria (RT Pos) tienen diariamente más movimientos, más salvas y aumento de la actividad nocturna del intestino delgado. Muchos de estos pacientes llevan una compresa y son incapaces de aplazar una defecación más de 15 minutos. Tienen además una alta incidencia de incontinencia fecal, mayor consumo de medicamentos antidiarreicos, mayor irritación de la piel perineal y mayor dificultad para diferenciar entre gases y heces sólidas.

Con objeto de minimizar las complicaciones relacionadas con el tratamiento se han propuesto nuevas técnicas y planes de irradiación. Estas técnicas incluyen el uso de múltiples campos pélvicos, empleo de la posición de cúbito prono, moldes personalizados de inmovilización “belly boards” del intestino, distensión vesical, visualización del intestino delgado mediante contraste oral y la incorporación de planes de tratamiento tridimensionales evaluables.

1.5.4 Radioquimioterapia preoperatoria neoadyuvante

El cáncer colorrectal localmente avanzado presenta un gran problema para cirujanos, oncólogos médicos y radioterapicos en términos de supervivencia y calidad de vida. De hecho, los periodos de supervivencia medios después de la resección y antes del avance de la QT paliativa era aproximadamente de 10 meses, durante los cuales el paciente estaba en la mayoría de los casos inválido. En la década de los 90, como se ha comentado en adyuvancia, varios estudios clínicos aleatorios mostraron un incremento significativo en la supervivencia libre de la enfermedad en pacientes sometidos a la resección radical curativa cuando se combinaba con radio y quimioterapia [364] [367]. Ha sido más difícil demostrar estos resultados en pacientes con cáncer colorectal localmente avanzado, ya que las definiciones de resecabilidad y extensión de la enfermedad no son uniformes y pueden comprometer a órganos vecinos. Además, existen diferentes pronósticos para los tumores primarios y sus recaídas, parámetros que no siempre se indican en los estudios, lo que explica la heterogeneidad presente en la literatura.

Considerando que el cirujano tiene una alta probabilidad de dejar residuos de la enfermedad en los casos avanzados de cáncer colorectal, la radioterapia preoperatoria se ha convertido en un enfoque terapéutico. Este tratamiento reduce el volumen de la masa tumoral y aumenta la posibilidad de la resección radical incluso en lesiones de gran tamaño, permitiendo realizar la preservación quirúrgica del esfínter aunque este supuesto está en debate.

La consecuente reducción del tamaño tumoral podría conducir a la reducción del riesgo de contaminación de células neoplásicas en la manipulación quirúrgica del recto, a un aumento de la preservación esfinteriana y a una tasa mayor de tumores del recto susceptibles de resección.

Una de las mayores críticas para la radioterapia preoperatoria (RTP) es el sobretatamiento de pacientes con tumores en estadio precoz o con enfermedad diseminada que a menudo reciben un tratamiento innecesario. Existiendo la necesidad de mejorar las técnicas de imagen que permitan una selección del paciente con más precisión. El tratamiento neoadyuvante usualmente pospone la cirugía definitiva y podría además asociarse con el aumento de la morbilidad postquirúrgica.

La RT externa puede administrarse fraccionada en ciclos “largos” y “cortos”, la técnica convencional o ciclo “largo”, administra dosis de 1.8-2.0 Gy/ Día, 5-días/semana durante 5 semanas, alcanzando una dosis total de 45-50.4 Gy. Durante la última semana de tratamiento puede administrarse una dosis adicional en el volumen residual del tumor. Numerosos ensayos han mostrado que una dosis de 50 Gy es la dosis mínima para erradicar las micro metástasis. En

el esquema de tratamiento "corto" las dosis son más altas por fracción: 5 Gy X 5 días (dosis total de 25) seguida por cirugía una semana después. La supuesta ventaja del tratamiento "corto" es que al reducir el tiempo se impide la repoblación de las células tumorales, 5 dosis de 5 Gy tienen una eficacia comparable a 40 Gy, administrados de forma convencional. Inicialmente se publicaron resultados insatisfactorios ya que la radioterapia preoperatoria utilizaba dosis muy bajas (5-25 Gy) y no se veían los beneficios. (Ver RPCC Cap. 7-2-1) [372] [373].

La radioterapia preoperatoria 4500 cGy administrada entre 4 y 6 semanas antes de la intervención permite conseguir una reducción óptima del estadio de la enfermedad [374]. La eficacia clínica de la radioterapia preoperatoria en el cáncer rectal avanzado ha sido demostrada en múltiples estudios con una tasa de reseabilidad de entre 40 y 88% [375] [376].

El tiempo de espera después de la QT-RT convencional a la cirugía ha estado en controversia. Un estudio coreano con 1.786 casos analizados concluye que la tasa de respuestas completas aumentan a partir de la semana cinco y disminuye después de la decima. El tiempo óptimo para cirugía sería la octava semana [631].

El esquema RT-QT se ensaya primero en tumores avanzados en los que las tasas de supervivencia a 5 años eran bajas (14-28%) y sólo se incrementan en los casos de resección completa (29-43%), la radioterapia preoperatoria se ha combinado con otras armas terapéuticas. El uso de la quimioterapia concomitante a la radioterapia preoperatoria ha sido propuesto en un intento de aumentar la posibilidad de resección y de disminuir la siembra de las células tumorales durante la intervención quirúrgica. Los tratamientos sistémicos podrían además favorecer la erradicación de las células neoplásicas circulantes. Sin embargo las complicaciones postoperatorias suelen retrasar su inicio. Basándose en la experiencia Moertel et al en pacientes con carcinoma gastrointestinal recidivado o no reseable y por Petrelli et al y Erlichman et al en carcinomas colorectales metastásicos, el uso de quimioterapia combinada usando 5-FU ha sido propuesto para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorectal localmente avanzado [377] [378] [379].

Existe abundante literatura sobre la utilización de QT-RT para tumores irresecables.

Minski et al reflejó los efectos de la quimioterapia combinada en 52 pacientes que recibieron la misma dosis preoperatoria de radioterapia (5040 cGy) Estos pacientes fueron sometidos a, o bien solo radioterapia (11 casos no reseables/21 casos reseables) o a radioterapia con administración intravenosa de 5-FU y ácido folínico (20 casos no reseables) Los pacientes con enfermedad no reseable que recibieron la radioquimioterapia combinada mostraron la frecuencia más alta de respuesta (20 vs. 6%) y una menor tasa de ganglios linfáticos positivos (30 vs. 53%) con respecto a aquellos tratados solo con radioquimioterapia Se añade, que en los pacientes con enfermedad no reseables, la tasa de reseabilidad fue mayor que la de aquellos pacientes que recibieron 5-FU y ácido folínico con respecto a aquellos a quienes no se les dio quimioterapia (90 vs. 64%) Con el objetivo de obtener un efecto sistémico y reducir potencialmente el riesgo de localizaciones distantes, proponen continuar la quimioterapia incluso después de la intervención quirúrgica [380].

Chan et al dieron a conocer los datos de 46 pacientes tratados con irradiación pélvica preoperatoria (4000 cGy en 20 fracciones durante 4 semanas), la infusión de 5-Fu (20mg/m², 1-4 días y 15-18 días) y mitomicina C (8 mg/ m², 1 día) a esto siguió la cirugía entre 6 y 8 semanas después. En 30 pacientes que tenían tumor adherido y 16 fijo. Después de la quimio-radiación preoperatoria, 41 pacientes (89%) fueron sometidos a resección curativa. 2 pacientes (4%) no tuvieron tumor residual (TONOM0); 7 pacientes (15%) tuvieron metástasis en los ganglios. La supervivencia a 2 años fue del 73%. La tasa de recidiva local a 2 años fue del 16%. En este estudio

la diferencia en la recidiva local entre pacientes con tumor fijo adherido fue de (38 vs. 10%) estadísticamente significativa ($p=0.0036$) La tasa de fallo distal a 2 años fue del 41%, y las tasas fueron similares tanto para los tumores fijos como para los adheridos [381].

Se planteó la hipótesis de que la infusión continua de 5-FU puede tener ventajas con respecto a la terapia intravenosa en varios tumores gastrointestinales con menos efectos colaterales [382]. Bajo esta premisa Rich et al trató a 37 pacientes de carcinoma colorectal localmente avanzado con 5-FU (i.c. 250 mg/m²/día) y cisplatino (4 mg/m²/día) durante toda la radioterapia y obtuvo una tasa de supervivencia a 3 años del 82%. La tasa de supervivencia a tres años fue del 62% en pacientes tratados solo con radioterapia [383].

Chen et al, publicó 31 pacientes con cánceres rectales fijos (estadios \geq cT3) tratados con quimioterapia preoperatoria concomitante y alta dosis de irradiación en un esfuerzo por mejorar la resecabilidad. Tres pacientes (10%) tenían cáncer de recto inferior parcialmente fijado, 24 pacientes (77%) tenían tumores fijos y 4 (13%) fijos con invasión de la pared pélvica. La irradiación fue dada a toda la pelvis utilizando campos lateral, posterior y anterior a 45 Gy seguido de una sobreimpresión o "boost" al tumor. La dosis de irradiación total media fue de 55.8 Gy. La quimioterapia consistió en una dosis baja de infusión continua de 5-FU (200-300 mg/m²/día) durante todo el tratamiento de irradiación. Los 31 pacientes fueron intervenidos entre 6 y 8 semanas después del tratamiento. De 24 cánceres fijos, 11 (46%) se transformaron en móviles, 6 (25%) en tumores parcialmente fijos y 7 permanecieron fijos. De los 4 tumores con fijación avanzada, 2 (50%) pasaron a ser móviles y 2 (50%) perdieron la extensión del tumor en la pared pélvica. 2 de los 3 tumores fijos parcialmente al inicio pasaron a ser móviles y 1 permaneció parcialmente fijo. Después de la cirugía la patológica en estadios T se comportó como sigue: T0, 10%; T1, 0%; T2, 32%; T3, 42% y T4, 16%. 7 pacientes (23%) tenían además ganglios positivos (T0-2: 2, T3: 4, T4: 1) y 2 pacientes (6%) mostraron metástasis del hígado en la cirugía. La RT-QT preoperatoria fue bien tolerada. 5 pacientes (16%) desarrollaron recurrencia local de la enfermedad (T0-2: 0/13, T3: 1/13 y T4: 4/5) La supervivencia de 3 años fue del 68%. En este estudio la QT-RT concomitante preoperatoria empleando una infusión continua de baja dosis de 5-Fu para los casos de cáncer de recto avanzado probó ser segura, con una morbilidad aceptable. Esta intervención se asoció con una disminución considerable del estadio patológico y clínico del cáncer. La resecabilidad del tumor mejoró con un mayor potencial de control local de la enfermedad y de la supervivencia [384].

La estrategia preoperatoria se ha convertido en una posibilidad de tratamiento ya que ha demostrado un buen porcentaje de disminución del estadio, operaciones de preservación del esfínter y buena tolerancia. Un estudio Alemán paradigmático de fase III ha comparado pacientes con estadio clínico T3 o T4 o ganglios positivos que han recibido tratamiento preoperatorio con pacientes aleatoriamente asignados a QT-RT postoperatoria. 421 pacientes fueron aleatoriamente asignados a recibir QT-RT preoperatoria y 402 pacientes a recibir QT-RT postoperatoria [67]. La supervivencia general a 5 años fue de 76 y 74% respectivamente ($p=0.80$) La incidencia acumulativa en 5 años de recaída local fue del 6% para los pacientes a quienes se asignó la quimioradioterapia preoperatoria y del 13% al grupo de tratamiento postoperatorio ($p=0.006$) Efectos tóxicos agudos de grado 3 o 4 se produjeron en el 27% de los pacientes en el grupo de tratamiento preoperatorio, al compararse con el 40% de los pacientes del grupo de tratamiento postoperatorio ($p=0.001$); las tasas correspondientes de efectos tóxicos a largo plazo fueron de 14 y 24% respectivamente ($p=0.01$) [47]. No obstante no se detectó diferencia alguna en la supervivencia general, la quimioradioterapia preoperatoria fue asociada con control local mejorado y toxicidad reducida.

Esta estrategia se confirma en un segundo estudio aleatorizado. NSABP. R-03, se incluyen

pacientes de las mismas características T3-T4, N+ tratados con QT con 5Fu + Lv y 45 Gy en 25 fracciones más 5.4 Gy de sobreimpresión, cirugía a las 8 semanas. En el grupo postoperatorio la Qt comienza no más tarde de la cuarta semana. El objetivo era ILE y SG. Aleatorizan 267 pacientes, 11 no válidos, quedando 123 pre y 131 post. Con una media de seguimiento de 8,4 años ILE para preoperatorio. 64,7% y 55,4% postoperatorio ($p=0,011$) SG para preoperatorio 74,5% vs 65,6% postoperatorio. ($p=0,065$) RC 15% en preoperatorio. En este estudio se confirma el porcentaje del ILE y la tendencia al aumento de supervivencia [68].

Se ha demostrado recientemente que el oxaliplatino en monoterapia obtiene una respuesta de aproximadamente el 20%. Algunos de los estudios han mostrado además un aumento en la actividad antitumoral del oxaliplatino, cuando se le asocia con 5-Fu [385] [386]. Esto se ha confirmado tanto in vitro como in vivo, con tasas de respuesta de aproximadamente del 50% en pacientes con carcinoma colorectal avanzado. Debido a que el oxaliplatino es un análogo del cisplatino podemos formular la hipótesis de que el oxaliplatino puede también hacer más sensibles a la radioterapia a las células, a pesar de que este efecto aún no ha sido documentado [387].

En la fase II, el estudio de Lyon R0-04, 40 pacientes operables fueron tratados con dos ciclos de quimioterapia administrada en la primera y quinta semana, con 130 mg/m² de oxaliplatino en el día 1 seguido de 5 días de administración de infusión continua de 5-Fu 350 mg/m² y L-ácido fólico 100mg/m² sincronizada con radioterapia con tres campos (dosis total de 50 Gy durante 5 semanas) de forma concomitante. La cirugía estaba prevista para 5 semanas más tarde. Se vio una respuesta clínica objetiva en 30 pacientes (75%). La cirugía de preservación del esfínter fue posible en 26 de dichos pacientes. No ocurrieron muertes postoperatorias. En 6 de los casos la pieza operatoria estaba esterilizada (15%) y en 12 casos (30%) se detectaron solo unas pocas células residuales. Este régimen de oxaliplatino combinado con quimioterapia preoperatoria fue bien tolerado y no hubo aumento de toxicidad quirúrgica [388].

Aschele et al ha realizado un estudio de una fase I, con oxaliplatino semanal con infusión continua de 5-Fu y radioterapia concomitante. Una dosis de oxaliplatino 60 mg/mq/semana mostró ser bien tolerada. Oliani mostró los resultados de una serie de 30 pacientes con cáncer de recto en fase II-III tratados con radioterapia preoperatoria, quimioterapia más hipertermia regional 22 pacientes estaban en estadio T3N0, 4 pacientes en estadio T3N1, 3 pacientes en estadio T4N0 y 1 en T4N1. En una evaluación pretratamiento quirúrgico, 8 pacientes (26%) fueron considerados aptos para la cirugía de preservación del esfínter. El tratamiento consistía en radioterapia a una dosis media de 54 Gy (rango 50.4-60 Gy) con dosis diarias de 1.8-2 Gy y quimioterapia con infusión continua de 5-Fu, 200mg/mq/día durante el periodo de radiación y 60mg/mq de oxaliplatino una vez a la semana durante 6 semanas. La hipertermia regional se realizó una vez a la semana durante las primeras cuatro semanas de RT. El tratamiento quirúrgico se llevó a cabo 4-6 semanas. Todos los pacientes fueron sometidos a resección del tumor excepto uno que rechazó recibir tratamiento quirúrgico. 26 pacientes (86.6%) se sometieron a la cirugía conservadora. La evaluación patológica reveló una disminución del estadio en el 66 % de los casos. Una respuesta patológica (pCR) se obtuvo en 12 pacientes (40%). 1 paciente tuvo una pCR (respuesta patológica completa) de lesión rectal con evidencia quirúrgica de implicación metastásica del hígado. Ningún paciente tuvo que interrumpir el tratamiento debido a toxicidad. La conclusión de este estudio fue que el tratamiento preoperatorio en tres modalidades para tratar el carcinoma de recto fue bien tolerado y pareció aumentar la tasa de conservación del esfínter [389].

Carraro et al procesó la información de 22 pacientes con cáncer de recto no resecable en estadios T3-T4, tratados con infusiones de oxaliplatino de 25 mg/mq/día en 30-min, seguido

por la administración de LV 20 mg/mq/día mediante bolus y 375 mg/mq/día de 5-Fu también mediante bolus. Todos los fármacos fueron administrados en 4 días durante las semanas 1 y 5 del ciclo de radioterapia estándar (50.4 Gy) Una simple dosis de oxaliplatino (50 mg/m²) fue además administrada en la semana 3 de la radioterapia. Un ciclo de oxaliplatino con 5-Fu+LV fue administrado 4 semanas después de la radioterapia con la cirugía prevista para 4 semanas después. De 22 pacientes, 16 se sometieron a cirugía (sin complicaciones quirúrgicas serias); 12/16 a una resección completa (5/12 con preservación del esfínter) El examen patológico reveló 3/12 remisiones completas, 2/12 enfermedad residual microscópica mínima, 2/12 T2N0, 1/12 T3N0 y 4/12 ganglios positivos; 4/16 mostraron enfermedad no resecable. El seguimiento medio fue de 15 meses (rango: 3.0-43.4 meses), el tiempo medio de progresión fue de 15.7 meses (CI 95%, 0, 31.7) y la media de supervivencia general fue de 19.5 meses (CI 95%, 18.0, 21) Este estudio confirmó la posibilidad del tratamiento con baja dosis, 30-min diarios con infusión de oxaliplatino [390].

La capecitabina es un carbonato fluoropirimidino con actividad antineoplásica. Es un profármaco sistémico administrado oralmente de 5'-deoxi-5-fluorouridine (5'-DFUR), el cual se convierte en 5-Fu. La administración de capecitabina con radioterapia tiene el potencial para sustituir al bolus o a la infusión continua de 5-Fu como el tratamiento estándar para el cáncer de recto. Por tanto, parece simplificar la quimiorradiación y es altamente atractiva para los pacientes [391].

Kim et al condujo un estudio para chequear la eficacia y toxicidad de la capecitabina en el cáncer de recto localmente avanzado. Trataron a 45 pacientes avanzados (cT3/T4 o N+) con quimiorradiación preoperatoria. De 45 Gy/25f fueron aplicadas a la pelvis, seguidas por un Boost de 5.4 Gy/3 al tumor primario. La quimioterapia fue administrada conjuntamente con la radioterapia y consistía en 2 ciclos de 14 días de capecitabina oral (1650 mg/mq/día) y leucovorin (20mg/mq/día), cada una de las cuales fue seguida por un periodo de descanso de 7 días. La cirugía se realizó 6 semanas después de terminar la quimiorradiación. 38 pacientes recibieron cirugía definitiva. El tumor primario y la disminución del estadio de la enfermedad en el tumor primario y los ganglios se produjeron en 63% y 90% de los pacientes respectivamente. La tasa de respuesta global, de su estadificación incluyendo tanto el tumor primario como los ganglios fue del 84%. Una respuesta patológica completa se alcanzó en el 31% de los pacientes. 21 pacientes tenían tumores inicialmente localizados a 5 cm. o menos del margen anal; entre los 18 pacientes tratados con cirugía, el 72% se benefició de la cirugía de preservación del esfínter. No se desarrolló ninguna toxicidad hematológica de grado 3 o 4. Estos resultados preliminares sugirieron que la quimiorradiación preoperatoria con capecitabina era segura, bien tolerada y una modalidad de tratamiento neoadyuvante efectiva para el cáncer de recto localmente avanzado. Además, este tratamiento preoperatorio mostró un efecto considerable de disminución del estadio en el tumor y un incremento de la posibilidad de preservación del esfínter en el cáncer distal del recto [392].

Además Rodell et al diseñó un estudio para establecer la posibilidad y eficacia de la radioterapia preoperatoria con capecitabina concurrente y oxaliplatino en pacientes con cáncer de recto. Trataron a 32 pacientes con estadio T3/T4 localmente avanzado o "low-lying" rectal cáncer quienes recibieron radioterapia preoperatoria (dosis total, 50.4 Gy) La capecitabina fue administrada concurrentemente a 825 mg/m² dos veces al día en los días 1-14 y 22-35 con oxaliplatino comenzando por 50mg/ m² en los días 1, 8, 22 y 29 con pasos escalada de dosis de 10 mg/ m². Los objetivos del estudio de la fase II incluyeron disminución del estadio, regresión histopatológica del tumor, resecabilidad de la enfermedad en estadio T4 y preservación del esfínter en pacientes con tumores "low-lying". Estos autores revelaron que la toxicidad gastrointestinal de grado 3 fue observada en dos de seis pacientes tratados con 60mg/ m² de

oxaliplatino limitando la dosis. Por tanto, 50 mg/ m² fue la dosis recomendada para el estudio de la fase II. Se alcanzó la disminución del estadio para la categoría T en 17 de los 31 pacientes intervenidos (55%) y 68% de los pacientes presentaron ganglios linfáticos negativos. Se encontró una respuesta patológica completa en el 19% de las muestras resecaadas. La cirugía radical con márgenes libres pudo ser realizada en 79% de los pacientes con la enfermedad en el estadio T4 y el 36% de los pacientes con tumores < 0 = a 2cm desde la línea dentata se beneficiaron de la cirugía de preservación de esfínter [393].

En la actualidad el papel del oxaliplatino se concreta en un aumento del periodo libre de enfermedad número de respuestas patológicas y grado de neutropenia [59].

La terapia preoperatoria, por tanto, constituye una alternativa a la cirugía como tratamiento primario de pacientes de alto riesgo con cáncer de recto. La elección entre las dos estrategias tiene que tener en cuenta la preferencia del paciente y la posibilidad de administrar la terapia preoperatoria en un equipo multidisciplinar altamente especializado.

El grupo español GCR-3 introdujo QT previa a la neoadyuvancia RT-QT con 4 ciclos de capecitadina y oxaliplatino. No hubo diferencias entre; respuestas completas, ILE, recurrencia local, porcentaje de metastatización o supervivencia global [144].

Otra iniciativa que busca el aumento de las respuestas completas es la escalada de dosis en RT externa a teaves de la IMRT y el boost concomitante alcanzando una dosis de 53,75 Gy. en 25 fracciones [629].

El reto del futuro será la selección de los pacientes sobre la base de factores de pronosticó biológico y la elección del mejor régimen de quimioterapia de acuerdo a factores moleculares predictivos. La otra dirección considerada en la investigación de la terapia neoadyuvante es la evaluación de nuevas terapias biológicas capaces de dirigir selectivamente los pasos críticos para el desarrollo y el crecimiento del tumor, como la angiogénesis [394].

A modo de resumen se aportan los siguientes resultados globales.

Tabla VIII - Tratamiento Preoperatorio y Respuesta Clínica

Autor	Pacientes	Respuesta Clínica (%)	Respuesta Patológica (%)
Chari et al [395]	43	51	27
Habr-Gama et al [396]	118	30.5	-
Hiotis et al [397]	488	19	10
Crane et al [398]	238	47	Not Specified
Moutardier et al [399]	113	-	8
Zmora et al [400]	109	43	14

A raíz del estudio Aleman AIRO se ha desarrollado un notable esfuerzo para incremenar el número de respuestas completas en los esquemas neoadyuvancia QT.RT.

Tabla IX - Tratamiento Preoperatorio y Resultado

Autor	Pacientes	Esquema	Seguimiento medio	pT0 (%)	Disminución del estadio (%)	LR (%)	OS (%)
Bonnen et al [401]	405	45 Gy+5-Fu	46	-		8	81
Sauer [47]	420	50.4 Gy+5-Fu				6 vs 13 (adyuv)	76 a 5 años
Theodoropoulos et al [402]	88	45Gy+5-Fu/leucovorin (LV)	33	18	41	10.2	83.9
Moutardier et al [399]	113	45 Gy	75	8	49,5	9	79
García Aguilar et al [403]	168	45-60 Gy+5-Fu	37	13	58	5	68
Nakagawa et al [404]	52	50.4 Gy+5-Fu/acido folinico	32			17.9	60.7
Habr-Gama et al [396]	118	50.4 Gy+LV/bolus 5-Fu	36			4.3	84.7
Chan et al [405]	128	50Gy+5Fu/LV/mitomycin C	-	25	66		81

pT0: respuesta patológica

LR: recurrence local

OS: supervivencia general

1.5.5 Preservación esfinteriana

Después de la RT preoperatoria el tamaño y el estadio del tumor se reducen a menudo incluso en ocasiones desaparece y puede por tanto facilitar la cirugía conservadora. La información que nos da la literatura no es concluyente con respecto a la frecuencia con la cual una resección abdominoperineal puede transformarse en una resección anterior con preservación de esfínter después de una radioquimioterapia preoperatoria. Además depende de la especialización del cirujano, de las técnicas usadas en la anastomosis coloanal, de las resecciones interesfintéricas y de la longitud del margen distal establecido como adecuada (2cm, 1cm) Existe aún controversia sobre el papel del tratamiento neoadyuvante en la reducción del tamaño del tumor y sobre el resultado funcional a largo plazo.

En la actualidad, la RAP se realiza por razones oncológicas cuando el tumor invade el esfínter anal y cuando la resección (RO) no puede obtenerse [406].

En la literatura encontramos también ensayos de radioquimioterapia sin cirugía, con resultados contrastados. Nakagawa et al no intervienen a 10 pacientes después de obtener una respuesta clínica completa a la quimio-radioterapia para el cáncer de recto inferior y medio. Ocho pacientes presentaron una recidiva local dentro de los 3,7 y 8,8 meses, precisando cirugía de rescate. Dos pacientes quedaron libres de enfermedad después de entre 37 y 58 meses. Un enfoque no quirúrgico exclusivo no parece ser seguro para el cáncer de recto [404].

Otros autores concluyeron que una respuesta clínica completa después de la RT-QT neoadyuvante está asociada a un excelente resultado a 5 años en términos de supervivencia general y periodo libre de enfermedad sin utilizar cirugía. La cirugía en este contexto, solo puede aumentar las tasas de morbilidad y mortalidad e influir negativamente en la calidad de vida con la creación de un estoma temporal o definitivo [407].

Algunos autores han llevado a cabo una escisión local posterior a la quimiorradiación con resultados aparentemente buenos, en especial después del rechazo del paciente a la resección abdominoperineal o en los casos en que se asocia comorbilidad severa. El control local y la supervivencia en pacientes seleccionados (T3N0 con respuesta completa a la terapia neoadyuvante) se comportan de manera similar a aquellos seleccionados después de la quimiorradiación combinada con cirugía (EMT). Bonnen et al publican los resultados de 5 instituciones diferentes referidos a la escisión local completa u observación después de una buena respuesta a la quimiorradioterapia neoadyuvante. Solo dos de ellos, ambos con respuesta histológica incompleta, desarrollaron recurrencia pélvica en el seguimiento. Estos autores plantean un estudio aleatorizado para con los pacientes T3N0 (con respuesta clínica completa a la RT-QT) con aquellos pacientes sometidos a una cirugía radical. Por la posibilidad de no reseca la enfermedad ganglionar. RMN y PET pueden ser de ayuda en la medida en que pueden demostrar sensibilidad suficiente en la detección de depósitos neoplásicos en el mesorrecto [401].

1.5.6 Toxicidad neoadyuvante

Es difícil evaluar la morbilidad después de la radioquimioterapia neoadyuvante y depende de muchas variables, resección abdominoperineal vs cirugía de preservación de esfínter, tipo de anastomosis, presencia de estoma de protección, el esquema de la RT (dosis, fracciones), el tipo de quimioterapia, el intervalo entre el fin del tratamiento preoperatorio y

la cirugía, el tiempo de seguimiento, etc. La literatura refleja entre 9% y 61%. La comparación de estudios diferentes no es concluyente [408].

Generalmente, con los protocolos últimos de radioquimioterapia no parece haber un aumento significativo de la morbilidad; algunos autores hablan de una tendencia hacia tasas mayores de infecciones, fallos anastomóticos o estenosis pero sin datos concluyentes. La RT preoperatoria puede inhibir la cicatrización y contribuir a las complicaciones de la herida, incluyendo la cicatrización retardada (> 1 mes), la infección de la herida que precisa drenaje o desbridamiento o, incluso, reintervención en aproximadamente el 40% de los casos de pacientes sometidos a RAP. Los cirujanos temen especialmente a la fuga anastomótica y los abscesos pélvicos, la tasa de incidencia de fuga osciló entre 2% y 24% según la literatura [409] [410].

El drenaje pélvico y el uso de un estoma disfuncional se asoció significativamente a una tasa más baja de fallo anastomótico. Ciertamente, se puede decir, que una ileostomía protectora no influye en la tasa de incidencia de la fuga anastomótica pero reduce la severidad de las complicaciones [411].

No existe respuesta definitiva a la influencia de la RT respecto a los resultados funcionales posteriores a la cirugía conservadora. Se recomienda proteger adecuadamente el esfínter anal. Los malos resultados funcionales (incontinencia fecal, más de 4 deposiciones diarias) parecen más asociados con la anastomosis baja, que no con la RT [412].

La radioquimioterapia neoadyuvante afecta el resultado funcional después de una escisión total mesorectal. Existe evidencia manométrica de una disminución significativa de la presión de reposo media y la intensidad del vector de presión media cuando se le compara con la cirugía sola, ya que la quimiorradiación causa fibrosis interna del esfínter [413].

La irradiación puede afectar negativamente a la función sexual, con una frecuencia mayor de desórdenes de la eyaculación y el funcionamiento eréctil que empeora con el paso del tiempo [414]. A pesar de que tras una RAP se produce una disminución de la función sexual y la imagen corporal, un año después del tratamiento los pacientes presentan mejoría en algunos aspectos importantes de su calidad de vida [415].

1.5.7 Cáncer de recto Metastásico

El papel de las diferentes armas oncológicas en concreto la cirugía en el cáncer de recto estadio IV se está reevaluando. En este estadio de la enfermedad diseminada en localizaciones distantes: hígado, pulmones, huesos u otros. ¿Se debería utilizar cirugía radical o sólo cuidado paliativo? El propósito del tratamiento en estos casos sería mejorar los síntomas mediante el control local de la enfermedad y mejorar la calidad de vida. Los pacientes con cáncer de recto avanzado deben dividirse en dos grupos: los loco-regionales y los diseminados.

En la enfermedad metastásica, la quimioterapia 5-Fu con o sin leucovorin ha sido el tratamiento estándar durante largo tiempo. Este mismo régimen con infusión continua de 5-Fu, modulado con leucovorin o metotrexate, induce una mejor respuesta del tumor entre el 10%-44% y aumenta la supervivencia media a 1 año [416] [417].

Más recientemente, algunos nuevos quimioterápicos han demostrado ser eficaces con o sin 5-Fu: DPD (inhibidores de la dehidrogenasa dihidropirimidina), irinotecan (CPT-11),

inhibidor de la timidilata sintasa (Tomudex) y oxaliplatin (en particular en pacientes que no responden al 5-Fu) [418] [419].

Cuando la metástasis es única, como en el hígado, pulmón u ovarios, los pacientes pueden beneficiarse de resección local. Algunos ensayos clínicos han dado a conocer que la resección quirúrgica de metástasis ofrece una oportunidad del cura en el 25% de los casos, y las tasas de mortalidad y morbilidad en centros hospitalarios son aceptables.

En el caso de pacientes con metástasis hepáticas limitadas (3 o menos), la resección obtiene una esperanza de vida a cinco años de aproximadamente el 40% [420] [421].

En los pacientes altamente seleccionados con metástasis pulmonar única y hepática que pueden tratarse quirúrgicamente, la supervivencia libre de enfermedad a 5 años es del 30% [421].

Los pacientes con enfermedad hepática no quirúrgica pueden beneficiarse de otros procedimientos como la infusión intraarterial a través de la arteria hepática de quimioterapia. Este procedimiento tiene la ventaja potencial de administrar una dosis mayor directamente a la metástasis del hígado, evitando los efectos colaterales de una quimioterapia sistémica. Un ensayo de infusión de fluxoridine, 5-Fu sistémico y leucovorin mostró como resultado una mejoría a 2 años de supervivencia libre de enfermedad (86% vs. 72%, $p=0.03$) pero no mostró una diferencia estadística significativa en la supervivencia global cuando se comparó con la quimioterapia sistémica sola [422].

La ablación por radiofrecuencia en el caso de metástasis del hígado es preferible a la crioterapia, la tasa de complicación es aproximadamente del 10% [427].

Cuando se realiza la cirugía en pacientes con enfermedad del recto avanzada y afectación peritoneal y se asocia a quimioterapia, los resultados mejoran la esperanza de vida con relación a los obtenidos solo con quimioterapia. No obstante, existe una tasa de mortalidad de aproximadamente el 8% a causa de sepsis o fístulas gastrointestinales. Algunos autores sostienen que la esperanza media de vida es mayor después de cirugía debulking y quimioterapia intraperitoneal cuando se le compara con la quimio sistémica [423].

El criterio aceptado internacionalmente para este supuesto es adaptar los tratamientos disponibles al estado general y performan.

1.5.8 Tratamiento quirúrgico paliativo de síntomas locales

Los stents metálicos auto-expandibles son útiles para evitar una colostomía en pacientes seleccionados con cáncer de recto incurable y una esperanza de vida limitada. La media de las tasas de éxito clínico y técnico es de 90%-100% y 84%-94%. Un número considerable de pacientes necesitaran tratamientos paliativos por el fracaso del tratamiento con stent (migración del stent, dolor, incontinencia, fístulas, re obstrucción) y en casos de cáncer del recto inferior en pacientes que pueden padecer tenesmo [424] [425]. En estos casos y cuando el síntoma predominante es el sangramiento del recto, puede indicarse la endoscopia Nd-Yag por Láser ablación. En la obstrucción rectal también se indican la terapia con láser que es factible y sus tasas de complicación son bajas, pero necesita varias sesiones [426]. La radioterapia paliativa es una buena alternativa.

1.5.9 Conclusiones de la neoadyuvancia

Se han alcanzado importantes logros en el tratamiento de cáncer de recto localmente avanzado. En pacientes con cáncer de recto resecable, la RT permite un mejor control local y se han logrado tasas de recurrencia local más bajas. La reducción del estadio y del tamaño del tumor como consecuencia de la radioterapia podría conducir a un mayor número de intervenciones para preservar el esfínter. Además, la RT preoperatoria tiene menos efectos tóxicos vs, que la irradiación posquirúrgica.

La administración concomitante de quimioterapia tiene un efecto sinérgico en el control local de la enfermedad y mejora la supervivencia general de los pacientes.

La mejora de la tecnología en los estudios de la imagen y el reconocimiento de los caracteres moleculares y patológicos del tumor permite evaluar un correcto estadio de la enfermedad después del tratamiento neoadyuvante.

En la actualidad se cree que el procedimiento de cirugía radical es una opción razonable en pacientes con respuesta clínica al tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto (TON0). La vigilancia clínica puede admitirse en casos en que el paciente rechace cualquier procedimiento quirúrgico.

El criterio de esperar y ver está en pleno debate y es objeto de varios estudios clínicos actuales.

1.6 RADIOTERAPIA

1.6.1 Generalidades

Según el B.O.E. del 13 de octubre del 2006. La oncología radioterápica es una rama de la medicina clínica que utiliza la radiación ionizante, sola o en combinación con otras modalidades terapéuticas, para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades no neoplásicas.

Desde el punto de vista de la especialidad el descubrimiento de los Rayos X hace un siglo y, su aplicación a la medicina, ha procurado progresos revolucionarios en el mundo del diagnóstico por la imagen y del tratamiento de las enfermedades tumorales. El conocimiento de la interacción de la radiación con la materia viva muy especialmente en los tejidos normales humanos y los tumorales malignos ha sido un proceso lento, dotado en muchos casos de gran empirismo clínico. En nuestros días, la oncología radioterápica es una especialidad médica con 25 años de reconocimiento oficial con un cuerpo de doctrina bien establecido, un consenso internacional de desarrollo científico acreditado y, una labor asistencial, docente e investigadora, relevante en la medicina oncológica.

En el desarrollo de la oncología radioterápica cabe distinguir tres puntos clave:

El diseño y producción de aparatos de radiación con dispositivos capaces de adaptarse a la anatomía humana con gran precisión.

El conocimiento del fundamento biológico implicado en la curación del cáncer con tolerancia de los tejidos normales aceptable.

Finalmente, el de la integración del componente de radiación en las secuencias terapéuticas multidisciplinarias propias de la oncología moderna.

1.6.2 Tecnología

Dado que el material de trabajo de este estudio ha tenido un desarrollo temporal y se ha visto influenciado por la evolución tecnológica se describe a continuación aspectos básicos de los tratamientos que han podido utilizarse o pudieran tener relación con el tema que nos ocupa.

1.6.3 Irradiación Externa

En la radioterapia clínica contemporánea se emplea generadores de radiación de fuente externa que son aparatos que emiten un haz de radiación generado a distancia del paciente, habitualmente aceleradores lineales de electrones. Este tipo de equipamiento es capaz de emitir haces de fotones (Rx x) de diferentes energías, en general un rango entre 6 y 18 MV y haces de electrones con energías variables entre 4 MeV a 20 MeV. Aunque existen aceleradores lineales monoenergéticos de fotones los equipos que permiten mayor versatilidad clínica son aquellos que generan al menos 2 energías de fotones y hasta 6 o más energías de electrones. Una disponibilidad tan amplia de haces de irradiación permite la selección de aquellos que mejor se adecuen al tratamiento preciso del área anatómica considerada diana en la situación clínica de enfermedad.

Quedaron atrás los aparatos que utilizaban para la irradiación trans-cutánea los fotones producidos en la desintegración del cobalto 60.

En conjunto, este aparataje viene a representar aproximadamente el 85 % de las indicaciones.

1.6.4 Desarrollo Dosimétrico 2D-3D

Un apartado que ha tenido un desarrollo acelerado en los últimos 15 años en radiofísica y dosimetría clínica ha sido la evolución de la planificación dosimétrica tanto en términos de aumento de calidad en la definición en la imagen anatómica, como la elaboración de las estimaciones dosimétricas en relación con el volumen blanco seleccionado en cada caso particular. Puede resumirse que se ha logrado una transición entre la planificación dosimétrica bidimensional (2D), y la planificación dosimétrica tridimensional (3D) que integra no solamente la opción de reconstruir la anatomía humana en imagen 3 D y su manipulación espacial, sino la identificación del volumen blanco diana radioterápico (incluyendo el área de interés, órganos normales y su relación con los tejidos no afectados por el tumor fuera o marginal del volumen blanco) y el conocimiento de su relación con el depósito de la dosis de irradiación previsto para cada caso particular.

La planificación dosimétrica 3D, una vez realizadas las adquisiciones de imágenes de TAC y, sin necesitar la presencia del enfermo (*SIMULACIÓN VIRTUAL*) supone un avance en términos de precisión definición del volumen de tratamiento, homogeneidad del depósito de la dosis, conocimiento anticipado del impacto de un determinado programa de irradiación en los tejidos normales adyacentes o incluidos en el volumen diana que ha revolucionado la práctica radioterápica de nuestros días.

1.6.5 Radioterapia Externa Conformada-3 D (RTC-3D)

Basada en la planificación sobre imágenes de TC, que cubren ampliamente la zona de tratamiento, elaborando una cobertura de dianas en tres dimensiones, utilizando múltiples campos conformados e inercias compensadas, pero sin modular.

1.6.6 Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT)

Esta técnica mejora la RTC-3D permitiendo una mayor adaptación en la distribución de dosis al volumen tumoral especialmente en volúmenes cóncavo al producir variaciones dentro de la intensidad del haz. Puede utilizar compensadores metálicos o la apertura o cierre del colimador multilaminar. Para su control precisa de imágenes en directo de la irradiación (imagen portal) con equipamiento de detectores de silicón amorfo.

En estos momentos es una técnica consolidada y para muchas localizaciones, cabeza y cuello, próstata, canal anal constituyen un estándar [465] [466] [467] [468].

Refinamientos adicionales como la Modulación Volumétrica de la Terapia en ARCO (VMAT) optimizan la conformación y reducen el tiempo de tratamiento [371].

La rápida evolución tecnológica de los últimos años ha permitido un incremento en la seguridad, minimizando la exposición de los tejidos sanos y consecuentemente una disminución de la toxicidad aumentando la eficacia del tratamiento.

1.6.7 Radioterapia intraoperatoria

Técnica de renovado interés en los últimos años, en la que el haz de irradiación (generalmente electrones) se coloca en contacto con el tumor o lecho tumoral aprovechando

la práctica quirúrgica. Puede ser aplicada en determinadas localizaciones tumorales con un buen control locoregional aunque no siempre se traduce en aumento significativo de la supervivencia. Sus indicaciones de interés son el cáncer de páncreas, estómago y colorectal localmente avanzado especialmente en las recidivas [428] [429].

1.6.8 Braquiterapia

La técnica de braquiterapia intersticial o endocavitaria es un procedimiento por el cual un determinado isótopo, emisor de radiación de diferentes elementos y energías es situado en el seno de un tumor (braquiterapia intersticial) en contacto con el tumor o con área de alto riesgo de recidiva mediante implantación en una cavidad anatómica (curiterapia endocavitaria).

1.6.9 Radiobiología

La interacción de la irradiación con la materia viva induce cambios moleculares secundarios al impacto o cesión de energía o ionización. La radioterapia clínica teóricamente podría obtener el control definitivo de enfermedades neoplásicas sólo mediante el efecto diferencial en términos de reparación del daño que existen en las células neoplásicas y las células de los tejidos normales.

Las células tumorales y las normales pueden distinguirse por su sensibilidad a las radiaciones. En algunos casos, esto se debe a sus diferencias frente a la inducción de la apoptosis, pero en otros depende de mecanismos moleculares poco conocidos por ahora.

Diversos factores se describen en relación con la radio-resistencia, como la presencia de hipoxia que podría contribuir a empeorar el pronóstico de algunos tumores [430] [431]. Se ha propuesto que el oxígeno sirve para “fijar” el daño provocado por las radiaciones de tal manera que su acción resulta más letal para las células tumorales.

Sin embargo las vías moleculares específicas que participan en este fenómeno no están del todo esclarecidas. La mayoría de los investigadores coinciden en que las radiaciones provocan básicamente la muerte celular al ocasionar un daño sobre el ADN bicatenario; la incapacidad de las células tumorales para reparar dicha lesión propicia su muerte.

Aunque está claro que las células desprovistas de sus dotes para reparar algunas formas de lesión del ADN son especialmente sensibles a las radiaciones, no lo es tanto que la alteración en la capacidad de reparar el ADN contribuye a una mayor resistencia frente a su acción.

No obstante, la identificación satisfactoria de las proteínas, que posee una importancia decisiva para identificar y reparar la lesión del ADN podría suministrar posibles blancos para radiosensibilizar las células.

Otros factores que se han visto implicados en la modificación de la sensibilidad celular frente a las radiaciones son las diversas vías de transducción de señales, como algunas cuya alteración se conoce en los tumores, así por ejemplo se ha acusado a EGFR, RAS Y RAF de perturbar la sensibilidad celular a las radiaciones y aunque los mecanismos moleculares implicados en los efectos aun adolecen de unas descripciones completas, todos están siendo estudio de una exploración activa mediante estudios clínicos [432] [433].

En la época actual también existe un gran interés por saber si otros componentes del

tumor, aparte de las propias células tumorales, podrían contribuir a su sensibilidad. En particular, tanto en Onco-Radiología como en otros campos oncológicos, se está creando un gran interés por averiguar si el componente vascular colabora en la respuesta tumoral a las radiaciones.

1.6.10 Curva de Supervivencia Celular

Una de las ideas centrales de la biología de las radiaciones es que la pérdida de la integridad reproductora según los análisis de supervivencia a largo plazo resulta importante para conocer la respuesta que ofrece un tumor o tejido tumoral normal a las radiaciones.

Cuando las células se hayan expuestas a dosis letales de radiación, podrían no morir de inmediato ni al cabo de unas pocas horas de tratamiento o a veces ni siquiera dentro de una sola tanda de radiación.

Si se las ha observado por cinefotografía a intervalos fijos tras su tratamiento se puede ver que algunas células sobreviven y seguirán formando colonias y otras morirán con rapidez, a menudo siguiendo un proceso parecido al de la apoptosis, aunque en muchos casos esto no se haya demostrado de modo concluyente.

En definitiva otras pasarán por varias rondas de divisiones celulares abortivas antes de dejar finalmente de dividirse y experimentar varios desenlaces posibles que podían ocurrir, la diferenciación terminal, la aparición de células gigantes multinucleadas, la muerte mitótica o una apoptosis diferida [434] [435].

Los radio-biólogos piensan que es la proporción de células capaces de formar colonias por división celular mantenida la que predice con mayor fidelidad los efectos de una dosis de la irradiación. Por tanto las curvas de la supervivencia celular han resultado muy importantes en este campo para calcular la supervivencia de las células tumorales dentro de una población que recibe dosis crecientes de radiación.

Las primeras curvas se demostraron experimentalmente en los años 50 cuando Puck y Marcus determinaron la supervivencia de las células pertenecientes a la línea tumoral HeLa frente a unas dosis crecientes de RX [436] [437].

Estas gráficas suelen trazarse con la dosis a escala semilogarítmica. Su rasgo más llamativo para los casos con una transferencia lineal de energía baja es que la eficacia en la destrucción por unidades de dosis sube cuando mayor sea la radiación.

A dosis bajas la curva de supervivencia arranca con una línea plana siendo la fracción que sobrevive una función exponencial de la dosis. A cantidades más altas la curva se inclina progresivamente lo que representa una mayor destrucción celular con aumento de la unidad de dosis de irradiación.

Finalmente a dosis aún más elevadas la curva podría tender a aplanarse de nuevo. Por otro lado, las curvas de supervivencia celular frente a las radiaciones con una transferencia lineal de energía alta en una gráfica semilogarítmica permanecen todo el tiempo rectas, si bien, con una pendiente más acusada, siendo la supervivencia siempre una función exponencial de la dosis.

Se han concebido diversos modelos matemáticos para intentar describir las formas de las curvas de supervivencia celular que se observan de forma experimental con una pendiente

inicial más plana y un giro posterior “el hombro” hasta que la inclinación final es más marcada. Entre ellos están los modelos de la diana, de la lesión letal y con capacidad letal y de saturación de la reparación.

Parte de ellos se han basado en modelos matemáticos simples sin que se acometiera ningún intento real de introducir los fenómenos moleculares conocidos que intervienen en la destrucción celular, mientras que otros se han fundamentado en la pretensión de incluir alguno de esos hechos (por ejemplo, las roturas cromosómicas o la reparación del ADN). Cualquier modelo puede describir la forma de la curva de supervivencia en una primera aproximación. Ninguno lo hace de manera perfecta, ni tampoco tienen en cuenta todos los acontecimientos y los mecanismos posibles que participan en la muerte celular.

Uno de los modelos más influyentes en la práctica clínica es el modelo cuadrático lineal, por figurar entre los que mejor se ajustan al comportamiento de las células tras su exposición a las dosis de radiación dentro de los límites empleados en la clínica.

El modelo lineal-cuadrático fue concebido por Kellerer y Rossi. Estos autores propusieron que la destrucción celular inducida por las radiaciones obedecía a dos fenómenos posibles, uno de los cuales sigue una relación lineal con la dosis ($EXP(-\alpha D)$) y otro, una relación cuadrática ($EXP(-\beta D^2)$).

Esto se expresó en lenguaje matemático por la ecuación “ $\alpha - \beta$ ”, de $S = E - (\alpha D + \beta D^2)$, cuyo cumplimiento se comprobó en la mayor parte de las curvas de supervivencia observados por métodos experimentales. “S” de nuevo representa la supervivencia de una población celular después de aplicar una dosis “D”. Chadwick y Leenhouts señalaron que esta ecuación manifestaba una realidad molecular apuntando que la lesión letal era la rotura de la doble hélice del ADN y que podría producirse por un solo fenómeno de depósito de energía (αD) o por dos independientes cada uno de los cuales afectaría a la única hebra de ADN (βD^2), seguidos después por su interacción [438].

Hoy día se piensa que esto no es fácil, debido a que la probabilidad de que las dos trayectorias distintas actúen sobre una sola hélice es muy pequeña. Por tanto el modelo cuadrático lineal lo mismo que otros, todos los demás existentes, la naturaleza de las lesiones subyacentes sigue estando oscura. Por ende esta hipótesis no tiene en cuenta el proceso tan importante de la apoptosis.

Sin embargo en muchos tipos celulares el modelo cuadrático lineal resulta útil para describir la respuesta de las dosis recibidas por una población de células.

También deriva de esta expresión el coeficiente alfa/beta que se obtiene transformando la ecuación descrita. En la curva de supervivencia puede describirse un punto donde se observa la igualdad entre los dos componentes de destrucción celular, es decir, $\alpha D = \beta D^2$, o $D = \alpha/\beta$. Con estas palabras para una población celular determinada existe una dosis de radiación en la que coinciden las contribuciones lineales α y la cuadrática β .

Esta dosis equivale al coeficiente entre α y β , es decir, α/β . La fracción α/β es específica para una población celular y refleja la sensibilidad de la célula frente a los dos tipos supuestos de lesión. Según esta fórmula los tejidos que presentan una respuesta precoz a las radiaciones (piel, epitelio intestinal y células tumorales) tienen un coeficiente $\alpha-\beta$ alto.

Dicho de otro modo, sus curvas de supervivencia permanecen rectas durante un periodo más prolongado antes de doblarse, siendo mayor la contribución de los fenómenos

asociados a la destrucción α . Los tejidos que responden más tarde como la médula espinal, el riñón y el músculo, poseen curvas de supervivencia que giran antes siendo el coeficiente α - β resultante más bajo.

Estos tejidos de respuesta diferida presentan un “hombro” en sus curvas de supervivencia dentro del intervalo de dosis empleado habitualmente en Radioterapia. Dicha fórmula dio pie a la idea de que podían utilizarse los esquemas de fraccionamiento modificado para aprovechar la diferencia y tratar las células tumorales de modo más eficaz con respecto a la lesión en los tejidos de respuesta tardía.

Este concepto estuvo en los orígenes de múltiples ensayos clínicos realizados en los años 80 y 90, algunos avances constituyeron un fruto claro, con la técnica de refuerzo concomitante en cáncer de cabeza y cuello y la pauta (CHART, Radioterapia Hipofraccionada Continua) para el cáncer de pulmón [439] [440].

Aunque alguna de estas áreas sigue acaparando cierto interés las dificultades crecientes para combinar las pautas de tratamiento acelerado con QT simultánea han enfriado un tanto el entusiasmo señalado por esta estrategia.

1.6.11 Reparación Celular

Como ya se ha señalado, las células poseen complejos mecanismos que se encargan de reparar la lesión provocada por las radiaciones. Se cree que el hombro de la curva de supervivencia celular está relacionado con su capacidad de subsanar las alteraciones del ADN. Una de las demostraciones más claras de este hecho la ofrece el fenómeno de la reparación del daño subletal.

Se observa que dos dosis de radiación administradas por separado en un tiempo son menos eficaces que su suma cuando se aplica una sola vez. La consecuencia obtenida a partir de este hallazgo es que durante el plazo transcurrido entre ambas dosis, se solucionó parte del daño ocasionado por la primera.

Otro descubrimiento en consonancia con esta conclusión indica que cuanto más próximas en el tiempo se encuentre las dos dosis más parecidas serán sus efectos a los causados por una sola dosis de gran intensidad, lo que implica que la reparación posee una cinética cuantificable. Elkindisutton fue uno de los primeros de demostrar la reparación de la lesión subletal [441] [442].

Estos autores advirtieron que el daño originado por las radiaciones no siempre deriva de la destrucción celular y que esta afectación subletal se volvía letal solo cuando la lesión total acumulada alcanzaba un grado suficiente.

Desde entonces prácticamente en todos los sistemas biológicos examinados se han puesto de manifiesto la existencia del daño subletal sobre todo mediante experimento con dosis divididas [443] [444].

A recordar que existe una correlación entre la destrucción celular y la producción de aberraciones cromosómicas asimétricas (por ejemplo dicéntricos y anillos) debido a las interacciones entre las roturas de doble hélice del ADN.

Por tanto la reparación del daño subletal se puede interpretar como la intervención contra la aceptación del ADN que habría formado roturas en la doble hélice tras la acción de

los dos choques independientes (destrucción beta). Como las radiaciones cuya transferencia lineal de energía es alta interaccionan casi sin exención por destrucción alfa, la reparación subletal tiene una importancia muy escasa en los tratamientos con partículas.

Según este abordaje la reparación celular de una alteración subletal del ADN queda demostrada por la existencia del hombro de la curva de supervivencia celular. Las células presentan una mayor supervivencia tras recibir dosis divididas de radiación, debido a que el hombro de esta curva vuelve a repetirse a cada fracción administrada.

Con otras palabras, el hombro de la curva de supervivencia representa la acumulación del daño subletal. Así las células dotadas de un hombro extenso que comience a dosis bajas y cuya pendiente resultante sea plana en su parte inicial tienen una propensión a experimentar esa reparación subletal. Dichos tejidos descritos antes como tejidos de respuesta tardía con coeficientes alfa-beta bajos, exhiben una amplia reparación subletal y son los que quedan respetados de manera preferente en el fraccionamiento [445].

Un segundo tipo de recuperación celular tras aplicar las radiaciones, descrito por primera vez por Phillips y Tolmach, es la reparación de la lesión con potencialidad letal. Se trata de un daño debido a su administración que puede destruir la célula o no, en función de su estado y del medio durante el periodo posterior a la irradiación.

Según estos autores, las células que no están en proliferación, bien por encontrarse fuera del ciclo celular debido a una inhibición por contacto o por haber mantenido en unas condiciones malas que no favorecían el crecimiento, manifiestan una menor destrucción después de recibir irradiación que si se dividían con rapidez en condiciones óptimas.

Por tanto, propusieron que las células en reposo tenían más tiempo para reparar el ADN antes de reincorporarse a su ciclo que cuando estaban en fase de división activa. Así pues es mayor en ellas la reparación de la lesión con potencialidad letal que si están en división.

Dado que muchas células en los tejidos normales y el tumor podía haber entrado en fase G0 del ciclo o estar en regiones donde las condiciones de crecimiento fueran malas por el escaso aporte de nutrientes, la reparación de la lesión con potencialidad letal también podría contribuir a la resistencia contra el tratamiento.

El grado de recuperación tanto de la lesión subletal como de la lesión con potencialidad letal se ha puesto en relación con la reparación del ADN y con la reintegración de las rupturas cromosómicas [446] [447].

Es preciso admitir que no se ha asociado un mecanismo de reparación o una aberración cromosómica en particular en ninguno de estos procesos. Por tanto podían representarse un continuo del mismo fenómeno. Pese a todo, ambos prolongan la supervivencia de una población celular sometida a un esquema fraccionado de radiaciones.

Esto se puede manifestar en la clínica por un aumento de la tolerancia del tejido normal o un descenso del control del tumor. El tiempo necesario para reparar la lesión subletal o potencialidad letal parece hallarse en el orden de las 6 horas. Si las dosis están demasiado poco espaciadas se acumularán lesiones sin reparar entre las fracciones administradas, con el resultado de que las dosis sucesivas se vuelvan cada vez más lesivas. Habrá que tener presente todo esto al diseñar el esquema de fraccionamiento de las radiaciones. Aunque pudiera ser beneficioso para la respuesta tumoral también podía perjudicar la conservación del tejido normal.

1.6.12 Efectos de la Tasa de Dosis

Debido a la reparación de la lesión subletal, la radioterapia fraccionada respeta de modo preferente los tejidos de respuesta tardía. Sin embargo habría que tener en cuenta el carácter relativo de esta afirmación. Con otras palabras, a medida que una dosis de radiación se divide y se administra en más de un tratamiento la destrucción de las células en el interior del tumor también baja, aunque no tanto como en los tejidos de respuesta diferida.

También intervienen otros factores en la determinación de la supervivencia celular y de la toxicidad (inmediata y tardía) debido a la radioterapia. El más destacado de ellos podría ser la repoblación celular.

A medida que se extiende el tiempo terapéutico total empleado para aplicar una dosis de radiación las células de un tejido manifiesta su capacidad de responder, llamada repoblación. Durante la tanda de RT fraccionada, podría ser difícil distinguir el efecto de la reparación subletal y el de la repoblación, aunque ambos motivan un descenso de la muerte celular a medida que se prolongan los periodos de tratamiento.

Los efectos ocasionados por la tasa de dosis se aplican a la repoblación entre las distintas fracciones de la radiación y la que sucede dentro de la propia fracción.

Los estudios de Fowler mediante experimentos con piel de cerdo demostraron que según se alargaba el tiempo terapéutico total, hacía falta una cantidad de radiación mayor para suscitar el mismo efecto [448]. Dado que el tamaño de la fracción y su número se mantiene constante se pensó que este resultado reflejaba la contribución de la repoblación en el efecto provocado.

Las consecuencias de la tasa de dosis también se han puesto de manifiesto en el seno de la misma fracción de radiación con los trabajos de Bedford. Estos autores demostraron que la supervivencia celular aumentaba a medida que disminuía la tasa de la dosis (desde 7,3 Gy/min. a 0,1Gy/h.).

También existe una tasa baja en el cual la reproducción de las células puede continuar a pesar del acumulo de radiaciones. Este umbral varía con el tipo de tejido, en función de la sensibilidad que representan las células progenitoras necesarias para reponer la población celular, la duración del ciclo celular y el grado de adaptación que las células pueden experimentar tras la administración de tratamiento.

La respuesta a la lesión ocasionada por las radiaciones y la supervivencia de las células que las padecen son cuestiones complejas. Evidentemente, la dosis total influye en todos los tejidos, siendo mayor la destrucción celular cuánto más alta sea su cantidad.

Sin embargo, existen otros múltiples factores que determinan la supervivencia, muchos aún sin descubrir, aunque si se pueden deducir algunas generalizaciones a raíz de los experimentos que recurren a valores variables en los niveles de dosis, los esquemas de aplicación y las tasas de administración.

Los tejidos de respuesta precoz, como la piel, las mucosas, la médula ósea y las células tumorales tienen posibilidades de sufrir efectos tóxicos inmediatos, que suceden durante la propia tanda de irradiaciones o poco después. Estos tejidos poseen células progenitoras para la repoblación, que maduran hacia células funcionales; gracias a ellas, exhiben un rápido recambio celular. El grado de toxicidad de estos tejidos expresa el balance entre la destrucción

celular y su regeneración a partir de células progenitoras que sobreviven.

Este balance depende sobre todo del grado de acumulación que experimentan las dosis de radiación. El tamaño de las fracciones es un factor que determina la gravedad de los efectos tóxicos inmediatos, siendo mayores cuanto más grandes sea. Esta situación es mucho menos pronunciada en comparación con los efectos tardíos.

Sin embargo se ha demostrado que la tasa de dosis guarda una relación con la destrucción de las células tumorales y, por consiguiente, con la aparición de una toxicidad inmediata.

Además una variable muy importante que muestra una correspondencia con estos dos factores es el tiempo total de tratamiento. A medida que se alarga su administración, disminuye la producción de efectos tóxicos inmediatos.

No obstante, recientemente se ha comprobado que los tiempos terapéuticos largos también reducen la probabilidad de curación en virtud de la menor destrucción de las células tumorales.

A diferencia de la toxicidad inmediata presente en los tejidos de respuesta precoz, los efectos tardíos suceden en los tejidos de respuesta diferida, como la médula espinal, los miocitos cardiacos, las células renales. De hecho causan mayores preocupaciones en el radioncólogo pues son los que determinan los efectos a largo plazo.

Si se supone que se deja pasar un plazo preciso entre las fracciones como para permitir la reparación completa de la lesión subletal, los efectos tardíos clásicos serán independientes del tiempo total del tratamiento. Cuando el ciclo terapéutico tiene suficiente intensidad como para ocasionar una toxicidad inmediata grave que llegue a reducir las células progenitoras en los tejidos de respuesta precoz por debajo del umbral, la toxicidad aguda puede progresar hasta formar una lesión crónica del tejido, lo que recibe el nombre de efectos tardíos resultantes.

No obstante los tejidos de respuesta rápida se caracterizan por una renovación celular lenta, siendo escasa su repoblación durante los tratamientos con radiaciones. Por tanto la tasa de dosis y el tiempo total de tratamiento cumplen un cometido secundario en la aparición de la toxicidad tardía.

Como se ha señalado antes estos tejidos presentan un coeficiente alfa-beta bajo, con una capacidad apreciable de reparar la lesión subletal entre las fracciones. De ahí que los tejidos de respuesta tardía sean extraordinariamente sensibles a los cambios de la dosis por fracción.

1.6.13 Efectos del ciclo celular

Un aspecto importante que no se ha mencionado es la modulación que experimentan los efectos de las radiaciones a medida que las células atraviesan las diversas etapas del ciclo celular.

En el caso de las células tumorales que poseen una fracción de crecimiento elevada esta modulación podría tener una gran importancia. La radio sensibilidad de las células cambia según avanzan a lo largo del ciclo celular siendo mayor al final de la fase G2 y durante la mitosis. Las células en fase S intermedia o tardía y al comienzo de la fase G2 son las más resistentes a

las radiaciones. La sensibilidad puede clasificarse de moderada en las células al final de la fase G1 y al comienzo de la S lo mismo que la resistencia a mitad de la G1.

Estas diferencias permiten la destrucción predominante de las células en aquellas etapas más sensibles en la irradiación con la correspondiente acumulación relativa de células en fase más resistente del ciclo celular, la fase "S". Esto motiva que, la radio resistencia relativa a las nuevas dosis de irradiación por parte de las células restantes, si no se produce una redistribución hacia otras fases del ciclo debido a la progresión natural de la progresión natural de la división celular.

Las radiaciones también perturban el recorrido del ciclo celular. Su administración provoca bloqueos en la transición entre las fases G2 y M y entre la G1 y S. Estos retrasos vienen regidos por los genes "controladores" del ciclo celular, que son sensibles a la lesión del ADN y transmiten una orden retroactiva que se encarga de preparar a la célula para pasar a la siguiente fase del ciclo celular.

1.6.14 Fraccionamiento

Schwarz fue el primero en apuntar una justificación biológica para la radioterapia fraccionada hace casi un siglo. Regaud y Coutard publicaron sus resultados clínicos obtenidos con el tratamiento fraccionado durante los años 20 y 30 [449] [450] [451].

Observaron que con este procedimiento, se podía alcanzar una mayor influencia sobre el tumor para el mismo nivel dado de toxicidad en los tejidos normales.

Posteriormente, se ha propuesto diversos esquemas de fraccionamiento, explorados en todo el mundo, siempre con la esperanza de lograr un consciente terapéutico más positivo para mejorar las curaciones en comparación con la toxicidad ocasionada al tejido normal.

Los fundamentos biológicos del fraccionamiento en radioterapia se han entendido tradicionalmente en unos términos sencillos, que apelan a las cuatro erres de la radiobiología: Reparación de la lesión subletal, redistribución de las células del ciclo celular, repoblación, y reoxigenación.

La división del tratamiento total en varias fracciones más pequeñas permite respetar el tejido normal al dejar un plazo entre su aplicación para la reparación del daño de la reparación subletal.

El fraccionamiento de las dosis también pone las condiciones para redistribuir a las células tumorales hacia fases más radiosensibles del ciclo celular, y su reoxigenación acentúa la radio-sensibilidad.

Sin embargo, si se deja pasar demasiado tiempo entre su administración, podría producirse una repoblación o proliferación de las células tumorales.

Aunque esta teoría forma la base para un tratamiento fraccionado, evidentemente es mucho más compleja de lo que se acaba de describir. Las poblaciones tumorales del tejido normal representan un grupo heterogéneo de células, cuya respuesta a las radiaciones y al calendario de fraccionamiento es diferente.

Los tejidos de respuesta precoz son aquellos que se dividen y repueblan con rapidez, como la piel, las mucosas, la médula ósea y las células tumorales; todos ellos son los

responsables de la toxicidad inmediata observada tras la radioterapia.

Su intensidad manifiesta la velocidad de destrucción celular en su seno, contrarrestada por la regeneración a cargo de las células progenitoras que sobreviven en los tejidos. Este balance se basa sobre todo en el tiempo total de tratamiento.

Su prolongación protege al paciente de los peligros de la toxicidad aguda, pues los ciclos terapéuticos intensos y breves culminan en unos efectos tóxicos inmediatos graves. Si el tratamiento es tan potente como para impedir la supervivencia de una cantidad suficiente de células progenitoras, la toxicidad aguda puede progresar hasta generar los efectos tardíos resultantes.

Los tejidos de respuesta rápida son los responsables de la toxicidad diferida ocasionada por la radioterapia. Estas estructuras como la médula espinal, el tejido conjuntivo en muchos órganos están compuestos en su mayoría por elementos plenamente diferenciados y carecen de una población de células progenitoras.

Por tanto, no suele haber una renovación celular dentro de un ciclo de radioterapia, y no hay oportunidad ni necesidad de que se produzca la regeneración durante su aplicación.

De ahí que el tiempo total de tratamiento al revés que en los tejidos de respuesta rápida, posea poca importancia para determinar la toxicidad tardía. Por otro lado, esta variable depende sobre todo de la dosis total y de la dosis por fracción.

Una vez más estas diferencias se hacen visibles al observar las relaciones entre la dosis y la respuesta de los tipos de tejido. En tejidos de respuesta rápida esta gráfica es más curva (es decir tiene un mayor hombro) que los de respuesta precoz.

En términos de relación cuadrática lineal, dicha situación se traduce en un coeficiente alfa-beta para los efectos precoces (en general se considera en torno a los 10 Gy), en comparación con lo que sucede para los efectos tardíos (alrededor de 2Gy). Esto provoca unas consecuencias diferentes en cada tipo de tejido [449].

Para los efectos precoces el coeficiente $\alpha-\beta$ es grande, lo que significa que la curva de supervivencia tiene una pendiente inicial y no dobla hasta dosis más elevadas.

Para los efectos tardíos el coeficiente $\alpha-\beta$ es pequeño con una pendiente inicial corta y un giro a dosis bajas. Así se crea una discrepancia entre las dos curvas de modo que a ciertas dosis, existe una predilección por la destrucción de tejidos de respuesta precoz (incluido los tumores) frente a los de respuesta tardía [450].

A medida que se administra una fracción sobre otra a estos niveles, la muerte de las células tumorales es mucho mayor que las células pertenecientes a los órganos normales, cuya respuesta es tardía.

Sin embargo, según crece el tamaño de la fracción, las células que integran los tejidos de respuesta tardía desaparecen en mayor cantidad.

Esto explica que se observe un cambio mucho más marcado en la supervivencia de dichos tejidos cuando se modifica la dosis por fracción. Con otras palabras, el fraccionamiento de la dosis respeta de modo preferente a los tejidos de respuesta tardía.

Al diseñar un plan de fraccionamiento hay que tener en cuenta todos estos factores. Aunque el esquema estándar difiere en unas partes y otras del mundo, en general se considera como programa de fraccionamiento una dosis entre 1,8 y 2 Gy diaria.

La mayor parte de las pautas que se apartan de esa norma usan más de una fracción al día. Esto reduce el tamaño de la fracción y el tiempo total de tratamiento con el fin de aprovechar los efectos radiobiológicos tal como funcionan en los tejidos de respuesta precoz “y en los tumores” y en los de respuesta tardía, según se ha descrito antes.

1.6.15 Planes de fraccionamiento modificado

La pauta de 5 fracciones semanales y 9-10 Gy de dosis a la semana se ha abierto paso no como un método óptimo para la administración de radiaciones pensando en su biología sino a raíz de aspectos como la comodidad de los pacientes y el personal como a la disponibilidad de los equipos y los intereses económicos.

Fuera de Estados Unidos, estos mismos condicionantes ajenos a la medicina han dictado muchas veces otras pautas de fraccionamiento que suelen recurrir a un número menor de fracciones, y durante un periodo más corto debido a la escasez de aparatos disponibles para el tratamiento con altas energías o de radioncólogo con preparación suficiente.

En la década de los 90 se prestó mayor atención a las tentativas de modificar los protocolos tradicionales de fraccionamiento en busca de unos esquemas que mejorasen el resultado terapéutico desde el punto de vista biológico, a través de un mayor efecto tumoral, de una menor toxicidad de los tejidos normales o por ambos caminos.

Estos intentos se acometieron al descubrirse que los efectos de las radiaciones son diferentes en los tejidos de reacción inmediata (por ejemplo, piel y mucosas), y en los de reacción tardía. La aparición de los primeros que determina la tolerancia del paciente hacia el tratamiento, depende del tiempo.

Dado que estos tejidos proliferan con rapidez, la prolongación del tiempo total de tratamiento da la oportunidad a que se produzca este fenómeno y, por tanto aminora la intensidad de la respuesta global. Esto es esencialmente cierto en las interrupciones del tratamiento, durante las cuales las reacciones mucosas y cutáneas pueden alcanzar una cicatrización apreciable en cuestión de pocos días.

Los tejidos de respuesta tardía no proliferan durante los ciclos terapéuticos de 6 a 7 semanas y, por tanto, el resultado final no se encuentra supeditado al tiempo total de tratamiento. Sin embargo estos tejidos si son muy sensibles al tamaño de la fracción.

Varios estudios clínicos han dejado claro en la actualidad que ante una misma dosis total, las fracciones grandes provocan una reacción tardía peor que las más pequeñas.

Esto resulta comprensible dada la curva de supervivencia celular en los tejidos de reacción precoz y tardía. Los tejidos de reacción tardía tienen unos coeficientes alfa-beta bajo y sus curvas de supervivencia giran a dosis más altas, lo que genera una diferencia considerable entre la destrucción celular ocasionada por las fracciones grandes y por las pequeñas.

Al ser escasa la proliferación para compensar esta disparidad, los tejidos pasan a depender bastante del tamaño de la fracción.

Cuando se recurre a fracciones grandes la dosis total debe rebajarse si se pretende obtener el mismo efecto en lo que concierne a la toxicidad a largo plazo.

Muchos centros canadienses y europeos también optan por aplicar un menor número de fracciones, pero dotadas de mayor tamaño, en los tratamientos curativos lo que reduce la dosis total con el propósito de no amplificar la toxicidad tardía e influencia del tamaño de la fracción sobre las complicaciones en los tejidos de respuesta precoz o tardía. En este ejemplo, el coeficiente alfa-beta para tejido precoz se fijó en 10. En el tejido tardío fue de 2,5. Se supuso que los tejidos presentan reacciones iguales con 40 Gy liberados a razón de 2 Gy/fracción [454].

Se puede ver para reacciones iguales el tejido de respuesta precoz depende mucho menos del tamaño de la fracción. Para fracciones diarias grandes el tejido de respuesta tardía exigirá la reducción considerable de la dosis si se pretende mantener unos efectos clínicos semejantes. A la inversa, cuando se disminuye el tamaño de la fracción, el tejido de respuesta tardía tolerará unas dosis de radiación notablemente mayores.

Queda claro que el uso de pocas fracciones con grandes dimensiones daña de manera preferente los tejidos de reacción tardía mientras que en un número mayor de fracciones más pequeñas básicamente lo respeta.

Cuando el objetivo radica en aprovechar la posibilidad de ahorrar un daño a los tejidos tardíos y evitar que el tratamiento dure demasiado tiempo su aplicación se ha realizado durante múltiples fracciones al día. Las alternativas pueden dividirse en dos estrategias: Hiperfraccionamiento y fraccionamiento acelerado.

Con el hiperfraccionamiento, crece el número de fracciones y se reduce la dosis total íntegra en cada una de ellas. La cantidad final administrada va a ser más alta, mientras que el tiempo total sigue siendo aproximadamente el mismo que en una tanda tradicional (alrededor de 7 semanas).

Esto permite aumentar la dosis sin perder nada de seguridad con respecto a los efectos tóxicos sobre los tejidos normales de reacción tardía, dado que el tamaño de cada fracción resulta bastante pequeño. La repoblación acelerada del tumor no debía ser excesiva pues el tiempo total no ha cambiado.

Un ejemplo de hiperfraccionamiento lo ofrecería el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello con 1,15 Gy dos veces/día 11,5 Gy/semana. En vez de un ciclo terapéutico estándar de 7 semanas que deposite 63 Gy con un fraccionamiento estándar se pueden liberar 80,5 Gy durante el mismo periodo [455].

Varios estudios retrospectivos formados por grupos individuales que recibían tratamiento en cabeza y cuello mediante hiperfraccionamiento han aportado sus resultados que denotan sus ventajas en lo que atañe al control local; también existe análisis general sobre la experiencia clínica reunida con esta técnica, que manifiesta un control local más acusado en términos globales.

En un artículo publicado a raíz de un estudio aleatorizado que contó con un gran número de pacientes aquejados de carcinoma de orofaringe en estadio T2 y T3 mostró un control local casi de un 35% mayor en el grupo de fraccionamiento que fue estadísticamente significativo. Otros trabajos no han sugerido estos resultados pero la bibliografía en su conjunto deja entrever la superioridad del hiperfraccionamiento [455].

En el fraccionamiento acelerado disminuye en número total del tratamiento mientras que el número de fracciones, su tamaño, y la dosis final podían reducirse o no. En este caso la ventaja estriba en que el descenso del tiempo global podría contrarrestar la repoblación acelerada del tumor. Los efectos tardíos deberían ser más o menos los mismos pues el tamaño de la fracción es el corriente “o menor” si la dosis total no asciende.

El ejemplo extremo de fraccionamiento acelerado es la experiencia británica con la administración de 1,5 Gy 3 veces diarias durante 12 días consecutivos llegando a 54 Gy en vez de a 36 en tratamientos al cabo de 1,5 semanas.

Otro esquema utilizado a menudo es el denominado esquema de “Boots” concomitante, en los primeros 36 Gy se administran 4 semanas a razón de 1,8 Gy/fracción y al tiempo que se continúa con otro campo más grande hasta 54 Gy, se añade otro campo de refuerzo más pequeño como el segundo tratamiento de “Boots” diario durante las 2 o 3 últimas semanas hasta llegar a una dosis de 72 Gy en 6 semanas en vez de 8 [456].

Los resultados de dicho estudio aleatorizado que reunió a un gran número de pacientes de cabeza y cuello mostraron la superioridad de esta técnica en control local aunque hasta hoy no se hayan observado beneficios en la supervivencia.

Un problema de los esquemas hiperfraccionados o acelerados es la mayor toxicidad que puedan verse en los pacientes que reciben radioterapia simultánea y la combinación de la quimioterapia con las radiaciones es cada vez más frecuente.

Por añadidura estos programas sobre los que suponen una separación de la dosis en el tiempo obligan a que los pacientes acudan a tratarse más de una vez al día y de ahí que les resulte muy incómodo.

Por tanto muchos médicos piensan que estas estrategias han de demostrar unos beneficios apreciables para merecer la pena su utilización. No obstante la técnica de “Boost” concomitante se ha convertido en un método consolidado y admitido por los pacientes en un cáncer de cabeza, cuello, mama, próstata y recto.

1.6.16 El Hipofraccionamiento

Estudios experimentales sobre animales han mostrado que el incremento de la dosis por fracción aumenta la severidad de la reacción aguda y tardía. Este proceso es parecido en la mayoría de los tumores con excepción del punto de vista de los diferenciales en el coeficiente alfa-beta, el incremento de la dosis por fracción-hipofraccionamiento-usualmente produce una desventaja terapéutica [457] [458] [459].

Aunque los avances en los tratamientos paliativos y los desarrollos técnicos que permiten una localización muy exacta ejemplo radiocirugía esterotáxica o altas dosis de braquiterapia de carga diferida podría sobrepasarse una desventaja en el efecto biológico del hipofraccionamiento.

En general, hipofraccionamiento estaría reservado cuando el tumor tiene un alfa-beta del mismo rango o más bajo que los tejidos normales a riesgo como es el caso del cáncer prostático.

En la literatura hay ejemplos de que altas dosis por fracción resultarían inaceptable por los efectos tardíos. Ninguno de estos ejemplos es sobre el cáncer de próstata sin embargo, todo

lo contrario, hay un estudio con 22 años de experiencia de los años 62 al 84 con 232 cánceres de próstata tratados en Londres con 6 fracciones de 6 Gy inclusive con una distribución de dosis peor de las que actualmente utilizamos, la morbilidad urológica o de intestino delgado fue mínima.

Hay también una primera experiencia del Christie Hospital, en Manchester en el tratamiento del cáncer de próstata con 15 fracciones de 3,1 Gy antes de la era de la radioterapia conformada con resultados satisfactorios y sin excesivas secuelas tardías. Los estudios clínicos sobre hipofraccionamiento en el cáncer de próstata han comenzado dentro del campo de la intensidad modulada en muchos países de occidente. En estos estudios hay relativamente pocas secuelas con seguimiento de hasta 97 meses.

También es importante reconocer que en algunas circunstancias puede administrarse mayores dosis por fracción que en el esquema convencional. Esto incluiría las situaciones en las cuales hay un pequeño volumen rodeado de un tejido de tolerancia alta para los efectos tardíos o con disminución del tiempo de proliferación celular y reducción del tiempo total de tratamiento.

En teoría el hipofraccionamiento no reporta beneficio a la inmensa mayoría de los tumores puesto que el coeficiente alfa beta del tumor es superior al de los efectos tardíos de los tejidos sanos, lo que reduce el índice terapéutico, excepción hecha de algunos tumores como el melanoma y el carcinoma de próstata [460] [461].

Otra circunstancia a tener en cuenta es, que la precisa determinación de la forma y volumen tumorales con las modernas técnicas diagnósticas y la capacidad de concentrar las altas dosis en dichos volúmenes junto con la mayor complejidad de cada sesión de radioterapia hacen muy recomendable el uso del hipofraccionamiento.

Como se ha comentado previamente el efecto de la radiación sobre las células se ajusta al modelo lineal cuadrático, modelo verificado para $d > 0,5$ Gy y una tasa de dosis no excesivamente baja.

Desde el punto de vista matemático se expresa:

$$E = n (\alpha d + \beta d^2) = D (\alpha + \beta d) \quad SF = e^{-E}$$

Dónde (E) es el efecto biológico, (n) número de fracciones, (d) dosis por fracción y (α - β) son coeficientes que describen la sensibilidad de los tejidos normales y del tumor.

En este punto hay que introducir el concepto de la dosis biológica efectiva DBE o dosis que sería requerida para obtener un cierto efecto con una tasa de dosis infinitamente pequeña a fin de poder comparar los diferentes esquemas de tratamiento.

$$De \text{ dónde } DBE = E/\alpha = D (1 + d / \alpha / \beta).$$

En ésta fórmula se asume una reparación completa del daño subletal entre fracciones. No se tiene en cuenta el efecto proliferación y con una distribución de dosis uniforme.

Cuándo el fenómeno de la repoblación durante el tratamiento es importante la fórmula se expresaría:

$$DBE = E/\alpha = D [1 + d / (\alpha / \beta)] - h (T - T_k).$$

Dónde T es el tiempo total en días de tratamiento. T_k la proliferación en días (20/30) y $h = 04-08$ Gy/día.

Para tumores con una rápida repoblación la duración del tratamiento podría incrementar el control local.

Para convertir la dosis total D, dada en fracciones de tamaño d dentro del mismo isoeffecto referido al tratamiento convencional se define la D_2 QE asumiendo que $D_{ref=2}$ y que:

$$EQD_2Gy = \frac{d + \alpha / \beta}{D2 + \alpha / \beta}$$

Son las dosis prescritas para el tumor. Esta expresión es conocida popularmente como fórmula de WITHERS.

Cómo se ha expresado el coeficiente α / β Gy es usado en el modelo lineal cuadrático para definir la sensibilidad de los tejidos al fraccionamiento.

Los tejidos normales tienen un bajo alfa/beta (0,5-6 Gy) para los efectos tardíos que se expresan meses o años después de la irradiación y un alto alfa/beta (7-20 Gy) para efectos agudos que se expresan en el periodo de días o semanas después de la irradiación.

Para los tumores se considera un alto alfa/beta (7-20 Gy) a excepción de los melanomas, sarcomas y próstata. Este último concepto con amplio debate actual.

Con el hipofraccionamiento hay que tener muy en cuenta la existencia de los órganos a riesgo asumiendo que la dosis absorbidas por los órganos a riesgo (OARS) es la misma que la dosis asumida por el tumor, mientras es bastante obvio el hecho de que sí podemos dar la mitad de dosis en el OARS también podríamos doblar la dosis por fracción sin ningún incremento de riesgo en los OARS.

En general se puede decir que el hipofraccionamiento tiene:

- Una teórica ventaja en los tumores con alto índice de repoblación durante los tratamientos.
- Favorable para tumores con alfa/beta pequeños menor que el α / β para los órganos a riesgo.
- Favorable para los pequeños tumores.
- Ventajas económicas, más confort para los pacientes con reducción del número de fracciones.

Por contra, existe una desventaja para tumores con α/β más alto que para la α/β de los órganos a riesgo:

- Detrimento del potencial en los tumores muy radioresistentes.

El hipofraccionamiento puede actuar contra un posible efecto de la redistribución y la reoxigenación.

Todo ello abre nuevas incógnitas referidas a nuevas complicaciones usando esquema hipofraccionado en el tórax, el esófago puede tener graves efectos tardíos. El uso de altas dosis por fracción puede reducir el funcionamiento base de órganos como pulmón e hígado.

Por otra parte, la reacción aguda de las mucosas en el hipofraccionamiento con reducción de la dosis total podría llevar a una toxicidad más baja (con alto alfa/beta) pero la repoblación es un importante método de resistencia a la radiación.

En caso de un esquema corto, la reacción aguda mucosa podría ser un parámetro de limitación de dosis. Muchos de los procesos biológicos descritos no están suficientemente aclarados. Hay que tener mucho cuidado cuando se combina con esquemas de quimio-radiación.

Para el carcinoma de recto se ha desarrollado un esquema hipofraccionado, que se expresa:

1.6.17 Dosis Equivalente del Esquema de Radiación de Ciclo Corto 5x5Gy.

En el caso concreto de éste trabajo, partiríamos: 5Gy/sesiónx5 sesiones=25Gy.

$$DEB = Nd (1 + d / \alpha - \beta - K (T - T_{DELAY})).$$

Para tejidos de respuesta tardía con α / β de 3 y $K = 0$

$$DEB = 5 \times 5 (1 + 5/3).$$

Su equivalente en dosis estándar sería: $D_2 EB = N \times 2 (1 + 2/3)$. La ecuación equiparable resultante sería: $25 \times 8/3 = N \times 2 \times 5/3$. De dónde N es equivalente aproximadamente a 20 sesiones.

Por lo que se puede afirmar que el esquema concentrado hipofraccionado viene a equivaler del orden de 40 Gy en fraccionamiento convencional. Si considerásemos el factor α/β de 10 Gy para efectos agudos el resultado final de la operación se convertiría en 37,5 Gy.

1.6.18 Informe ICRU

Las recomendaciones 50 y 62 de ICRU tienen por objetivo realizar una mejor prescripción en los volúmenes blanco, en los órganos a riesgo mejorando el control de la calidad e implicando la realización de un informe final estandarizado [462] [463]. Es necesario por tanto definir:

- *Volumen tumoral macroscópico* [464]. (GTV)

Comprende el conjunto de las lesiones tumorales, medibles, palpables o visibles con los actuales medios de radiodiagnóstico.

- *Volumen blanco anatomoclínico* (CTV)

Comprende el conjunto del volumen anatómico en el cual se quiere erradicar la enfermedad macroscópica y microscópica. Su determinación implica la evaluación de los riesgos de invasión en función del conocimiento clínico y la toma en cuenta de los riesgos en los tejidos sanos incluidos en su volumen. Puede ser definido por el principio de añadir al volumen tumoral macroscópico un margen de seguridad que dependerá de las incertidumbres

anatomoclinicas que incluyen el volumen microscópico.

- *Órganos a riesgo*

Se trata de los tejidos normales en los que la sensibilidad a la irradiación puede conducir a modificar el plan de tratamiento.

- *Volumen blanco planificado (PTV)*

Definido por un volumen más grande que el anterior teniendo en cuenta las incertidumbres del tratamiento. Es un concepto geométrico definido a partir del CTV que comprende las incertidumbres ligadas a los pacientes, sus movimientos, y las referidas al equipamiento. Desde el punto de vista práctico será el CTV con un margen global de seguridad.

- *Volumen blanco interno*

Concepto a desarrollar dentro del CTV y que tiene en cuenta los movimientos fisiológicos de los órganos del paciente.

- *Volumen tratado*

Es el volumen rodeado por una isodosis inespecífica que corresponde a un nivel mínimo que permita obtener el objetivo del tratamiento.

- *Volumen irradiado*

Volumen de tejido que recibe una dosis considerada significativa desde el punto de vista de la tolerancia del tejido sano. Su estudio se realiza a través de los histogramas y permite seleccionar el plan que mejor se ajuste a una prescripción.

RADIOTERAPIA EXTERNA EN EL CARCINOMA DE RECTO

1.6.19 El volumen blanco (GTV)

Basados en los datos de anatomía, historia natural y datos de recurrencias como se ha comentado previamente desde el punto de vista quirúrgico. Ahora el planteamiento es para la oncología radioterápica O.R.T.

1.6.20 Datos Anatómicos

La anatomía radiológica (apartado 1.2.1) es imprescindible para la determinación de volúmenes.

1.6.21 Drenaje Linfático Pélvico

Los linfáticos que corresponden al recto, están contenidos dentro de la fascia perirectal. Canessa investiga el número de distribución de ganglios en el meso en cadáveres [470]. El número encontrado, se sitúa entre 2 y 19 (media de 7). La mayoría suelen ser proximales a la reflexión peritoneal (71,4%).

Fuera del meso-resto y de su fascia, a cada lado de la pelvis se sitúan los espacios pélvicos que contienen vasos, nervios, linfáticos y grasa. En estos espacios pueden encontrarse nódulos linfáticos afectos de la diseminación lateral.

La nomenclatura de los grupos linfáticos de drenaje de los órganos pélvicos propuesta por MANGAN clasifica el sistema en 9 grupos mayores de drenaje linfático involucrados en la diseminación de las tumoraciones pélvicas.

- *Grupo I: Paraaórticos:*

Estos ganglios forman una cadena a cada lado de la aorta abdominal enfrente del origen del psoas mayor y de la crura izquierda diafragmática. Reciben el drenaje eferente de las iliacas comunes, de los linfáticos del testículo del hombre y del ovario, trompa y cuerpo del útero en la mujer, también drena el riñón y la glándula suprarrenal, al igual que de los músculos abdominales laterales.

- *Grupo II: Iliacos comunes:*

En número de 4 o 6, se agrupan por delante y por detrás de la arteria iliaca común. Uno o dos se sitúan debajo de la bifurcación de la aorta, enfrente de la 5ª vértebra lumbar recogen el drenaje ganglionar de la hipogástrica y de las iliacas externas.

- *Grupo III y IV: Iliaca externa:*

Incluyen los ganglios del grupo de iliaca externa. En número de 8-10, se sitúan a lo largo de los ejes iliacos. Están agrupados en 3 grupos: Uno lateral, otro medial y un tercero anterior respecto a los vasos. El grupo tercero sin embargo a veces está ausente. Sus principales aferentes vienen de la zona inguinal y subinguinal, la pared abdominal debajo del ombligo así mismo los linfáticos, que vienen del pene, clítoris, membrana uretral, próstata, fundus vesical, cérvix uterino y vagina superior.

- *Grupo V: Obturadores:*

El grupo de los obturadores, vistos generalmente en la parte alta del agujero obturador.

- *Grupo VI: Glúteos inferiores:*

Incluye los ganglios glúteos inferiores. En número de tres o cuatro, se sitúan a lo largo de la parte baja de los vasos glúteos.

- *Grupo VII: Hipogástricos:*

Incluye los ganglios hipogástricos (hipogástricos o iliaca interna). Situados alrededor de los vasos hipogástricos, reciben los linfáticos correspondientes a la distribución de las ramas de la arteria hipogástrica. Reciben linfáticos de toda la pelvis visceral, desde la parte más profunda del perineo, incluyendo los cuerpos membranosos y cavernosos de la uretra.

- *Grupos VIII Y IX: Presacros:*

Incluyen los nódulos presacros. Están situados en la concavidad del sacro, en relación con las arterias media y lateral sacra. Reciben los linfáticos del recto y la parte posterior de la pared pélvica.

- *Espacios pélvicos:*

Cada espacio pélvico lateral ha sido dividido en tres volúmenes para agrupar los grupos ganglionares identificados. Acorde al autor MANGAN, existen tres espacios pélvicos:

- ✓ El espacio iliaco interno que incluye los grupos VI a IX.
- ✓ El espacio obturador que incluye el grupo V.
- ✓ El espacio iliaco que incluyen los grupos II y IV.

La irrigación del ano-recto se realiza a través de 3 pares de arterias. La hemorroidal superior que es una rama de la mesentérica inferior, la arteria hemorroidal media rama de la iliaca interna, que entra en el recto a través de los recesos laterales. La arteria rectal inferior es una rama de la pudenda. El sistema venoso va paralelo al arterial. Algunas veces el drenaje de la hemorroidal superior va directo al tronco portal. Los drenajes linfáticos van paralelos a la arteria y al sistema venoso, aunque están descritas uniones entre los linfáticos de la pelvis y la pared pélvica.

Las metástasis ganglionares pueden extenderse lateralmente dentro de los ganglios de la iliaca interna. También se ha estudiado la presencia de adenopatías pélvicas en las paredes, con una incidencia del 9 %, que pasaba al 23% cuando el tumor estaba debajo de la reflexión peritoneal. Desafortunadamente los procedimientos quirúrgicos como la linfadenectomía extensa, no han demostrado aumento de la supervivencia [471]. Hay autores que dudan que estos nódulos sean la fuente primaria de recidiva local en la pelvis.

1.6.22 Afectación ganglionar lateral

Desde el punto de vista clínico fuera de las series anatómicas la experiencia de las series quirúrgicas que realizan disección de los espacios pélvicos laterales, disecciones extendidas, más allá del meso-recto, nos ofrece la posibilidad de evaluar el riesgo de afectación ganglionar en la diseminación lateral.

La experiencia de Takahashi, demuestra cómo la afectación linfática lateral es directamente proporcional a la distancia del tumor a la línea pectínea [472].

Tabla X - Incidencia de Ganglios Laterales Afectos Según la Distancia del Tumor a la Línea Pectínea (Takahashi)

Distancia en (cm)	Nº Muestras	Ganglios Laterales Afectos
0-1	98	29 (29,6) %
1.1-2	80	10 (12,5)%
2.1-3	72	12 (16,7)%
3.1-4	65	6 (7)%
4.1-5	69	6 7,5)%
5.1-6	72	1 (1,4)%
>6.1	308	2 (0,6)%
<i>Todos</i>	<i>764</i>	<i>66 (8,6)%</i>

La invasión en profundidad tiene una relación marcada con la afectación nodal lateral, alcanzando el 10,6% cuando el tumor se encuentra en los tejidos perirectales

Tabla XI - Invasión en Profundidad Tumoral e Incidencia de Afectación Ganglionar Lateral

Invasión	Nº Muestras	Ganglios Laterales Afectos
T1 (submucosa)	70	2 (2.8%)
T2 (muscular propia)	175	6 (3.4%)
T2 (atraviesa muscular p.)	170	16 (8.8%)
T3	320	34 (10.6%)
T4	29	9 (31%)
<i>Total</i>	<i>764</i>	<i>66 (8.6%)</i>

La consecuencia de la afectación ganglionar lateral, hace que la supervivencia a 5 años disminuya al 42% y el incremento de la recidiva local se sitúe entre el 7,8 al 21,6%.

Tabla XII - Afectación Ganglionar Inicial y Recidiva (Takahashi)

Afección	Nº Casos	Muestras	Hematógena	Local	Extrapélvica Linfática	Peritoneal
Ganglios mesorrectales (-) Ganglios laterales (-)	425	38 (8.9%)	37 (8.95%)	8 (1.9%)	0	3 (0.7%)
Ganglios mesorrectales (-) Ganglios laterales (+)	16	4 (25%)	0	9 (25%)	0	0
Ganglios mesorrectales (+) Ganglios laterales (-)	273	81 (29.6%)	59 (21.6%)	38 (13.9%)	3 (1%)	3 (1%)
Ganglios mesorrectales (+) Ganglios laterales (+)	50	34 (68%)	21 (42%)	10 (20%)	2 (4%)	0
<i>Todos</i>	<i>764</i>	<i>157 (20%)</i>	<i>117(15.3%)</i>	<i>60 (7.8%)</i>	<i>5 (0.6%)</i>	<i>6 (0.7%)</i>

Estos hallazgos confirmados por Moriya, muestran que los tumores rectales por debajo de la reflexión peritoneal tienden a diseminarse lateralmente a lo largo del eje iliaco y de los obturadores [473]. La afectación nodal lateral se incrementa con el diámetro de la penetración del tumor a través de la pared rectal.

Tabla XIII - Afectación Lateral Linfática según Penetración (Moriya)

Parámetro	Nº Pacientes	PROFUNDIDAD		
		T2	T3	T4
Todos los pacientes	448	128	294	26
Diseminación Lateral	62 (13.8%)	7 (5.5%)	49 (16.7%)	6 (23.1%)
Dukes C	218	38	165	15
Diseminación Lateral	62 (28.4%)	7 (18.4%)	49 (29.7%)	6 (40%)

Estos datos confirman que el EMT, puede erradicar a la diseminación linfática de los tumores altos a más de 5 cm de la línea pectínea pero no se puede lograr el mismo efecto en los tumores bajos a menos de 5 cm de dicha línea. Además los análisis retrospectivos parecen confirmar la suposición de que la fascia perirectal representa una barrera macroscópica a la extensión directa del tumor, lo cual tiene una importancia capital en la administración de la Radioterapia.

1.6.23 Datos de patológica. Historia Natural

Esquemáticamente las recidivas locales se suelen situar en el plano antero posterior. En el caso femenino en las cercanías del tabique recto-vaginal y en la concavidad sacra en el hombre. Las recidivas perineales únicas son raras.

Del análisis anatómico patológico de las piezas operatorias, se deduce que la extensión intra-parietal es raro que sobrepase 1 cm. Por el contrario la extensión circunferencial en la grasa perirectal ha sido constatada 5 cm más allá de la tumoración inicial. Esta extensión

radicular en la grasa peri-rectal, es un factor pronóstico de recidiva local, ya que entre el 78 y el 85% de los pacientes que en las secciones laterales tienen tumor, van a tener una recidiva local. Esta invasión se efectúa, bien sea por la extensión tumoral directa, por la invasión venosa, peri neural, ganglionar linfática o por los émbolos tumorales en el meso-recto. La invasión tumoral circunferencial esto es un factor pronóstico de recidiva local.

La fascia perirectal es la última barrera macroscópica de la extensión directa relacionada con el incremento de la recidiva local [474].

Estas constataciones anatómicas como se ha visto en el capítulo de cirugía, son la base de la modificación de la técnica quirúrgica de la exéresis de cáncer de recto.

La disminución de la tasa de recidiva local obtenida después de la introducción de la exéresis total del mesorrecto, incita a pensar que la no resección del meso-recto es la causa principal de las recidivas locales.

1.6.24 Datos quirúrgicos

La introducción de la EMT completa supone además de una notable reducción en la incidencia de recidiva local un posible cambio en el patrón de recidiva. De los datos de los estudios aleatorizados con EMT se puede concluir que la recidiva local es más frecuente en los tumores de tercio inferior, en el estadio III y cuando el margen de resección circunferencial se sitúa a menos de 2 milímetros.

La existencia de la recidiva ganglionar extra mesorectal es controvertida pero desde el punto de vista práctico y para tumores bajos (igual o mayor de T3· ó N+) llevará aparejado el incluir las regiones obturadoras e ilíacas internas en el campo de la irradiación.

1.6.25 Determinación del CTV

Dentro de este volumen clínico hay que considerar.

1.6.26 Delineación de áreas ganglionares CTV

Los datos contrastados de la literatura indican que hay pocos estudios acerca de la delineación del CTV en los cánceres rectales. Basados en la revisión de Medline con 17 artículos que tratan de definir las áreas de mayor riesgo de recidiva local y de diseminación linfática, para hacer un denominador común que pudiera ser utilizado en el general de los casos [475]. En este aspecto cabría destacar el consenso Europeo propuesto por el profesor Valentini [469]. El objetivo de la delineación sería maximizar el control local y disminuir la toxicidad en el intestino delgado.

El mayor riesgo de recurrencia se localiza en las áreas, mesorrectal posterior y pélvicas inferiores. La diseminación linfática del recto se dirige en tres sentidos:

- Superior hacia la mesentérica inferior.
- Lateral hacia la ilíaca interna.
- Inferior, hacia la ilíaca externa y los inguinales que se produce más raramente.

El riesgo ganglionar está relacionado con la situación y estadio del tumor.

Para el diseño del CTV habría que incluir:

El tumor primario, el espacio mesorrectal, el espacio pélvico posterior en todos los pacientes, sin embargo, solo las áreas de alto riesgo linfático situadas en los espacios pélvicos laterales deberían añadirse al CTV.

Desde el punto de vista metodológico se definen cinco subespacios pélvicos.

- Area mesorrectal (AM).
- Area pélvica posterior (APP).
- Area pélvica lateral (APL)
- Area pélvica interior (API).
- Area pélvica anterior (APA).

AM: Comprende mesorrecto, esto es, el tejido adiposo con estructura neurolinfvascular encapsulado por la llamada fascia mesorrectal. El mesorrecto es cilíndrico en forma de cono con base en la zona del canal anal. Comienza en el promontorio sacro en el origen de la arteria rectal superior y acaba cuando el elevador del ano se inserta en la pared rectal.

APP: Espacio entre el presacro y el área triangular, limitada posteriormente por la fascia presacra (fascia de Waldeyer) y anteriormente por la fascia mesorrectal. Se reconoce bien en RMN, contiene los vasos medios sacros y laterales, los linfáticos de la cadena presacra, además las ramas de los nervios sacros y el plexo hipogástrico inferior.

APL: Incluye desde los laterales del mesorrecto a la pared pélvica.

API: Consiste en el triángulo anal de periné que contiene el esfínter anal, los tejidos perianales y el espacio isquiorectal.

APA: Contiene los órganos pélvicos localizados ventralmente al mesorrecto.

Para la identificación de las regiones linfáticas a riesgo se utilizan los trabajos de las series quirúrgicas siguiendo el modelo de los autores japoneses anteriormente comentados sobre todo en el recto bajo.

Se definen cinco regiones ganglionares (RG).

- RG Mesorrectal. superponible al área mesorrectal (AM) con las aferentes y eferentes de la arteria rectal superior.
- RG Superior a lo largo de la mesentérica inferior.
- RG Laterales. La región lateral ganglionar es el territorio linfático comprendido por las arterias hemorroidales medias, el obturador y la iliaca interna.
- RG Iliaca exterior (iliaca externa)
- RG Inguinal superficial.

Para las diferentes áreas pélvicas el riesgo de recurrencia local es el siguiente:

- AM: 22% de todos los resultados. Incluye cirugía no estandarizada.
- APP: En el espacio presacro, 49% de todas las recidivas.
- APL: (pared pélvica): 6% de todos los pacientes, 21% cuando se analiza la recidiva local exclusiva.
- API: Inferior: 4% en global.

La cuantificación del riesgo se calcula en relación con la situación tumoral 8% para tumores situados a menos de 6 cm del margen anal, 3% para los situados entre 6 y 11 y 0% a partir de 11 cm. Con la técnica abdomino-perineal APP la recidiva es del 11%.

Al final se determina un riesgo alto en tumores a menos de 6 cm. y cuando se ha practicado una RAP.

Para la recidiva anastomótica cuatro artículos analizan el riesgo anastomótico, el porcentaje se sitúa entre 10 y 21 % dependiendo de la definición de la verdadera recurrencia anastomótica.

Regiones linfáticas a riesgo

En el estudio, 10 de las publicaciones analizan la frecuencia relativa de la metastatización. Se analizan acorde a la invasión y la situación de la tumoración con respecto al margen. Un análisis separado se realiza para los tumores de localización alta y localización baja.

La incidencia de afectación de los ganglios mesorrectales, es de un 46% de todos los pacientes recogidos en todos los artículos en los que al menos tenían un ganglio positivo. Para la RGM se registraron alrededor de 615 de un total de 1347. El área mesorrectal estaba envuelta en el 87% de los pacientes con ganglio positivo mostrando la importancia de este grupo. El estudio de diseminación caudal acorde a Morikawa revela información acerca de la diseminación caudal. En dirección caudal no existen linfáticos afectados a más de 4 cm. más allá del tumor. En dirección craneal los nódulos positivos se encontraron a menos de 10 cm. del tumor primario en un 8%, mientras que a más de 10 cm. el riesgo era del 2%.

- *Región linfática superior (RGS).*

Definida hacia la arteria rectal superior y hacia la mesentérica inferior. Esta forma de diseminación se considera la segunda más importante. En 5 de los estudios referidos su incidencia fue del 28%. Mirando sólo a los pacientes con nódulo positivo en cualquier localización un 56 % de estos pacientes tenían afectación alta. Dos artículos hacen la distinción entre los nódulos positivos sobre la zona periférica de la mesentérica inferior y en el nacimiento de dicha arteria, la mayoría de las localizaciones son a lo largo de la mesentérica inferior en zona periférica.

- *Afectación de ganglios laterales (RGL).*

La definición de los ganglios laterales va desde los ganglios a lo largo de la arteria iliaca interna sola, hasta aquellos a lo largo de la iliaca interna, la rectal media y la obturadora, hasta

los grupos que incluyen la arteria iliaca común y la iliaca externa. Para todos los pacientes a riesgo la incidencia de ganglios linfáticos laterales fue del 13%. Cuando se mira a los pacientes con ganglio positivo el porcentaje dobla hasta el 27%.

Su significación clínica más importante fue vista en los tumores avanzados bajos. Seis estudios dan detallada información sobre el estadio tumoral mostrando un 5% de positividad para los T1 T2s un 14% para los T3s y un 15% para los T4s. Según la localización del tumor el riesgo para los ganglios positivos fue del 5% en la parte media y alta, mientras para la parte baja fue del 13%. En el territorio de la arteria obturatriz para tumores por debajo de la reflexión peritoneal, el porcentaje es de un 6% global que alcanza el 9% en los tumores más bajos.

- *Afectación del grupo de la iliaca externa y de los ganglios inguinales.*

La incidencia de afectación de esta área está referida en dos artículos de forma retrospectiva. La afectación global desde un 4 % que llega al 9% cuando se mira a los pacientes con adenopatía positiva. La mayor afectación de este grupo sería para los tumores localizados cerca del margen anal resultando con un alto porcentaje en aquellos tumores bajos o pacientes que han sufrido RAP resección abdomino-perineal (5% mientras que los de la resección anterior RA son un 3%).

Cuando se mira a los ganglios linfáticos inguinales la afectación solo muestra un 1%, todos en tumores bajos.

Dada esta información sobre la literatura, cuando se pretende actuar sobre una guía de delineación que debería cubrir los porcentajes de riesgo superior del 10%.

En esta dirección habría que definir, que para el CTV deberíamos incluir.

- *Area mesorrectal y adenopatías o ganglios mesorectales.*

Esta área de riesgo debe ser incluido en el CTV. Los límites circunferenciales de la fascia mesorrectal se visualizan mejor en RM y alguno puede ser identificado en el TC. Para los cirujanos esta área constituye el plano quirúrgico de la EMT escisión mesorrectal total y los patólogos requieren que la superficie esté intacta. La parte inferior se localiza cuando el elevador del ano se inserta dentro de la pared rectal. El borde superior se sitúa en la reflexión peritoneal, algunos pueden ser visualizados en la tomografía computarizada.

Desde el punto de vista práctico el inicio de este volumen AM debería corresponder a la división de la arteria mesentérica inferior para dar la sigmoidea y la arteria rectal superior. Anteriormente esta fascia coincidirá con la de Denonviller que bordea a la pared posterior de la próstata, las vesículas seminales y la vejiga en los hombres y la pared posterior vaginal y el útero en las mujeres. Debajo de la línea dentada la fascia mesorrectal se une al borde del músculo elevador del ano haciendo un embudo. Sobre esta línea dentada el músculo piriforme limita a la fascia por ambos sitios. Posteriormente este territorio se sitúa sobre el espacio pélvico posterior.

- *Área pélvica posterior (APP).*

Paralelo al mesorrecto en esta sub-área de alto riesgo independientemente de la localización tumoral forma parte esencial del CTV. Esta área se corresponde al espacio presacro. Esta zona que va paralela al mesorrecto y que tiene un alto riesgo independientemente de la localización tumoral siempre formará parte del CTV. En este triángulo está el espacio presacro

que se adapta a la concavidad sacra, rodeada anteriormente por la fascia mesorectal y que se extiende lateralmente hacia los bordes del sacro donde se encuentra con el límite del área pélvica lateral nodal. El ápex coincide caudalmente con el coxis y el promontorio sacro delinea su base. El borde anterior coincide con el borde posterior del área mesorectal y es difícil de individualizarlo en las imágenes de CT. Además el borde anterior coincide con el borde posterior del espacio mesorectal y es difícil verlo en las imágenes de CT. La propuesta es delinear esta región con RM y si no es posible tomar un margen arbitrario aproximadamente de 1 cm. ventral al hueso sacro como borde anterior, de acuerdo con los resultados de un artículo reciente, sobre la amplitud del espacio presacro.

- *Area pélvica inferior (API).*

Se propone incluirlo, si se va a realizar preservación esfinteriana, si el tumor está a menos de 6 cm. de margen anal o cuando el tumor infiltra el esfínter y es necesario efectuar una amputación abdominoperineal.

Esta área incluye: La fosa isquiorrectal, el esfínter interno y externo, el bulbo peneano, la parte anterior del bulbo vestibular en el borde anterior, la parte profunda la fosa isquiorrectal localizada sobre el septo transversal que limita lateralmente al músculo obturador interno y el isquion. Se propone extender el borde lateral a la parte perianal superficial en la fosa isquiorrectal al no tener un claro borde anatómico a distinguir. El borde posterior puede delimitarse a nivel del coxis y del músculo glúteo. Si la API no está en riesgo (tumor a riesgo a menos de 6 cm), el esfínter tanto interno como externo no debía ser incluido en el CTV.

- *Regiones ganglionares.*

Como se ha expresado previamente las regiones ganglionares a riesgo están en dependencia del nivel de la lesión primaria para tumores localizados en la parte alta del recto sobre la reflexión peritoneal la diseminación linfática se realiza principalmente hacia arriba a lo largo de la mesentérica inferior mientras los tumores de la parte media y baja adicionalmente drenan en la dirección lateral hacia la iliaca interna. Las lesiones que se extienden al canal anal podrían afectar a las regiones laterales. Si el tumor primario difunde más allá de la fascia e invade las estructuras u órganos el espacio nodal vía linfático de los órganos envueltos, próstata, vagina, útero o vejiga debería incluirse en la iliaca externa si hay afectación anterior o el tercio inferior de vagina está afecto. Se propone incluir los ganglios mesorectales y laterales en el CTV de todos los pacientes. Los ganglios obturadores pueden ser omitidos si la lesión está localizada a más de 10 cm. del margen anal. Asumiendo que a este nivel se produce la reflexión peritoneal. Este criterio está en correspondencia con el de Arcangeri que no encuentra una sólida evidencia para incluir los ganglios de la iliaca externa a excepción de los casos en los que un órgano anterior tenga una sospecha alta de afectación.

El área de los linfáticos laterales forma una región triangular con el centro en la iliaca interna que va agrandándose caudalmente alrededor de las diferentes ramas viscerales. La parte más alta está localizada en la bifurcación de la arteria iliaca. Anteriormente el uréter delimita este volumen mientras que el límite posterior va hacia el ángulo lateral de la articulación sacro-iliaca. Inferiormente se propone la delimitación de este espacio hasta el nivel donde la arteria obturatriz entra en el canal obturador. La pared lateral está delineada superiormente por el psoas y el isquion seguida por la superficie media del músculo piriforme, el elevador y el músculo obturador interno más caudalmente. La pared media del espacio nodal lateral se extiende hacia el plano de la fascia mesorectal. Esta área contiene un tejido adiposo que rodea los vasos iliacos internos y sus ramas viscerales pero también la vía de diseminación

del área pélvica media, la parte proximal del espacio presacro y los nervios pélvicos eferentes del plexo hipogástrico y el origen del nervio ciático. Para incluir los ganglios obturadores dentro del CTV se sugiere expandir el borde anterior de los nódulos laterales hacia el nivel de la arteria obturatriz.

En el CTV del ca. Rectal debería estar incluido siempre:

- ✓ El área mesorrectal y el área pélvica posterior para todos los casos. El área pélvica inferior sólo si el tumor está a menos de 6 cm. del margen anal o cuando se quiere y realizar preservación de esfínter. Siempre que el tumor invada el esfínter y la abdominoperineal sea necesaria. Se propone también incluir el área ganglionar lateral pélvica bilateral para todos los pacientes.
- ✓ El obturador sólo si el tumor está a menos de 10 cm. Los iliacos externos si algunos de los órganos anteriores son sospechosos de afectación o el tercio inferior de vagina.

1.6.27 Determinación del volumen de sobreimpresión y PTV

En los casos que fueran necesarios tras irradiación convencional tras una primera fase se puede plantear un volumen de sobreimpresión

Este volumen es particularmente útil en los casos de sobreimpresión en tumores loco regionalmente avanzados o en los que se pretenda la preservación de esfínter. La dosis final suele variar entre 5 y 9 Gy. El volumen comprende la enfermedad macroscópica, en los tumores avanzados, se definiría por la circunferencia entera del recto a nivel del tumor identificable con una extensión cefálica y caudal incluyendo cualquier zona sospechosa, en la práctica, el mesorrecto entero.

Para determinar la localización de los ganglios pélvicos por TAC, se debe citar un interesante trabajo de Chao [476] el cual mediante linfografía identifica en TAC los ganglios de la iliaca externa y el obturador. Concluye, que la distancia de las adenopatías a los vasos tiene un rango aproximado de 1,7 cm, es decir, para cubrir estos territorios necesitaríamos tener un margen externo de al menos de 1,7 cm, sobre los vasos.

Existen pocas magnitudes que conciernen a la movilidad de las estructuras rectales y peri rectales en el caso de irradiación. Un estudio reciente de Nuyttens sobre 10 pacientes, con TAC dosimétrico realizado de forma semanal, en el curso de un tto de 5 semanas, muestra que las variaciones del volumen anatómico, se producen en los 3 planos del espacio [477].

La movilidad del meso-recto dependerá sobre todo de la localización tumoral primitiva. Los márgenes laterales posteriores son muy estables. Por el contrario la posición del volumen varía 3 o 4 mm a nivel de la unión ano rectal hasta 1 a 0.9 cm por encima de la unión ano-rectal. Esta variaciones dependen esencialmente del relleno vesical que puede hacer recular el margen anterior 7 mm en el sentido antero-posterior y 2,5 en el sentido cráneo-caudal. Al final el margen recomendado es de 1 cm anterior para asegurar una buena cobertura del volumen anatómico.

Esto es para el margen incluido en el PTV se puede decir de forma general que debe incorporar la variabilidad reproductiva de los tratamientos y de los movimientos fisiológicos del volumen del órgano en cuestión. Varios estudios demuestran que el movimiento físico del recto puede ser alrededor de 1 cm. El uso de dispositivos de acondicionamiento abdominal

puede disminuir el riesgo del posicionamiento.

Otro dato a tener en cuenta en el PTV1 es la posible subdosificación de la parte subcutánea de la región sacro-coxígea, que no se beneficia del refuerzo de dosis. Esta subdosificación que es muy importante en el caso de tumores avanzados y puede corregirse de 2 maneras: bien extendiendo el borde posterior de CTV1, dos cm más allá o colocando bolus en la piel.

1.6.28 Organos de Riesgo

La definición de los órganos de riesgo a nivel pélvico es muy importante. Su identificación y correlación con los histogramas de dosis/ volumen va a permitir poner en marcha programas de efectividad del tratamiento y determinar los límites de toxicidad. Estos histogramas dosis/ volumen permiten determinar el volumen y el porcentaje del órgano que es incluido en los campos de radiación.

En los últimos 10 años, una gran cantidad de información acerca de las relaciones dosis-volumen de los órganos pélvicos ha sido recopilada. La mayoría de estos trabajos corresponden a los efectos secundarios sobre el recto derivados del tratamiento sobre ca de próstata. Bien es cierto que en estos supuestos dados la dosis que se administra en el órgano prostático el rango de la misma para recto en el caso que nos ocupa es sustancialmente menor.

En el momento actual, en el que el uso del hipo fraccionamiento en el tratamiento del cáncer de próstata con RT externa ha aumentado, basado en la asunción de que el coeficiente alfa-beta de la próstata es más bajo que en otros tumores, aunque tal aspecto no ha sido definitivamente demostrado.

1.6.29 Recto

En la mayoría de los casos los límites de la dosis-volumen y la toxicidad rectal vendrán derivados del conocimiento sobre el fraccionamiento estándar, la recomendación para establecer las limitaciones para el tratamiento tomado como no convencional, sería el paso de estos datos al modelo lineal cuadrático. Con este propósito aplicaremos la fórmula de dosis equivalente propuesta por FOWLER [448].

La toxicidad rectal como los diferentes órganos de la economía es dependiente de la relación de dosis-volumen. Esta área, muy investigada en la actualidad por lo menos ofrece puntos de referencia sobre la toxicidad [478].

De los datos referidos sobre las irradiaciones de próstata se concretan en:

- Un alto riesgo de sangrado con una $V_{50} > 66\%$, aproximadamente un 31%.
- Riesgos intermedio para una $V_{50} < 66\%$ y una $V_{70} > 25\%$, el riesgo equivale a un 17,2.
- Bajo riesgo una $V_{50} < 66\%$ y una $V_{70} < 25\%$ cuyo riesgo equivale a un 3,3%.

Con todo la definición de los puntos y áreas a riesgo queda en controversia y sujetas a la variación de las diferentes escuelas. Pese a todo, siempre existe una base genética predictora de alta sensibilidad o fuerte resistencia.

La incontinencia fecal está correlacionada con la irradiación anal.

En el tracto gastrointestinal si se produce daño por la RT la mucosa adopta un color típicamente pálido con teleangiectasias. Microscópicamente los cambios predominantes son a nivel de submucosa con fibroblastos atípicos y proliferación de colágeno. Hay un adelgazamiento de las paredes de las pequeñas arterias responsable de los cambios teleangiectásicos. En general la tolerancia de la región colorrectal es considerada más alta que el resto del tracto gastrointestinal pero es altamente volumen dependiente.

1.6.30 Vejiga

Para la vejiga, en gran parte de las publicaciones, la evidencia del factor dosis con inclusión de todo el órgano, está relacionada con toxicidad crónica y basada en 3D. Para la mayoría de los autores la vejiga puede ser irradiada con 30-50Gy con una probabilidad baja de toxicidad. La dosis máxima de vejiga es menos de 60 a 65 Gy. Cuando toda la vejiga recibe dosis entre 50 -60 Gy el riesgo global de disfunción se incrementa y la toxicidad urinaria puede ser severa aunque en algunos puntos de dosis sean bajos. Los estudios parecen indicar que dosis mayor de 2 Gy se asocian con un riesgo mayor de complicaciones. En general en las irradiaciones pélvicas la vejiga es sólo irradiada parcialmente.

La mayoría de los estudios no encuentran una significativa correlación entre la vejiga y el histograma dosis-volumen. Las referencias internacionales refieren una toxicidad genitourinaria II-III para $V_{30} < 33,5$ cc del 2%, grado III, para $V_{30} > 33,5$ del 20%, y grado III $V_{82} < 2,5$ del 2%, $V_{82} > 2,5$ del 12% [479].

Desde el punto de vista práctico el límite en fraccionamiento convencional es $V_{65} < 50\%$. La posibilidad de que diferentes áreas de la vejiga sean más sensibles que otras ha llevado a desarrollar mapas de superficie confirmándose el daño para los puntos “calientes”, sin embargo la dosis recibida por el triángulo está asociada con el incremento del riesgo de obstrucción tardía. El consenso sobre el punto de corte para la toxicidad vesical se sitúa en los 47 Gy.

1.6.31 Intestino delgado

Sin lugar a dudas el órgano de mayor riesgo en las irradiaciones rectales es el intestino delgado. Para este órgano la dosis de tolerancia se sitúa entre 45 y 50 Gy con un fraccionamiento clásico utilizando 2 o 4 campos se asocia a una moderada toxicidad. Este riesgo se incrementa con la anchura de los campos y la dosis por fracción. Con todo, la relación dosis-volumen para intestino delgado sigue sin estar aclarada. En los últimos años aparecen estudios que correlacionan el histograma dosis-volumen con las asas de intestino delgado y la toxicidad grado III. En 40 pacientes tratados con técnica de 4 campos y QT concomitante para el cáncer rectal la V_{15} era el mejor predictor de toxicidad. Una correlación significativa entre la DVH del intestino y la toxicidad grado II fue referida [480]. Se analizan 50 pacientes tratados con irradiación pélvica utilizando IMRT para cánceres ginecológicos. La fracción de intestino que recibe más de 45 Gy fue encontrada con una correlación de alta toxicidad ($V_{45} < 150$ cc) fue propuesta como zona límite. Otro estudio con 80 casos ginecológicos refiere que una baja dosis V_{40} es el factor mejor predictivo de la toxicidad aguda en pacientes sin historia de cirugía abdominal [481]. En general todos estos estudios manifiestan una limitación de dosis entre 30 y 50 Gy para un contorno de toda la cavidad intestinal fuera del PTV no sólo en las asas.

En general los autores sitúan los márgenes de tolerancia en la $V_{15} < 150$ cc y la $V_{40} < 125$. Para Fiorino toxicidad $>$ = grado II referidos a los parámetros de intestino dentro del PTV

y fuera del PTV-resto del abdomen [479]. Las referencias son V50 < 35 cc /100 cc. V45 < 100 cc/250 cc. V40 < 150 cc/350 cc. V30 < 300cc /500cc.

Cuando se agrupan diferentes estudios parece indicar que V20 y V50 son los mejores predictores de toxicidad en contraposición a la V15 y sugieren los siguientes límites [480]:

- Intestino fuera del PTV: V30 < 300cc, V40 < 150, V45 < 100 y V50 < 35cc.
- Abdomen completo: V30 < 500, V40 < 300, V45 < 250 y V50 < 80 cc..

Baglan, publica los límites para la irradiación rectal 45 Gy con QT asociada [482]. Para el grado III la V 15 sería menor de 120-150 cc y la V 40 ente 71 y 125cc.

La toxicidad tiene su traslación a los daños histológicos, la parte más frecuente dañada es el ilion terminal este hecho se basa en que en el recambio de las células de las criptas y las vellosidades que ocurre cada 3 a 6 días.

Los cambios patológicos detectados incluyen el cese de mitosis, la pignosis en las células de la cresta, fragmentación y vacuolización de las células de la mucosa entérica. Después de 6 u 8 horas las células de la mucosa muestran una proliferación transitoria desarrollando mitosis atípicas y en las siguientes 48 horas pérdida celular sin renovación con progresivo acortamiento de las crestas y de las vellosidades. Subsiguientemente esta denudación de las vellosidades resulta en la pérdida de proteínas y electrolitos con dosis menores se recupera con una reacción crónica. La submucosa es la parte más severamente afectada. Se produce una colagenación con un abigarramiento de fibroblastos que reemplazan a la grasa. Al mismo tiempo se producen lesiones vasculares.

El comienzo de la toxicidad del intestino delgado comienza por la malabsorción de la grasa y una hipermotividad a dosis modestas de irradiación. A dosis entre 40 y 45 Gy existe una pequeña disfunción de aumento de peristaltismo que raramente produce más molestias.

La intervención quirúrgica y las adhesiones pueden precipitar unos acontecimientos mucho más serios. A altas dosis se produce diarrea, mala absorción de la grasa y paso de la albúmina dentro del intestino. Si se desarrolla una arteritis el riesgo de infarto y perforación prevalece a pesar de la restauración. La ulceración y la enteritis segmentaria pueden llevar a estenosis de la luz del intestino causando obstrucción o pseudo obstrucción de larga evolución

Los efectos tardíos pueden tardar 10 años o más a desarrollarse. Para el área colorrectal se produce hipermotividad en dosis de entre 10 y 20 Gy. Sin embargo, si se produce un estreñimiento como complicación tardía puede traumatizar la superficie mucosa. Puede haber tenesmo simultáneo o al comienzo de la diarrea. Altas dosis pueden causar sangrado indoloro cuya aparición se sitúa en los 12 meses hasta dos años después de los tratamientos.

La incidencia de daño radio inducido para el intestino delgado se sitúa entre el 15 y el 25% si se efectúa irradiación para-aórtica en dosis de 50-55 Gy, por contra una dosis entre 45 y 50 es bien tolerada. Pérez [483] refiere un 1% de incidencia de toxicidad en intestino delgado con una dosis a pared pélvica menor o igual a 50 Gy y una incidencia de 5% cuando la dosis es superior a 70 Gy. Se ha referido un incremento del 15% de complicaciones tardías cuando se utilizan más de 2 Gy por fracción.

En pacientes con tumores de próstata su incidencia es baja en dosis de 70 Gy pero se incrementa hasta un 40% cuando la escala de dosis es mayor de 75 Gy, todo ello en

dependencia de la distribución de heces y de la protección rectal.

El manejo de la toxicidad tardía comprende una dieta de bajo residuo y Loperamida si se necesita. La Colestiramina puede ser útil si la diarrea está causada por enteritis del intestino delgado. Si se requiere intervención mejor realizar un Bypass conservador antes que grandes resecciones.

Para la toxicidad de grado bajo el tratamiento con esteroides es a menudo satisfactoria. Cuando el sangrado no responde y existen áreas ulceradas pueden ser cauterizadas con Láser Endoscópico.

1.6.32 Cabezas femorales y huesos pélvicos

Un efecto poco común de la RT en el área pélvica como daño tardío son las fisuras y fracturas pélvicas, bien en sacro, ramas pubianas y cuello femoral. Poco frecuentes son las protrusiones del acetábulo y la necrosis avascular de la cabeza del fémur, la dosis límite por las cabezas femorales todavía no está establecida.

En los primeros trabajos se indica una dosis de tolerancia en 52Gy en todo el órgano con una probabilidad de complicaciones <5%.

Bedford recomienda $V52Gy < 10\%$ en base al α/β bajo de las cabezas femorales- Desde el punto de vista clínico pequeños volúmenes toleran dosis altas de 55-60 Gy [486].

Para el tratamiento del Ca. de recto se ha descrito en 3 años, fracturas sacras entre un 3,1% [487].

Baxter evalúa estos eventos con un paso del tiempo de un total de 6428 mujeres con 65 o más años que ha recibido RT pélvica de incidencia a 5 años 14% vs 7,5% en el Ca. de recto.

Los análogos de la LH-RH aumentan el riesgo de fractura.

Cabezas femorales: dosis máxima tolerable $\leq 60Gy$, NTCP $\leq 1\%$ y tolerancia $>35Gy$. En general se recomienda que la $V50 < 5\%$.

Como la dosis administrada en general viene a ser de entre 50 y 54 Gy, la única estructura crítica es el intestino delgado que necesita ser protegido antes de los 50 Gy [484] [485].

1.6.33 Procedimiento de Simulación

Manteniendo el concepto del tratamiento convencional, los pacientes deben ser tratados en posición prona a no ser que haya un impedimento médico. Esta posición puede reducir el volumen de intestino delgado dentro de la pelvis, puede hacer factible la exploración rectal para determinar el límite inferior del tumor en la simulación. Aunque la posición prona es más inestable que la supina.

En los pacientes que se prevé la utilización de 3D, son necesarios procedimientos de inmovilización, sin olvidar la utilización de repleción vesical para excluir al máximo el intestino delgado. Ciertos grupos utilizan dispositivos especiales en caso de pacientes obesos.

Los pacientes debían ser planificados con contraste en intestino delgado y contraste endovenoso. Aunque si se realizan cortes de 3 mm se pueden identificar los vasos mayores. Un

escáner de planificación se debe realizar en la misma postura del centrado.

El scanner nos va a ayudar a identificar los márgenes laterales y superior de la enfermedad macroscópica, pero falla en la identificación del margen distal rectal, por su baja resolución en el área esfinteriana. El examen físico puede identificar este margen distal. En el momento de la simulación, se coloca una muesca radio opaca sobre la piel, generalmente 5 cm por debajo del borde distal del tumor, además puede utilizarse una sonda rectal, situada a nivel distal del tumor. Cuando hay dudas acerca del margen inferior, es mejor sobreestimarlos.

Como recomendación hay que evitar irradiar el esfínter debido a la alteración funcional que dicha irradiación supone. En el momento de la obtención del escáner es bueno distender el recto con 50 ml de aire, en los pacientes en los que no exista dolor rectal [478].

Hay que seleccionar una ventana de TAC con nivel de 60 unidades Hounsfield hasta 600 unidades.

Contorneo de Organos: Desde el punto de vista práctico implicaría que se debe contornear primero el volumen del intestino grueso quedando por exclusión todo lo que queda en pelvis, que sería el intestino delgado. La técnica de identificación del intestino delgado sería administrar 45 minutos antes del escáner un contraste oral, se contornea desde 3 cm por encima del PTV, aproximadamente desde L2. Se identifica el colon derecho y el sigmoide. Ocasionalmente el colon transversal puede proyectarse en la pelvis. Todo lo que resta de asas pélvicas serían de intestino delgado.

1.6.34 Técnicas de Irradiación

Configuración de haces isodosis, y distribución.

En el concepto histórico la RT ha sido utilizada como adyuvante en el Ca colorrectal. La mayoría de los cambios sucedidos en los últimos 10-20 años implican que la RT y QT se hayan postulado conjuntas para este tipo de tratamiento.

En este periodo de tiempo la técnica 3D con planificación basada en las imágenes viene hacerse de forma estándar en multitud de centros. Esto incluye la precisa definición de los volúmenes de sobreimpresión, el uso de haces axiales y no coaxiales para proteger mejor los tejidos de alrededor y el uso de histogramas dosis volumen que pueden contrastarse con la experiencia de otros grupos.

Para un típico tratamiento de 4 campos, la configuración de los haces que incluya el PTV, el campo viene a ser 1-2- cm > de ancho que el estándar de 15-16,5 cm. Esto es consecuencia de añadir los márgenes adecuados para el posicionamiento y la dosis de refuerzo en los márgenes del PTV.

Para los campos de sobreimpresión, un campo no coaxial posterosuperior, inferior, permitiría una mejor eliminación del intestino delgado que un campo convencional posterior. Esta configuración se consigue rotando la mesa 90 grados y el brazo entre 25º y 40º hacia la cabeza, lo que produce una entrada más directa que salva el intestino delgado. La exclusión de intestino delgado permite administrar una dosis mayor de 50 Gy.

El volumen del intestino delgado ya descrito en los órganos de riesgo no debe exceder en la isodosis de 40 Gy más allá de 150 ml. La experiencia de la Universidad de Washington, tras valorar los estudios de toxicidad define para una media de V40 de entre 91 y 287 ml. El

69% de los casos tenían un V40 < de 150 ml.

Cuando se utiliza la sobreimpresión en tumores avanzados, el PTV2 tenía un rango de entre 730 +/- 360 ml. Mirando la toxicidad rectal, cuando el PTV2 es > de 500 ml en la sobreimpresión aumentan significativamente las complicaciones.

Prescripción de dosis

La dosis prescrita debería incluir al menos en la isodosis del 95 % todo el PTV.

En nuestros días tienen relevancia el empleo de la IMRT con sobreimpresión concomitante del PTV₂.

1.6.35 Aspectos Económicos

Cualquier evaluación sobre una tecnología ha de basarse en los aspectos de eficacia, seguridad y coste. En el curso de este trabajo, deberíamos comparar los efectos sobre la salud de las dos variedades de tratamiento analizadas.

Los efectos sobre los recursos y costes se valoran en unidades monetarias, el principal problema asociado a este tipo de análisis es que aunque se disponga de datos sobre la eficacia de buen número de intervenciones, la información es menor cuando la pasamos a los resultados de vida real, es decir a datos sobre la efectividad.

Hecha esta salvedad y dado que en ambos procedimientos, la RT de ciclo convencional y la RTCC existen costos directos superponibles, costes de explotación (personal, material fungible, mantenimiento de los equipos) y costes de capital (equipamiento), la diferencia vendría marcada por la utilización de este último apartado.

Así, para un tratamiento convencional con precios de la red de Osakidetza año 2013.* Hospital Universitario Donostia, con un fraccionamiento de 25 sesiones x 107€/sesión, obtendríamos un costo de 2.675€. Para el caso de la RTCC aplicaríamos mismo concepto, que sería 5 frac x 107€ = 535€ con una diferencia de 2.140€ que se traduce en un ahorro del 80% en esta intervención médica.

* Dato de facturación del HUD en técnica 3D.

1.7 RADIOTERAPIA PREOPERATORIA DE CICLO CORTO (RPCC)

1.7.1 Introducción

La radioterapia pre o postoperatoria como se ha venido expresando disminuye la recidiva local [488]. En algunos estudios la RT Preoperatoria aumenta la supervivencia. El motivo teórico de combinar cirugía y la radioterapia (RT) es que el mecanismo de los fallos en las dos técnicas es diferente, la RT rara vez falla en la periferia o márgenes del tumor (donde existen pocas células tumorales y están bien oxigenadas) y sí en el centro (gran número de células tumorales e hipóxicas) lo contrario ocurre con la cirugía, donde el intento de preservar estructuras adyacentes puede limitar la extensión de la disección [489]. No obstante conviene recordar que no todos los tumores del recto responden igual a la RT.

Las ventajas teóricas de la RT estándar preoperatoria son:

- Disminución de la viabilidad de las células neoplásicas y con ello su capacidad de implantación [489]
- Podría aumentar el índice global de reseabilidad [490].
- Contribuye a la cirugía preservadora de esfínteres [491] [492]
- Evita la enteritis rádica y puede asociarse a la administración de QT. a dosis completas sin sumar toxicidades significativas [493].

Existe evidencia grado I, abundante y consistente (9 ensayos clínicos randomizados), de que la RT preoperatoria reduce en casi un 50% las recurrencias locorregional de las resecciones curativas, tanto cuando se administran en 1 ó 5 semanas en dosis radiobiológicas equivalentes. Además hay evidencia grado I de que la RT preoperatoria puede mejorar la supervivencia de los pacientes con resección posterior curativa (R₀ de la UICC). Los beneficios de la RT postoperatoria están también establecidos (Ver capítulo de adyuvancia 5.1).

Cabe indicar que muchos de estos estudios no reflejan la variable correspondiente a la escisión mesorectal, exigiendo solamente la existencia de márgenes quirúrgicos libres. Está demostrado que una parte de la tasa de recidiva local puede ser controlada con cirugía "optimizada".

Los estudios aleatorios que comparan la radioterapia antes o después de la cirugía encuentran la primera más eficaz, reduciendo las cifras de recidiva local a la mitad, con menor incidencia de enteritis rádica y sin mayores efectos secundarios a largo plazo [493]. Existen dos metaanálisis publicados que reflejan el mejor control de la recidiva local y la mayor supervivencia cuando se emplea radioterapia asociada a la cirugía, apuntando a un beneficio cuando su aplicación es preoperatoria [488] [494]. Como ya se ha comentado en los recientes estudios que incorporan de forma estandarizada la EMT, la recidiva local baja del 12% al 6% con radio-quimio preoperatoria.

1.7.2 Reseña histórica

Desde mediados de los años 70 el uso de esquemas no convencionales administrados de forma preoperatoria, va tomando cuerpo progresivamente.

Un primer estudio aleatorizado, publicado por Stearns en el 74, analiza 2 grupos con una dosis total de 20 Gy administrados en 10 días antes de la cirugía ó cirugía sola [495]. No hubo aumento de supervivencia, pero se redujo la recurrencia local. También en el primer estudio de la administración de los veteranos americana VASOG, se administraron dosis entre 20 y 25 Gy/10 Frc sobre 12 días, comparándolo con cirugía exclusiva [496]. Se constató una reducción del fallo local y la tasa de metástasis a distancia; aumentando la supervivencia a 5 años en los pacientes que se les había realizado amputación abdominoperineal. Estos resultados sin embargo no pueden ser reproducidos por el segundo VASOG [497].

1.7.3 Determinación de la dosis efectiva

En la publicación del grupo de Toronto se observó una reducción significativa de la recidiva local, así como un aumento de supervivencia que fue visto en paciente con resección curativa después de administrar 34.5 Gy en 15 Frc en 19 días [270]. En contraposición el estudio de Gerard (EORTC 1988) no encuentra diferencia en el control local o en la supervivencia con 5 Gy administrados en dosis única o 20 Gy en 10 Frc [498].

Todos estos estudios parecen confirmar que una dosis <20 Gy no tendría significancia clínica relevante. Por otra parte el número de complicaciones postoperatoria y especialmente la mortalidad en pacientes ancianos tuvo un significado incremento.

1.7.4 Estudios aleatorizados sin cirugía estandarizada

El primer estudio sueco Stockholm I que utiliza una técnica de campos paralelos y opuestos utilizando Cobalto en alguno de los casos y aceleradores de entre 8 y 12 MV e incluía un volumen: ano, recto, perineo, ganglios regionales linfáticos incluyendo los inguinales, todo el obturador y los ganglios paravertebrales hasta el nivel de la segunda vértebra lumbar, aleatoriza 679 pacientes con una media de seguimiento cuando se publicó de 53 meses, la recurrencia local fue más baja estadísticamente significativa para todos los estadios de Dukes. Sin embargo no hubo diferencias en la supervivencia. La mortalidad en el grupo preoperatorio fue del 8% [499].

En el mismo año 1990 se publica el primer contraste entre RTP y la RT postoperatoria.

El estudio aleatorio Sueco, publicado en 1990, ofrecía mejores resultados en términos de recurrencia total en pacientes tratados con RTP vs los tratados con cirugía y RTpost. El primer grupo recibió un tratamiento corto RT, 25.5 Gy en una semana, y el segundo grupo recibió RT convencional con una dosis de 60 Gy. En la rama RTP se constató una tasa una tasa más baja de recurrencia local en contraposición con la RTpos 13 % vs. 22% respectivamente ($p=0.02$) Sin embargo, la supervivencia general a 5 años no tuvo ninguna significación estadística (42% vs. 38%, $p=0.5$) [500].

Los autores observaron una mayor tasa de toxicidad aguda de las complicaciones de la herida perineal en los pacientes tratados con RAP, también para infección y cicatrización retardada; y una tasa más baja de complicaciones de RT tales como obstrucción intestinal en pacientes tratados con RT antes de la cirugía.

El segundo ensayo Sueco sobre el cáncer de recto mostró un aumento significativo en la supervivencia de los pacientes tratados preoperatoriamente. En el único estudio que demuestra aumento de supervivencia [501] [502]. En él participaron 1168 pacientes; un grupo

tratado con cirugía exclusiva y otro con RT “corta” una semana antes de la cirugía (25 Gy/ 5 días). La tasa de recurrencia local fue de 27 vs. 12% respectivamente ($p < 0.001$) y una mejor supervivencia general a 5 años (48 vs. 58%, $p = 0.004$). Los resultados de este estudio respaldaron el paradigma oncológico que sostiene que la manera de mejorar la supervivencia es mejorar el control local. La mejoría en la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años se encontró sólo de forma significativa en los pacientes de estadio C. Se ha criticado, por una parte, la elevada tasa de recidiva local en el grupo que sólo recibió cirugía (12% en estadio A y el 40% en estadio C). Asimismo, otra consideración que se le hace al estudio es el hecho de presentar un número significativamente mayor de pacientes en estadios A y B en el grupo sometido a radioterapia. Los autores lo achacan al descenso del estadio debido al tratamiento neoadyuvante, aunque el esquema de 5 x 5 conduce, si acaso, más a una disminución del tamaño más que a un descenso de estadio.

Debido al corto espacio de tiempo del tratamiento en el esquema “corto”, la radioterapia no puede ser combinada con una dosis adecuada de quimioterapia sistémica. Por tanto, la eficacia del efecto potencial de la radio sensibilidad con la quimioterapia para ampliar la respuesta del tumor local y tratar la metástasis distante quedaría disminuida. Más tarde se confirmó, que realizando cirugía antes de los diez días de finalizar el tratamiento no se produce subestadificación [503].

1.7.5 Estudios aleatorizados con cirugía estandarizada

Desde los resultados publicados por Heald et al con la resección total de mesorecto, se ha cuestionado si es necesaria la radioterapia cuando se emplea una técnica quirúrgica exquisita [60] [271].

1.7.6 EMT Holandes

Para responder a la pregunta sobre sí la adición de RT preoperatoria podría aumentar la supervivencia, el Grupo Holandés, inicia un estudio en 1996, comparando RT preoperatoria seguida de escisión mesorectal total EMT versus cirugía EMT [504].

Este grupo organizó conjuntamente con el grupo Nórdico de la EORTC un gran estudio randomizado multicéntrico que investigaba la eficacia de radioterapia preoperatoria (5x5Gy) en combinación con cirugía estandarizada con escisión mesorectal completa en pacientes con cáncer resecable. Se realizaba estandarización y control de calidad de cirugía, radioterapia y patológica. Los cirujanos habían sido previamente instruidos, supervisados en la realización de la técnica [505].

Los criterios de elegibilidad incluían la histología confirmada de Adenocarcinoma sin evidencia de metástasis a distancia, el margen inferior debía estar localizado no más de 15 cm del margen y debajo del nivel S1 S2. Los pacientes con tumor fijo fueron excluidos así como los que fueron tratados con resecciones trans-anales.

Entre Enero 1996 y Diciembre 1999 un total de 1861 pacientes fueron aleatorizados a los dos grupos de tratamiento. Hubo 1530 pacientes que procedían de 84 hospitales Holandeses, 228 de 13 hospitales Suecos y 113 de otros 11 países europeos. De los 1861 pacientes 56 no fueron elegibles para la aleatorización. Incluían 4 pacientes que no tenían información suficiente para ser elegidos. De los 1805 pacientes 1665 obtienen una resección curativa y de los que quedan 152, 57 no sufren resección macroscópica completa. En 95

pacientes se descubrieron metástasis en el momento del procedimiento quirúrgico.

Antes de comenzar el estudio EMT hubo dudas sobre si con los excelentes resultados obtenidos por los cirujanos mereciera la pena ser controlados con un estudio multicéntrico.

Para investigar la hipótesis del estudio se comparó el resultado de la serie del EMT Holandés en pacientes que no recibieron radioterapia preoperatoria con los resultados del estudio Americano aleatorizado (CRAB), en el que se utilizó cirugía convencional no estandarizada [506]. El análisis muestra que la introducción del TME lleva a una sustancial disminución de la recidiva local a 2 años con cifras que correspondían al 16,6 % en el CRAB versus un 8,6 % en el EMT Holandés.

Estos resultados van en concordancia con el estudio de Martling [507]. En este análisis se compara el Estocolmo 1 y 2 estudios aleatorizados con cirugía convencional, con y sin radioterapia y el proyecto EMT. La recidiva local a los 2 años decreció del 14-15 % al 6%.

En el estudio multivariado, la localización tumoral y el TMN se asociaron a riesgo de recidiva local. Las complicaciones agudas que se abordaron en su capítulo específico fueron de leve intensidad y la única diferencia notable fue una mayor necesidad de transfundir sangre en el grupo RTE con resección anterior baja. La mortalidad operatoria, morbilidad, sangrado y dehiscencia anastomótica se situaron en el 3.5 vs 2.6 %, 48 vs 41%, 13% en ambos y 11 vs 12% respectivamente. La mala cicatrización de la herida perineal fue más alta en el grupo RT+EMT (29 %) que en el EMT sola (18%). $p = 0.008$

Con una media de seguimiento de 4,8 años, rango 1,2 a 7,7 no hay diferencia estadística significativa en la supervivencia a 5 años entre los pacientes que habían recibido radioterapia más cirugía (64,3%) y los pacientes sometidos a cirugía sola (63,5%), $P=0.87$, no hay ninguna diferencia en la recidiva a distancia 25,5 y 28,2 $P=0.43$, sin embargo de los 1749 pacientes que tienen una resección microscópica completa la recidiva local a los 5 años es de 5,8% en el grupo irradiado versus 11,3 en el grupo de cirugía sola ($P < 0.001$). El análisis multivariado que utiliza la regresión de Cox muestra que el estadio TNM ($P=0.03$), la distancia del tumor al margen anal $P < 0.01$ y la enfermedad residual $P=0.01$ son factores pronósticos independiente sobre el fallo local.

Concluye el estudio Holandés demostrando que la radioterapia es muy útil en el tercio medio, en el estadio III, y cuando el margen circunferencial está libre de tumor [504].

Este mismo estudio con un seguimiento largo de reciente publicación [618] sitúa la recidiva local a 10 años en el 5% en el grupo de RT y 11% en el de Cirugía ($P < 0,001$). La incidencia de metastatización fue del 25% en el grupo de RT y del 28% en el de Cirugía. La recurrencia global en pacientes con resección macroscópica fue más bajo en el grupo irradiado, 26 versus 32%. $P=0,03$. La incidencia de muerte específica por cáncer fue 28% para el grupo de RT y 31% para Cirugía.

En los pacientes con margen circunferencial negativo en la resección y sin signos de metástasis durante la cirugía la recidiva local fue del 3% para RT y 9% para Cirugía. $P < 0,001$. Para este grupo la probabilidad de supervivencia a 10 años se concreta en 56 y 57% $p=0,88$. La incidencia de muerte cáncer específica fue del 17% en el grupo de RT y del 22% en Cirugía. Dentro de las causas de muerte llama la atención que los pacientes irradiados fallecen menos por enfermedad específica, sin embargo la supervivencia es la misma en ambos grupos.

Se analizó la relación entre la distancia del tumor del margen anal y el efecto de la RT sobre la recurrencia local diferenciando los márgenes circunferenciales positivos y negativos tras tratamiento. Para todo el grupo de pacientes el efecto de la RT es más llamativo según el incremento de la distancia desde el margen anal. Sin embargo si se excluye los pacientes con margen positivo, la relación entre la distancia y el efecto de la RT desaparece.

Por estadio, cuando se analiza la recurrencia local, fue más convincente para el estadio III del TNM. Independientemente del estatus del margen circunferencial en el estadio II para RT no tiene ningún efecto. Para el estadio I con un riesgo bajo se produce una reducción de 2,6% para todos los pacientes y 2,7% para los que tienen margen circunferencial negativo.

La RT no está asociada con incremento en la supervivencia global. Sólo los pacientes con un margen circunferencial negativo y en estadio III tienen una mejor supervivencia en el grupo de RT que en el de Cirugía solo.

Este estudio vuelve a confirmar la disminución de la recidiva local en un 50%. Parámetro que puede ser estudiado en el seguimiento de la serie. A 6 años la reducción de riesgo relativo permanece estable en el 50% y aunque en la actualidad no sea posible definir si el tratamiento con RT retrasa la recidiva local (fenómeno que ha ocurrido en alguna serie americana) aquí, como en el estudio sueco, tampoco parece producirse [486].

En la comunicación previa de este estudio, la RT parecía ser más efectiva entre tumores situados entre 5 y 10 cm de margen anal. El análisis como factor continuo de la distancia, el beneficio de la RT aumenta según aumenta la distancia del margen. Cuando se excluyen los pacientes con margen positivo, el efecto de la RT es independiente de la distancia del margen anal.

A recalcar que la serie tiene un 16% de margen circunferencial positivo cuando en su mismo espacio en Holanda en la actualidad la auditoría quirúrgica sitúa este porcentaje en el 6% todo ello en relación con la utilización de la RMN preoperatoria.

Cabe comentar sin embargo que hace 5 años en pacientes seleccionados en el estudio Mercury en los pacientes clasificados como de buen pronóstico por RMN la recidiva local es de un 7% en 921 pacientes operados entre el 2002 y el 2004 [517] [518].

Igual que en el estudio sueco, se incluyó a pacientes en todos los estadios, con un 30% del total en estadio I (T1-2 N0 M0). No se apreció descenso de estadificación patológica, aunque sí un descenso marginal en el tamaño tumoral y en el número de ganglios en la pieza operatoria. No existe subestadificación después de la radioterapia corta sólo disminuye el diámetro de la tumoración de entre 4,5 a 4 cm. $p < 0.001$.

La radioterapia no influye en la tasa de márgenes circunferenciales o distales. Los circunferenciales fueron positivos 16% en el grupo EMT-RT y 19% en el grupo EMT $p=0,82$.

Comparando las complicaciones previamente descritas en estudios aleatorizados concernientes a los efectos del tratamiento hipo fraccionado previamente descrito, en este estudio no hubo diferencias significativas en la mortalidad o morbilidad postoperatoria. Se encontró un leve incremento de las complicaciones perineales en el grupo RT EMT, en el caso de realizarse resección abdominoperineal.

En los pacientes que desarrollaron dehiscencia de sutura anastomótica, un 80% requieren reintervención, con un 11% de mortalidad [509].

La incidencia de afectación del margen circunferencial fue un 16% en RT-EMT y de un 19% en el grupo EMT. La RT en este estadio no influye en la afectación del margen.

Cuando este protocolo se desarrolla fuera del marco de ensayo clínico concretamente en la región de Ámsterdam con una muestra de 389 pacientes incluidos desde Enero 2001 y Diciembre 2002 [508]. Con un índice hombre-mujer 10/7, media de presentación en años de 67 años rango de 37 a 91, por estadios UICC (I-32%), (II-24%), (III-26%) y (IV-6%). La distancia en el recto fue un 33% en entre (0-5 cm), 28% de (5-10 cm) y 36% proximal, entre (10 a 15 cm) en el 51% de los pacientes se pudo realizar resección anterior baja que suponía el (12%) en los tumores distales (58%) de los mediales y (82%) en los proximales. La mortalidad preoperatoria se sitúa en el (2,7%), la dehiscencia de sutura se situó en el 9,2%.

Los primeros datos del esquema hipofraccionado y EMT, sugiere que la terapia combinada, es mejor que el EMT solo en el control local.

Los resultados de una revisión sobre T3 medio y distal de Cleveland Delaney llevan a una interesante conclusión respecto a la supervivencia. En 259 pacientes se practica cirugía EMT. 92 pacientes reciben RT preoperatoria y se comparan con 167 pacientes que no la reciben. Aunque no hubo diferencia en la recidiva local 11% para RT y 17% para no RT, la supervivencia global fue significativamente mejor en el grupo de RT con ganglios negativos (-) pasando del 82 al 58%, sin embargo, no lo fue para los adenopatías positivas (+) (42 Versus 44%).

El estudio PROCTOR se estudió si la adyuvancia con quimioterapia tras la realización de EMT cirugía o EMT cirugía más radioterapia aporta algo a la supervivencia. El estudio diseña la adición de quimioterapia esquema clínica Mayo con 5Fu Leucovorin para pacientes en estadio II y III en los cuales ha habido una resección R0 [512].

El objetivo final es determinar si la quimioterapia postoperatoria produce un aumento de la supervivencia global. La supervivencia global en el brazo tratado sin quimioterapia se sitúa aproximadamente 60%. Asumiendo que la quimioterapia post operatoria puede representar una subida del 60 - 70%, 500 pacientes son necesarios para cada grupo. Al final se enrolaron 470 pacientes y el estudio fue clausurado prematuramente [513]. En el grupo de observación 221 pacientes y en el de quimioterapia adyuvante 286 y con una media de seguimiento de 5 años la supervivencia global fue de 79,2 y 80,4% respectivamente (HR) 0,93 - 95% de intervalo de confianza 0,62 – 1,39 P=0,73. La recidiva locoregional 7,8 en ambos grupos y las metástasis a distancia 38,5 y 34,7% respectivamente. No es posible demostrar ninguna ventaja de la quimioterapia adyuvante.

1.7.7 El estudio BRITANICO CRM CR07.

Desde los años 90 quedaban por resolver dos importantes incógnitas, primero si la RTPRE añadiría algo a la cirugía EMT y segundo si pudiera identificarse los pacientes con alto riesgo postoperatorio en los estadios II y III. Tanto la radioterapia pre como la postoperatoria disminuyen en el riesgo local en pacientes operables de cáncer de recto. Sin embargo el progreso de los estudios histológicos y la mejoría de la calidad de la cirugía hacen revalorar el papel de la radioterapia. El estudio pretende comparar radioterapia en esquema corto preoperatoria y cirugía inmediata con radio-quimioterapia postoperatoria en casos seleccionados.

Adan y Colls [513] han demostrado desde el punto de vista histopatológico que el

margen circunferencial afecto definido por 1 mm. o menos de la zona radial es considerado como un aumento de riesgo local y una baja supervivencia. Este método identificaría los pacientes que irían a quimio-radioterapia postoperatoria.

El británico CRM (medical research council) y el Instituto nacional de cáncer de Canadá (NCIC) promovieron un estudio multicéntrico controlado y aleatorizado que compara radioterapia preoperatoria con quimio-radioterapia postoperatoria selectiva. Entre Marzo del 98 y Agosto del 2.005 se reclutaron pacientes con Ca de recto situados a 15 cm. y desde margen anal por sigmoidoscopia rígida sin evidencia de metástasis tanto por ECO hepático, TAC abdominal o placa de tórax. El tumor no debía estar fijo a la pelvis y la resección sería factible. Si existían dudas sobre la viabilidad de la intervención se realiza exploración bajo anestesia con exploración digital acompañada de RMN o ECO endoluminal [514]. Se realiza estadificación por cirujanos y por distancia al margen anal.

Los pacientes fueron aleatorizados entre radioterapia preoperatoria 25 Gy con cirugía a los 7 días después de la última fracción o quimio-radioterapia después de cirugía inicial más RTE con 45 Gy en 25 fracciones concomitante con 5 FU bien en infusión de 200 mg./m²/día o bien semanal con bolus de 300 m² y Leucovorin de 20 mg. / m² en todos los pacientes con margen circunferencial afecto o menor de 1 mm.

El volumen de radioterapia fue definido como el comprendido entre el promontorio sacro hasta 3-5 cm. debajo del borde inferior del tumor, dos a tres cm. anteriores al promontorio sacro y 1 cm. posterior al borde anterior del sacro. En el límite lateral un cm. más allá de la pelvis verdadera. Cuando fue posible se protegió el canal anal sobre todo en los tumores de recto alto. La cicatriz perineal fue incluida postoperatoriamente en tumores que se situaban a menos de 5 cm. del margen anal. La QT 5 FU 370/225 mg/m² días 1 al 5 cada 28 días o semanal 370/425 mg./m² de 5 FU más Leucovorin de 20 mg/m² cada vez que se administraba 5 FU. Se siguió una política de centro con respecto del estado ganglionar y el margen circunferencial. Los pacientes rellenaron el cuestionario SF36 y el de la EORTC (CR38) antes de la aleatorización y lo repitieron después de 36 meses.

El objetivo primario del estudio es la identificación de la recidiva local independientemente de la aparición de metástasis distantes. El tiempo para el evento fue definido como el comprendido entre la aleatorización y la confirmación de la recidiva local.

La confirmación de recidiva local fue definida como la obtención de una biopsia simple positiva dentro de un tumor intraluminal o por imagen inequívoca pélvica acompañada de aumento de antígeno carcino embrionario sin metástasis distantes.

El objetivo secundario fue la supervivencia global, el intervalo libre de enfermedad, el intervalo libre de recidiva local, el tiempo de aparición de metástasis distantes, la morbi-mortalidad postoperatoria, la calidad de vida y complicaciones a largo plazo.

Desde el punto de vista estadístico el estudio se diseñó para establecer si la quimio-radioterapia postoperatoria en los casos selectivos sería no peor que la radioterapia preoperatoria. La recidiva local para la rama preoperatoria fue estimada en un 10% a 2 años. Para lograr una disminución hasta el 5 % en 2 años con quimio-radioterapia selectiva se necesitaban 1.800 pacientes. En el 2.001 en base a la evidencia de una baja recidiva local, el tamaño de la muestra fue revisado para excluir una diferencia de más del 2,5% en la recidiva local a 2 años, asumiendo con radioterapia preoperatoria una recidiva local del 2,5 % por lo

que se requirieron al final 1.350 pacientes y se cambió la hipótesis a favor de la RT pre.

Al final las dos ramas se constituyen con 674 pacientes para la radioterapia preoperatoria y 676 para quimio-radio. Un 96% de los pacientes recibieron los 25 Gy, un 1%, menos de esa dosis, otro 2% no recibió radioterapia (enfermedad intercurrente, fallecimiento, problemas técnicos) y un 1% datos desconocidos. Quedan para cirugía 606 pacientes en los cuales el 97% se realizó resección quirúrgica, en 1% una colostomía, 1% otro tipo de cirugías y solo en el 1% no se obtuvo resección. 49 pacientes desaparecidos.

En la rama de cirugía entraron 631 pacientes, un 1% de derivación de estoma, un 1% de otras actuaciones y un 1% de no resección. 27 pacientes desaparecidos. En la rama de radioterapia, 533 pacientes, un 90% tienen el margen circunferencial negativo y 57, un 10% el margen circunferencial positivo. En 84 pacientes no fue posible establecerlo. Quedan 674 pacientes que pueden ser analizados con los principales parámetros incluidos, la recidiva local, el intervalo libre de enfermedad, o la supervivencia global. En el brazo de cirugía, 541 pacientes, un 88% tenía el margen circunferencial negativo y un 12%, 77 pacientes, positivo. En 58 no había datos. Los 541 pacientes con margen negativo, un 96% no recibieron quimio-radioterapia, un 3% sí, un 1% radioterapia sola y 28 se perdieron. En el grupo de margen circunferencial positivo recibieron radioterapia postoperatoria 53 pacientes que son el 69%, 9% radioterapia sola y 22% sin radioterapia, 2 perdidos. Al final quedan 676 pacientes que pueden ser analizados en las principales variables.

Los resultados indican que el tiempo medio desde el final de la radioterapia a cirugía fue de 4 días y el 91% de los pacientes se trataron antes de concluir los 7 días previstos. En el grupo quirúrgico, un 92% de las resecciones se catalogaron como radicales. En los pacientes en que se practicó resección anterior el fallo anastomótico a 1 mes fue similar en ambos grupos, 9% para la RT pre y 7% para la quimio-radio post. Sin embargo en los pacientes que tenían una resección abdomino-perineal existió una cicatrización más retardada de la herida perineal en el grupo de radioterapia pre 35% versus el de quimio-radio un 22%. El seguimiento de estos pacientes a largo plazo. 12 y 24 meses, no mostró diferencias en la obstrucción de intestino delgado o la cicatrización definitiva de la cicatriz perineal. No hubo diferencia en la neuropatía lumbar o sacra entre los dos grupos. La RAP fue de 32 vs 31% y el Hartmann 3% en ambos grupos. El número de ganglios aislados fue mayor de 10 en el 57 y 68% y menor en el 43 y 32% respectivamente. Para el TNM estadio I 31 vs 22% para el estadio II 28 vs 34%, para el estadio III 40 vs 43% y para el estadio IV 1% en ambos grupos.

A 30 días la mortalidad postoperatoria fue del 2% en ambos grupos, de los 792 que sufrieron resección anterior, 83% en el grupo de preoperatorio y 78 en el grupo de selectiva quimio-radio, se les practicó una ileostomía de derivación.

Como se ha expresado anteriormente no hubo diferencias en la afectación del margen circunferencial ni en la proporción del estadio III entre ambos grupos, $P=0.12$ y $P=0.29$ respectivamente, sin embargo hubo una pequeña diferencia en la subestadificación del tumor, $P=0.0001$ en el grupo de radioterapia preoperatoria, 9% de pacientes en estadio I en el grupo pre y un 6% en el grupo II de quimio-radio postoperatoria. De los 53 pacientes (69%) que reciben quimio-radioterapia sólo uno tiene interrupciones en el tratamiento de tipo tóxico. La media de la cirugía al inicio de la quimio-radioterapia fue de 57 días. Los pacientes que tenían margen circunferencial negativo en un 91% no reciben radioterapia, un 3% reciben QT-RT y 4% solo reciben radioterapia. Un 40% reciben QT adyuvante en el grupo RT pre, y un 45% en el QT-

RT. Un 40% y un 45% recibieron QT adyuvante, un 27% de administración mensual y por estadios un 18% para el II y 84% para el III.

En cuanto a, los fallos, en total recurrieron 97 pacientes, 27 del grupo de RT pre, versus 72 en el de QT-RT. El sitio inicial de recurrencia fue conocido en 54 pacientes. Como único sitio de recidiva está se presentó en un 13 vs 41%.

A continuación se describen los datos: RT vs QT-RT. Para recurrencia intraluminal con biopsia positiva: 2 vs 23. Sin biopsia: 0 vs 2. Para los tumores no intraluminales: Imagen positiva 15 vs 25. Para recurrencia extraluminal con biopsia positiva: 4 vs 18. Imagen con aumento de CEA: 3 vs 2. Datos perdidos: 3 vs 2.

En total, recurrencia local: 27 pacientes 4% en el grupo de RT pre y, 72 pacientes 11% en el grupo de QT-RT. Las metástasis a distancia, 19 vs 21% y las muertes por la enfermedad 13 vs 15%.

En cuanto al tiempo de aparición de dicho proceso a 2 años, 3,4 vs 8,3%, a 3 años, 4,4 vs 10,6 y a 5 años, 4,7 vs 11,5 (diferencias estadísticamente significativas).

Para el intervalo libre de enfermedad, a 2 años, 85% vs 77%, a 3 años, 77% vs 71% y a 5 años, 73% vs 76%, $P=0.013$. En lo que respecta a supervivencia global, a 2 años, 86% vs 84% a 3 años, 80% vs 78% y a 5 años, 70% vs 69%, $P=0.40$.

Para la recurrencia local las curvas de Kaplan – Meier indican un 61% de reducción en el grupo PRE lo que se traslada a una tasa a los 3 años en 4,4% en el RT pre vs 10,6% en el QT-RT.

En total, 147 fallos en RT, 189 en QT-RT. Con 24% de reducción en la RT pre. Para el ILE a 3 años 77,5 Pre. 71% Post. Con una media de seguimiento de 4 años las muertes 157 vs 173 no son estadísticamente significativas.

En cuanto a subgrupos, la recidiva local con margen circunferencial afecto, 13% vs 20%, mientras que en margen negativo, 3% vs 8,9%.

El mismo proceso por situación tumoral, entre 10 a 15 cm., de margen anal 1,2 vs 6,2, entre 5 y 10 cm. 5 vs 9,8 y entre 0 y 5 cm, 4,8 vs 10,4. A los 3 años por estadio TNM para el estadio I, 1,9 vs 2,8, estadio II, 1,9 vs 6,4 y estadio III, 7,4 vs 15,4.

Los datos relevantes del estudio son:

- Es el primer estudio que utiliza RMN en estadificación y cuestionario de calidad de vida.
- Los resultados de este estudio muestran que tanto el control local como el intervalo libre de enfermedad se ven afectados positivamente por la RT pre. El aumento a 3 años parece más debido a la reducción de la enfermedad local y su repercusión en la supervivencia general ya que el número de fallos distales que no está afectado. Hasta el momento no hay una clara evidencia de diferencia en la supervivencia global.
- Aunque la escisión mesorrectal EMT no fue mandatoria durante este estudio, los

cirujanos consideran que se logró en el 93% de los pacientes. No se hizo programa formador en los Hospitales participantes, sin embargo, el margen circunferencial negativo obtenido en el 89% de los pacientes es más favorable en el estudio holandés con un 77%. La alta tasa de resección abdomino-perineal, 32% no se correspondería con el tercio de pacientes en el que el tumor se sitúa a menos de 5 cm. del margen anal, sin embargo sí que parece corresponder a la práctica clínica.

- La mayoría de los pacientes en estadio III recibieron QT adyuvante siguiendo el estándar de la práctica americana. La mayoría de los pacientes en estadio patológico III, en ambos grupos, no muestra una diferencia en el porcentaje de ganglios afectos en la RT preoperatoria, igual ocurre en la QT-RT, lo que indicaría que no se produce subestadificación.

La Cochran realiza un meta-análisis con el CR07 y el estudio holandés, en el cual también se realiza RT solo en un grupo postoperatorio selectivo. En total se reclutan 3.211 pacientes en los que se muestra una reducción alta de la recidiva local con el uso de la RT preoperatoria combinado con la escisión mesorrectal total. Además hay evidencia, con un seguimiento a 13 años del estudio sueco, y datos de 3 meta-análisis para afirmar que la RT preoperatoria previene a largo plazo el desarrollo de la recurrencia local.

Sin embargo hay evidencia a largo plazo de incremento de la morbilidad tanto por parte de la RT pre como postoperatoria sobre la función sexual, el funcionalismo de intestino delgado y la incontinencia. Es conocido el factor de retraso en la cicatrización perineal después de realizar RAB, y el incremento de segundas neoplasias con el uso del tratamiento adyuvante. Existe así mismo una pérdida de fertilidad en los hombres y en las mujeres pre-menopáusicas. La principal medida para verificar los efectos a largo plazo del tratamiento es el uso de los cuestionarios de calidad de vida. Los resultados iniciales sugieren que el funcionalismo sexual parece ser el más afectado, principalmente como resultado de la cirugía y peor función sexual después de la amputación abdomino-perineal. Sin embargo, el funcionalismo sexual también está reducido en pacientes con resección anterior después de la RT preoperatoria.

El riesgo de efectos tóxicos hace necesario la identificación de los pacientes que van a obtener un real beneficio. Desafortunadamente no hay ninguna fase III en RT con suficiente poder para plantear a priori un análisis sobre este tema.

No se registró diferencia en el beneficio de la RT preoperatoria en cuanto la distancia al margen anal o estadio TNM, aunque la diferencia absoluta en control local es peor para los pacientes en estadio III.

Dos estudios en fase III muestran una reducción significativa de la recidiva local con el uso de RT preoperatoria con fraccionamiento convencional asociada a 5 fu-Leucovorin comparadas con RT sola [515] [516].

Siguiendo en este camino, parece indicado el comparar la RT corta con la QT-RT convencional preoperatoria.

Al mismo tiempo se constata que aun con el uso de RMN la estadificación del cáncer rectal es insuficiente. El estudio MERCURY que utiliza RM y CT para la estadificación preoperatoria, 41 vs 60% respectivamente y examen bajo anestesia en 41% de los pacientes. Se sugiere que hay un sitio para estas técnicas que permitiera comparar la RT pre con la QT-RT

con objeto de identificar la población cuyo margen de resección no está a riesgo [517] [518].

Fuera del ensayo clínico también hay experiencia monográfica de centro. El Hospital British Columbia trata a 205 pacientes que se analizan de forma retrospectiva. La media a la cirugía fue de 15 días. En el 88% se obtuvo una resección Ro, las complicaciones fueron un 13% fuga anastomótica en los 80 pacientes con resección anterior y un 10% de reintervención globales, 10% de los pacientes tenían cicatrización retardada perineal durante más de 6 meses. El 57% de los pT2-pT3 recibieron QT. Refieren que pudo haber subestadificación por el mayor intervalo entre RT y cirugía. La supervivencia global la sitúan en 87% y 80% a 5 años respectivamente [519].

1.7.8 RPCC versus QT-RT Convencional

Los resultados de dos estudios de fase III, los franceses FFCD 9203 y EORTC 22921 han demostrado significativa reducción en LR con el uso de RPCC en comparación con la fraccionada convencional RT preoperatoria asociada con 5 fluorouracilo y leucovorín [520] [521].

En el ensayo del *Grupo Polaco I*, se investiga en términos de su eficacia para la preservación esfinteriana si la RTCC es peor que un ciclo de RT convencional asociada a Quimioterapia esquema MAYO. 316 p. con T3 y T4, carcinoma rectal, sin infiltración de esfínter y cuyas lesiones eran accesibles al tacto rectal fueron asignados al azar para recibir preoperatoria RT (25 Gy en cinco fracciones de 5 Gy) y la cirugía dentro de los 7 días o quimioradioterapia (50,4 Gy en 28 fracciones de 1,8 Gy, con bolo de 5-fluorouracilo y leucovorín) y la cirugía de 4-6 semanas respectivamente. La elección de la técnica quirúrgica dependía del tumor en el momento de la cirugía y se hizo a discreción del cirujano. El informe inicial de este ensayo reveló que aunque el tamaño del tumor fue de 1,9 cm más pequeño después de la quimio-radioterapia que después RTCC ($p < 0,001$), el esfínter y las tasas de preservación esfinteriana no fueron diferentes entre los grupos (61% en el grupo RT vs. 58% en el grupo de quimio-radioterapia, $P = 0,57$). La media en el margen de resección fue de 2 cm en ambos grupos. A 5 pacientes del grupo combinado pese a estar en remisión completa se les practicó RAP. La quimio-radioterapia no mostró ninguna ventaja en la preservación esfinteriana, supervivencia, o control local [522]. Supervivencia global a 4 años 67,2 RTCC vs 66,2 QT-RT.

La otra comparación directa, se realizó por el Trans-Tasman Radiación Oncology Group, que incluyó a 326 pacientes con la enfermedad T3 N0 - 2 M0 (seleccionados con ecografía endorrectal o RMN) fueron asignados al azar a Radioterapia de ciclo corto (5 fracciones de 5 Gy cada uno) seguido inmediatamente por la cirugía y luego 6 ciclos de quimioterapia adyuvante o quimio-radioterapia convencional (50,4 Gy administrados durante 5,5 semanas simultáneamente con Fluorouracilo en infusión continua 225 mgr/m²) seguido por cirugía 4-6 semanas más tarde y otros 6 ciclos de quimioterapia [523]. Con un tiempo medio de seguimiento de 5,9 años. Para los 163 pacientes de cada grupo de tratamiento, las tasas LR a 3 años no eran diferentes, 7,5% para el grupo de RTCC de corta duración vs. 4,4% para el grupo de quimio-radiación ($P=0,24$). La quimio-radiación puede haber sido más eficaz en el control local de los tumores distales (aquellos <5 cm del margen anal), RL en 1/31 vs 6/48 en RPCC. No hay diferencias en las tasas de recidiva a distancia (27% RT de ciclo corto vs. 30% quimio-radioterapia), la SG a los 5 años (74% vs. 70%), y la toxicidad de grado 3 a 4 (5,8% vs. 8,2%)

Para la recidiva local la cifra basal de antígeno carcinoembrionario (ACE), el margen circunferencial CRM y la existencia de adenopatías afectas fueron factores pronósticos. Sin embargo, la distancia al margen anal, analizado como una variable continua, no predijo la LR.

Recientemente este grupo publica el impacto sobre la calidad de vida en los primeros doce meses tras cirugía y concluyen que no hay diferencia significativa en la calidad de vida, medida con los cuestionarios QLQ-C30 y QLQ-C38, este último específico para la patología rectal, sin encontrar diferencia entre la RPCC y el tratamiento convencional [598]. El periodo postoperatorio se ve afectado adversamente para ambos grupos de forma temporal. La alteración en la función sexual persiste en los doce meses.

1.7.9 Estudios De Relevancia En Fase De Finalizacion

El grupo de Berlín aleatoriza T2 N+ o T3 a RPCC más EMT realizada a los 5 días o RT convencional 50,4Gy en 28 fracciones con infusión continua de 5Fu más EMT con cirugía (CI) a las 4 o 6 semanas [524]. Todos los pacientes reciben 12 semanas infusión continua de 5 Fu con seguimiento de 5 años. La hipótesis del estudio es que RT-QT es superior a RPCC en términos de control local a 5 años. Objetivos secundarios: supervivencia (SV), SLE, resección R0 e índice de preservación esfinteriana acompañado de efectos tóxicos agudos y crónicos. Con una primera revisión en 2008 los datos no están aún disponibles.

Estudio Rapido NCT 015589211 Rectal Cancer and Pre-Operative Induction Therapy Followed By Dedicated Operation. The Rapido Trial [525]. Previamente a este estudio se realizó una fase II que combinó de forma secuencial RTCC con FOLFOX 6 y cirugía (CI). Se incluyeron 80 pacientes y el objetivo era la subestadificación y las complicaciones G3. Se registró un 28% de respuestas completas y el número de G3 fue del 9%. A partir de estos datos se diseña un estudio que compara este esquema con RT convencional más QT (Fluoropirimidinas). El estudio está en fase de reclutamiento.

Un total de 9 estudios que utilizan RPCC están en fase de reclutamiento actual, evaluando desde la cirugía local al retraso en intervención quirúrgica y variadas asociaciones con QT.

Estudio Polaco II. Resultados de una fase III multicéntrica Polonia II. Radio-Quimioterapia neo adyuvante para tumores rectales fijos cT3-o, cT4. Ensayo NCT00833131 [575].

Este estudio fase III presentado en el simposium de cánceres gastrointestinales en enero 2016 en San Francisco y publicado en febrero 2016, se plantea la pregunta de si el esquema corto de radiación de 5 días seguido por Quimioterapia de consolidación antes de cirugía tiene un resultado global como el tratamiento con 5 semanas de QT-RT [624].

La RT convencional se realiza al menos en 5 semanas con QT concomitante en la 1ª y última semana. El brazo experimental, 5 días de RT y 6 días, 3 por cada 2 ciclos de QT y se administran en 7 semanas.

El estudio incluye 515 pacientes con tumores avanzados cT3-T4, se aleatoriza bien a QT-RT o a RT de ciclo corto. Los pacientes de QT-RT reciben Fluorouracilo en bolus Leucovorin, Oxaliplatino (FOLFOX 4) con RT estándar 50.4 Gy en 28 fracciones. En el grupo experimental

los mismos agentes después de RT de Ciclo Corto. A ambos grupos se les plantea cirugía, 12 semanas después del comienzo de la RT. La toxicidad aguda fue del 74 % para el grupo experimental versus 83% para el grupo control $p=0.007$. La toxicidad grado 3 en ambos grupos del 24%, muerte tóxica 1% vs 3%. La toxicidad mayor con la RT incluye rectitis, diarrea, cistitis y radio dermatitis. La tasa de radicalidad quirúrgica RO objetivo primario del estudio es similar en ambos grupos. 77% versus 71% ($p=0.081$) y la respuesta completa 16% versus 11.5 % ($p=0.19$). Con un seguimiento medio de 35 meses la supervivencia global, el intervalo libre de enfermedad, y el fallo local que incluye los no resecados, la resección R2 y la recidiva tras R0 o R1 a 3 años fueron del 73% vs 64% $p=0.0055$, 53% vs 52% $p=0.74$, 22% vs 21% $p=0.82$ respectivamente.

Concluyen que no hay diferencia en la eficacia local entre las dos armas, con aumento de supervivencia, menos toxicidad y más económica para el esquema 5x5 más quimioterapia de consolidación

Si los resultados de este estudio, al que le falta seguimiento, se confirman, podría ser un cambio en el modelo de tratamiento del cáncer de recto.

1.7.10 Radioterapia Corta Y Cirugía Retardada

C.Radu. El interés por este procedimiento ha aumentado en los últimos años al emplearse cirugía retardada en 6–8 semanas tras el tratamiento en pacientes con contraindicación de la RT–QT estándar. En situación de no resecables, 46 pacientes se tratan entre 2002–2005. Un primer grupo “A” T4NxM0 sin metástasis, otros dos grupos B y C tenían metástasis. En el grupo “B” predominaba la enfermedad locoregional y no eran candidatos a RT–QT por edad o comorbilidad. Al grupo “C” se le administra QT-RT con intención de realizar cirugía del primario y de la metástasis sí se veía suficiente regresión. La media de edad en el Grupo “A+B” fue de 79 y 76 años. Para el “C” de 63 años [526].

El tratamiento corto fue bien tolerado en la mayoría, sólo 3 pacientes desarrollan diarrea grado 4. Un paciente del grupo “C” falleció por sepsis con fiebre y neutropenia. La cirugía retrasada se realizó a todos los pacientes. Se obtuvo R0+R1 en 22 pacientes del grupo “A” (92%), 4 en el “B” (44%) y 6 en el “C” (46%), se obtuvo respuesta completa patológica en 4 pacientes, 2 del grupo “A” y 2 del “C”. No hubo muertes postoperatorias.

Al procedimiento se añade el interés de que el diagnóstico de T4 es del 10% al 15% sobre los nuevos casos y hay una larga proporción de T3 o T4 con adenopatía +.

La experiencia contrastada en los últimos años de una mayor supervivencia consecuencia de los progresos en la quimioterapia hace que el número de procedimientos quirúrgicos se extienda en los pacientes diseminados lo que favorece el empleo de este esquema intercalado con el esquema Folfox. La QT Folfox se realizaría en la 1ª y 3ª semana, la RT en la 5ª, 2 ciclos más de Folfox en la 7ª y 9ª y cirugía en la 11ª.

En otro artículo Hatfield que utiliza evaluación del plano de resección por RMN en pacientes que con indicación de QT-RT con fraccionamiento convencional que no son candidatos a QT por edad mal “performan” o con morbilidad se tratan con esquema corto y cirugía retardada [527].

43 pacientes fueron seleccionados, la edad media fue de 82 años. En 41 pacientes se aplicó RT de los cuales 26 (61%) fue posible realizar cirugía. Se obtuvo R0 en 22 R1 en 2 y R2 en 2 pacientes. El tratamiento fue bien tolerado, dos pacientes requirieron hospitalización para el tratamiento de la diarrea. Un paciente presentó toxicidad tardía en intestino delgado atribuible a RT.

En el grupo R0 R1, no hubo recidiva local con una media de seguimiento de 18 meses, la media de supervivencia de todo el grupo fue de 23 meses, que aumento a 44 en el grupo en que pudo realizarse cirugía.

1.7.11 Radioterapia Corta Y Publicaciones Nacionales

Gallego del Hospital Universitario de Elche publica 45 pacientes resecables. 3 (6,7% Estadio I), 31 (68,9% Estadio II), 11 (24% Estadio III) [528].

- La media de duración de RT fue 6 días y la de finalización de RT a cirugía 10,67 días. Se practicó resección anterior en el 51,2% de los casos y RAP en el 35%.
- Se registraron 9 pacientes (Estadio I) 20%, 14 pacientes (Estadio II) 28,9%, 21 pacientes (Estadio III) 46,7% y 1 pacientes (Estadio IV).
- Un 64% recibió QT- (Esquema Mayo), explican que la toxicidad fue menor que la publicada pero no la especifican.
- La recaída local 1 paciente (2,2%), 8 pacientes distal (17,8%), ambas combinadas, 2 pacientes (4,4%), todas ellas en Estadio III.
- La supervivencia libre de enfermedad en 5 años fue del (66,7%) en los que recibieron sólo RT y (75%) cuando se añadió QT.
- La supervivencia global fue del (76%) [528].
- El Hospital Donostia publica sus resultados que incluye parte de esta serie [626].

1.7.12 Alternativas a la RTCC. Cirugía Directa

El manejo óptimo para los pacientes T3 N0 está sujeto a un amplio debate [529]. Los pacientes con enfermedad patológica T3 N0 tienen un riesgo intermedio de recurrencia lo que indicaría que quizá no fuera necesario utilizar todas las armas terapéuticas. Son conocidos los factores pronósticos desfavorables como: la invasión de la grasa perirectal, los tumores poco diferenciados, la presencia de invasión linfovascular, el aumento pre-operatorio del ACE mayor de 0,5 nano gr/ml, el margen circunferencial afecto o tumores muy bajos, en estos supuestos en los que el riesgo de la recurrencia no es intermedio, podrían beneficiarse de la utilización de la RT. En este grupo los estudios aleatorizados, sugieren un aumento de control local y de intervalo libre de enfermedad en los grupos en los que se utiliza RT pre-operatoria comparados con la adición de RT post-operatoria [67] [68]. Teniendo en cuenta que tenemos al menos un 20% de incertidumbre diagnóstica, Algunos pacientes pasarían a ser tratados con RT post-operatoria con aumento de secuelas. La solución a la pregunta de ¿RT para todos? vendrá de la mano de los estudios pormenorizados aleatorizados sobre el T3 N0 que evalúen sus factores pronósticos y el perfil molecular.

Históricamente, en este grupo, la estandarización de la escisión mesorrectal total da como resultado una muy baja tasa de recidiva local, por lo tanto se plantearía si el beneficio de la RT sería demostrable para este subgrupo. Todas las series de aleatorizados conocidas hasta la actualidad presentan un “cajón de sastre” en los estadios II y III con lo cual es muy difícil individualizar el factor pronóstico para el T3 N0. El uso rutinario de RT-QT para los estadios clínicos T3 puede resultar en un sobretratamiento. Una vez puesto en práctica el TME mirando a unas series retrospectivas, se publican una muy baja recurrencia local entre el 2,8 y el 9% y una supervivencia a 5 años del 75-87% con cirugía sola. Sin embargo, múltiples series retrospectivas identifican factores de mal pronóstico sobre los T3 N0, esto es: Extensión de la invasión de la grasa mesorrectal, invasión linfovascular, diferenciación tumoral y distancia al margen circunferencial. Estas mismas series identifican que, tumores bajos con margen circunferencial afecto definido como la presencia tumoral a menos de 1 mm del borde radial, son predictivos de muy mal pronóstico.

A reseñar la publicación del grupo noruego que analiza 1676 pacientes catalogados como T3 tratados con EMT sin RT pre-operatoria [530].

En el análisis multivariado, el margen circunferencial y la afectación de ganglios linfáticos fueron factores independientes de recidiva local y a distancia. De los 890 pacientes T3 la recidiva local fue un 19,4% con el margen circunferencial a menos de 1 mm, comparados con 11,1% cuando el margen era mayor de 3 mm. Recomiendan un cambio de su protocolo utilizando RM para definir que en tumores situados a menos o igual a 3 mm es necesaria la adyuvancia.

Estos resultados mencionados sugieren que la administración de RT previa en el T3 N0 podría ser no necesaria si el riesgo local no está afectado por factores pronósticos negativos.

En los estudios MCR07/NCII-CTG CO16 ya comentados previamente, definen el factor pronóstico de margen circunferencial igual o menor de 1 mm, añadiendo que sin tener en cuenta la afectación del margen circunferencial o el plano quirúrgico de adicción rutinaria de RT corta, produce un aumento del control local y del intervalo libre de enfermedad comparado con la QT-RT post-operatoria en este subgrupo de pacientes.

Por otra parte, existe una clara correlación entre el estadio T tumoral y la afectación ganglionar. Con los métodos actuales de diagnóstico, incluido ECO y RMN, los porcentajes de subestadificación alcanzan el 20% y en algunos casos el 30 y el 40%. Esta hándicap hace muy difícil la selección para identificar el T3 N0, aspecto totalmente esencial para tomar una decisión terapéutica.

En conclusión, hasta la fecha y mientras no tengamos una clara certeza diagnóstica del ganglio, deberíamos mantener la actitud de utilizar tratamiento adyuvante para los T3.

Dentro de este capítulo de cirugía directa cabría señalar el artículo del Grupo Noruego de cirugía colorrectal que analiza el margen circunferencial en una serie eminentemente quirúrgica, en pacientes tratados con EMT con o sin RT [531]. Analizan un registro de tumores con 3196 pacientes censados entre el año 1993 y el año 2004. El 90,5% ha sido tratado con cirugía exclusiva y 1 de cada 5 con RT preoperatorio. Se excluyen los pacientes con cirugía no EMT y aquellos con perforación tumoral o los que reciben RT post-operatoria.

La recurrencia local, metástasis a distancia y supervivencia global fue de 23,7, 43,9 y 45% respectivamente para pacientes con margen circunferencial entre 0 y 2 mm comparados

con 8,9%, 21,7% y 66,7% para los que tienen más amplios márgenes. Un margen de 2 o menos mm tiene un impacto en el pronóstico de los tumores T2 y T3 localizados entre 5 y 15 cm sobre el margen anal. Este fenómeno no se observa para tumores bajos. Los autores del estudio recomiendan que con un margen de 2 mm o menos se realice tratamiento neoadyuvante.

El estudio Mercury, que incorpora RM de alta resolución, determinó que la recidiva local es mayor si el margen es \leq a 1 mm y progresivamente hasta los 3 mm.

Cuando se analiza el factor local en 2891 pacientes sin RT y en categorías de T1, T2, T3 y T4 los resultados para la recurrencia local son los siguientes. Para el T2 un margen mayor o igual de 3 mm tiene una recidiva local de entre el 3 y el 4% mientras que menos de 2 mm se sitúa en el 12%. $P = 0,039$. Cuando se analiza el factor ganglionar la diferencia está en el N2 en el que la cifra llega al 23% comparada con el N1 6,2 y el N0 2,7. $P < 0,01$. Para el T3 con margen igual o menos de 3mm. y menor de 2mm., sitúan los parámetros RL en el 11 y el 22%. En este caso, en el N1 la recidiva es del 14% y en el N2 del 32% mientras que para N0 se sitúa en el 8,3%.

En este estudio la recidiva local a 5 años en el grupo de EMT fue de un 45,2% para el borde circunferencial de 0mm. Fue del 14,5%, comparado con el 18% para márgenes de 1 a 2 mm. Con más de 3 mm la recidiva local es del 8 al 9%. Un 63,8% de los pacientes eran T3 patológicos de los cuales un 15,8% tenían margen de 2 mm o menos.

Para los T2 este margen de 2 mm o menos corresponde al 6,4% de los que un 12% desarrollan recidiva local mientras sólo un 3 al 4% con el margen al menos de 3 mm desarrollan la recidiva local. La conclusión es que con un estrecho margen en un T2 debería ser considerado para tratamiento adyuvante.

1.7.13 Toxicidad Aguda

Complicaciones y tiempo de espera desde el inicio de la RTC a la cirugía

Una de las incógnitas que quedaba por resolver era el tiempo óptimo desde el inicio de la RT al acto quirúrgico, tanto en la faceta de toxicidad como en el de respuesta patológica.

El estudio Estocolmo III en su análisis preliminar publicado en el 2010 sobre 330 pacientes consecutivos analiza la factibilidad, cumplimiento y complicaciones tras cirugía de tres esquemas: grupo nºI, 25 Gy y cirugía dentro de la primera semana. Grupo II, 25 Gy y cirugía en 4 a 8 semanas. Y grupo III, 50 Gy (25 Gy por 2 Gy/día) con cirugía a las 4 u 8 semanas [532].

La toxicidad aguda G3 con ingreso previo a la cirugía fue del 2,6%. y no hubo diferencias estadísticas en las complicaciones de los 3 grupos.

El grupo I RPCC y cirugía inmediata tiene tendencia a más complicaciones postoperatorias sólo si la cirugía se retrasa más de 10 días del inicio de la RT.

No hubo toxicidad prequirúrgicas en el grupo I, 4,2% en el grupo II, 25 Gy. más cirugía retardada y 5 % en el grupo II, 25 Gy a 2/fracciones día.

Concretando las razones clínicas para ingresar en el Hospital se tradujeron en: vómitos, diarrea con deshidratación, estreñimiento, sangrado vaginal y lumbalgia.

La menor incidencia de complicaciones o reoperaciones se produce en el grupo II (25 x 2Gy) sin significación estadística con los otros grupos. La infección de la herida se sitúa entorno al 20 y al 28%. La hemorragia entre el 0 y el 1%. La dehiscencia de sutura quirúrgica entre el 4 y el 13%. La dehiscencia de herida entre el 2,5 y el 2%. Se registró deceso del 0 al 2% y reintervenciones entre el 5 al 10,8%. Se realizó ileostomía derivativa entre el 62 y el 84%. La primera cifra corresponde al grupo nº III.

En lo relacionado con el tiempo de intervención la mayor tasa de complicaciones se dio en el intervalo de 11 a 17 días (P=0,036). Los pacientes que esperaban de 3 a 5 días tenían menos complicaciones.

Este estudio se actualiza y publica en febrero de 2017 concretando el tiempo recomendable para la intervención (Estocolmo III) [621].

El estudio Estocolmo III en su análisis final compara pacientes de riesgo intermedio con Ca. Colorrectal, en los que se utiliza RT de ciclo corto con cirugía inmediata en un intervalo de una semana o con cirugía "retrasada", ambas con EMT, después de 4 a 8 semanas. Su objetivo principal es el análisis de la recidiva local [621]. Está diseñado con el concepto de no inferioridad en el riesgo relativo. Concluyen que la cirugía retardada después de RT preoperatoria de ciclo corto lleva a un resultado oncológico similar para ambos procedimientos tanto con cirugía inmediata como en la retardada, sin embargo, la toxicidad se reduce de forma significativa con la cirugía retardada. Seguimiento 5.2 años. Edad media 67 años.

Las complicaciones quirúrgicas globales son estadísticamente significativas P=0.001, 50% para la cirugía inmediata y 38% para el esquema con cirugía retardada. La infección es la complicación más frecuente 18% en el global 22% en cirugía inmediata 17% en la retardada sin diferencias estadísticas.

La obstrucción en conjunto alcanza el 11%. Metástasis no esperadas 2%. Mortalidad a 30 días < 1% 6 p.2 RTCC y 2 RTCC con cirugía retardada y 1 RT convencional. Se describe dolor severo pélvico o perineal sin cuantificar.

El tiempo de diagnóstico de la recidiva local presenta una mediana de 33.4 meses para el brazo tratamiento inmediato y 19.3 meses para el retardado. La RL. 2.24% vs 2.8%, la supervivencia global y la supervivencia libre de recidiva son 73 % vs 76% y 65% en ambas modalidades respectivamente. Un 19% recibieron QT adyuvante.

El estudio definió las complicaciones RT a reseñar como los ingresos no planeados con síntomas relacionados con la RT. G 3-4. Hubo <1% en el ciclo corto y 7% en el RTCC con cirugía retardada.

Dentro de las complicaciones:

- Concluyen que el esquema retardado es una útil alternativa al clásico RTCC con cirugía inmediata.
- Este estudio es de capital importancia porque iría en contra del procedimiento quirúrgico a las 10 semanas propuesto para pacientes frágiles al no tener en su post-operatorio inmediato un riesgo de mortalidad diferente.

- Ese análisis infiere que la RT preoperatoria de ciclo corto con cirugía retardada puede ser especialmente útil en paciente frágiles o aquellos que tengan un pequeño tumor antes de escisión local o en tumores avanzados que necesitan de subestadificación.
- A resaltar que un 11,8% de los pacientes tiene respuesta completa patológica con el esquema retardado.

El estudio polaco refiere un 3% de complicaciones para la RT corta y un 18% para el esquema de asociación radioquimioterapia [533]. En los mismos términos se expresa el estudio TR060104, el tratamiento combinado RT QT es más tóxico [489].

Del estudio Holandés JCO 20/3/2002 Marijen, se deduce que los efectos adversos de la irradiación se situaron en total en el 26%, pero sólo el 7% fue grado II o III de toxicidad [509]. En ese estudio se refiere también, que la pérdida de sangre fue mayor en el grupo de RT que en el grupo de cirugía. No hubo diferencias en el tiempo operatorio o de hospitalización, en la conversión de resecciones anteriores en abdominoperineal, ni en realización de estomas.

En términos de complicaciones radioterapia + EMT versus, EMT, la mortalidad operatoria fue de un 3,5 versus un 2,6% y la morbilidad de un 48% versus un 41%. El sangrado, 13% en ambos grupos y la dehiscencia de anastomosis de 11 a un 12%. A remarcar que la infección de la herida perineal cuando se realizó abdominoperineal fue mayor en el grupo de RT+EMT.

Como se ha referido previamente, las áreas a contrastar la influencia de la radioterapia de ciclo corto serían: en los parámetros quirúrgicos la morbi-mortalidad postoperatoria y los propios de la toxicidad aguda y crónica.

Datos del EMT en Birmingham UK con 107 p., comparados con su serie histórica de 176 p. sobre complicaciones tras cirugía recogidos hasta 180 días, trata de forma prospectiva de averiguar si la edad, la longitud de los campos de tratamiento, y el intervalo desde el inicio de RT hasta la cirugía influyen como efectos adversos. Solo la edad y tamaño de campo se asocian a las complicaciones agudas [627].

Los efectos agudos en cuanto a la toxicidad de la RT que representan un 26% de todos

Tabla XIV - Toxicidad Aguda de la RTCC

RTOG Grado	Piel	Gastrointestinal	Genitourinario	Neurológico	Otros
0	685	605	676	464	655
1	8	16	35	31	
2	2	14	2	5	7
3	0	1	1	13	2

El patrón utilizado son los grados del grupo radioterapia oncológica RTOG. En general el grado cero corresponde a no complicaciones y el 5 a la muerte del paciente.

Como puede observarse, el 19% de pacientes experimentan toxicidad grado I y el 7%

de ellos entran en el grado II-III.

En 4 pacientes < del 1% se encontró toxicidad grado III. En 2 pacientes hubo un episodio tromboembólico. Un paciente requirió una sonda urinaria por retención, después de la Radioterapia. En 4 pacientes se detecta pérdida sanguínea a los 2 meses de la finalización de la RT y una proctitis fue confirmada por proctoscopia.

La radioterapia de ciclo corto, induce a náusea, diarrea y eritema dérmico, efectos de leve cuantía en la mayoría de los pacientes, que se resuelven en unas pocas semanas.

En 178 pacientes revisados no se registró toxicidad neurológica plexopatía lumbosacra, cuyo registro se incorporó en 1997. Se registraron quejas por daño neurológico transitorio en 53 pacientes (11,4%) de los evaluados, 35 de ellos lo experimentaron en grado I, toxicidad que no requiere ninguna intervención; en 2 pacientes la protección fue ajustada en el borde alto, y bajada en 3 pacientes.

Para valorar la toxicidad se clasificaron según los grados:

- 0 (no molestias),
- 1 (dolor intermitente que no requiere tratamiento)
- 2 (dolor que requiere narcóticos o ajustar tratamiento)
- 3 (dolor severo que obliga a parar el tratamiento).

En otros 13 pacientes el tratamiento fue interrumpido por causa de dolor severo en la región glútea o piernas. De estos 13 pacientes, 6 fueron en un único Hospital. No hubo relación entre el número de campos, el borde superior y la posición de tratamiento o las protecciones. Dado el interés que esta complicación ha tenido en el desarrollo del esquema de radioterapia de ciclo corto merecería la pena analizar esta patología desde la perspectiva histórica.

1.7.14 Toxicidad AGUDA RTCC

Los datos de las publicaciones en este capítulo, difieren en un amplio porcentaje según el método y el criterio de recogida de toxicidad que se utilice. La mayoría de las publicaciones refieren exclusivamente la toxicidad aguda grados III y IV [533].

El grupo TROG-01-04 [631], compara de forma pormenorizada la toxicidad aguda del esquema de tratamiento en monoterapia RTCC y el tratamiento convencional con RT de ciclo largo e infusión de 5FU. Utiliza para su recogida los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer [632]. La toxicidad grado I efecto adverso, se observó en al menos el 73,3% de la RTCC y en el 99,4% en el grupo QT-RT. Para el grado II, la cifra pasó a 15,9% vs 48,8%, respectivamente. Para el grado III, las cifras se concretaron en dermatitis 0% vs 5,6% P = 0,03, rectitis 0% vs 3,7% P = 0,16, náusea 0% vs 3,1% P = 0,092, fatiga 0% vs 3,7% P = 0,016, diarrea 3-4 1,3% vs 14,2% P = 0,01, en total para el grado III, 1,9% RTCC vs 26,5% QT-RT. La administración completa del tratamiento, se produce en el 100% de la RT CC vs 92,6% en QT-RT. Se puede concluir que la neoadyuvancia es menos tóxica en el esquema RT CC. (Ver tabla).

Para las estrictas complicaciones quirúrgicas, la diferencia entre ambos esquemas no es significativa RTCC 53,2% vs RT-QT 50,4% P = 0,68. El porcentaje de estomas permanentes es

mayor en el grupo de RTCC, 38% vs 29,8% $P = 0,13$, también la dehiscencia de sutura anastomótica, 7,1% vs 3,5% está incrementada en el grupo de la RT CC vs QT-RT. Por el contrario, para la herida perineal el porcentaje es 38,3% vs 50%. Para el resto de las complicaciones quirúrgicas, no hay una clara diferencia significativa, Ilio prolongado 9,5% vs 9,3%.

No se registró mortalidad en el plazo del primer mes, sin embargo a 2 meses tres pacientes de cada grupo fallecieron. El porcentaje para la RT CC supone un 1,9%.

En el trabajo del estudio polaco 1, la toxicidad G III-IV fue de un 3,2% para la RT CC y un 18% para el grupo de QT-RT [\[533\]](#).

Tabla XV - Toxicidad Aguda Comparada RTCC/QT

Esquema Tratamiento		RTCC								RT/QT							
Pacientes		155								162							
Grado Toxicidad		1	%	2	%	3	%	4	%	1	%	2	%	3	%	4	%
RADIOTERAPIA	Dermatitis	17	10.9	3	1.9	0		0		55	33.9	43	26.5	9	5.6	0	
	Diarrea	39	25.2	8	5.2	2	1.3	0		54	33.3	46	28.4	22	13.6	1	0.6
	Proctitis	24	15.5	4	2.6	0		0		62	38.3	41	25.3	6	3.7	0	
	Dolor por Radiación	14	9.0	8	5.2	0		0		46	28.4	15	9.3	3	1.9	0	
	Disuria	14	9.0	1	0.6	1	0.6	0		55	33.9	15	9.3	2	1.2	0	
	Frecuencia Urinaria/Urgencia	22	14.2	3	1.9	1	0.6	0		56	34.6	20	12.3	3	1.9	0	
	Hematuria	1	0.7	0		0		0		4	2.5	4	2.5	0		0	
	Dolor Neuropático	5	3.2	2	1.3	0		0		5	3.1	1	0.6	0		0	
	Dolor Perineal	8	5.2	2	1.3	0		0		29	17.9	12	7.4	3	1.9	0	
RT/QT	Neutropenia Febril													0		0	
	Infección con Neutropenia											1	0.6	0		1	0.6
	Infección sin Neutropenia									2	1.2	2	1.2	0		0	
	Fiebre sin Neutropenia									7	4.3	1	0.6	0		0	
	Infección Catéter									2	1.2	3	1.9	1	0.6	0	
	Mucositis Orofaringea									33	20.5	9	5.6	3	1.9	0	
	Alopecia									7	4.3	0		0		0	
	Síndrome Manos-Piernas									17	10.6	6	3.7	1	0.6	0	
	Angina/Infarto									0		0		0		0	
	Nauseas	30	19.4	7	0	0		0		54	33.5	10	6.2	5	3.1	0	
	Vómitos	5	3.2	1	0	0		0		10	6.2	3	1.9	3	1.9	0	
	Fatiga	8	31.0	3	0	0		0		80	49.7	39	24.2	6	3.7	0	
	Peor Grado de Toxicidad por paciente	85	54.8	24	15.5	3	1.9	0		38	23.5	79	48.8	43	26.5	1	0.6

Datos del TROG 01.04 [631].

1.7.15 Plexopatía lumbosacra

El esquema 5x5 Gy es generalmente bien tolerado, sin embargo un grupo de pacientes refirieron: dolor o disconfort en la región glútea o en las piernas. Entre un 25 a 0,7% algunos de ellos desarrollaron síntomas neurológicos en algunos casos permanentes, su duración podía ser desde limitada a crónica.

Previamente al estudio holandés, se había descrito una plexopatía lumbosacra que afectó a 6 pacientes que desarrollaron signos y síntomas a nivel de plexo lumbar. Estos pacientes desarrollaron dolor durante la Radioterapia. Un meticuloso estudio de la distribución de dosis muestra que pudo ser por un 12% más alto, en especial a nivel de la vértebra lumbar cuando las protecciones fueron inadecuadamente colocadas [534].

De los 53 pacientes que desarrollaron alguna clínica, 18 no necesitaron medicación, ni interrupción del tratamiento. Estos pacientes fueron cuidadosamente evaluados con objeto de revisar campos y las protecciones dorsales. Hubo que realizar ajustes en 5 pacientes. Como precaución el tratamiento fue interrumpido en 14 que con una media de seguimiento de 25,4 meses no han demostrado dolor o clínica neurológica. Esta diferencia clínica con respecto al estudio sueco, en el que el borde superior estaba situado en la mitad de L4, mientras que el estudio Holandés el borde se define en L5- S1.

Breve comentario histórico sobre el daño neurológico.

Los daños neurológicos producidos por irradiación fueron descritos primeramente en el tratamiento del cáncer de mama en 1975. La plexopatía lumbo-sacra, ocurre raramente después de irradiación pélvica acompañado de síntomas neurológicos, bien agudos o bien de comienzo tardío dentro de una presentación crónica.

Este comienzo tardío de los síntomas neurológicos se ha descrito después de RT intraoperatoria en la zona de región lumbar donde parece tener una dosis dependiente con un bajo riesgo por debajo de 10 Gy. En Alemania en experimentación animal, con una dosis de 20-25 Gy, se ha notado una pérdida progresiva de fibras nerviosas particularmente en las zonas de mayor representación de la mielina. La pregunta de si las mielopatías se asocian a cambios vasculares, no ha sido clarificada. Con un fraccionamiento convencional, dosis por debajo de 40 Gy, son consideradas de bajo riesgo para el efecto sobre el sistema nervioso. En pacientes tratados con 4 Gy hasta 54 Gy la incidencia de plexopatía braquial es del 60%. En contraste, 0% cuando se ha tratado con 3 Gy hasta 44 Gy.

Para tratamientos ginecológicos una dosis de 70-80 Gy puede también inducir plexopatía. Sin embargo la radiación externa combinada con braquiterapia es más difícilmente evaluable. En pacientes que desarrollan los mismos síndromes algunos años después en tumores de testículo o linfomas, la dosis administrada se situaba entre 30-60 Gy. En estos pacientes la inclusión de parte de la médula espinal podría haber contribuido a estos síntomas.

Los pacientes de la serie sueca que desarrollaron daño agudo en los nervios periféricos cerca de las vértebras lumbares o en la parte alta de la pelvis presentaban esta clínica cuando la médula espinal no estaba siendo irradiada si el "filum terminale". La dosis máxima se situaba en 5 x 5,6 Gy, en el caso de que las protecciones dorsales hubieran estado mal colocadas.

Con el fraccionamiento clásico 2 Gy/día no se ha observado este tipo de dolor, sin

embargo cuando se ha utilizado dosis de 60 Gy en pacientes de recto postoperatorios, 2 pacientes el 5,9% desarrollaron síntomas neurológicos tardíos.

La existencia de estos síntomas agudos de dolor es clásicamente relacionada a respuesta tardía de los nervios periféricos en términos de pérdida celular. Otro mecanismo como es la producción de edema puede ser el responsable de los efectos observados. La hipótesis de que la distribución de dosis es diferente a los pacientes hiperlordóticas, se ha confirmado a través de los estudios hechos en fantoma, de cualquier forma, dosis mayores de 112% (que correspondería a 5,6 Gy) y podrían ser la explicación para la mayor incidencia en mujeres hiperlordóticas.

Debido a la proximidad de los nervios lumbares al plexo lumbar, parte de estos nervios reciben más del 95% de la dosis prescrita. Esta dosis disminuía un 10% si se utilizan protecciones dorso-laterales. La desaparición del dolor cuando se disminuye el campo hasta promontorio hace presuponer que el daño se produce a nivel de los últimos segmentos lumbosacros.

La posible relación con la medicación ingerida por los pacientes o las enfermedades de base parece reflejar que hay una asociación con historia de diabetes mellitus o poliomiелitis.

Como medida precautoria aconsejan tratar con 4 campos. El nivel más alto lo sitúan por debajo de la mitad de L5. Si se produjera clínica durante la radioterapia es necesario realizar una completa reevaluación y disminuir el volumen, tanto como sea posible, o interrumpir el tratamiento.

El esquema de 5x5 Gy, en 5 o 7 días, viene siendo empleado en Suecia desde 1979. Los efectos agudos y tardíos fueron bien tolerados en general y las series tienen una reiteración en el tiempo que permite ir analizando los efectos agudos y crónicos.

Desde 1993, una proporción de pacientes se queja de dolor, durante y después del tratamiento, sintomatología subaguda sugestiva de plexopatía lumbosacra. Esta clínica había sido previamente descrita en el tratamiento de tumores ginecológicos, linfomas y, sobre todo, después de la realización de radioterapia Intraoperatoria. En este caso, con efectos más a largo plazo entre varios meses o un año de duración.

Cuando se estudia esta patología con sistemas de evaluación en 3D y técnicas de dosimetría en vivo, se empiezan a describir unos síntomas de este dolor neurogénico por daños sub-agudos.

Todos los pacientes provenían de estudios multicéntricos prospectivos o bien fueron tratados con una técnica previamente conocida y establecida. El tratamiento fue realizado con el acelerador de energía nominal, entre 16 y 21 Mv, con tasa de dosis máxima en agua a 100 cm de 2,5 a 3 Gy. El paciente se situó en prono tratándose con 3 haces angulados a 60°. Para asegurar el mejor cumplimiento de la dosis se utilizó también dosimetría en vivo con electro medidor tipo escanditronix, utilizando 6 diodos. Se efectuaron dosimetrías 2D y 3D.

El GTV no fue considerado específicamente para el estudio. El volumen CTV clínico incluía el tumor rectal, ano y el volumen ganglionar que comenzaba desde aproximadamente la 3ª vértebra lumbar, cubriendo los grupos iliacos internos medios, los hemorroidales superiores, los pre-sacros y el eje del obturador. El límite ventral incluía la mayor parte de la

próstata, pared vésico-vaginal y la parte posterior de vejiga.

A este volumen se le añadió (PTV) cranealmente 2 cm en la zona superior frente al promontorio, caudalmente 3 cm a canal anal. Los límites de campo lateral externo en pelvis cubrían 0,5 cm por fuera de la pelvis ósea.

La dosis elegida de 5x5 Gy fue formulada a través del modelo lineal cuadrático intentando buscar un esquema que fuera equivalente al fraccionamiento de 2 Gy/ día hasta una dosis de entre 42 y 52 Gy. Generalmente la dosis se especificó en el isocentro, eje central de los tres haces, que a veces se desplazó 2-3 cm dorsalmente pero siempre dentro de las normas ICRU 50. La distribución de dosis se mantuvo siempre entre el 95 y el 105%, algunos pacientes pudieron recibir un 2 ó un 5% de mayor dosis, pero en términos relativos la distribución de dosis fue idéntica. El control de equipamiento reveló que no existían desviaciones más allá del 2,5 % de la dosis estándar.

Desde el año 93-94 se utilizó planificación 3D con cortes cada 8 mm e imágenes tomadas desde L3 a 2 cm por debajo del orificio anal. Se realizó un ejercicio teórico de comprobación de la protección del plexo sacro para averiguar la importancia de la dosis a ese nivel. Igualmente se utilizaron fantomas en postura rectilínea o hiperlordóticas.

Entre el 1979 y 1992; 443 pacientes fueron tratados 163 mujeres y 280 hombres, de los cuales 11 pacientes (un 2%) 9 mujeres y 2 hombres con una edad media de 65 años rango 55-77, refieren dolor o disconfort en la zona glútea y las piernas. Tres pacientes, todas mujeres, irradiadas en el 85, 88 y 89, refirieron dolor agudo de larga duración y síntomas neurológicos.

Durante el 1993 se trataron 59 pacientes, de los cuales 10 (5 mujeres y 5 hombres) con una media de edad de 61 años, rango 29-78, se quejaron de dolor lumbar y en región glútea o piernas durante la radioterapia. Cuatro pacientes de esta 2ª serie (3 eran mujeres y 1 hombre) continuaron con clínica dolor y han desarrollado síntomas neurológicas permanentes. La frecuencia de dolor y de disfunción neurológica fue más alta en los pacientes del 93, comparados con el periodo 79-92.

Desde enero a octubre del 94, 48 pacientes fueron tratados con técnica de caja con límite superior en L5 y 3 campos; de ellos 2 mujeres refirieron ligero dolor en la 2ª fracción de tratamiento, en estos 2 pacientes la dosis máxima fue de 103,104 % respectivamente. En uno de ellos, el límite de campo de 5 se redujo hasta promontorio (1,5 cm) y durante la 4ª y 5ª fracción, no se experimentó dolor. Ninguno de estos 2 pacientes desarrolló síntomas neurológicos. De los primeros 5 pacientes, se comprobó a través de examen neurofisiológico plexopatía en 3 pacientes.

Cuando se revisaron las dosimetrías correspondientes se vio que una posible sobredosis del 109% podría ocurrir en la zona craneal, cerca del plexo lumbar. En esa zona el máximo de dosis que se administró fue de 5,6 Gy. En la simulación realizada con fantomas en posición hiperlordótica, éstos recibieron un 6 ó 8 % de dosis más alta en la parte caudal de la medula [535].

1.7.16 Toxicidad Tardía

La toxicidad tardía en término de calidad de vida y de función sexual siguiendo el método de Róterdam, Syntom, Checklist midió estos parámetros a los 3, 6, 12,18 y 24 meses

después de la cirugía. No existió diferencia en el número de adherencias, problemas con el estoma o enfermedad cardiovascular, sin embargo incontinencia fecal en mayor o menor grado fue encontrada en el 39% de los pacientes no irradiados y el 62 % de los irradiados ($P < 0.01$). El 70 % de los pacientes sin radioterapia estuvieron satisfechos con su función esfinteriana, cifra que disminuye al 50 % cuando se utiliza la RT. En cuanto a la calidad de vida el mayor impacto se produce en los 3 primeros meses después de cirugía siendo más costoso en los pacientes de RT recuperar la función. Después de 6 meses existen pocas diferencias entre las dos armas.

Antes del tratamiento el 80 % de los hombres y el 53% de las mujeres eran sexualmente activas, 24 meses más tarde. El 66% de los hombres sin radioterapia y el 57% de los que recibieron radioterapia se mantenían activos. Para las mujeres estos números fueron 53% y 39 % respectivamente.

Se puede concluir que el short-term ocasiona más problemas defecatorios, no produce diferencia en la calidad de vida y disminuye la actividad sexual en ambos grupos.

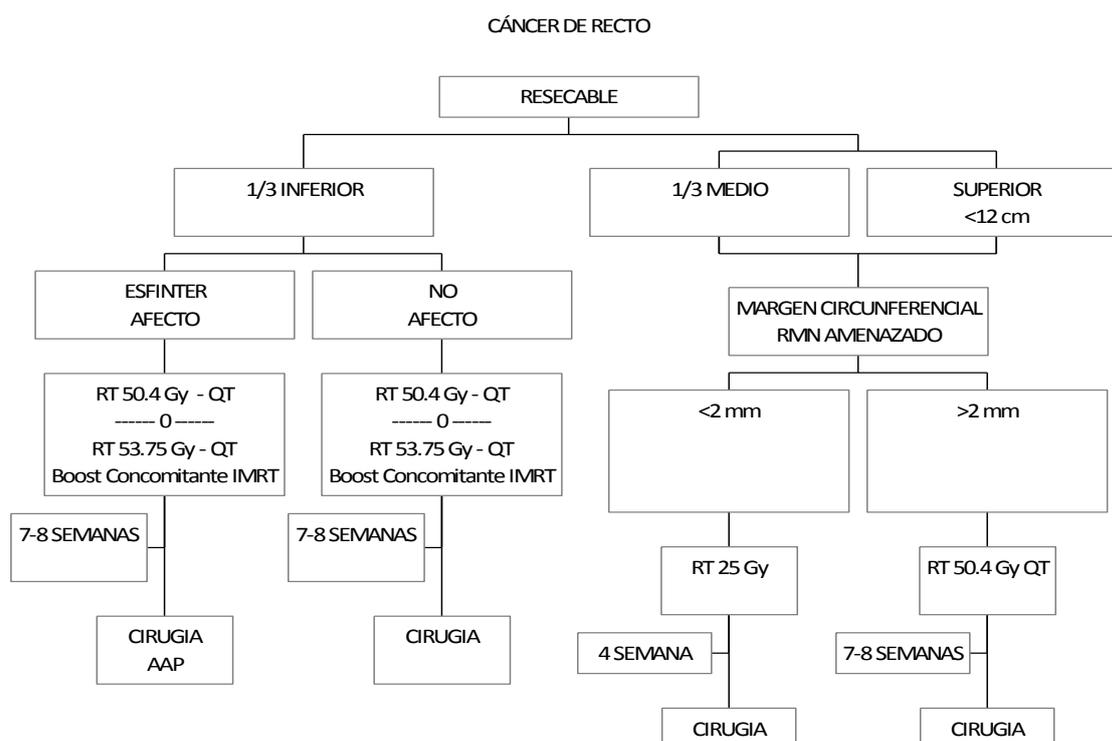
Cuando se compara las complicaciones del tratamiento 5x5 y QT-RT en 50,4Gy en fraccionamiento convencional (PIETRZAK) [576]. En el estudio aleatorizado Polaco se utiliza el cuestionario QLQ-30. Los no portadores de estoma rellenaron además otro cuestionario sobre disfunciones anales y sexuales. El estudio fue hecho tras cirugía con una media de 12 meses. El índice del cuestionario fue 57 y 61, ninguna de las referencias hubo diferencias significativas. Aproximadamente 2/3 de los pacientes reflejaron incontinencia fecal y de gases, defecación de estrés y no discriminación entre heces y gases. Un 10% presenta frecuentemente estas disfunciones. Un 20% considera que está alterada su calidad de vida. Sin embargo un 40% del esquema corto y un 37% del combinado considera su función buena o muy buena $p= 0,52$. Sólo un 2% considera su función como inaceptable y se lamenta de no haber preferido una colostomía. Tampoco hay diferencias entre hombres, mujeres y función sexual.

1.7.17 Resumen de Indicaciones RTCC

- Para pacientes clínicamente operables cT2 N0 situados a menos de 15 cm. del margen anal que presentan un bajo riesgo de fallo local, el esquema de RTCC no estaría indicado. Los pacientes deberían pasar a cirugía cualificada.
- La RTCC definitivamente reduce el riesgo local en todos los cánceres rectales, la ganancia más llamativa se obtiene en pacientes con crecimiento extramural o ganglio positivo
- Para pacientes con margen circunferencial afecto hay una reducción de fallo local después de la RTCC, que pese a todo es insuficiente.
- Después de la estandarización de la cirugía EMT no hay evidencia de beneficio en la supervivencia después de RTCC. La reducción del fallo local es demasiado pequeña para trasladarse a la supervivencia global.
- RTCC en el caso de margen circunferencial positivo es superior a RT postoperatoria solo o con QT. RTCC obtiene mejor control local que QT-RT postoperatoria.
- En pacientes inoperables una alternativa a QT-RT tradicional.

- Asociada a la poliquimioterapia intensiva secuencial (pendiente de resultados)
- El plazo para la intervención tras la RTCC con menos complicaciones se situa entre 4 y 8 semanas.
- No produce subestadificación asociada a la cirugía precoz. Su utilización permite contrastar las piezas de patológica con los hallazgos de las técnicas diagnósticas ECO, TAC, RMN.

1.7.18 Arbol de decisión que integra la RTCC en monoterapia en el tratamiento del Ca.Recto



Este algoritmo de decisión refleja una estrategia diferente para el tercio inferior con más riesgo de borde circunferencial afecto [289], al que se podría asociar intensificación de dosis RTE- IMRT con la técnica de boost concomitante [629].

Para la RTCC quedarían los tumores situados mas halla de los 5 cm sin riesgo de afectación del margen circunferencial [530].

1.8 QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

1.8.1 El 5Fluouracilo

El 5-fluorouracilo (5-Fu), una pirimidina fluorada que intracelularmente se convierte en metabolitos que se unen a la timidilato sintetasa e inhiben la síntesis de timidina, ADN y ARN, es el citostático más usado, solo o en combinación.

El 5-Fu es un inhibidor de la timidilato sintetasa y su efecto anti proliferante es básicamente la inhibición de la síntesis del ADN. El modo de acción del 5-Fu, junto con su capacidad de hacer más sensibles las células a la irradiación hace que, tanto in vitro como in vivo, este fármaco sea altamente apropiado para la quimiorradioterapia combinada.

Entre 1950 y 1975 se realizaron los primeros estudios con 5-Fu, fluorodeoxiuridina (FUDR) o tiotepa, que se administraban como monoterapia a dosis consideradas hoy día subóptimas. Los grupos de pacientes eran heterogéneos, incluían resecciones paliativas o radicales y cualquier estadio. A pesar de ello, dos de los 5 estudios más importantes que comparaban el 5-Fu frente a observación tras cirugía demostraron un pequeño beneficio en la SG a los 5 años, sobre todo en el estadio III [536] [537].

A partir de 1970 una segunda generación de ensayos clínicos estudió la combinación de 5-Fu con metil-CCNU, con o sin vincristina (MOF o MF), esquema que entonces se consideraba más activo en la enfermedad metastásica. En ocasiones también se asociaba inmunoterapia no específica con BCG o levamisol (LEV), un antihelmíntico. Los resultados de 6 estudios en fase III, que incluyeron a 4.186 pacientes, fueron dispares: en algunos existía una mejoría de la SLE o la SG con la QT adyuvante, pero en otros no. Finalmente el MOF/MF se abandonó debido a la aparición de algunos síndromes mielodisplásicos o leucemias agudas por el metil-CCNU [538].

Un metaanálisis de los estudios publicados hasta 1986 con datos de 6.791 pacientes no encontró un efecto beneficioso con la QT, pero cuando el análisis se restringió a los 4.700 pacientes tratados con 5-Fu se observó que las tasas de supervivencia a los 5 años eran entre un 2,3 y el 5,7% mayores que las obtenidas con cirugía sola, aunque sin alcanzar significación estadística.

En 1989 un ensayo de la Clínica Mayo/North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) demostró que la administración de 5-Fu y levamisol (LEV) durante 12 meses aumentaba la SLE y SG en el estadio III de cáncer de colon, pero no en el estadio II [540]. Un Intergroup formado por el NCCTG, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y Southwest Oncology Group (SWOG), en un estudio nacional confirmatorio que incluyó sólo el cáncer de colon en estadio III, comprobó que los pacientes tratados con 5-Fu/LEV tenían una reducción del 40% en la tasa de recidivas y del 33% en la mortalidad, comparado con cirugía sola [541]. Basándose en estos resultados, en 1990 el National Institute of Health (NIH) de EE.UU. recomendó, en una conferencia de consenso, que a los pacientes con carcinoma de colon en estadio III que no participasen en ensayos clínicos se les ofreciera tratamiento adyuvante con 5-Fu/LEV [542]. De esta manera, 5-Fu/LEV administrado durante 12 meses se convirtió en el grupo control para los nuevos estudios. Un estudio holandés confirmó posteriormente este beneficio en la supervivencia [543].

Antes de que se publicaran los resultados del Intergroup 0035, varios grupos estaban investigando la combinación de 5-Fu y leucovorín (LV) o ácido folínico, un modulador

bioquímico del 5-Fu que potencia su acción citotóxica, en adyuvancia, porque se ha comprobado que 5-Fu/LV tiene mayor actividad en la enfermedad avanzada que el 5-Fu solo [544]. En los estudios del Intergroup 0085 [545], International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trial (IMPACT) [546] y National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) C03 [547], se confirmó el beneficio en la supervivencia de los pacientes tratados con 5-Fu/LV durante 6 meses frente al grupo control, que fue observación en los dos primeros y MOF en el estudio del NSABP C03, porque era el tratamiento adyuvante que este grupo consideraba estándar después de los resultados de su estudio C01.

Tras demostrar que el 5-Fu/LEV y 5-Fu/LV aumentaban de manera estadísticamente significativa la SLE y SG tras resección quirúrgica en el estadio III, el siguiente paso fue comparar los dos esquemas y la combinación de los tres fármacos (5-Fu/levamisol/leucovorín), para conocer cuál tenía mayor eficacia, menor toxicidad y establecer la duración óptima (6 frente a 12 meses). De estos estudios, se han extraído varias conclusiones: el 5-Fu/LV a dosis bajas (20 mg/m²) es equivalente a dosis altas (200-500 mg/m²); 5-Fu/LV durante 6 meses es igual de eficaz que en 12 meses. [548] [549].

Otra manera de administrar el 5-Fu es la infusión continua (i.c.), que es más activa y menos tóxica en la enfermedad avanzada que el 5-Fu/LV en bolo [550]. En un estudio inglés, tres meses de 5-Fu i.c. produce un beneficio en la SLE y SG, al menos, equivalente a 5-Fu/LV durante 6 meses, con menos toxicidad y mejor calidad de vida [551]. En cambio, el estudio del Intergroup-0153, que comparó 5-Fuic/LEV frente a 5-Fu/LV/LEV en bolo, se cerró prematuramente porque no encontró ventaja en el grupo de 5-Fu i.c. en el análisis intermedio [552]. Un tercer ensayo clínico refiere menor toxicidad con 5-Fu/LV i.c. [553].

A partir de la Conferencia de Consenso en 1990 se reconoció que el cáncer de recto necesitaba un enfoque multidisciplinar, donde la radio y quimioterapia fuesen complementos de la cirugía para obtener la mayor posibilidad de cura en los estadios II y III de la enfermedad.

Este tratamiento había dado como resultado un 20% de ventaja en supervivencia comparado a los pacientes que no se sometieron a terapia. No obstante, el esquema de la radioterapia combinada más metil-CCNU y fluororacil 5 (5-Fu) causó enteritis aguda severa y trajo consigo toxicidades tardías tales como enteritis y leucemias agudas. La Conferencia de Consenso por tanto recomendó que se investigaran nuevas modalidades de radioterapia y regímenes de quimioterapia más efectivos y menos tóxicos. En los últimos 10 años dos estudios han demostrado que el uso del metil-CCNU un agente leucomógeno no es necesario ya que no añade eficacia al esquema del 5-Fu. Aún más, el estudio Intergroup NCCTG, 86-47-51 demostró que la infusión continuada de 5-Fu es más eficaz que el esquema de 5-Fu mediante bolus en combinación con la radioterapia. No se han encontrado diferencias en la recurrencia local y la supervivencia combinando el 5-Fu con el ácido folínico (FA) en bajas dosis, levamisole, FA junto con levamisole o administrando solo 5-Fu con bolus. Hasta el momento, la administración del 5-Fu con bolus o infusión continua ha sido la quimioterapia estándar en el tratamiento combinado postoperatorio en el cáncer de recto. Recientemente, el oxaliplatino e irinotecan, dos nuevos fármacos ampliamente utilizados para tratar la enfermedad en estadio avanzado, han obtenido resultados positivos en ensayos de tratamiento adyuvante de fase III. En particular, el régimen que contiene oxaliplatino (FOLFOX) ha permitido en tres años de seguimiento una reducción del 23% en el periodo de supervivencia libre de enfermedad comparado al uso de la combinación (MOSAIC) de 5-Fu y FA [554]. Este resultado, la buena tolerancia de esta terapia y el hecho de que el oxaliplatino es radiosensible sugiere que la

combinación de 5-Fu, oxaliplatino y radioterapia puede dar resultado en los pacientes de alto riesgo aunque esta hipótesis no ha podido ser confirmada.

Dado que en este trabajo la QT adyuvante administrada fue FUFA el esquema habitual es:

- Fluoracilo 425 mgr/m² i.v. en bolus del día 1 al 5
- Acido Folínico 20 mgrs/m² i.v. en bolus del día 1 al 5, precediendo al 5-Fu.
- Duración del ciclo: 6. Nº de ciclos: 6. Intervalo entre ciclos: 28 días
- Toxicidad: Los efectos secundarios, aunque frecuentes, son en general tolerables y manejables ambulatoriamente. Los más frecuentes son mucositis, enteritis, citopenias y más ocasionalmente fiebre asociada a la neutropenia. Menos frecuentes son la toxicidad hepática cardio+vascular y neurológica. La dosis se ajusta a la toxicidad.

La efectividad global se ha plasmado en un meta análisis del 2015 con resultados negativos. El 5-Fu no influye en el ILE, supervivencia global o tasa de metastatización [630].

1.8.2 Otros Fármacos

En los últimos años se han desarrollado otros citostáticos activos en el cáncer colorrectal, como las fluoropirimidinas orales (capecitabina, UFT), el raltitrexed o tomudex, el irinotecán (CPT-11) y el oxaliplatino (L-OHP). En la enfermedad metastásica, las fluoropirimidinas orales, pro-fármacos del 5-Fu, han demostrado su equivalencia con 5-Fu/LV en bolo en cuanto a tasa de respuestas, con mejor perfil de tolerancia y la ventaja de su administración oral [555] [556]. El raltitrexed, un inhibidor selectivo de la timidilato sintetasa, también tiene una actividad similar al 5-Fu/LV en bolo [557]. Las combinaciones de CPT-11/5-Fu/LV o L-OHP/5-Fu/LV producen mayor tasa de respuestas, aumento del tiempo a la progresión y, en algunos estudios, de la SG, cuando se compara con 5-Fu/LV solo [558] [559].

El oxaliplatino se ha tratado ampliamente en el capítulo 5.3.

1.8.3 Otras Dianas Terapéuticas

La incorporación de los nuevos fármacos dirigidos a dianas terapéuticas ha conseguido mejorar sensiblemente en la última década el pronóstico del cáncer colorrectal metastásico. En los últimos años la determinación de K-RAS ha supuesto un “hito” en la búsqueda de tratamiento individualizado para el cáncer colorrectal metastásico.

La proteína K-RAS es una molécula no receptora ligada a la proporción interna de la membrana celular que juega un papel esencial en la traducción de señales desde los receptores de membrana a núcleo. Las mutaciones del K-RAS se ubican en los codones 12, 13 y 61 y en el cáncer colorrectal ocurre en el 35 al 40% de los pacientes. Diversas observaciones

retrospectivas y distintos ensayos prospectivos indican que las mutaciones K-RAS son un factor predictivo de ausencia del efecto de los fármacos anti EGFR. A partir de estos datos, queda establecido el uso de la terapia anti EGFR únicamente para pacientes con cáncer colorrectal metastásico y K-RAS no mutado [560].

En el grupo de pacientes con K-RAS nativo, las posibilidades terapéuticas por tanto incluyen el uso de Quimioterapia (mono o poliQT), la utilización de nuevas dianas terapéuticas anti EGFR y terapias anti-angiogénicas que han demostrado su eficacia independientemente del estado del K-RAS.

En cuanto a la incorporación de la terapia anti EGFR en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, K-RAS nativo, los estudios pivótales han demostrado un aumento de supervivencia libre de progresión y de las respuestas cuando se administran asociados a poliQT en 1ª línea de tratamiento. Con respecto a la supervivencia global, el estudio Crystal en pacientes con K-RAS no mutado, la adición de Cetuximab a Folfiri mejora significativamente la supervivencia global en comparación con los pacientes que sólo reciben Folfiri [561].

Hasta el momento Bevacizumab presenta el 1er tratamiento anti-angiogénico que ha demostrado en estudios fase III beneficio en 1ª y 2ª línea de tratamiento en los pacientes con cáncer de recto metastatizado, tanto en combinación con Irinotecan como en combinación con Oxaliplatino [562]. Diferentes estudios comunicados confirman el beneficio del Bevacizumab independientemente del esquema de QT utilizado. Los dos grandes pivótales demostraron beneficio en combinación con Irinotecan y Oxaliplatino si bien el beneficio de la supervivencia global sólo fue demostrado con Irinotecan. En cuanto a la selección de pacientes para tratamiento con Bevacizumab, se ha confirmado la seguridad de este fármaco en diferentes estudios observacionales, no obstante es necesario conocer y manejar el perfil de toxicidad de este tratamiento y seleccionar a la población que puede beneficiarse de la misma.

1.9 IMPORTANCIA DE LA RECIDIVA LOCAL

Dada la relevancia epidemiológica del cáncer de recto, al problema de la recidiva locorregional (RLR) se le ha concedido y se le sigue concediendo especial importancia.

Sin embargo, resulta incoherente prestar tanta atención a un hecho al que se atribuye entre el 20 y 80% de la mortalidad por cáncer de recto, y considerar aceptables cifras de RLR que sobrepasan el 30%, circunstancia que se observa hasta los años 2000, cuando se desea analizar lo que acontece con nuevas actitudes o tratamientos [563] [564] [565].

Hay que destacar de nuevo a Heald y al y su contribución al desarrollo de la extirpación total del mesorrecto (EMT), numerosos trabajos han insistido en su trascendencia [566] [567] [568] [569] [570]. En consecuencia, gran cantidad de cirujanos ha tenido oportunidad de comprobar que, en efecto, una técnica quirúrgica meticulosa, que respete los planos adecuados, proporciona cifras de recidivas reducidas, inferiores al 10%, aspecto comprobado incluso con auditorías realizadas a escala nacional [571].

La EMT, unida al incremento de tratamiento neoadyuvante (radioterapia con o sin quimioterapia añadida), ha proporcionado una generalización de cifras de RLR en torno al 5% e incluso menores, hasta establecerse, por parte de diversas sociedades de cirujanos colorrectales y guías clínicas, el 10% como cifra máxima aceptable, porcentaje que posiblemente se verá reducido en los próximos años [572].

Así pues, para contemplar el problema de la RLR en su estricto sentido, en el momento actual debemos desenvolvemos en estos márgenes. Todo lo que exceda estas cifras provoca una situación irreal desde cualquier punto de vista, contribuyendo a mantener una confusión que desafortunadamente ha rodeado históricamente el problema que nos ocupa.

Entre la disparidad de datos en el caso de la recidiva local, podemos destacar que la mayor parte de trabajos son retrospectivos; la valoración preoperatoria diferente; no se especifica la localización del tumor; en el tratamiento intervienen numerosos cirujanos o se trata de estudios multicéntricos en los que, a veces, cada cirujano contribuye con 1-5 casos resecaados; no es inhabitual omitir el grado de diferenciación e incluso de invasión tumoral; no se concede apenas importancia a otros datos anatomopatológico o de la biología tumoral; las técnicas quirúrgicas son diferentes; se mezclan pacientes con radioterapia pre y/o postoperatoria, a los que se añade o no quimioterapia, con pacientes sometidos exclusivamente a cirugía; controles postoperatorios variables (desde un seguimiento exhaustivo a un mero control telefónico), y por último, distinto concepto desde el punto de vista terminológico o definición de recidiva locorregional.

Ante esta variabilidad expositiva, no es sorprendente que encontremos en las publicaciones una gran diversidad de datos de imposible interpretación. No obstante, en los últimos años se ha ido imponiendo una visión mucho más estricta, provocada por la generalización de unos resultados más satisfactorios y que condicionan que el inicio de la exposición del problema tantas veces leído: "las recidivas locorregionales en el cáncer de recto oscilan entre el 2 y el 50%", sea absolutamente anacrónico. Así pues, nos encontramos en un punto de inflexión trascendental que acarreará una nueva consideración del tema que nos ocupa, mucho más real y objetiva. Si con un tratamiento quirúrgico adecuado pueden obtenerse cifras de recidiva próximas al 5%, será exclusivamente en estas series que las obtengan en las que se pueda analizar el problema con rigor y en toda su extensión.

Ahora bien, dentro de esta situación de incertidumbre hay una constante permanente: el objetivo final es evitar la recidiva, pues cuando ésta se produce, a pesar de la existencia de cifras optimistas en cuanto a los resultados de la cirugía, las posibilidades curativas son limitadas.

Vamos, por tanto, a analizar los aspectos más importantes de este tema.

1.9.1 Concepto

Entendemos por RLR del cáncer de recto la que acontece en el campo operatorio después de realizarse una intervención curativa. Esto se considera como o bien tumor endoluminal con biopsia positiva o imagen inequívoca con aumento de ACE (antígeno carcino embrionario) sin metástasis distantes presentes.

Se han establecido diversas sub-clasificaciones valorando el lugar exacto donde acontece la recidiva. En orden práctico, tal vez lo más útil es dividir las en dos.

1.9.2 Tipos de Recidiva

Recidiva anastomótica: Es la que acontece sobre la línea de sutura. Es preciso diferenciarla de la invasión endoluminal, que tiene lugar tras recidiva pélvica.

Recidiva pélvica: se produce en el campo quirúrgico peritumoral, territorio linfático mesentérico, trayecto de drenajes y herida quirúrgica. Estas a su vez pueden ser:

Presacra: En contacto con el hueso sacro.

Anterior: En la línea media, afectan a vejiga, útero, vagina, vesículas seminales o próstata.

Lateral: En la pared pélvica, delante de la espina iliaca posterior en el compartimento obturador, a lo largo de los vasos iliacos.

Perineal: Periné, complejo esfinteriano o espacio esquio-rectal.

Puede afectar a todas las estructuras pélvicas: márgenes aponeuróticos y óseos, órganos genitourinarios, compresión y/o invasión neuro vascular y periné, sobre todo tras resección abdominoperineal (RAP).

1.9.3 Incidencia

Ya se ha mencionado previamente que incluso trabajos recientes citan una incidencia de RLR tras resección curativa del cáncer de recto entre el 2 y el 30% y matizado a la dificultad de su estandarización.

Está comprobado que, realizando una EMT en los tumores del tercio medio y distal, y resecano al menos 5 cm de mesorrecto por debajo del tumor en los del tercio proximal, las RLR se sitúan alrededor del 5% y de manera excepcional superan el 10% [573] [574] [575].

Así pues, ésta es la tasa que debería contemplarse en el momento actual del 2 al 10% y esto exclusivamente con un tratamiento quirúrgico adecuado, ya que la utilización de radio/quimioterapia preoperatoria está reduciendo estas cifras de manera ostensible [563].

Sólo desarrollándonos en estos márgenes podremos valorar coherentemente el resto de factores que acompañan al cáncer de recto: anatomopatológico, biológicos, genéticos, etc. RLR superiores no son atribuibles al tumor, sino a una técnica quirúrgica incorrecta.

Dentro de la sub-clasificación que hemos efectuado, las recidivas anastomóticas son excepcionales [576].

Junto a la RLR se producen metástasis a distancia en proporción nada desdeñable, dependiendo su número del procedimiento diagnóstico utilizado, pero que alcanza por término medio entre el 50 y el 75% de los casos.

1.9.4 Factores Pronósticos

El objetivo del tratamiento de pacientes con recidiva local aislada debe ser el control local del tumor, pues esto determinará la calidad de vida del paciente. Los factores pronósticos negativos adversos son: nivel CEA elevado, RAP como cirugía primaria y sexo masculino. La recaída posterior a RAP con frecuencia no es resecable ya que ocurre en un patrón de recidiva difusa situada lateralmente e invadiendo la pared pélvica. Además, los márgenes anatómicos más limitados en los hombres disminuyen la posibilidad de resección curativa. En la recidiva del cáncer rectal resecable, RAP, procedimiento de Hartmann o la RAP son las opciones quirúrgicas recomendadas, siempre que la resección sea posible y la esperanza de vida sea razonablemente buena.

La RT por si sola (50 Gy) o combinada con la quimioterapia permite la cirugía de rescate en casos seleccionados de pacientes con recidiva pélvica aislada.

Algunos autores han publicado una buena respuesta al tratamiento multidisciplinar en pacientes con recurrencia pélvica avanzada, sometidos a RT (45 Gy), a la infusión continua de 5-Fu y mitomicina C, y Radioterapia Intraoperatoria IORT (10-15 Gy). La tasa de resección radical fue del 45% y la supervivencia general a 5 años del 22% [577] [578].

La exenteración pélvica, aunque controvertida, es una opción. Se acompaña de una alta tasa de morbilidad (supervivencia media de 20 meses) [579] [580].

Históricamente han sido numerosos los factores implicados en el hecho de la recidiva, pero es evidente que muchos de ellos lo son en el contexto de una intervención quirúrgica incorrecta.

En el momento actual existe acuerdo prácticamente unánime en que dos son los factores trascendentales: *a)* el cirujano, efectuando una correcta intervención quirúrgica y *b)* el grado de invasión tumoral, es decir, el estadio anatomopatológico en que se encuentra. *c)* la invasión o no del margen circunferencial [581] [582].

En cualquiera de los casos, si se consigue situar las RLR en torno al 2-3% con la combinación de tratamiento neoadyuvante y cirugía correcta, tampoco este aspecto alcanzará especial trascendencia.

En estudios prospectivos que incluyen la EMT sistemática muestran que el tercio inferior tiene un mayor riesgo conjuntamente con el estadio III y el margen circunferencial

Otros aspectos, como la RAP frente a la cirugía conservadora de esfínteres,

anastomosis manual o mecánica, Linfadenectomía extensas, fístulas anastomóticas, transfusiones sanguíneas peri y postoperatorias, se considera que no influyen en el momento actual.

1.9.5 Mecanismos de Recidiva Local después de Cirugía: Factores Pronósticos

El estudio del seguimiento de la RLR del EMT holandés concluye [620]. El mecanismo exacto de la recidiva no es conocido. Se asume que un margen quirúrgico positivo o cercano es un factor muy importante. Otros como la afectación linfática, la situación distal del tumor no explican fácilmente el mecanismo. Se estudian todas las recidivas locales revisando el procedimiento quirúrgico la patológica y las imágenes del TAC y RMN tanto en el primario como en la recidiva, para ligar los factores de riesgo y reconstruir su mecanismo.

De los 1417 pacientes con una media de seguimiento de 7 años se contabilizaron 114 recidivas, 78 (RL 11%) en el EMT y 36 (RL 4.6%) después de radioterapia corta EMT. La localización fue presacra en 32%, lateral en el 17%, 11% combinada, 34% centrales o perianastomóticas. Sólo el 5% ocurrió en periné o suelo pélvico. La media de diagnóstico fue de 2,6 años en el grupo RT-EMT y de 1,5 años en EMT.

Hubo una diferencia significativa a 5 años, en las recurrencias anastomóticas, de 0,7% en EMT-RT y 2,7% en EMT ($p=0.003$). Para el procedimiento quirúrgico 7,8% en RA o Hartmann, 11,7% para la RAP. En RA la mayoría de las RL fueron anastomóticas o presacras y el RAP en presacras fueron del 45%.

El margen circunferencial fue positivo en 267 pacientes de estos 46% desarrollan RL un 10,9% (49/267 pacientes). De los T1–T2 con MC positivo, la RL fue un 12,4%, mientras que para los T3-T4 llega al 23,6%, de ellos al 59% se había practicado RA.

En tumores intervenidos por RA y con MC negativo, la recurrencia local fue del 3,5% para los N0 y 12,5% para los N (+) ($p<0.001$). Los datos son similares en RAP, MC negativo y N0 2% y 18% para los N (+) ($p<0.001$).

Para el margen distal en el grupo EMT, con ganglio positivo la RL aumenta considerablemente si el margen es de 2 cm. o más corto.

Con la RTCC hay menos RL excepto cuando el margen distal es menor de 5mm.

Cuando existe la RL tras RA o Hartmann 25/67 pacientes en el 37% había transección del mesorrecto por debajo del tumor, sin embargo el 49% la EMT fue completa. En un 13% no se conoce el dato.

En cuanto a lo relativo al propio factor tumoral, se podría invocar factores relativos al tratamiento quirúrgico versus el propio comportamiento tumoral en su agresividad biológica. Hipotéticamente se definen los siguientes niveles de riesgo:

- *Alto riesgo:* Por TNM, estadio IV, T4, N2, o MC positivo en T3-T4.
- *Bajo riesgo:* Todos los que no están incluidos en el grupo anterior.

Para pacientes de bajo riesgo la RL a 5 años es del 5,1% y de 21% en el alto riesgo ($p<0.001$).

Si se analizan estos datos de los 421 pacientes (30%) que tenían al menos un factor de riesgo, 204 pacientes recibieron RT-EMT y 215 pacientes EMT. La RL a 5 años fue 17% y 24% respectivamente, lo que indica que a pesar de la adicción de la RTP el porcentaje de RL es inaceptable. Casi un 60% de las recidivas ocurrieron en este grupo. Por localización 35% presacras, 27% laterales y 21% anteriores.

El 59% de las RL son simultáneas a la disección a distancia.

Para pacientes con bajo riesgo la RL fue de 2,3% para el grupo RT-EMT y 7,9% para EMT ($p = <0.001$), llama la atención en este grupo el porcentaje de RL anastomótica 38%, 35% presacras (similar al grupo de alto riesgo).

Las RL laterales fueron un 10%. El porcentaje de metastatización sincrónica fue del 25%.

En cuanto a la supervivencia, después de la recurrencia a 2 años, 11% en el grupo de RT-EMT versus 33% en EMT.

En los dos grupos la recidiva presacra es lo más común y de peor pronóstico. Las localizadas en la anastomosis y laterales son las de mejor pronóstico relativo.

En el estudio se demuestra que RTP reduce la RL en todas las áreas y previene el fallo anastomótico. El esquema RTCC reduce las recurrencias causadas por un margen distal corto. Cuando se practicó RAP la principal RL y más frecuente es presacra incluso después de obtener un MC negativo.

Para las diferentes técnicas quirúrgicas, en la RA, en pacientes no irradiados, con N0 el margen distal puede ser de 2cm, con N positivo la cifra se reduce a 1cm. La hipótesis es la diseminación intramesorrectal, lo que implicaría un peligro en la transección del meso sobre todo si no se utiliza RT. RTCC puede prevenir la RL anastomóticas, excepto cuando el margen distal es menor de 5 mm.

En las RAP, a la que se asocia a un alto porcentaje de CRM afecto, la RL presacra podría ser por depósitos por la gravedad. La fusión entre las fascias mesorrectal y la parietal del elevador del ano, a este nivel, más o menos milímetros de extensión tumoral llevan a dar un margen positivo si se sigue una cirugía no ampliada.

En el estudio un 18% con CRM negativo y N positivo intervenido por RAP desarrolla RL. La hipótesis es que durante la cirugía las células tumorales son empujadas al flujo linfático lateral, para regresar al campo quirúrgico después de la resección.

Se confirma la importancia del margen circunferencial en la RL. En el estudio su porcentaje fue del 17% que llegaba al 30% después de RAP. El CRM afecto induce a RL incluso en T1-T2. En esta serie el 89,1% de la MC positivos ocurren en T3-T4.

Para el N2 el esquema RTCC puede ser insuficiente para prevenir la RL y sería mejor utilizar la neoadyuvancia.

En la RL lateral el porcentaje es del 20% lo que concuerda con las series japonesas de diseminación lateral.

El margen circunferencial fue <1mm. en el 38% de las recidivas. Por localización tumoral inicial, a menos de 5cm. 41% entre 5 y 10 cm. 42%, en más de 10 cm. 17%. Para los ganglios el N0 25%, N1 41% y N2 39%. Hubo transección o perforación en el 18% de los casos. En los pacientes que recidivan en el grupo de la radioterapia siempre existen varios factores pronósticos negativos asociados.

Cuando aparece la recidiva local el 52% tiene o ha tenido metástasis, 55% en el grupo RT- EMT y 41% en EMT. Esto es el margen circunferencial afecto no es el único mecanismo de recidiva. La predominancia del suceso en el N1 – N2 y el patrón de recurrencia lateral sugiere que tanto la afectación ganglionar mesorrectal y el extramesorrectal así como tumor más allá del mesorrecto constituirían una parte importante del mecanismo.

La radioterapia corta es útil con mínima enfermedad después de cirugía y poco eficaz cuando su volumen es grande. La mayoría de los pacientes sufren diseminación a distancia, siendo esta la causa de su fallecimiento.

Otros trabajos encuentran distintos factores pronósticos [575] [583] [584].

1.9.6 Diagnóstico Especifico

Debe realizarse en una fase asintomática, momento que ofrece, aunque escasas, las máximas opciones de tratamiento con posibilidad curativa.

Así pues, el diagnóstico se conseguirá dentro de un programa adecuado de seguimiento, teniendo en cuenta que las recidivas se producen preferentemente durante los dos primeros años y que debe proporcionar una favorable relación coste/beneficio.

Esto ha conducido a recomendar, dentro de unas pautas generales, un seguimiento individualizado, en función de las características del paciente, porcentaje de recidivas de cada cirujano y posibilidades asistenciales de cada centro [585]. De no ser así, los programas de seguimiento aportan escasas ventajas con relación al incremento de la supervivencia [586].

En el seguimiento para identificar la RLR se realizaran de forma preferente las siguientes pruebas:

Recidiva anastomótica: Se controlará y será diagnosticada, en las excepcionales ocasiones en que se produce, mediante endoscopia y biopsia. La endoscopia permitirá diagnosticar pólipos y tumores metacrónicos, otro de los objetivos trascendentales del seguimiento.

La ecografía endorrectal o endovaginal puede aportar datos de sospecha en algún caso de recidiva intramural, pero su valor no ha sido establecido como trascendental hasta el momento actual.

Recidiva pélvica: Tal vez el procedimiento más utilizado ha sido la tomografía axial, con posibilidad de completarse con biopsia dirigida, que alcanzó una exactitud diagnóstica entre el 80 y 90%, cifras, en general, semejantes a las obtenidas con la resonancia magnética, aunque con matices diversos a favor y en contra de cada una de ellas [587] [588].

El antígeno carcinoembrionario (CEA) tampoco ha probado ser una prueba específica para el diagnóstico temprano de estas recurrencias. Cuando se produce la elevación, la

enfermedad suele estar generalizada [589].

1.9.7 Tratamiento de la Recidiva Local

Como otros aspectos del problema, las posibilidades terapéuticas con intención curativa reflejadas en la bibliografía ofrecen una gran dificultad de interpretación, ya que estas posibilidades no pueden ser semejantes en un ambiente quirúrgico con un 2% de recidivas que cuando alcanzan el 30% o son superiores. Por otra parte, las series son cortas, difíciles de valorar, analizan tipos diferentes de recidiva, se mezclan enfermos propios y ajenos con intervenciones previas variadas, se valoran tratamientos de recidivas anastomóticas junto a los de recidivas pélvicas, etc. Y todo ello, con múltiples combinaciones terapéuticas. Por esta razón, las cifras publicadas son dispares, oscilando entre el 5 y el 50% [583] [590].

La recurrencia locoregional, a su vez, se sitúa entre el 25 y el 50%.

Cuando es posible, el mejor tratamiento reconocido es la resección de la recidiva, intervención que variará en función del lugar en el que se ha producido.

Ante una recidiva anastomótica descubierta tempranamente, puede ser factible incluso una nueva resección conservadora de esfínteres, aunque en la mayor parte de las ocasiones comportará una RAP.

Cuando la recidiva es pélvica, con mayor o menor extensión perineal, invasión sacra o de órganos vecinos, las posibilidades curativas disminuyen, aunque, siempre que se considere indicado y la resección sea posible, debe intentarse; las cifras de resecabilidad oscilan entre cero y el 50%.

Comportará desde una RAP o amplia resección perineal hasta una exenteración pélvica o resección abdominosacra, en afectaciones inferiores a S2 a las que se puede asociar radioterapia intraoperatoria [591] [592]. Las posibilidades curativas y los porcentajes de supervivencia a los 5 años varían ostensiblemente, pero tras la resección son más elevadas que tras cirugía paliativa o sin tratamiento quirúrgico [583].

Lo que sí se admite unánimemente es el alto grado de morbilidad que acarrear (entre el 50 y el 100%), con una mortalidad nada despreciable (10-20%), lo que obliga a una estricta selección de los casos [579] [580].

Ketcham establece las siguientes contraindicaciones absolutas: dolor ciático, obstrucción ureteral bilateral, edema unilateral de miembros inferiores, metástasis en ganglios linfáticos peri aórticos, invasión de la pared pélvica, extensión directa en asas de intestino delgado y metástasis a distancia [593].

Wanebo et al por su parte, consideran factores de mal pronóstico la RAP previa, CEA mayor de 10 ng/ml, ganglios linfáticos afectados macroscópicamente, estadio inicial C₂ y período libre de enfermedad inferior a 12 meses [591]. Como contraindicación absoluta establecen la invasión de médula ósea y CEA superior a 50 ng/ml.

Cuando la resección no es posible, se ha intentado multitud de tratamientos paliativos, solos o combinados: radioterapia, quimioterapia, electrocoagulación, crioterapia, hipertermia, inmunoterapia, con resultados variables.

Quizá el más utilizado es la radioterapia, con el fin de reducir la masa tumoral, controlar el dolor y otros síntomas, y disminuir la secreción en caso de lesiones ulceradas. Su utilización está condicionada a la radiación previa, aunque se han publicado resultados esperanzadores con re irradiación [594].

La tasa de respuesta llega a ser de hasta un 90%, aunque sin repercusión sobre la supervivencia [595]. No está exenta, cualquiera que sea el modo de aplicación, de una significativa morbilidad, ni aclarado de forma definitiva su verdadero valor [596] [597].

1.9.8 Modificación de la técnica de radioterapia según la recidiva local

El grupo Holandés del estudio EMT realiza de forma retrospectiva [598]. Nijkamp, un análisis de las recurrencias locales utilizando un análisis de radioterapia 3D. El objetivo del estudio era determinar hasta donde podía adaptarse el CTV basándose en el estadio ganglionar y el margen circunferencial. Analizan 114 recurrencias de los 1.417 pacientes. En 94 localizaciones, 25 para RT y 69 para no RT la recurrencia se encontraba dentro del modelo 3D pélvico. Se propone un modelo con un CTV reducido que es evaluado según las combinaciones de afectación de adenopatía, imagen circunferencial frente a un CTV convencional. En general el uso de la RT principalmente reduce las recurrencias anastomóticas laterales y perineales. En pacientes con N0 y margen negativo solo se encontró una recurrencia craneal al espacio S2 S3.

La reducción del borde craneal del CTV hasta el interespacio S2 S3 aproximadamente 4 cm. Incrementaría la recurrencia local en un 0,2% por el contra la eliminación de la V15 para el intestino delgado aumenta entre un 40 y 60%.

Recomiendan utilizar este tipo de técnica en pacientes N0 y con margen circunferencial negativo.

1.9.9 Reirradiación

¿Puede Re irradiarse después de Radioterapia Pre o Post-Operatoria Convencional?

Varios estudios han mostrado que la radioterapia preoperatoria a suficiente dosis es más efectiva que la postoperatoria. Cuando la radioterapia se ha dado de forma preoperatoria combinada con la EMT la tasa se sitúa entre el 2 o 4 %. Usando cirugía no EMT estas estadísticas se sitúan entre el 20 y 30 %.

Entre el 5 y 15 % de los cánceres de recto en su diagnóstico no son resecables, en estos pacientes la radioterapia preoperatoria o radio-quimio preoperatoria puede producir una suficiente subestadificación que asegure una cirugía y proporcione una posibilidad de cura a largo plazo.

La mayoría de las recidivas locales después de cirugía en pacientes en los que no se ha administrado previamente radioterapia suelen ser tratados con radio-quimioterapia sola como elemento paliativo o como arma preoperatoria antes de intentar una cirugía de rescate. Aunque existen prometedores resultados en algún grupo seleccionado de pacientes, éstos en general no son satisfactorios.

En los pacientes pre irradiados surgen muchas incógnitas acerca de cuál es su mejor tratamiento. ¿Puede darse más radioterapia?. Según las consideraciones teóricas, la respuesta de la irradiación a la enfermedad subclínica que contiene de entre 10^0 hasta 10^8 células es

lineal. Una dosis cercana a 50 Gy en cinco semanas o dosis comparable usando otros esquemas de fraccionamiento tiene la capacidad de prevenir la recurrencia dentro del volumen irradiado en un 85 - 90% de los pacientes. Estas dosis son generalmente dadas de forma pre o postoperatoria en el cáncer rectal. Una dosis de 5 Gy en 5 fracciones durante una semana preoperatoriamente produce una muerte celular que equivale aproximadamente a 50 Gy durante 5 semanas.

La toxicidad aguda de los tejidos normales en el 5x5 Gy es equivalente a 50 Gy en 5 semanas.

Los cálculos con el modelo lineal cuadrático (LQ) según se indicó que puede haber una variación entre 34 y 50 Gy utilizando 2Gy fracción día con un coeficiente alfa -Beta de 3 a 1 Gy.

En la práctica, la mayoría de los pacientes han recibido radioterapia pre en esquema corto o largo. Esta dosis de irradiación es sólo el 70% de la dosis tolerable de los tejidos normales, el intestino delgado sin embargo es más sensible a la radiación y significa un límite de dosis. Las posibilidades de reirradiar el volumen no solo depende de la dosis previamente administrada sino también del intervalo de la radioterapia previa. Si el intervalo excede en varios meses se podrán administrar otros 30-40 Gy después de 50 Gy en 5 semanas o de 25 Gy en una semana, excluyendo siempre el intestino delgado.

La quimioterapia sistémica no ha demostrado un efecto espectacular, con multitud de trabajos y metodología diferente que hacen difícil su valoración.

Por último, ante la irreseccabilidad de la recidiva, es necesario conceder la mayor importancia a todas las medidas posibles para el tratamiento del dolor, ya que la invasión ósea y de las abundantes raíces nerviosas de la región llega a convertir en verdaderamente insoportable el sufrimiento del paciente, lo que condiciona de manera importante su calidad de vida [597].

Si en la mayor parte de las series las recidivas actuales, uniéndose una correcta técnica quirúrgica al tratamiento radio/quimioterápico preoperatorio, son inferiores al 5%, la experiencia que cada centro puede alcanzar es verdaderamente limitada. En consecuencia, merece la pena meditar si dichas recidivas no deberían ser enviadas a servicios especializados con el fin de ofrecer a los pacientes el mayor índice de posibilidades curativas, aunque continúen siendo reducidas.

La envergadura de cualquier intervención, unida a la utilización de otras opciones que merece la pena ensayar, justifica la medida.

1.10 SEGUIMIENTO

El seguimiento del cáncer colorrectal forma parte de nuestra práctica clínica, pese a existir una importante controversia sobre el número de visitas, qué pruebas utilizar y si estas estrategias tienen un impacto sobre la supervivencia. Todas estas preguntas se han intentado responder mediante varios estudios que incluyen meta análisis, ensayos aleatorios y estudios de cohortes. Estos resultados han llevado al desarrollo de unas guías de práctica clínica por las sociedades oncológicas más importantes. Existen publicados diversos estudios aleatorios de seguimiento postoperatorio en cáncer colorrectal [599] [601]. En dos estudios existe un grupo de no seguimiento [600]. En el estudio de Ohlsson et al, 54 pacientes fueron aleatorizados a no seguimiento (grupo control) y 53 pacientes a seguimiento intensivo. Recayó aproximadamente un tercio (18/54 y 17/53, respectivamente) de los enfermos en ambos grupos, y pudieron ser rescatados quirúrgicamente tres pacientes en el grupo control y 5 en el de seguimiento. La supervivencia a los 5 años fue del 67 y el 75%, respectivamente ($p > 0,05$), concluyendo que el seguimiento intensivo no prolongaba la supervivencia en este estudio. En el segundo estudio, Kjeldsen et al Aleatorizan a 597 pacientes a recibir (no incluye el antígeno carcinoembrionario [CEA]) o no seguimiento [600]. La tasa de recidiva fue similar en los dos grupos (26%), pero el tiempo hasta el diagnóstico de la recurrencia fue 9 meses menor en los pacientes con seguimiento, detectándose en una fase asintomática y permitiendo un número mayor de operaciones con intención radical ($p = 0,02$). Desafortunadamente, no se consiguió demostrar impacto alguno en la supervivencia global.

Otros estudios aleatorios comparan diversos grados de seguimiento, como el de Schoemaker et al, realizado sobre 325 pacientes [602]. En el grupo control, se realizaban exploración física y entrevista, hemograma, bioquímica con función hepática, CEA y sangre oculta en heces; a esto se añadían anualmente una tomografía computarizada (TAC) abdominal, radiografía de tórax y colonoscopia en el grupo experimental. De las tres maniobras diagnósticas añadidas, únicamente la TC abdominal detectó la recidiva hepática asintomática más frecuentemente que en el grupo estándar ($p = 0,0002$), aunque el número de resecciones hepáticas con intención radical no fue significativamente diferente entre los dos grupos. En otro estudio similar, Makela et al aleatorizaron a sus pacientes a seguimiento con exploración física y entrevista, CEA, radiografía de tórax, sigmoidoscopia anual y enema opaco, frente a iguales procedimientos añadiendo sigmoidoscopia cada tres meses, ecografía abdominal (semestral) y TAC abdominal (anual) [603]. La tasa de resecciones curativas fue del 14% en el grupo control y del 22% en el de seguimiento intensivo; estas diferencias, así como la supervivencia global, del 54 y el 59% respectivamente, no fueron significativas.

En un estudio publicado por Secco et al los pacientes son divididos en dos grupos, un primer grupo considerado de alto riesgo de recidiva (definido por tumor rectal tratado con resección anterior baja, pT3, CEA preoperatorio elevado, pN1-2, G3, adenocarcinoma mucinoso o con células en anillo de sello), o de bajo riesgo los que cumplen estas características [601]. Una vez realizada esta distinción, los pacientes eran aleatorizados a ser seguidos de forma ambulatoria por médicos de cabecera o un seguimiento adaptado al riesgo de recidiva en el hospital. El porcentaje de recurrencias fue elevado (57,2% en seguimiento ambulatorio y del 52,6% en el seguimiento adaptado) en ambos grupos y sí se objetivó un aumento significativo tanto de la tasa de intervenciones curativas como de la supervivencia global independientemente del riesgo de recidiva a favor del seguimiento adaptado. Ninguno de los enfermos incluidos recibió quimioterapia adyuvante, ni siquiera los pN1-2, cosa que explicaría la elevada tasa de recurrencia observada.

Aparte de los estudios aleatorios, existen otros en la bibliografía, descripciones de series hospitalarias, que señalan un discreto beneficio en la supervivencia y mayor número de rescates quirúrgicos a favor del seguimiento [604]. Con la intención de revisar estos aspectos, se han publicado tres meta-análisis.

El primero, publicado por Bruinvels et al analiza los datos de dos estudios aleatorios y siete no aleatorios (3.283 pacientes en total) [605]. La conclusión es que el grupo con un seguimiento "intensivo" presentaba una mejoría de la supervivencia del 9% respecto al seguimiento mínimo o no seguimiento, siempre que el seguimiento intensivo incluyera análisis del CEA. También concluían los autores que el seguimiento, siempre que incluyera CEA, identificaba recurrencias tratables en un estadio más inicial. El segundo meta análisis, realizado por Rosen et al analiza los resultados de dos estudios aleatorios y tres estudios comparativos de cohortes (2.005 pacientes), así como 14 estudios no comparativos (6.641 pacientes) [606]. En la evaluación de resultados objetivaron que el grupo con seguimiento intensivo tenía mayor supervivencia a los 5 años y mayor número de rescates quirúrgicos, siendo estadísticamente significativo respecto al grupo de seguimiento no intensivo.

Un último meta análisis ha sido publicado recientemente por Renehan et al [607]. En este estudio se recogen 5 estudios aleatorios (1.342 pacientes), y del análisis se desprende que el seguimiento intensivo se asocia a una reducción estadísticamente significativa de todas las causas de muerte, sobre todo si el seguimiento incluía TAC abdominal (por la detección de recidiva extramural) y determinaciones del CEA

1.10.1 Exploraciones Complementarias a realizar en el seguimiento

Basándose en estos pocos estudios aleatorios y muchos estudios no aleatorios publicados, la American Society of Clinical Oncology (ASCO) [608], la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [609] y la European Society of Medical Oncology (ESMO) [610] han elaborado unas guías clínicas para el seguimiento del cáncer colorrectal intervenido. Las tres sociedades recomiendan el seguimiento intensivo centrado en los primeros dos a tres años, aunque con intervalos diferentes (de 3 a 6 meses).

Sobre las exploraciones complementarias a realizar para la detección de la recidiva local (en los 5 cm de la sutura), el hemograma o el test de sangre oculta en heces no son útiles dado su crecimiento extraluminal, con sólo un 12% de afectación de la mucosa intestinal, por lo que no se justifica su realización de forma habitual [611]. Sí se recomiendan la entrevista clínica y la exploración física, no por el hecho de establecer un diagnóstico temprano (ya que se trataría de una enfermedad sintomática y, por tanto, con mayores posibilidades de no ser rescatada), sino por la posibilidad de llevar a cabo tareas de medicina preventiva, como consejos dietéticos, información sobre cribado genético (en el caso de aparición de más familiares afectados) o sintomatología derivada del tratamiento quirúrgico y radioterápico [608] [609].

El examen endoscópico tiene como objetivo no sólo detectar recidivas en la anastomosis, sino también tumores metacrónicos en el resto de la mucosa colónica. Todos los pacientes deben tener un estudio endoscópico pre o perioperatorio, y existen datos suficientes para recomendar posteriormente un estudio colonoscópico cada tres a 5 años [608]. La recurrencia local es mayor en el cáncer de recto que en el de colon, por lo que algunos autores han apostado por la realización, aparte de la colonoscopia cada tres a 5 años, de una vigilancia de la sutura mediante proctosigmoidoscopia [612]. Actualmente al tratamiento quirúrgico de la

neoplasia de recto en estadios IIB y III se añaden quimioterapia y radioterapia, con lo que se consigue una disminución de las recidivas locales a menos del 10%, por lo que la recomendación actual es efectuar la proctosigmoidoscopia en los pacientes sin radioterapia pélvica [613]. Otra técnica de vigilancia de la recidiva local en la localización rectal propuesta es la TC pélvica. Estas técnicas no están indicadas si no existe alternativa terapéutica de rescate como en el caso de haberse realizado una amputación abdominoperineal [608].

Como se ha reseñado en el apartado anterior, el seguimiento ha demostrado descubrir las recidivas en un estadio potencialmente curable. Los pacientes con estadio I presentan unas tasas de recidiva bajas, y por tanto no estaría justificado un seguimiento intensivo orientado a descubrir una recidiva a distancia [614]. El análisis del CEA es el test que más frecuentemente detecta recurrencias y se recomienda su uso en el seguimiento de los estadios II y III cada dos a tres meses, al menos hasta los dos años de la intervención. Conviene recordar que aproximadamente el 30% de las recurrencias no expresa CEA y que esto se asocia más frecuentemente a tumores más indiferenciados [615] [616]. No se puede recomendar la realización de análisis de la función hepática ya que no ayudan al diagnóstico temprano de la recurrencia y normalmente se asocian con enfermedad irreseccable [608]. Los estudios que efectúan exploraciones de imagen hepática (TAC y/o ecografía) de forma habitual no han demostrado descubrir las recidivas reseccables antes que otros tests como la determinación del CEA, pero se ha propuesto su empleo con el objetivo de detectar este 30% de recidivas con CEA negativo [602] [607]. La localización más frecuente de las recidivas en el cáncer colorrectal es la hepática, pero los tumores localizados en el recto pueden diseminarse a través del sistema venoso paravertebral y directamente hacia el pulmón. El seguimiento mediante radiografías de tórax se incluye en la mayoría de los protocolos de seguimiento al ser una técnica de poco coste económico, pero este procedimiento no ha demostrado aumentar la incidencia de metástasis rescatables quirúrgicamente [602] [608].

En la presente serie se siguió este esquema.

	TIEMPO/Prueba	1º año	2º año	3º año	4º año	5º año	Nº años
Seguimiento	Exploracion fisica	* * * *	* * * *	* *	* *	* *	*
	ACE	* * * *	* * * *	* *	* *	* *	*
	TAC toraco Abdominal	* *	* *	* *	* *	* *	*
	Colosnoscopia	*		*			cada 3/5 años

(*)Control.

HIPOTESIS DE TRABAJO

2 HIPOTESIS DE TRABAJO

Las guías internacionales sobre todo las americanas NCCN sugieren que para la enfermedad loco regional o moderadamente avanzada en el cáncer de recto se utilice radio quimioterapia concomitante administrada de forma preoperatoria NCCN4-2013.

La necesidad de utilización conjunta RT-QT, hace que en esta propuesta el tratamiento se realice en un plazo de 5 semanas con otras 5 a 8 semanas de intervalo para cirugía.

Las guías europeas ESMO añaden a este planteamiento la radioterapia preoperatorio hipo fraccionada de ciclo corto (RTCC) que podría representar un tratamiento con los mismos resultados oncológicos sin: complicaciones añadidas, facilidades de administración y disminución del coste por proceso, reducción de los tiempos de espera para la cirugía

Se pone a consideración un procedimiento cuya factibilidad y resultados se contrastaran con la literatura científica en el contexto del estado del arte actual del tratamiento del cáncer de recto a resaltar que utiliza un procedimiento de RTE hipo fraccionada que en otras patologías como la pulmonar obtiene prometedores resultados.

En concreto se estudiará una cohorte de pacientes tratados con RTCC entre abril de 1999 y octubre de 2007. Actualizados en agosto de 2013.

Para realizar la adecuada selección de casos debemos emplear y valorar las técnicas diagnósticas, resonancia magnética estándar y la eco transrectal.

En el estudio se recogerá si las nuevas tecnologías Acelerador Lineal con planificación 3D son menos tóxicas que el procedimiento 2D con fotones del Cobalto. Se incluirán las variables clínicas del tratamiento secuencial, RT, CI, y QT cuando se administre.

La discusión de la tesis vendrá impuesta por los resultados del Análisis estadístico.

HIPOTESIS

- Para tumores de recto de riesgo intermedio, la radioterapia preoperatoria de ciclo corto asociada a cirugía radical, obtiene unos resultados en el control local y en supervivencia no inferiores a los obtenidos por la radio quimioterapia convencional.

2.1 *OBJETIVOS*

1. Determinar la tasa de recurrencia local tras Radioterapia Preoperatoria de Ciclo Corto y Cirugía radical.
2. Establecer la supervivencia global.
3. Cotejar los acuerdos entre pruebas diagnósticas y los resultados de patológica.
4. Medir la toxicidad de la radioterapia.
5. Definir la tasa de resecabilidad.
6. Evaluar la toxicidad del tratamiento combinado.
7. Identificar posibles complicaciones específicas del esquema de tratamiento.
8. Examinar los resultados del rescate de la recidiva local.
9. Establecer qué factores intrínsecos o del procedimiento, podrían influir en la producción de la recidiva local

MATERIAL Y METODOS

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio de cohorte sucesiva retrospectiva con inclusión de todos los pacientes tratados desde abril de 1999 hasta la finalización del reclutamiento previsto en octubre de 2007. El seguimiento medio será superior a los cinco años desde octubre de 2007.

3.2 PATRONES DE REFERENCIA

Patrones de referencia de toxicidad quirúrgica:

- Mortalidad (menor del 5%)
- Infección de la herida (inferior al 10%)
- Dehiscencia anastomótica (por debajo del 8%)
- Recidiva local (inferior al 10%)

3.3 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Para el cálculo estadístico se toma de referencia que la recidiva local con cirugía estándar se sitúa entre el 5 y el 45%. Los estudios aleatorizados refieren cifras de entre el 18 al 22,5%. Una media de referencia es el 27%.

Con radioterapia preoperatoria hipofraccionada y cirugía estándar, en estudio controlado, la tasa disminuye al 14%. Para corroborar la hipótesis de trabajo se obtendrá una incidencia menor al 10%.

El número de pacientes necesarios para que con un nivel de significación alfa de 0.05 y un poder de 80% pudiera probarse una disminución de recurrencia local del 27% al 10% es de 34.

A esta cifra se le añadiría un 5% más derivado de la mortalidad y un 15% por posibles pérdidas de seguimiento.

Por redondeo la cifra a reclutar será un mínimo de 42 pacientes

3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión:

- Tumor confirmado como adenocarcinoma de recto.
- Tumor localizado dentro de los 15 cm. de margen anal.
- Tumor clínicamente resecable definido por parte del cirujano.
- Performance status 2 ó menos (WHO)

- Mayor de 18 años.
- uT3, uT2 y (T1 de gran tamaño)
- uN0N1
- Formas locoregionales con o sin enfermedad metastásica
- Recidivas centrales resecables.

Criterios de exclusión:

- Historia de múltiples intervenciones pélvicas.
- Poliposis hereditaria.
- Radioterapia previa en pelvis
- Tumores fijados a la pared pélvica a próstata o vejiga, considerados clínicamente T4.

Procedimientos de evaluación:

Todos los pacientes se valoraron según este procedimiento.

- Evaluación general: Hª clínica, E.física (tacto rectal, vaginal, rectosigmoidoscopia). Analítica de rutina. Biopsia.
- Evaluación de la enfermedad locorregional: TAC pélvico, eco.endoanal, RMN, otras (U.I.V, cistoscopia), según necesidades.
- Evaluación de la enfermedad a distancia: RX torax (CT), TAC hepático, Antígeno Carcino Embrionario (CEA).
- Evaluación de lesiones sincronas: Colonoscopia, enema opaco.

Sujetos de estudio:

Los que se encuentren dentro de los criterios de inclusión, y no estén comprendidos dentro de los de exclusión.

Definiciones:

- *Recidiva local*: Crecimiento de tumor por debajo del nivel sacro del promontorio relacionado con tumor rectal previo y diagnosticado radiológicamente con RMN, TAC o ambos.
- *Enfermedad a distancia*: Hallazgo clínico o radiológico con TAC o RMN o ambos consistente en metástasis de cáncer rectal fuera del campo de irradiación.
- *Mortalidad post-operatoria*: Mortalidad entre los 30 días posteriores a la cirugía y el acto quirúrgico.

- *Complicaciones quirúrgicas:* Cualquier infección superficial o en profundidad, dehiscencia de sutura anastomótica, sangrado post-operatorio, complicaciones con el estoma, dehiscencia de la herida.

3.5 CRITERIOS DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

- *Variables generales.*

Procedencia hospitalaria. Edad. Sexo. Intervalo desde el primer síntoma a diagnóstico en meses. Intervalo del diagnóstico al tratamiento en semanas. Antecedentes personales; hipertensión arterial, cardiopatía, diabetes melitus, prostatismo, BNCO, accidente cerebrovascular agudo, antecedentes de cirugía pélvica previa.

- *Variables diagnósticas.*

Biopsia realizada. Tumoraciones estenosantes (impide en el paso del colonoscopio). Ecografía endoanal, categorías, tumor y ganglio. TAC pélvico, categorías: enfermedad extraluminal en espacio graso, adenopatías meso-rectales, adenopatías pélvicas, adenopatías a distancia, dobles tumores.

- *Variables de radioterapia.*

Fechas de inicio y fin. Planificación convencional o 3D. Energía utilizada. Complicaciones agudas de la radioterapia, gastrointestinales, dérmicas, urológicas, neuropatía, dolor pélvico.

- *Variables de cirugía.*

Fecha de intervención. Intervalo radioterapia-cirugía. Resección realizada o no. Tipo de cirugía, laparoscópica o abierta, resección anterior, amputación abdominoperineal, exalteración pélvica, Harman, otras. Vía de bordaje quirúrgico abierta, por laparoscopia. Escisión meso-rectal completada en historia. Realización de ileostomía de protección. Reservorio. Días de estancia hospitalaria. Complicaciones de cirugía: oclusión, infección absceso, dehiscencia de sutura primaria, fistula, infección respiratoria, hemorragia leve, hemorragia grave, complicaciones en herida perineal, dolor pélvico, muerte, complicaciones urinarias. Hallazgo de tumores concomitantes. Hallazgo de metástasis sincrónicas.

- *Patológicas.*

Confirmación de adenopatías. Grado de diferenciación. Afectación de 1/3, 2/3 o 3/3 de circunferencia. Tamaño tumoral en cm, número de adenopatías aisladas, número de adenopatías afectas. Clasificación T. Clasificación N.

- *Variables de quimioterapia.*

Intervalo entre cirugía y quimioterapia en días. Administración sí o no del procedimiento. Número de ciclos administrados. Inicio y fin del tratamiento de QT.

Tipo de esquema de quimioterapia, razón de finalización del tratamiento. Complicaciones de quimioterapia, neutropenia, mucositis, neutropenia febril, enteritis, otras complicaciones, ingreso hospitalario relacionado con tratamiento, nº de ciclos administrados.

Inicio y fin del tratamiento de QT.

- *Variables Generales.*

Muerte relacionada con el tratamiento. Cierre de ileostomía. Evolución en el tiempo sobre el factor metástasis. Localización de los fallos local y a distancia. Complicaciones tardías generales. Fecha de recidiva. Estado último control. Causa específica de muerte tumoral.

3.6 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Todo el análisis se realizó con el programa estadístico STATA 14. Se describieron frecuencias, proporciones de las variables cualitativas y rangos medias, medianas y desviación estándar de las variables cuantitativas.

Estas variables divididas en categóricas o continuas, son organizadas bajo la influencia o no del factor tiempo y estudiadas según el método que corresponde. En esquema se presentan en el siguiente cuadro:

Tabla XVI - Variables y Metodología

	Variable 1	Variable 2	Método	Observaciones
El factor tiempo no incide	Continua	Categórica	T-Student	K=2
	Continua	Categórica	ANOVA.	K>2
	Continua	Continua	Regresión	
	Categórica	Categórica	X ²	
	Variable 1	Variable 2	Método	Observaciones
El factor tiempo tiene influencia	Continua (seguimiento)	Categórica (evento)	Regresión de Cox	Kaplan y Meier

CRITERIOS PARA ACEPTAR/RECHAZAR LA HIPÓTESIS:

- Supervivencia \geq 65% a 5 años.
- Recidiva local <10% a 5 años.

Estos criterios están basados en los dos estudios aleatorizados que compara la RTCC vs RT-QT. Polaco I [522] [533] y Australiano [523].

Datos Básicos de la Población a Estudio.

Entre abril de 1998 y octubre de 2007, 148 pacientes con biopsia confirmada de adenocarcinoma clínicamente resecables con el polo inferior tumoral situado dentro de los 15-18 cm de margen anal, fueron estudiados y tratados según el siguiente procedimiento. Variables y criterio de recogidas se describen en el (capítulo 4.1) y (Doc. Complementario 8.5).

Todos los pacientes recibieron 25 Gy en 5 fracciones de Radioterapia externa entre 5 y 7 días. La prescripción de dosis se realizó de acuerdo con el ICRU 50. El volumen clínico incluyó

el tumor primario, el mesorecto con su flujo vascular, la fascia perirectal y presacra y los ganglios que correspondieran a la situación tumoral.

En el primer período del estudio la planificación de la radioterapia se realizó con criterio 2D (un único plano de dosimetría). Los volúmenes clínicos de radioterapia incluían, desde la parte alta del promontorio. El perineo fue tratado si la técnica quirúrgica decidida previamente era abdomino-perineal. En caso de resección anterior los campos quedaban limitados en la proximidad del esfínter interno.

La dosis de radioterapia técnicamente se administró con 3 o 4 campos dependiendo de la distribución dosimétrica del volumen. En la 1ª parte del estudio cuando los pacientes fueron tratados con planificación 2D y energía de cobalto, se situaron protecciones a nivel de al plexo sacro, zona anterior intestino delgado una vez identificado con contraste y en las cabezas femorales. La segunda fase con planificación 3D, planificador 3D (dosimetría en 3 ejes), Técnica previamente descrita. Volumen de CTV previamente descrito y margen de PTV dado en función de la distribución dosimétrica generalmente, generalmente entre 0,8 y 1 cm.

La cirugía se realizó entre 1 y 2 semanas después de la radioterapia habiendo participado en general entre 5 y 6 cirujanos. El procedimiento escisión mesorectal total debería constar en la hoja quirúrgica.

No se pudo establecer un procedimiento estandarizado de AP, dado que en el inicio del estudio existían dos servicios de patológica diferentes y la valoración de márgenes circunferenciales, no era un procedimiento estándar.

En general el estudio se desarrolla dentro de un contexto de la práctica hospitalaria habitual. Las complicaciones de la radioterapia, se listaron según el grado establecido en la RTOG [474] Las complicaciones de cirugía las descritas por el Colegio de Cirujanos del Reino Unido. Se constató el número de reintervenciones según lo especificado en las Historias clínicas.

RESULTADOS PARTE DESCRIPTIVA. VARIABLES UTILIZADAS

4 RESULTADOS. PARTE DESCRIPTIVA. VARIABLES UTILIZADAS

4.1 VARIABLES UTILIZADAS

Con un número de 148 pacientes en las siguientes tablas se describen las variables recogidas.

VARIABLE DEMOGRAFICA

	CASOS	MEDIA	DESV.ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
Primario Vrs.Recidiva	148	1.01	0.11	1	2
Edad	148	67.35	9.63	41	86
Sexo	148	1.30	0.46	1	2
Interv.Sinto.Diagnostico	147	5.99	5.31	1	36
Interv.Diagn.Tto.Quirur.	148	8.91	4.23	2	32
Distac.T A Margen Anal	148	8.57	3.46	1	20

ANTECEDENTES PERSONALES

ANTECEDENTES PERSONALES	CASOS	MEDIA	DESV.ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
Hepatopatía	148	0.02	0.16	0	1
Obesidad	148	0.01	0.11	0	1
Neuropatía	148	0.04	0.19	0	1
Hipertensión	148	0.37	0.48	0	1
Cardiopatía	148	0.22	0.42	0	1
Diabetes	148	0.14	0.35	0	1
Prostatismo	148	0.19	0.39	0	1
Broncopatía	148	0.14	0.35	0	1
Accidente vascular	148	0.05	0.22	0	1
Ciru.pelvica	148	0.33	0.47	0	1

DIAGNOSTICO

	CASOS	MEDIA	DESV.ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
Biopsia	148	1	0	1	1
Eco Endorectal	148	1.14	0.35	1	2
Estenosis	148	1.85	0.94	1	9
Clasificacion Ut	126	3.48	2.18	1	9
Clasificacion Un	126	1.48	2.81	0	9
Tac	148	1.02	0.14	1	2
Enfer.Extraluminal	144	1.99	0.88	1	9
Adenopatias En Tac	145	2.15	1.1	1	0
Meta.En Tac	145	1.07	0.20	1	3
Antige.Carcinoembrionario	136	6.35	10.74	0.3	81.8
Reso.Magne.	148	0.52	0.50	0	1
Tumor En Resonancia	78	2.91	0.79	2	9
Adenopatias En Meso	78	2.06	1.86	1	9

RADIOTERAPIA

RADIOTERAPIA	CASOS	MEDIA	DESV.ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
Fecha Inicio Radioterapia	148	15846	876.92	14346	17503
Fecha Fin Radioterapia	148	15851	876.9	14351	17510
Tecnica Rt	148	4.22	4.17	2	12
Complic.Agud.Gastrointe.	148	0.31	0.72	0	4
Complic.Dermicas	148	0.2	0.14	0	1

DATOS QUIRURGICOS

DATOS QUIRURGICOS	CASOS	MEDIA	DESV.ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
Interv.Rte Ciru.	148	11.3	5.19	1	27
Reserccion Quiru	148	1	0	1	1
Via Abordaje	148	1.51	0.55	0	3
Tipo Intervencion	148	1.38	0.82	1	5
Borde Quiru.Afecto	148	0.03	0.18	0	1
Excisión Meso. Total	148	1.05	0.22	1	2
Ileostomia Temporal	148	1.85	0.75	1	3
Reservorio En J.	148	1.87	0.46	1	2
Días Estanciacia Quiru	148	13.37	6.83	2	40

COMPLICACIONES CIRUGIA

COMPLICACIONES CIRUGIA	CASOS	MEDIA	DESV.ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
Oclusion	148	0.12	0.33	0	1
Cirugia Oclusion	148	0	0	0	0
Infeccion/ Abceso	148	0.18	0.38	0	1
Dehiscencia Anastomosis	148	0.04	0.21	0	1
Fistula	148	0.03	0.18	0	1
Insuf.Respiratoria	148	0.04	0.19	0	1
Hemorragia Leve	148	0.04	0.21	0	1
Homorragia Grave-Ciru.	148	0.03	0.18	0	1
Dolor Pelvico	148	0.04	0.21	0	1
Dehiscencia Sutura Perineal	148	0.07	0.26	0	1
Muerte Por Tratamiento	148	0.02	0.16	0	1

PATOLOGICA

PATOLOGICA	CASOS	MEDIA	DESV.ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
Tamaño Tumoral	144	3.54	1.38	0.6	10
Grado Diferenciacion	141	1.64	0.84	1	4
Afectacion Circunferencia	126	1.89	0.80	1	3
Estadio Tumor	148	2.66	0.64	0	4
Estadio Adenopatía	148	0.60	0.80	0	2
Adenopatias Resecadas	147	11.17	5.92	0	30
Adenopatias Afectas	147	1.82	3.31	0	17
Tumor Concomitante	148	0.30	0.84	0	3
Metastasis Al Diagnostico	148	2.87	0.43	1	3
Metastasis Evolutivas	148	0.9	1.85	0	6

QUIMIOTERAPIA

QUIMIOTERAPIA	CASOS	MEDIA	DESV.ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
Tratamiento De Quimio.	145	0.53	0.50	0	1
Fecha Inicio Qt	77	15730	804.77	14388	17496
Fecha Fin Qt	74	15835	814.28	14503	17664
Esquema Qt	75	2.41	1.02	1	5
Nº Ciclos Administrados	73	5.54	1.35	1	9
Reduccion de Dosis	60	0.45	0.50	0	1
Completa Quimioterapia	60	0.80	0.40	0	1
Neutropenia Febril	60	0.06	0.25	0	1
Anemia Qt	60	0.01	0.12	0	1
Grado Neutropenia	57	1.47	1.55	0	4
Grado Mucositis	57	0.75	0.93	0	3
Grado de Enteritis	57	1.33	1.15	0	3
Razon de Fin Qt.	58	1.98	1.20	1	5
Ingreso Por Toxicidad	58	1.70	0.45	1	2
Intervalo Ciru.Qt.	75	52.2	26.37	18	168
Ciclo de Mayor Toxicidad	48	3.45	4.60	0	33

VARIABLES EVOLUTIVAS DE ENFERMEDAD

VARIABLES EVOLUTIVAS DE ENFERMEDAD	CASOS	MEDIA	DESV.ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
Tipo de Recidiva	148	0.71	1.46	0	11
Fecha de Recidiva	30	16165	681.96	14689	17604
Intervalo Ciru-Recidiva	41	16509	995.63	14689	18984
Trata.Rescate con Radioterapia	148	0.04	0.21	0	1
Trata.Rescate Ciru	148	0.10	0.30	0	1
Trata.de Rescate Embolizacion.	148	0.00	0.08	0	1
Trata.Rescate Quimio Qt	148	0.16	0.36	0	1
Estado Ultimo Control	148	0.5	0.50	0	1
Muerte Relacionada	148	0.11	0.42	0	3
Cierre Ileostomia	43	15829	1004	14516	17762
Intervalo Libre de Enfermedad	148	0.24	0.43	0	1

OTRAS VARIABLES

OTRAS VARIABLES	CASOS	MEDIA	DESV.ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
ECO en T y en N	109	4.81	96.62	1	8
T y N en AP	146	4.79	3.38	1	8
T y N en RNM	73	5.01	0.92		6

BORDE QUIRUGICO AFECTO

BORDE QUIRUGICO AFECTO	FRECUENCIA	%	ACUMULATIVO
No	143	96.62	96.62
Si	5	3.38	100
TOTAL	148	100	-

CLASIF.POR TERCIOS (DISTANC.MARGEN ANAL)

CLASIF.POR TERCIOS (DISTANC.MARGEN ANAL)	FRECUENCIA	%	ACUMULATIVO
Tercio Inferior (0-6 Cm)	34	22.97	22.97
Tercio Medio (>6-10 Cm)	43	29.05	52.03
Tercio Superior (>10)	71	47.97	100
Total	148	100	-

ESTADIOS

ESTADIOS	FRECUENCIA	%	ACUMULATIVO
I	37	25.00	25.00
II	45	30.41	55.41
III	54	36.49	91.89
IV	12	8.11	100
TOTAL	148	100	-

4.2 DATOS BÁSICOS

Entre 1999 y 2007, fueron incluidos 148 pacientes (p) que se describen a continuación.

Edad media 67,3 años. Por sexo predominio de varones. El modo de presentación con dos intervalos registrados, uno desde los primeros síntomas al diagnóstico en meses y dos el intervalo diagnóstico al tratamiento quirúrgico en semanas.

La mediana de seguimiento es de 112, 8 meses.9.4 años.

<i>Edad</i>	nº	\bar{x}	SD	m - M
	148	67,3	9,63	41 – 86

<i>Sexo</i>	Genero	nº	Porcentaje%
	Hombre	103	69,6
Mujer	45	30,4	
		148	

<i>Presentación</i>	Variable	nº	Unidad	m – M
	Intervalo Síntomas – Diagnostico	147	Meses	5,99 1 – 36
	Intervalo Diagnostico –Tto. Quirúrgico	148	Semanas	8,91 2 – 32
	Distancia a margen anal Colonoscopia	148	Centímetros	8,57 1 – 20

Los antecedentes personales se expresan en las siguientes tablas:

114 p. (77,03 %) tenían algún tipo de antecedente patológico. La patología más comúnmente registrada fue la hipertensión seguida por la cirugía pélvica previa La cardiopatía, diabetes y el prostatismo ocupan las siguientes posiciones.

Antecedentes Personales	Variable	Nº Total	Frecuencia	Porcentaje %
	Hipertensión	148	56	37,8
	Cardiopatía	148	34	23
	Diabetes	148	21	14,2
	Prostatismo	148	29	19,6
	Broncopatía	148	22	14,9
	Hepatopatía	148	4	2,7
	Neuropatía	148	6	4,05
	Accidente Cerebrovascular	148	8	5,41
	Cirugía Pélvica Previa	148	50	33,8
	Obesidad	148	2	1,35

Antecedentes Agrupados	Antecedentes Personales Patológicos	Frecuencia	Porcentaje %
	Positivos	114	77,03
	Negativos	34	22,97

Al inicio del estudio 2 hospitales, en la actualidad fusionados, eran la fuente de los casos registrados. El mayor porcentaje corresponde al hospital Donostia.

La distancia del margen anal por colonoscopia, se situó en una media de 8,57 cm con un rango de 1 a 20 cm.

Hospital de procedencia	Hospital	Frecuencia	Porcentaje %
	Guipúzcoa	48	32,4
	Donostia	100	67,6

1/3 de todos los casos fueron tratados en el Hospital de Guipúzcoa.

Tercios Rectales	Tercio	Margen Anal (cm) m - M	Frecuencia	Porcentaje %
	Inferior	0 – 6	34	23
	Medio	>6 – 10	43	29
	Superior	>10	71	48

Por localización el mayor porcentaje, casi la mitad están en el tercio superior (medido por colonoscopia).

Datos de Inclusión

Se preveía incluir; uT1-T2 > 4 cm y/o N1, y todos los T3 N0 /1.M0 añadiéndose 2 recidivas centrales y 12 formas diseminadas M1, 6 casos con conocimiento previo de su existencia previamente y 6 como hallazgo quirúrgico.

	Tipo	nº	Porcentaje %
Tumor Primario / vs Recidiva /Inclusión	Primario	146	98,65
	Recidiva Local	2	1,35
		148	100

Se incluyen 2 recidivas locales en sutura anastomótica.

	Frecuencia	Porcentaje	
Metástasis al Diagnóstico	Conocidas	6	4,05
	Hallazgo	6	4,05
	No Mt.	136	91,89

En total 12 eran metastásicos un 8.1% de la serie.

En resumen, de los 148 p., 134 p. eran formas loco regionales, 2 recidivas locales y 12 formas metastásicas, 50% de ellas conocidas previamente, en otros 6 p. fueron hallazgos de la intervención.

Seguimiento de la Serie	Variable	nº	Días	☐ Meses	Mediana Días	Mediana Meses	m – M Días
	Días Seguimiento	148	3346	78,2	3385	112,8	17 - 4958

Punto de corte para estado ultimo control 31 de agosto del 2013.

4.3 DIAGNOSTICO

El 100% de los pacientes tienen colonoscopia y en todos ellos se confirmó la existencia de un adenocarcinoma en las biopsias obtenidas.

De los 148 p. tienen pruebas diagnósticas por imagen todos los casos. Se realizaron 126 Eco-endoscopias endo-rectales y 78 RMNs. Cincuenta y nueve pacientes disponen de Eco y RMN. 145p TAC, de tres pacientes no lo tenían, en dos se disponía de RMN y en uno de ECO.

El valor en el antígeno carcinoembrionario se determinó en 136 pacientes.

	RMN	Eco Realizada	Eco No Realizada	Total
Diagnostico RMN y ECO	No	67	3	70
	Si	59	19	78
				148

De los tres pacientes sin Eco ni RMN, 1 es una recidiva central y 2 radicales.

4.3.1 Ecografía

Fue practicada en 126 pacientes, de los cuales en 110 p (87,3%) se consideró la prueba como válida. Por el contrario, en 16 pacientes la prueba, por dificultades técnicas o problemas de realización, fue considerada no válida (12,6%). El tumor se describió con estenosis completa en 32 pacientes (25,3%) e incompleta en 92 (73,01%). El tumor estaba situado en el tercio inferior, medio, superior, en 32, 36 y 58 pacientes lo que supone un 25,3, 28,5 y 46,03% respectivamente. Para esta prueba, el número de tumores precoces fue de 29 (23%) mientras que los avanzados fueron 80 p (76,9%). Con referencia a los estadios ecográficos tumorales, el acuerdo global es del 43 al 46%.

En la siguiente tabla se aportan los datos globales de diagnóstico por Eco confrontados con la Anatomía Patológica. El acuerdo global es del 55,5% que aumenta al 63,6% si excluimos las formas no válidas. Para los tumores estenóticos, el acuerdo es menor, 43,7%, y cuando la estenosis es incompleta, asciende al 59,8%. Por tercios, destaca el acuerdo en el tercio medio con 66,6 % que desciende a 46,5 para el tercio superior. El tercio inferior con un 59,4 quedaría situado entre las magnitudes de los otros dos tercios. El acuerdo para T3-T4 avanzados llega al 75,6% mientras que es muy inferior en los estadios precoces, T1-T2 donde alcanza sólo el 39,9%.

En el global, la ECO diagnostica confrontada con la anatomía patológica, tiende a la subestadificación del tumor que se sitúa de forma global en el 16,6%. La sobreestadificación es en conjunto del 15,07%. Todas las tablas correspondientes a estas correlaciones, están recogidas en el resumen de resultados de la prueba.

	Eco	T0	T1	T2	T3	T4	Patológica
Correlación Eco-Endorrectal con tumor en patológica	T1	0	2	1	2	0	
	T2	1	2	9	15	0	
	T3	0	1	14	58	3	
	T4	0	0	0	1	1	
	NV	0	0	4	12	0	
	Total	1	5	28	88	4	126

NV = No Valorable

Acuerdo Observado: 70/126 = 55,5%

Eco Subestadificación: 21/126 = 16,6%

Eco Sobreestadificación: 19/126 = 15,07%

	Eco	T0	T1	T2	T3	T4	Patológica
Correlación ECO Tumor en Patológica Se excluyen 16 no válidos	uT1	0	2	1	2	0	
	uT2	1	2	9	15	0	
	uT3	0	1	14	58	3	
	uT4	0	0	0	1	1	
	Total	1	5	24	76	4	110

El T0 es una respuesta completa al tratamiento.

Acuerdo: 70/110 > 63,6%

Subestadificación: 21/110 = 19%

Sobreestadificación: 19/110 = 17,2%

ECO/PATOLÓGICA TUMORES PRECOCES Vs AVANZADOS

	T1	T2	Patológica
uT1	2	1	
uT2	2	9	
uT3	1	14	
Total	5	24	29

Coincidencia: 11/29 = 37,9%

	T3	T4	Patológica
uT1	2	0	
uT2	15	0	
uT3	58	3	
uT4	1	1	
Total	76	4	80

Coincidencia: 59/80 = 73,75%

	Estadio	1	2	3	4	Patológica
Eco/Patológica Estadios Tumorales Clínicos vs Patológicos	I	8	8	2	0	18
	II	8	18	12	3	41
	III	9	12	23	6	50
	Total	25	38	37	9	109

Coincidencia Observada: 49/109 = 44,95%

	Estadio	nºacierto/ nºtotal	Acuerdo	Sub-estadificación	Sobre-estadificación
Eco Tumor Estadios Clínicos	I	8/18	44,4%	--	--
	II	18/41	43,9%	--	--
	III	23/50	46%	--	--

	nºacierto/ nºtotal	Acuerdo	Sub-estadificación	Sobre-estadificación	
Eco Tumor Tabla Resumen	Global	70/126	55,5%	21/126 – 16,6%	19/126 – 15,07%
	Excluidos No Validos	70/110	63,6%	21/110 – 19%	19/110 – 17,2 %
	Estenosis Completa	14/32	43,75%	7/32 – 21,8%	5/32 – 15,6%
	Estenosis Incompleta	55/92	59,8%	14/92 – 15,2%	13/92 – 14,13%
	Tercio Inferior	19/32	59,4%	5/32 15,6%	7/32 – 21,8%
	Tercio Medio	24/36	66,6%	9/36 25%	3/36 – 8,3%
	Tercio Superior	27/58	46,5%	7/58 12%	9/58 – 15,5%
	T1 – T2	14/32	39,9%	--	--
	T3 – T4	59/78	75,6%	--	--

DetECCIÓN DE ADENOPATÍAS POR ECO

Se han recogido los informes sobre 126 pacientes y el criterio de afectación fue dado por el radiólogo o cirujano que realizó la prueba.

En la siguiente tabla resumen se expresa la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la prueba.

La sensibilidad global viene a ser del 0,67% con una especificidad del 0,66, valor predictivo positivo del 0,56 y valor predictivo negativo del 0,76. Resultados similares se dan cuando se analizan resultados por localización en tercios rectales.

	N0	N1-3	N>=4	Patológica
Correlación Adenopatías en Eco/Patológica	N0	45	8	6
	N1	23	12	17
	NV	8	6	1
	Total	76	26	24

Acuerdo 74/126 = 58,7%

	N0	N1-3	N>=4			
Eco Si excluimos NV NV: 15=11,9% (8 N0, 7 >N0)	N1	29	23	52	Sensibilidad:	12/17 = 0,70
	N0	14	45	59	Especificidad:	11/14 = 0,78
	Total	43	68	111	Valor Predictivo Positivo	12/15 = 0,80
					Valor Predictivo Negativo	11/16 = 0,68

Acuerdo: 66,66%

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Resumen Adenopatías/Eco	0,67	0,66	0,56	0,76
1/3 Superior	0,73	0,50	0,42	0,78
1/3 Medio	0,54	0,79	0,61	0,79
1/3 Inferior	0,70	0,78	0,80	0,68

4.3.2 TAC

Respecto al TAC, dada su incapacidad para diferenciar las diferentes capas de la estructura rectal, sólo se tuvo en cuenta la extensión extra-luminal de la tumoración, esto es, para estadios avanzados.

La detección de adenopatías con esta prueba se sitúa en el 50 %.

Coincidencia para T4: 3/15 = 20%

	Enfermedad extraluminal	T0	T1	T2	T3	T4	Patológica
Correlación TAC	Si	0	0	3	9	3	15
	No	1	6	32	87	1	127
	NV	0	0	1	1	0	2
	Total	1	6	36	97	4	144

Coincidencia para N0 Extra 126/142 = 87,5

	N0	1-3	3-4	Patológica
Correlación Adenopatías TAC/Patológica	76	28	26	130
N+ Perirectal	4	1	3	8
N Pélvicas	1	1	1	3
NV	4	0	0	4
				145

Coincidencia Observada: N0: 76/130 = 58,4% y N +: 8/4 = 50%.

4.3.3 RMN

Se dispone de esta prueba en 78 pacientes de los cuales la tumoración está situada en 16 (20%), 24 (30,7%) y 38 casos (48,7%) referidos a los tercios rectales, inferior, medio y superior respectivamente.

El acuerdo entre lo señalado en la RMN y la patológica, se muestra a continuación.

En global, la RMN tiende a una sobreestadificación con una cifra del 34,6% repartida en un porcentaje similar para los diferentes tercios rectales. La subestadificación sin embargo corresponde sólo al 7,7%.

Correlación Tumor en RMN con Patológica	T1	T2	T3	T4	Patológica
	RMN T2	4	3	5	1
RMN T3	3	20	41	0	64
NV	0	0	1	0	1
Total	7	23	47	1	78

Acuerdo Observado: $44/78 = 56,4\%$
 RMN Subestadificación: $6/78 = 7,7\%$
 RMN Sobreestadificación: $27/78 = 34,6\%$
 Para Tumores avanzados T3-4: Acuerdo $41/48 = 85,4\%$
 Para Tumores precoces T1-2: Acuerdo $3/30 = 10\%$

Resumen Diagnostico Tumor por RMN	Acuerdo	Sub-estadificación	Sobre-estadificación
Global	56,4%	7-7%	34,6%
1/3 Inferior	43,7%	25%	31%
1/3 Medio	70,8%	NA*	29,1%
1/3 Superior	52,6%	5-2%	39,4%

NA* En este grupo solo existe la categoría T3 sin ningún T2.

Para la detección por RMN de adenopatías, existe un acuerdo del 60,2%. La sensibilidad global de la prueba está en el 0,42, la especificidad en el 0,76 con un valor predictivo positivo del 0,52 y un valor predictivo negativo del 0,68. Resultados similares se dan en estadificación por tercios rectales.

Correlación Adenopatías en RMN/Patológica/Global	N0	1-3	>=4	Patológica
	N1	11	6	6
N0	35	10	6	51
NV	1	3	0	4
Total	47	19	12	78

Acuerdo: $47/78 = 60,2\%$

	N1	N0	Patológica
N1	12	11	23
N0	16	35	51
Total	28	46	74 (- NV: 1N0 ,3N1)

Acuerdo: $47/74 = 63,5\%$

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	
Resumen Adenopatías RMN	RMN Global	0,42	0,76	0,52	0,68
	1/3 Superior	0,46	0,77	0,52	0,70
	1/3 Medio	0,25	0,75	0,33	0,66
	1/3 Inferior	0,66	0,66	0,57	0,75

Utilización Eco – RMN durante el estudio

En el siguiente gráfico, se muestra la realización de estas pruebas por año. Es evidente que hay una relación inversa entre los años transcurridos y la realización de Eco vs RMN con punto de inflexión en el final de 2002.

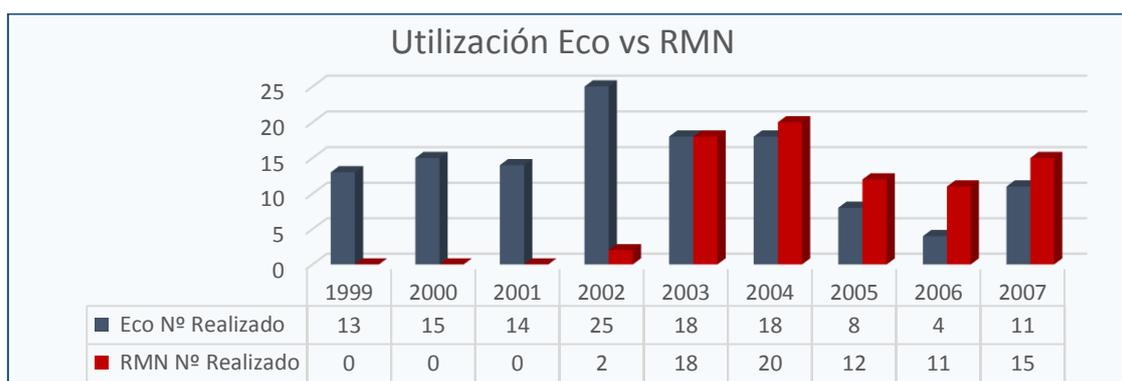


Figura 1- Utilización Eco vs RMN

A partir del 2002 el modelo diagnóstico de RMN se impone a la ECO.

	ECO		RMN
	Año	Nº Realizado	Nº Realizado
Utilización de ECO/RMN Durante el Estudio	1999	13	0
	2000	15	0
	2001	14	0
	2002	25	2
	2003	18	18
	2004	18	20
	2005	8	12
	2006	4	11
	2007	11	15
	Total	126	78

Resumen Global

La prueba más útil es la RMN tanto en la detección del tumor como en las adenopatías, la ECO la superaría si se excluyen los no valorables (NV).

	Prueba	Nº	Acuerdo AP.	Sub-estadificación	Sobre-estadificación
<i>Detección T</i>	ECO	126	55.5	16%	15.7%
	TAC	145	-	-	-
	RMN	78	56.4	7.7%	34.6%
	ECO-NV	110	63.6	19 %	17.2%

	Prueba	Nº	Acuerdo AP.	Sensibilidad	Especificidad
<i>Detección N</i>	ECO	126	58.7	0.67	0.66
	TAC	145	50.58	-	-
	RMN	78	60.2	0.42	0.76
	ECO-NV	111	66.6	0.70	0.78

Por el contrario los peores datos en el acuerdo están en la ECO para los tumores estenóticos y la para la RMN los situados en el tercio inferior 43.5 y 43.75%.

4.4 RADIOTERAPIA

Todos los pacientes recibieron 25 Gy en 5 fracciones. Hasta la llegada de la tecnología 3D, se utilizó la planificación 2D los volúmenes ya han sido descritos en variable y metodología (ver datos básicos de población). A partir de 2002 se dispuso de la técnica 3D utilizando los volúmenes equiparables a los descritos 4 años después en la guía de Roels [475]. Se incluyó el tumor, el mesorrecto en su totalidad y los espacios pélvicos laterales que incluían el eje ilíaco hasta la división de las ilíacas situada en la zona de promontorio.

El tratamiento se efectuó mayoritariamente en el plazo preestablecido.

	Frecuencia	%	
Tiempo de Tratamiento	5 Días	101	68,24
	>5 Días	47	31,76
	Total	148	

	☒	Mediana	m - M
Tiempo de Tratamiento	5,64	5 días	4 - 9

Los 148 p. recibieron 25 Gy en 5 fracciones.

	Técnica	Frecuencia	%
Técnica de Tratamiento	RT-Cobalto 2D	33	22,3
	ALI-3D	115	77,7
		148	

4.4.1 Complicaciones Agudas de la Radioterapia

Con los criterios de toxicidad de la RTOG [474] se registraron:

Las complicaciones agudas gastrointestinales (CAG). En la mayoría, no hubo complicaciones y fueron de leve intensidad. Las Dérmicas se registraron en mínima cuantía. Otro tipo de complicaciones, todas leves donde predominó la anorexia.

En global, se constató cualquier tipo de complicación en el 19 % de los pacientes, todas ellas de bajo grado, dicho de otro modo más de 2/3 de la serie no tiene ninguna complicación.

	Frecuencia	%	
Gastrointestinales	G0	123	83,11
	G1	8	5,41
	G2	17	11,49
	Total	148	100

Más de 2/3 no tienen complicaciones. Sólo el 17% las presentan.

	Frecuencia	%	
Dérmicas	G0	145	97,97
	G1	3	2,03
	Total	148	100

La complicación dérmica supone un 2,03%.

	Frecuencia	%	
Otras Complicaciones ≤ G2	No Complicaciones	142	95,95
	Anorexia	3	2,03
	Nauseas	1	0,68
	Vómitos	1	0,68
	Disuria	1	0,68
	Total	148	100

La anorexia leve predomina en este grupo.

	Frecuencia	%	
Complicaciones Globales (Cualquier complicación)	No Complicaciones	120	81,08
	Si Complicaciones	28	18,92
	Total	148	100

4.4.2 Factores Pronosticos de las Complicaciones RT

Si tratamos de relacionar las complicaciones globales con la técnica RT, utilizando Cobalto 2D o ALI, los tratamientos aplicados con Cobalto .2D producen un número mayor de complicaciones que cuadruplica a los efectuados con ALI.3D, o si relacionamos la administración de la RT dentro del plazo de 5 días o superior a 5 tiene influencia en las complicaciones RT.

Cuando se superan los 5 días de tratamiento se duplican las complicaciones.

Para una complicación más grave, como la muerte, relacionada con el tratamiento no hay ninguna asociación (Ver 4.5.11).

En el caso de la serie que utiliza cirugía local, estas complicaciones se registran de forma pormenorizada en el apartado correspondiente (Ver tabla XIV).

	Variable	No Complicación	Complicación	Total	Estadística
Intervalo Inicio-Final de RT y Complicaciones	RT – 5 días	87	14	101	$\chi^2 = 5,30$
	RT > 5 días	33	14	47	
	Total	120	28	148	$p = 0,02$

Con 5 días un 13% de complicaciones. >5 días 29,8%
 Cuando se superan los 5 días se doblan las complicaciones RT.

	Técnica	No Complicación	Complicación	Total	Estadística
Técnica de Radioterapia y Complicaciones	3D ALI	104	11	115	$\chi^2 = 29,42$
	Cobalto 2D	16	17	33	
	Total	120	28	148	$p = 0,05$

La técnica 2D tiene más complicaciones: 51% vs 9,5% que el ALI.3D

Tiempo Radioterapia – Cirugía (RT-CIR)

Este intervalo debería situarse en 7 días. Los datos del estudio lo sitúan en una media más elevada. Su incumplimiento podría tener consecuencias en el estadio tumoral.

Si analizamos la influencia de este parámetro en el tamaño tumoral y comparamos estas dos variables cuantitativas, haciendo una regresión de Cox, el tiempo no influye en el tamaño tumoral. En otras palabras, no hay sub-estadificación en el tamaño.

El parámetro RT-CIR no influye en la recidiva local o con el evento muerte relacionada con el tratamiento, ni tampoco con la incidencia en complicaciones quirúrgicas.

Tiempo de RT – Cirugía	Mínimo	Máximo	\bar{X}	Mediana	SD
	3	35	11,52	11	5 - 34

	Variabes	nº	Método	Valor	Valor p	Significación
Intervalo RT – CIR	Tamaño Tumoral	144	Regresión Logística	$t=0,009$	$p=0,92$	NS
	Supervivencia	144	Regresión Cox	HR=1,00	$p=0,95$	NS

NS = No significativo

El intervalo de tiempo desde el final de la RT a la cirugía no afecta el tamaño tumoral. No hay regresión del tamaño.

	Nº	\bar{X} Días	SD	Intervalo Confianza	Estadístico	
Relación entre el intervalo Tratamiento. RT - CIR con Complicación Quirúrgicas	Sin Complicación	67	12,10	5,92	10,64 – 13,55	$T=1,20$
	Con Complicación	81	11,04	4,79	9,98 – 12,10	$p=0,23$
	Total	148	11,52	5,34	10,98 – 12,10	NS

El tiempo RT-CIR no influye en el global de complicaciones quirúrgicas.

4.5 CIRUGIA.

Los 148 p. fueron intervenidos y resecaados 100 % de la serie.

A lo largo del estudio la vía de abordaje y las diferentes técnicas quirúrgicas fueron variando al introducirse la vía laparoscópica.

Como puede apreciarse en las siguientes tablas la vía de abordaje más utilizada fue la abierta y el tipo de cirugía predominante fue la resección anterior.

La práctica de las ileostomías quedaba a elección del cirujano. En casi la mitad de la serie se realizó ileostomía de protección.

La cifra de colostomías es la suma de las RAP más los Hartman y de una exenteración.

Se utilizó la técnica de reservorio en J en 1/3 de los pacientes.

4.5.1 Vías de Abordaje

	Tipo	Nº total	Frecuencia	Porcentaje %
Vía de abordaje	Abierta	148	77	52
	Laparoscópica	148	68	45.9
	Otras	148	3	2.1

Hay predominio escaso de la vía abierta de abordaje.

4.5.2 Técnicas Quirúrgicas

		Frecuencia	Porcentaje
Tipo de Cirugía Serie Global 148p	Resección Anterior	110	74,3
	R.A.Perineal	29	19,6
	Exanteración	2	1,3
	Hartmann	4	2,7
	Local	3	2,1

Predominio de la Resección anterior.

	Variable	Nº total	Frecuencia	%
Estomas de derivación	Ileostomía temporal	148	54	36.5
	No ileostomía	148	60	40.5
	Colostomía	148	34	23

En casi la mitad de la serie no se realizó estoma de protección.

	Frecuencia		%	
	Cierre Ileostomía Temporal	No	15	27,7
	Si	39	72,22	39
	Total			54

En 39/54: 72,2% se había cerrado la ileostomía.

La no realización de ileostomía de protección según el transcurso de los años, revela un pico máximo en el 2003 y 2004 normalizándose su valor en los años posteriores.

	Año	Temporal	No ileostomía.	Colostomía	Total
	Ileostomía Evolución en años	1999	8	5	1
2000		7	3	5	
2001		7	3	5	
2002		9	5	11	
2003		4	14	3	
2004		4	10	6	
2005		2	7	3	
2006		7	4	0	
2007		6	9	0	
Total					148

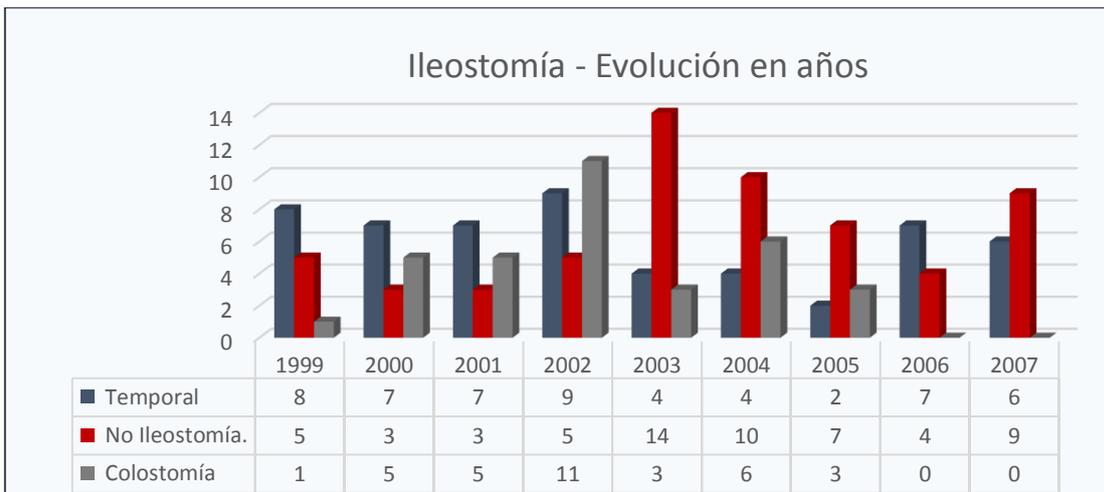


Figura 2 - Ileostomía - Evolución en años

	Frecuencia	%	Total
	Reservorio	48	32,4

4.5.3 Complicaciones Cirugía

En un total de 81 pacientes (54,7%), más de la mitad, se registró algún tipo de complicación relacionada con el tratamiento quirúrgico. Por apartados, los más frecuentes fueron las complicaciones urológicas, 28 p (18,9%), de los cuales casi la mitad, 13 p., presentaron retención urinaria aguda.

En conjunto se muestran en la siguiente tabla y serán estudiados por separado.

Complicaciones Globales de la Cirugía	Frecuencia	%
	Infección Absceso	27
Oclusión no quirúrgica	19	12,8
Dehiscencia de Sutura Anastomótica	10	6,7
Dehiscencia Perineal	8	5,41
Fistula	5	3,4
Hemorragia Leve	7	4,7
Hemorragia Grave	5	3,4
Dolor Pélvico	7	4,7
Urologías	28	18,9

4.5.4 Morbilidad del Tratamiento

Cualquier tipo de complicación.	nº	%
	Sin Complicación	67
Con Complicación	81	54,73
Total	148	100

Más de la mitad de los pacientes tienen algún tipo de complicación quirúrgica 54,7%

4.5.5 Dehiscencia de Sutura Anastomótica

Con una frecuencia de un 6,7%, esta complicación se registró en 10 pacientes.

Cuando se trata de relacionar las diferentes variables con la existencia de esta complicación (ver tabla), ni el tipo de cirugía practicada, vía de abordaje, tercio rectal afectado, ni el estadio y tiempo de RT-Ci, alcanzan la significación estadística.

	Variable	nº	Método	Valor p	Significación
Factores pronósticos 10 casos (6.7%)	Antecedentes Patológicos	148	$\chi^2=0,05$	0,81	NS
	Estadio	148	$\chi^2=5,04$	0,16	NS
	1/3 Rectal	148	$\chi^2=3,55$	0,17	NS
	Vía Abordaje	148	$\chi^2=0,33$	0,84	NS
	Tipo Cirugía	148	$\chi^2=370$	0,44	NS
	Tiempo RT-Ci	148	T student=0,14	0,88	NS
	Tamaño Tumoral	141	T student=-0,62	0,53	NS

Ninguna de las posibles variables tiene relación con esta complicación.

4.5.6 Oclusión

La oclusión intestinal no quirúrgica se observó en 19 p. En la siguiente tabla se muestran los posibles factores pronósticos relacionados. Ninguno es significativo, solo el tamaño tumoral ronda la significación. $p=0.07$.

	Variable	nº Afecto	Método	Valor p	Significación
Complicación Oclusión (Total 144 p.)	Edad	19	T student =-0,22	0,82	NS
	Intervalo RT-Cir.	19	T student =-0,11	0,90	NS
	Días de Ingreso	19	T student =-1,64	0,10	NS
	Tamaño Tumoral	19	T student =1,78	0,07	NS

Únicamente el tamaño tumoral ronda la significación.

	Variable	nº afecto	Método	Valor p	Significación
Complicación Oclusión (Total 144 p.)	Sexo (v/h)	19	$\chi^2=0,24$	0,61	NS
	Antecedentes Personales	19	$\chi^2=2,07$	0,14	NS
	Tumor AP (T1-T2-T3-T4)	19	$\chi^2=4,21$	0,23	NS
	Tercio Rectal (S – M – I)	19	$\chi^2=0,31$	0,81	NS
	Adenopatías (N0-N1-N2)	19	$\chi^2=0,43$	0,80	NS
	Estadio (I-II-III-IV)	19	$\chi^2=3,83$	0,28	NS
	Vía de Abordaje (Abierta/Laparosc.)	19	$\chi^2=0,00$	0,95	NS
	Tipo Cirugía (RA-RAP-EX-HAR)	19	$\chi^2=1,12$	0,77	NS
	Borde C. Afecto	19	$\chi^2=0,78$	0,37	NS

Ninguna de las variables estudiadas tiene relación con la oclusión intestinal.

4.5.7 Infección – Absceso

Como complicación ocupa el segundo lugar tras las urológicas 18.2 %. En el contexto del estudio los tumores más grandes tienen más riesgo de tener esta complicación y su aparición genera una mayor estancia quirúrgica.

Por el contrario ni la edad ni el resto de factores descritos en la siguiente tabla tienen significación estadística.

	Variable	Método	Valor P	Significa-ción
Factores pronósticos 145p.nº afecto 26 (sin cirugía local)	Edad	T student =-0,36	p=0.71	NS
	Sexo	$\chi^2=0,00$	p=0,95	NS
	Antecedentes Patológicos	$\chi^2=1,19$	p=0,27	NS
	Estadio (I-II-III y IV)	$\chi^2=3,05$	p=0,38	NS
	1/3 Rectal (Inferior - Medio-Superior)	$\chi^2=0,12$	p=0,93	NS
	Vía Abordaje (Abierto- Laparoscopia)	$\chi^2=0,40$	p=0,52	NS
	Adenopatías afectas (N0-N1-N2)	$\chi^2=0,11$	p=0.94	NS
	Estadio Tumoral T1-T2- T3 y T4	$\chi^2=4,24$	p=0.23	NS
	Tiempo RT - Cirugía	T student=1,06t	p=0,28	NS
	Tipo cirugía (RA-RAP-EX- HART)	$\chi^2=9,26$	p=0.02 Fisher=0.08	NS
	Tamaño Tumoral	T-student=-3.48	p=0.01	S
	Ingreso Cirugía	T-student=-5,38	p=0.005	S

Más en detalle para las variables más significativas.

Tipo de cirugía- infección-absceso	Variable	NO	SI	Total	Estadístico
	Resección Anterior	92	18	110	$\chi^2=9,26$
	R. Abdomino perineal.	24	5	29	
	Exenteración	0	2	2	P=0,02
	Hartman	3	1	4	Fisher= 0.08

No hay relación estadísticamente significativa entre el tipo de cirugía y la infección.

Tamaño Tumoral infección-absceso	Infección absceso	Frecuencia	\bar{X} cm	SD	IC	Estadístico
	No	115	3.40	1.13	3.19-3.61	T-student T=2,44
	Si	26	4.0	1.62	3.40-4.27	p=0,01

Los tumores más grandes tienen más riesgo de tener esta complicación.

Días de ingreso Infección-absceso	Infección	Frecuencia	\bar{X} días	SD	m - M	Estadístico
	No	118	12.18	5.14	11.24-13.12	T=-5,38
	Si	26	19.38	9.60	15.50-23.10	P=0,005

La infección aumenta los días de ingreso de forma significativa.

4.5.8 Dehiscencia Sutura Perineal

De todos los tipos de cirugía practicadas, la resección abdomino-perineal se practicó en 29 pacientes, En ese grupo, hubo 8 dehiscencias de sutura perineal (27.6%).

Resección Abdomino Perineal (RAP) 148p.	Resección Anterior	RAP	Exenteración	Hartmann	Local	
	No	110	21	2	4	3
	Si	0	8	0	0	0
	Total	110	29	2	4	3

De los 29 RAP en 8 hay dehiscencia: 27,6%.

4.5.9 Dolor Pélvico Secundario

Tras la cirugía un total de 7 pacientes (4,73%) desarrollaron dolor localizado en la zona perineal sin ninguna característica de lumbociática.

Cuando se analizan los factores del procedimiento que pudieran tener relación con él, la edad y de forma inversa, tiene relación con su aparición.

Los pacientes más jóvenes, con una media de 57,7 años vs los ancianos, media de 67,7 años, tienen más dolor pélvico. La regresión logística obtiene una $p = 0,03$.

Si se analiza el global de complicaciones quirúrgicas la existencia de cualquier tipo de complicación si tiene relación con el dolor pélvico.

Tanto la oclusión, fístula, hemorragia grave o leve, situación del tumor por tercios, sexo, intervalo RT-cirugía, vía de abordaje, técnica quirúrgica, realización de ileostomía o colostomía, el estadio tumoral y la dehiscencia de sutura no influyen en la producción de este dolor pélvico.

Para tratar de hacer un seguimiento de este proceso (ver tabla), se registran las frecuencias anuales comprobándose que su evolución tiene una representación continuada a lo largo de los años.

Complicación Post-Cirugía Dolor Pélvico	Frecuencia		Porcentaje
	No	141	95,27
Si	7	4,73	

Factores pronósticos Dolor Pélvico.	Método	Valor P	Significa-ción
	Fistula	$\chi^2=2,67$	0,10
Oclusión	$\chi^2=1,08$	0,29	NS
Hemorragia Leve	$\chi^2=1,48$	0,22	NS
Hemorragia grave	$\chi^2=2,67$	0,10	NS
Complicaciones Cirugía Global	$\chi^2=6,07$	0,01	Estadística
Dehiscencia de Sutura Anastomótica	$\chi^2=0,36$	0,54	NS
Intervalo RT-Cirugía	T-Student= 0,77	0,44	NS
Sexo V/H	$\chi^2=0,53$	0,46	NS
Antecedentes Patológicos	$\chi^2=0,31$	0,57	NS
Tercio Rectal	$\chi^2=4,42$	0,11	NS
Vía Abordaje	$\chi^2=0,26$	0,87	NS
Tipo Cirugía	$\chi^2=0,68$	0,95	NS
Ileostomía	$\chi^2=0,78$	0,67	NS
Estadio	$\chi^2=0,72$	0,86	NS
Infección Absceso	$\chi^2=0,52$	0,46	NS

Factores Pronósticos Edad Dolor Pélvico	Frecuencia	\bar{x}	SD	IC	Estadístico
	No	141	67,73	9,62	66,13 – 69,34
Si	7	59,71	6,47	53,72 – 65,70	p=0,03

A menos edad más probabilidad de dolor.

Post-operatorio Dolor Pélvico	Complicación Quirúrgica	No	Si	Estadístico	Total
	No	67	0	$\chi^2=6,07$	
	Si	74	7	$p=0,01$	
					148

$\chi^2 p=0,01$. Hay relación entre el dolor pélvico y el global de complicaciones quirúrgicas.

Evolución en el Tiempo Dolor Pélvico (148 p.)	Año	Casos Año	Dolor P.	%
	1999	14	1	6,67
	2000	15	0	0
	2001	14	1	6,67
	2002	23	2	8
	2003	19	2	9,52
	2004	20	0	0
	2005	12	0	0
	2006	11	0	0
	2007	14	1	6,67
	Total	141	7	4,73



Figura 3 - Dolor Pélvico - Evolución en el Tiempo

Su aparición no guarda relación con una época concreta.

Complicaciones Urológicas	Frecuencia		%
	No	120	81,08
	Retención Urinaria	13	8,78
	Otros	15	10,14

El mayor porcentaje 8,78% corresponde a la retención urinaria.

4.5.10 Borde Quirúrgico Positivo

Referido al borde circunferencial patológico. Aún con escasa representación. Su análisis se expresa en los siguientes datos:

Respecto al estudio del tumor, no hay diferencia entre el T1, T2, T3 y T4 pero de los 5 bordes positivos 4 se dieron en un T3 y 1 en un T4, esto es, el borde positivo es más frecuente en los tumores avanzados. Tampoco para la adenopatía afecta o el estadio.

Borde Quirúrgico afecto (Se excluyen cirugía local y p T0.)	Estadio Tumor	No	Si	Total	Estadístico
	T1	4	0	4	$\chi^2=7,10$
	T2	37	0	37	$p=0,06$
	T3	95	4	99	
	T4	3	1	4	
				144	

No hay diferencia entre los grupos, pero el borde positivo es más frecuente en los avanzados.

Borde Quirúrgico afecto Adenopatías en patológica	Adenopatías	Borde No	Borde Si	Total	Estadístico
	N0	82	2	84	$\chi^2=1,21$
	N1	28	2	30	$p=0,54$
	N2	29	1	30	
				144	

No hay diferencia entre los grupos de adenopatías afectas.

Borde Quirúrgico afecto Estadio	Estadio	Borde No	Borde Si	Total	Estadístico
	I	33	0	33	$\chi^2=2,44$
	II	43	2	45	$p=0,48$
	III	51	3	54	
	IV	12	0	12	
				144	

No hay diferencia en cuanto al estadio.

4.5.11 Complicaciones Globales. Mortalidad

Para conseguir un análisis más global de las complicaciones de la cirugía se analizaron cualquier tipo de complicación con los siguientes parámetros: Sexo, antecedentes patológicos, vía de abordaje, tipo de cirugía, borde de resección afecto, edad, tamaño tumoral, ganglios aislados y ganglios afectados analizados según el tipo de variable continua o discontinua y no tienen una significación estadística clara. En cuanto a la supervivencia, el Hazar-ratio tiene un valor de 1,19 que no resulta significativo pero hay una tendencia a empeorar la supervivencia del 19% que no es significativa.

Complicaciones Globales de la Cirugía Factores pronósticos (148 p).	Variable	Método	Valor P	Signifi- cación	
	Sexo V/H	$\chi^2=0,89$	0,34	NS	
	Antecedentes Patológicos	$\chi^2=0,39$	0,52	NS	
	Vía Abordaje	$\chi^2=0,22$	0,89	NS	
	Tipo Cirugía	$\chi^2=3,98$	0,40	NS	
	Borde Resección efecto	$\chi^2=2,51$	0,11	NS	Baja Frecuencia
	Edad	T student=-0,8	0,40	NS	
	Tamaño Tumoral	T student=-0,95	0,34	NS	
	Ganglios aislados	T student=-1,21	0,22	NS	
	Ganglios afectados	T student=1,51	0,13	NS	

Variable	Haz-Ratio	Porcentaje	IC	Significativo
Supervivencia	1,192	0,45	0,75 – 1,89	NS

Para las complicaciones quirúrgicas hay una tendencia a empeorar la supervivencia 19% que no es significativo. Regresión de Cox.

Muerte Relacionada con el Tratamiento

Aunque la muerte relacionada con el tratamiento quirúrgico se refiere a 30 días después de la intervención. En este estudio se ha ampliado este periodo para recoger cualquier evento relacionado con el tratamiento durante el primer año de seguimiento.

Muerte Relacionada con Tratamiento Inicial	Frecuencia		%
	No Producida	140	94,59
	Relacionada	8	5,41

Un 5,41% de los pacientes fallecen con relación al tratamiento.

La mortalidad de todo el proceso de tratamiento, fue del 5,4% (8p.) si la limitamos a 30 días el porcentaje es de 3,37% y la relacionada exclusivamente con el procedimiento quirúrgico 4 pacientes (2,7%), en uno por la administración de QT adyuvante, tres más, fueron complicaciones médicas relacionadas con el acto quirúrgico. Su descripción pormenorizada se presenta en la tabla XV.

Hay tres pacientes que superan los 30 días de mortalidad desde el tratamiento quirúrgico.

A destacar el largo periodo de tiempo registrado en un caso una dehiscencia tardía de sutura que provocó la muerte a los 225 días y una neutropenia con neumonía secundaria ocurrida en el 5º ciclo de QT adyuvante que falleció a los 274 días.

Todos los pacientes eran de edad avanzada. Todos tenían antecedentes personales patológicos. El procedimiento quirúrgico fue el habitual en todos los casos con la salvedad de una exenteración pélvica y la no realización de una ileostomía de protección en el paciente en el que se registró la dehiscencia tardía de sutura. En la serie hubo tres re intervenciones quirúrgicas que no fueron suficientes como para evitar la muerte relacionada.

Muerte Relacionada con el Procedimiento Quirúrgico	Frecuencia		%	
	Si	4	2,70	
No	144	97,30		
Total	148			

En el 2,7% la muerte tuvo relación con el procedimiento quirúrgico.

Muerte Relacionada con el Tratamiento. Técnica Utilizada en la RT	ALI 3D	Cobalto 2D	Total	Estadístico
	No	109	31	140
Fallecidos en relación con Tto.	6	2	8	$\chi^2=0,03$ $p=0,85$
Total	115	33	148	

Muerte Relacionada con el Tratamiento. Técnica Quirúrgica (148p)	RA	RAP	Exente- ración	Hartmann	Local	Estadístico
	No Muertos	103	29	1	4	3
Muerte relacionada	7	0	1	0	0	$\chi^2=10,03$ $p=0,04$ Fisher=0,12
Total	110	29	2	4	3	

Sin significación estadística

Muerte Relacionada Edad	Grupo	nº	Edad	SD	IC	Estadístico
	No Muertos		140	67	9,65	65,34 – 68,57
Muertos con Relación		8	74	6,25	69,14 – 79,60	T=-2,1 $p=0,03$

La muerte relacionada depende de la edad del paciente.

	Variables	Método	Valor p	Significa-ción
Muerte Relacionada Factores pronósticos	Cualquier Antecedente Patológico (HTA, Diabetes, Ect,)	$\chi^2=2,52$	0,20	NS
	Sexo V/H	$\chi^2=1,28$	0,26	NS
	Tercio Rectal Bajo/Medio/Alto	$\chi^2=3,22$	0,19	NS
	Intervalo RT-CI	T student=0,96	0,34	NS
	Estadio I/II/III/IV	$\chi^2=2,10$	0,55	NS
	Vía Abordaje Abierta/Laparoscópica	$\chi^2=0,56$	0,75	NS
	Ileostomía/Colostomía Si/No	$\chi^2=0,52$	0,76	NS
	Reservorio J.	$\chi^2=0,09$	0,75	NS
	Hospital Procedencia Guipúzcoa/Donostia	$\chi^2=0,21$	0,65	NS

Todos los pacientes tenían tumores de tercio superior y tenían edad avanzada. Predominio en los antecedentes personales de hipertensión HTA 4p.(60%), diabetes y hepatopatía 3p.(37,5%), cardiopatía 2 p.(25%). Fueron intervenidos con técnica RA 6p. (75%).

Hubo dos dehiscencias de sutura, una precoz y otra tardía, dos ileos, una necrosis de colón, un fallo renal y una neutropenia por quimioterapia.

A fin de aportar más datos sobre esta complicación se realiza un descriptivo pormenorizado de las circunstancias que llevan a esta complicación.

Tabla XVII - Causas de Muerte Relacionados con los Tratamientos

Nº	Edad	Ant. Per.	Margen Anal (cm)	CIR	Comp.	Reinter-vención	Causa Muerte	Días Cir./Muerte
1	72	HTA Dislipemia	10	RAB No Ileostomía	Dehiscencia de S. Tardía	Si	Shock septico	225
2	75	HTA Prostatismo	9	RAB+ Ileostomía	Neutropenia Qt	No	Neumonía	274
3	75	EPOC Prostatismo	10	RAB. No Ileostomía	Necrosis Colon Descendente	Si	Peritonitis Sepsis	26
4	76	Diabetes Hepatopatía ACxFA	8	RAB+ Ileostomía	Insuficiencia Renal	No	Edema Agudo Pulmón	10
5	63	EPOC Hepatopatía Encefalopatía	8	RAB+ Ileostomía	Oclusión Dehiscencia	No	Paro Cardiaco	40
6	74	HTA Diabetes Cirrosis	8	RAB+ Ileostomía	Deshidratación	No	Insuficiencia Renal	15
7	74	HTA IAM Arterioesclerosis	10	Exanteración Anastomosis	Ileo paralitico	Si	Sepsis	17
8	87	Diabetes II	10	Hartmann	Peritonitis	No	Sepsis	9

Relacionada Cirugía: 4 - Relacionada Quimioterapia: 1 – Otras: 3

4.5.12 Estancia Quirúrgica

Este parámetro se ve influenciado por el tipo de cirugía, la exenteración casi triplica a las otras modalidades. El tiempo RT – Cirugía no influye tampoco la vía de abordaje

	Tipo de Intervención	Días	SD	Frecuencia	Estadístico
Días de Estancia Quirúrgica Tipo de Cirugía	R. Anterior	13,36	7,09	109	ANOVA F=4,6
	R. Abdominoperineal	13,44	4,57	29	p=0,001
	Exenteración	30	0	2	
	Hartmann	11,8	2,38	5	
	Local	4,66	3,78	3	
				148	

Para los días de estancia quirúrgica hay diferencia en la técnica quirúrgica entre la exenteración y el resto de cirugías.

	Variable	nº	Coeficiente	Estándar Error	Valor p.	IC
Días de Estancia Quirúrgica Tiempo RT-Cirugía	Tiempo RT-Cirugía	147	-0,07	0,10 T=0,67	0,50	-0,27-0,13

Regresión logística. La estancia Quirúrgica no se ve afectada por el tiempo RT-Cirugía.

	Vía abordaje	Días \bar{X}	SD	Frecuencia	Estadístico
Días de Estancia Quirúrgica Vía de Abordaje	Abierta	14,03	6,62	76	F=2,95
	Laparoscópica	13,02	6,94	69	p=0,05
	Otras	4,66	3,78	3	Bartlett=0,60
				148	

Sin diferencia en la estancia Quirúrgica y la vía de abordaje. El grupo de cirugía local (otras) está al límite de la significación.

4.5.13 Cirugía Local

Tres pacientes entre 77 y 80 años fueron intervenidos con cirugía local tras la RT. 2 estaban situados en el tercio inferior y 1 en el tercio medio. Todos tenían antecedentes patológicos positivos y 2 de ellos estaban sometidos a tratamiento antiagregante o anticoagulante, tanto por cardiopatía como por arteriosclerosis avanzada (Ver Tabla XIV).

El intervalo entre RT y cirugía fue en el primer y tercer paciente de 26 días, en el segundo de 4 días.

El primer paciente desarrolló 6 semanas después del tratamiento 2 grandes ulceraciones rectales con biopsia negativa sugestiva de proctitis grado III. Falleció a los 29 meses sin enfermedad. El 2º paciente realizó múltiples ingresos, todos ellos por rectorragia consecuencia de la ulceración secundaria y de la anticoagulación, falleció a los 53 meses por un segundo tumor rectal que metastató al hígado. El tercero con buena evolución en cuanto a complicaciones murió en el postoperatorio de una segunda neogástrica 30 meses después.

Dada la excepcionalidad de estos casos, y una vez descritos los datos generales, el procedimiento y las complicaciones, se decide excluirlos del análisis general para evitar sesgos fundamentalmente en los tumores incipientes.

Con una muestra concreta de 3 pacientes, el uso de la RT corta y cirugía inmediata con resección local no parece ser la técnica más adecuada, y tras estos 3 primeros casos, ningún paciente fue incluido para este tipo de práctica en el estudio.

4.6 PATOLÓGICA

Se analizaron el 100 % de las piezas resecaadas. Los diferentes aspectos de su análisis se describen a continuación.

Grado de diferenciación histológico. Este parámetro puede ser identificado en 141p. Predominan los bien diferenciados.

De los 148 pacientes de la serie, un paciente era T0. Fue una respuesta completa en un paciente con largo tiempo entre la RT y la cirugía 30 días. El grupo mayoritario son los T3.

Por estadios patológicos, más de 1/3 de la serie está en estadio III y hay un 8% de formas metastásicas.

Descriptivo Grado de Diferenciación	Grado	Nº	Frecuencia	Porcentaje%
	Bien Diferenciado	141	74	52,5
	Moderadamente Diferenciado	141	53	37,6
	Mal Diferenciado	141	4	2,9
	Otros	141	10	7,0

Estadio Tumor en Patológica	Frecuencia	%	Total	
	T0	1	0,68	1
	T1	7	4,73	7
	T2	37	25,00	37
	T3	99	66,89	99
	T4	4	2,70	4
				148

El T0 es una respuesta completa en una recurrencia central en línea de Sutura.

Descriptivo/Estadios Patológicos	Frecuencia	%	Total	
	I	37	25	37
	II	45	30,4	45
	III	54	36,5	54
	IV	12	8,1	12
				148

4.6.1 Tamaño Tumoral

Esta variable continúa con aspectos diagnósticos y pronósticos tiene una media de 3,54 cm.

En cuanto al diagnóstico si se considera el tamaño, el de los T4 es considerablemente grande. El tamaño no se correlaciona con los estadios μ T. Los T1 son tumores grandes.

La relación del tamaño tumoral con el estadio tumor y el tercio de localización se expresa a continuación.

Tamaño Tumoral en Patológica (cm.)	\bar{X}	Mediana	m - M
	3,54	3,50,	0,6 – 8

Tumor	Frecuencia	\bar{X}	Mediana	SD	Estadístico
T1	4	2,62	2,73	0,85	F=4,55
T2	36	3,25	3	1,19	p=0,35
T3	97	3,59	3,5	1,18	
T4	4	5,3	6	2,13	

Hay diferencia significativa entre el T2 y T4, entre el T1 y el T4 y entre T3 y T4. Bonferroni p=0,10, 0,007 y 0,028.

Tamaño Tumoral Tercio Localización	\bar{X} cm	SD	Frecuencia	Estadístico
Inferior	3,45	1,07	31	F=0,39
Medio	3,67	1,26	40	p=0,67
Superior	3,47	1,33	70	
			141	

No hay diferencia en el Tamaño Tumoral según la localización en tercios rectales. No hay relación entre el tamaño e invasión ganglionar.

Tamaño Tumoral Adenopatías en Patológica	Grupo	\bar{X} cm.	SD	Frecuencia	Estadístico
	N0	3,50	1,36	86	F=0,02
	N1	3,50	1,18	30	p=0,98
	N2	3,45	1,13	28	
				144	

ANOVA p=0,41 NS.

El tamaño tumoral no influye en la afectación metastásica ganglionar.

Desde el punto de vista del diagnóstico ECO/RMN.

	Tumor	Frecuencia	\bar{X}	SD	Estadístico
Tamaño Tumoral Clasificación Eco-T (Excluidos no Valorable) Total 105p.	T1	4	3,5	1,47	F=1,47
	T2	23	3,12	0,97	p=0,23
	T3	76	3,66	1,27	
	T4	2	4,5	2,80	

El Tamaño no se correlaciona con la clasificación μ T.

Aunque no hay diferencia significativa los T1 son tumores grandes. A destacar en su relación con la RNM

	Tumor	Frecuencia	\bar{X}	SD	Estadístico
Tamaño Tumoral Tumor en RMN (Total 73p.)	T2	12	2,61	0,85	F=5,10
	T3	61	3,28	0,95	p=0,02

El tamaño de Tumor es diferente entre T2 y T3 cuando se utiliza la RMN.
Los tumores grandes >3.3cm, serán T3 con más probabilidad.

Cuando se compara el tamaño tumoral con la vía de abordaje, abierta o laparoscópica. El tamaño del tumor fue mayor en la cirugía abierta que en la laparoscópica. Este dato de significación lo confirma el test no paramétrico de Bartlett.

	Vía de Abordaje	Frecuencia	\bar{X} Tamaño	SD	Estadístico
Tamaño Tumoral Vía de Abordaje (Total 141p)	Abierta	73	3,96	1,38	F=10,86
	Laparoscópica	68	3,06	0,90	p=0,005

El tamaño del tumor fue mayor en la cirugía abierta que en la laparoscópica.

En estadios, la media para el estadio I es estadísticamente significativa del resto de los estadios.

	Estadio	Frecuencia	\bar{X}	SD	Estadístico
Tamaño tumoral Estadio (Total 141p.)	I	32	3,05	1,13	F=3,03
	II	45	3,90	1,42	p=0,03
	III	52	3,49	1,20	
	IV	12	3,54	0,65	

El tamaño de Estadio I es menor que el resto de estadios con significado estadístico.

	Grupo	Nº	\bar{X} cm.	SD	m - M	Estadístico
Tamaño Tumoral Metastatización	No Metástasis	104	3,93	1,32	3,17 – 369	T=0,90
	Si Metástasis	40	3,65	1,12	3,28 – 401	p=0,36
		144				

El tamaño tumoral no influye en la producción de metástasis.

El tamaño tumoral no tiene relación con el sexo, la edad, la categoría T o la categoría N, ni en el desarrollo de metástasis. Tampoco con los intervalos síntomas diagnóstico. Diagnóstico tratamiento, valor del ACE, Dehiscencia de sutura, práctica de ileostomía o complicaciones globales de la cirugía.

	Variable	nº	Método	Valor p	Significación
Tamaño Tumoral Variables Pronósticas (Excluidos T0 y casos con cirugía local)	Intervalo Síntomas Diag. (en Meses)	140	RL t=0,55	0,58	NS
	Intervalo Síntomas Tto. (en semanas)	141	RL t=0,23	0,81	NS
	Tercio Rectal	141	F=0,39	0,67	NS
	ACE (129 p.)	129	RL t=-0,02	0,98	NS
	Complicaciones Globales Cirugía	141	t=-1,42	0,15	NS
	Dehiscencia de Sutura	141	t=-0,62	0,53	NS
	Ileostomía	141	t=1,67	0,19	NS
	Sexo	144	RL t=1,25	0,21	NS
	Edad	144	RL t=0,50	0,61	NS
	Categoría N	144	RL	0,41	NS

	Tumor	nº	HR	Error S.	Valor Z	Valor p.	IC
Tumor en Patológica Supervivencia (148 p.)	T1	148	0,373	0,407	-0,9	0,3	0,043 – 3,16
	T2	148	0,156	0,163	-1,78	0,07	0,020 – 1,21
	T3	148	0,164	0,168	-1,76	0,07	0,022 – 1,22
	T4	148	0,075	0,108	-1,81	0,07	0,004 – 1,24

Regresión de Cox

En la Serie global el estadio tumoral no se asocia con la supervivencia. (Ver Gráfica)

(148 p.)

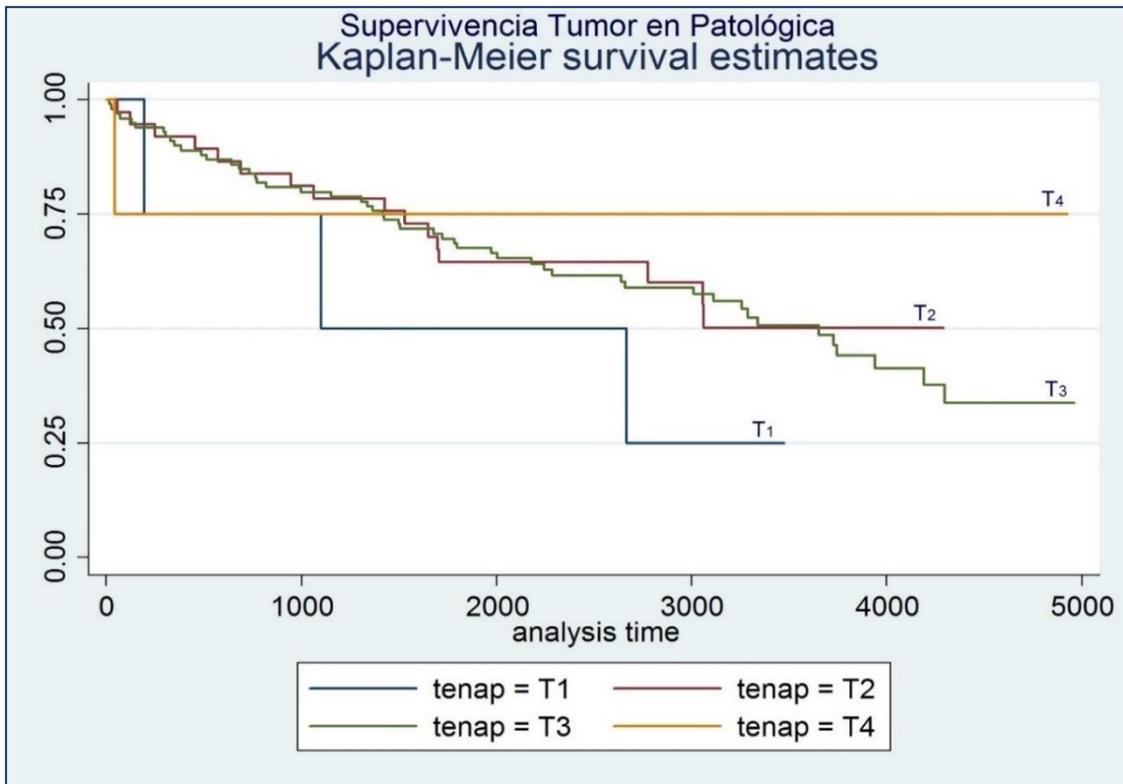


Figura 4 - Supervivencia Tumor en Patológica

4.6.2 Factores con Posible Relacion con la Supervivencia

Es mandatorio confrontar las variables de morfología con la supervivencia. No alcanzan el significado estadístico (ver tabla): Tamaño tumoral, grado de diferenciación, afectación de tercios de circunferencia, estadio tumoral. A referenciar que, en el tamaño tumoral, que por cada aumento en cm el riesgo crece en un 16%.

	Variable	nº	HR	Error S.	Valor Z	Valor p.	Significación
Patológica Supervivencia Serie global	Tamaño Tumoral	144	1,166	0,96	1,86	0,063	NS
	Grado de Diferenciación	141	0,844	0,12	-1,11	0,26	NS
	Estadio Tumor Global	148	0,734	0,13	-1,73	0,083	NS
	N1	148	1,256	0,36	0,78	0,78	NS
	N2	148	0,972	0,29	-0,09	0,92	NS

Por cada cm. de aumento del tamaño tumoral el riesgo crece un 16%. Regresión de Cox.

	Variable	HR	Error S.	Valor Z	Valor p.	IC
Tipo Cirugía Supervivencia Serie global	AAP	1,42	0,40	1,25	0,21	0,81 – 2,47
	Exenteración	2,24	2,27	0,80	0,42	0,30 – 16,3
	Hartman	1,39	0,82	0,55	0,58	0,58 – 4,47
	Local	2,90	1,73	1,78	0,07	0,89 – 9,35

Para la categoría adenopatía metastásica. N1 N2, ni el nº de ganglios positivos <4 o =>4 alcanzan significación estadística.

	Estadio	HR	Error S.	Valor Z	Valor p.	IC
Estadio Supervivencia Serie Global (148p.)	II	0,628	0,207	-1,41	0,15	0,32 – 1,20
	III	0,800	0,245	-0,73	0,46	0,43 – 1,46
	IV	3,40	1,27	3,27	0,00	1,63 – 7,09

Hay diferencia en supervivencia entre el resto de Estadios I, II, III y IV.

	Frecuencia	%	Total	
Estadio adenopatía en Patológica	N 0	86	59.7	86
	N 1	30	20.8	116
	N 2	28	19.5	144
				144

(148 p.)

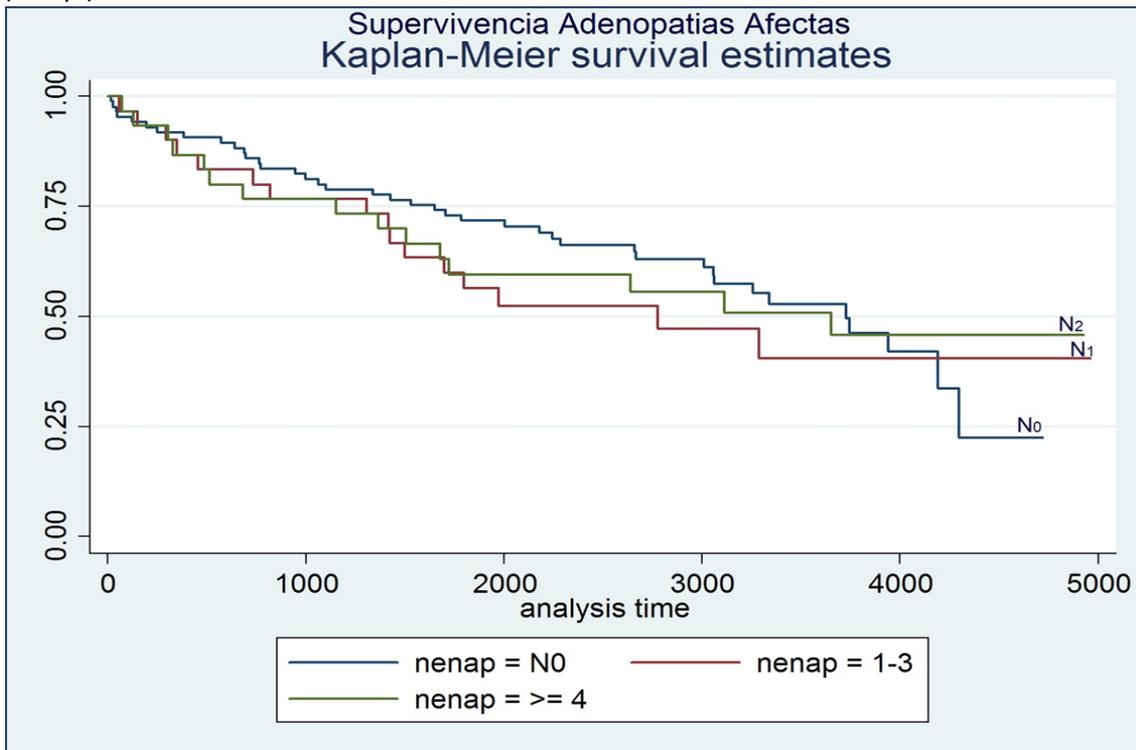


Figura 5 - Supervivencia Adenopatias Afectas

(148p.) $p=0.005$.

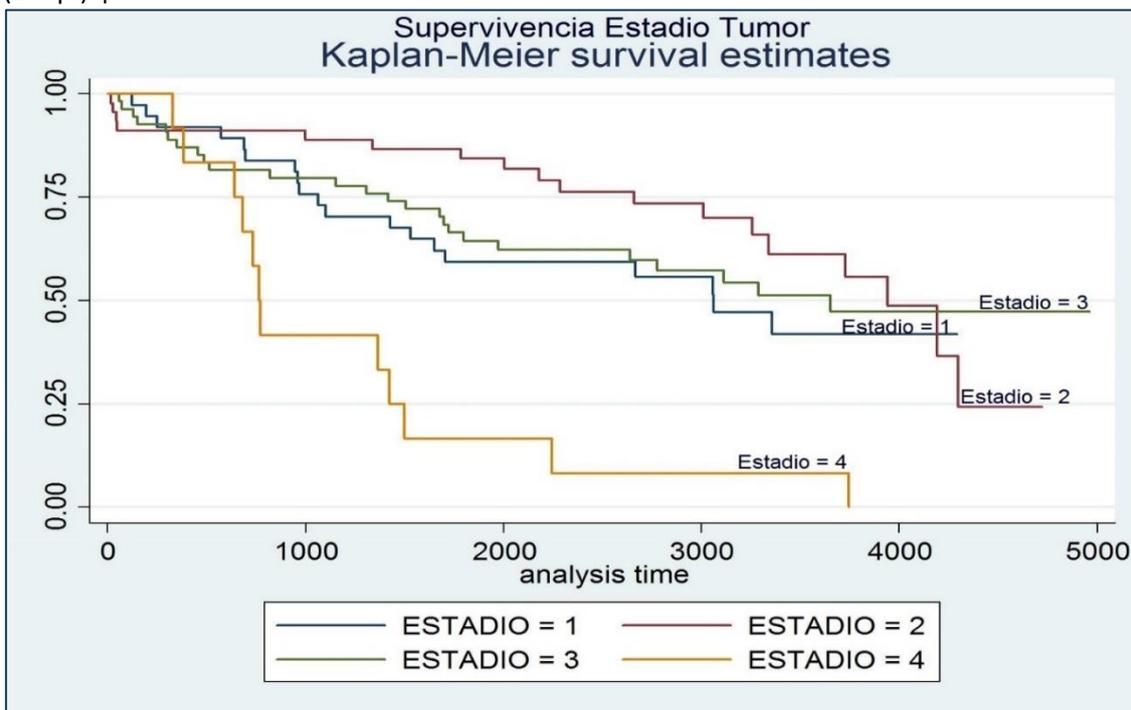


Figura 6 - Supervivencia Estadio Tumor

El tipo de cirugía, resección anterior con resección abdomino-perineal, no hay diferencia en la supervivencia. Tampoco la hay en el tercio rectal afectado por el tumor o la vía de abordaje o el borde circunferencial afecto. El intervalo de síntomas, el intervalo de síntomas-diagnóstico, el haber practicado o no ileostomía ni las complicaciones generales de cirugía o la dehiscencia de sutura.

	Variable	Nº	Método	Valor P.	Significativo
Supervivencia Factores Pronósticos	Resección Anterior/RAP	137	Log-rank	0,27	NS
	Tercio Rectal	144	Log-rank	0,35	NS
	Vía Abordaje – Abierta/Laparo.	143	Log-rank	0,40	NS
	Borde Circunferenciado Afecto	141	Log-rank	0,39	NS

(144p.)

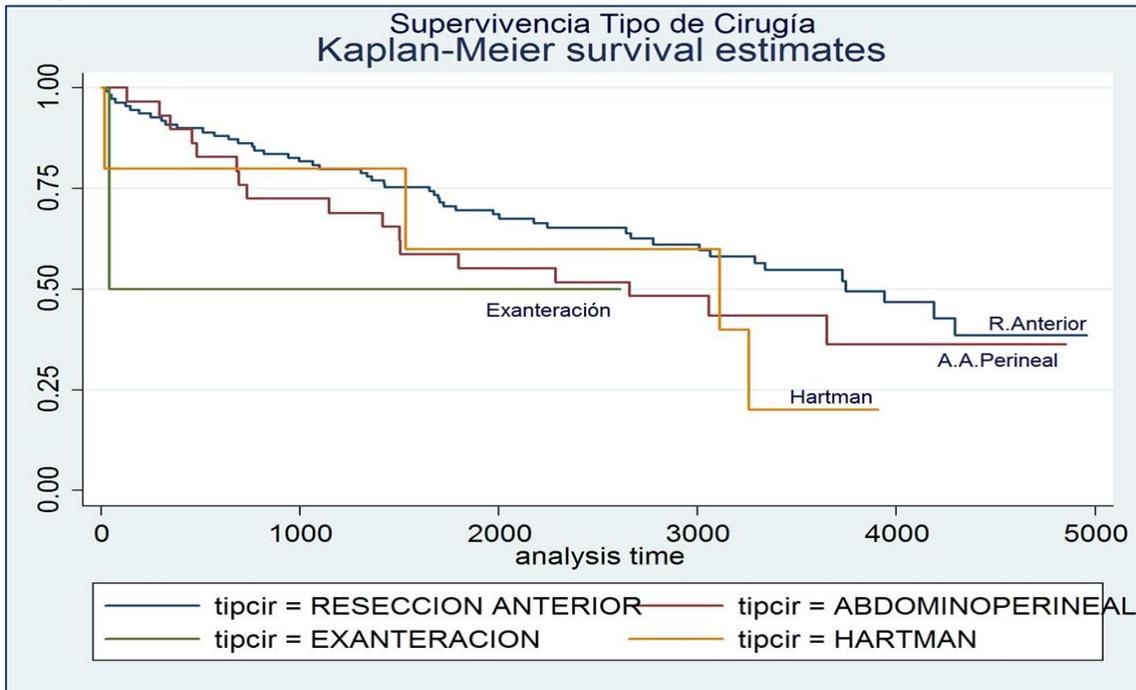


Figura 7 - Supervivencia Tipo Cirugía

Por tercio rectal afecto. P = 0,35, no significativa.

(144p.)

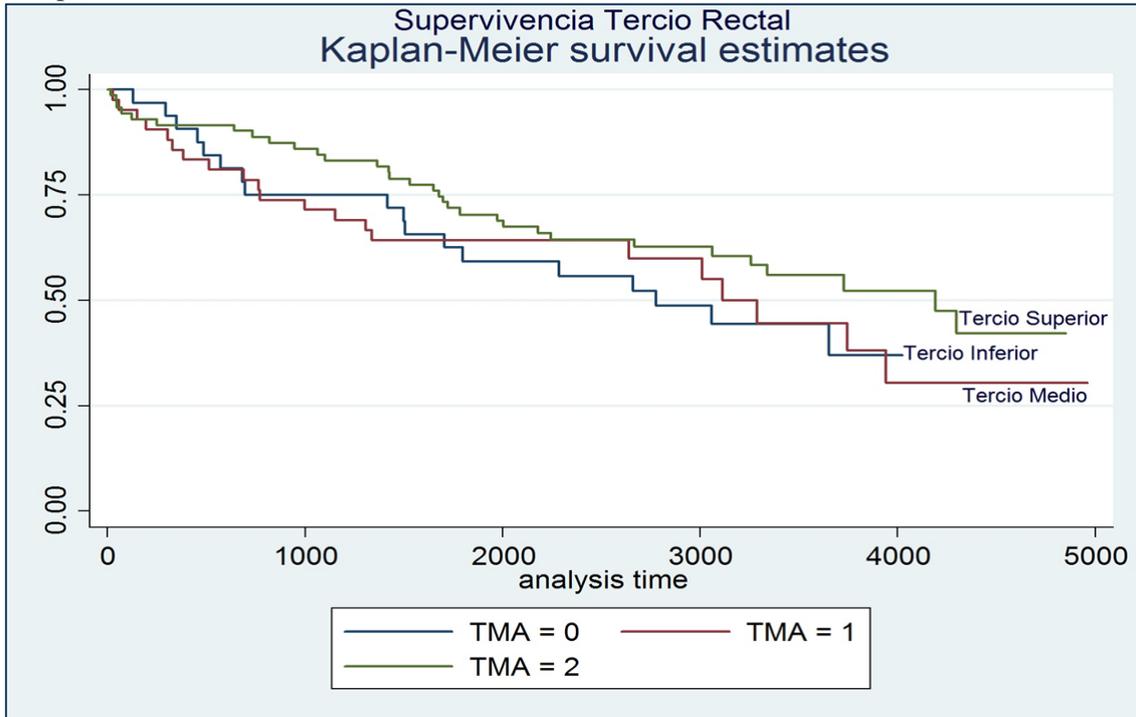


Figura 8 - Supervivencia Tercio Rectal

143p.

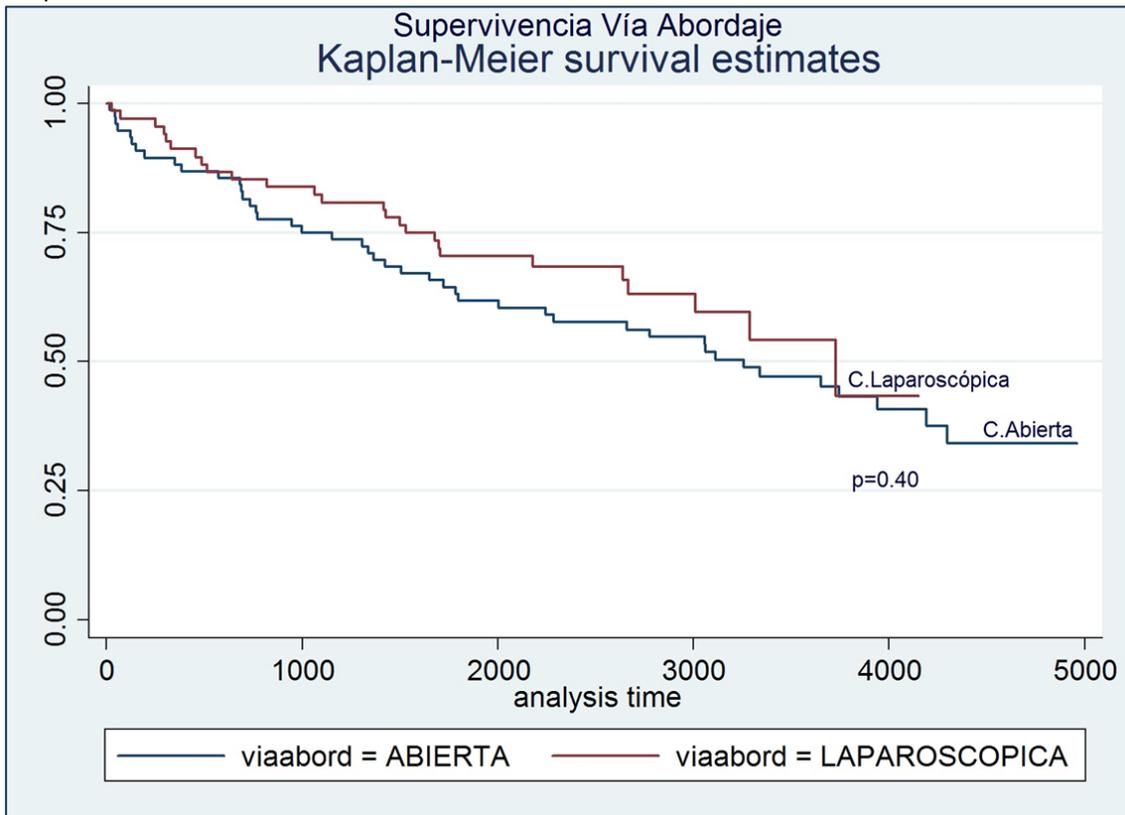


Figura 9 - Supervivencia Vía Abordaje

Cirugía abierta o laparoscópica. P = 0,25, no significativa.

	Variable	Método	Valor P.	Signifi- cación
Supervivencia Serie Global sin Cirugía Local	Tipo Cirugía -Ver gráfica	Kaplan – Meier Logrank	0,27	NS
	Tercio Rectal Afecto -Ver gráfica	Kaplan – Meier Logrank	0,35	NS
	Vía Abordaje -Ver gráfica	Kaplan – Meier Logrank	0,40	NS
	Borde Quirúrgico Afecto	Kaplan – Meier Logrank	0,25	NS

Para la serie global no hay diferencias en la supervivencia entre, el tipo de cirugía practicada, el tercio de localización, la vía de abordaje o el borde quirúrgico afecto.

Borde Circunferencial Afecto

El borde quirúrgico circunferencial positivo no influye en la supervivencia.
(141 p.)

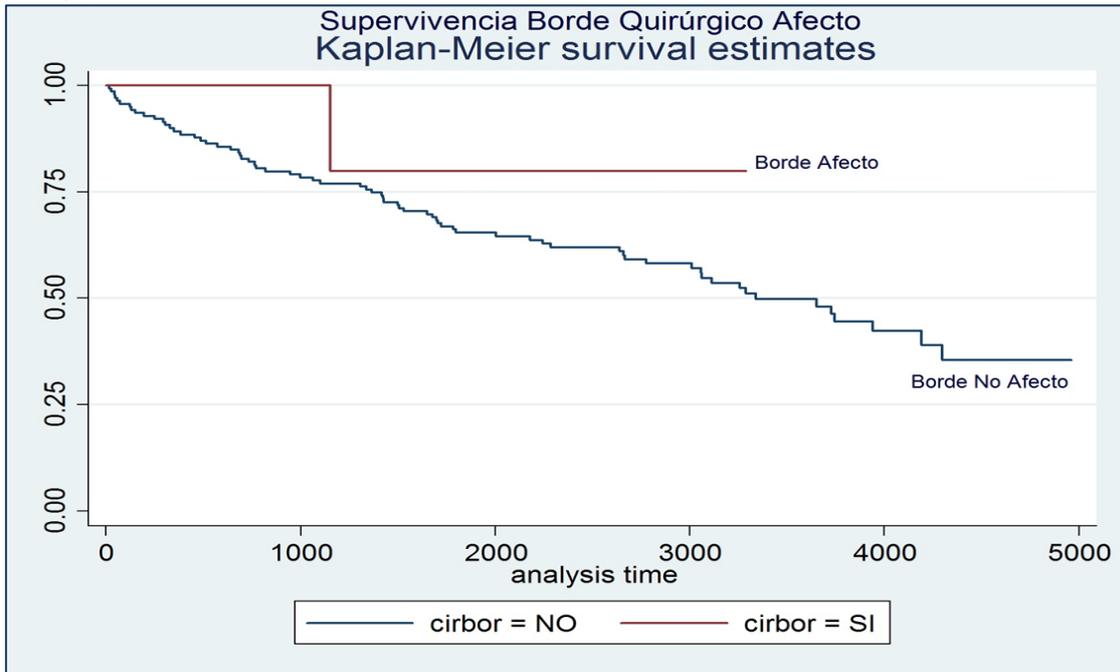


Figura 10 - Supervivencia Borde Quirúrgico Afecto

(139 p.)

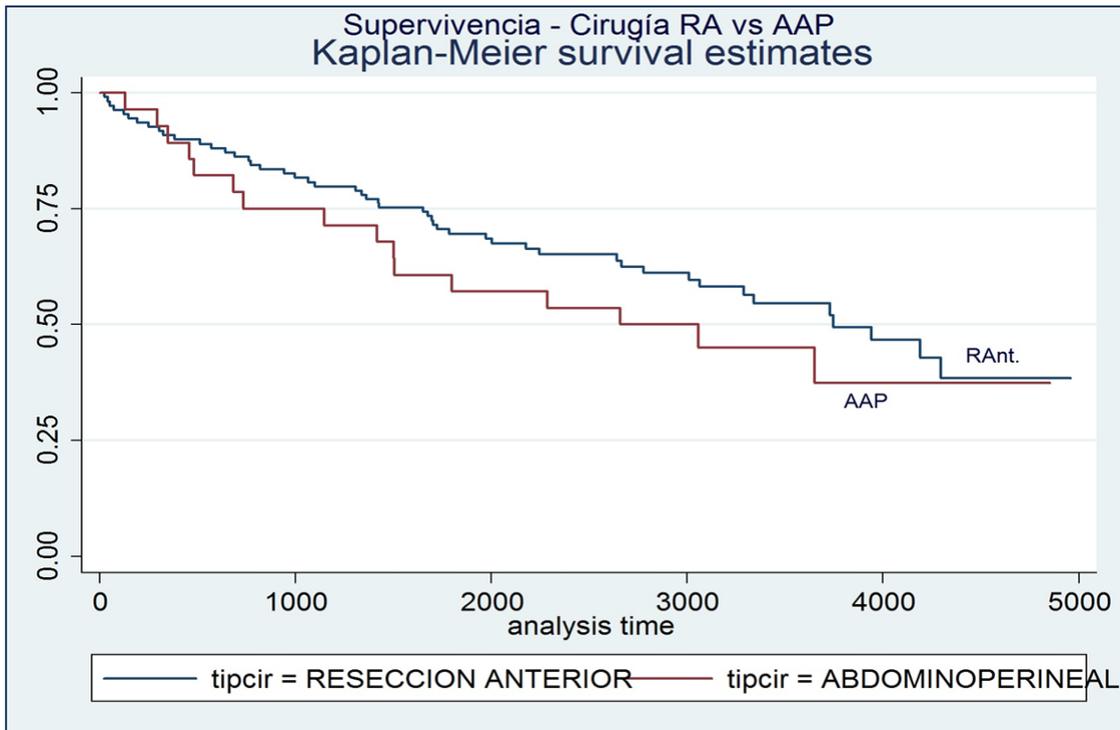


Figura 11 - Supervivencia Cirugía RA vs AAP

Por técnica quirúrgica, resección anterior vs resección abdomino-perineal. P=0,27, no significativa.

Supervivencia Serie Global

De la serie global de los 148p., en los que se incluye la cirugía local, las formas metastásicas y el T0, la supervivencia global Kaplan-Meier a los 5 años se sitúa en el 65% y a los 10 años en el 47%. (Ver gráfica).

Supervivencia serie global	Tiempo (Días)		%
	A 5 Años	1828	65%
A 10 Años	3650	47%	

(148 p.)

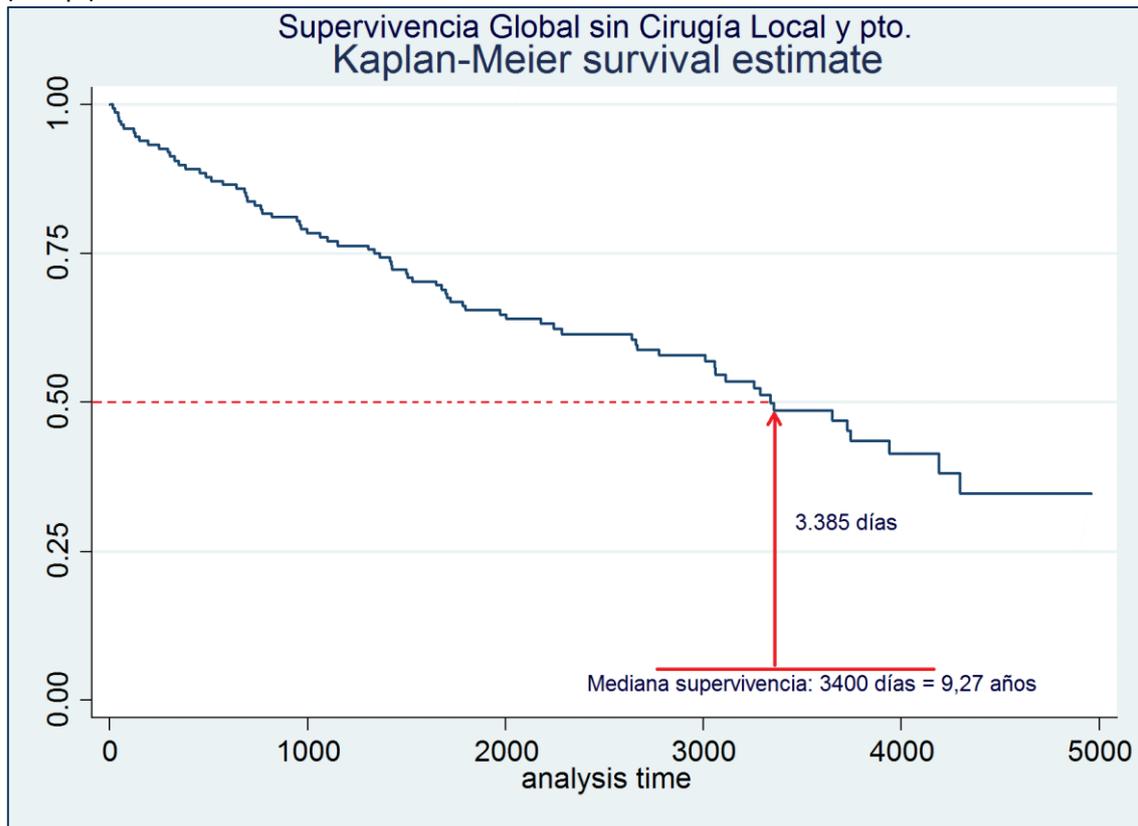


Figura 12 - Supervivencia Global sin Cirugía Local y pto

Supervivencia sin cirugía local ni pTo	Tiempo		%
	A 5 Años		67%
A 10 Años		50%	

4.7 ENFERMEDAD METASTÁSICA

Las formas metastásicas constituyen el 8,1% de la serie (12p.), las no metastásicas 136p. (91,9%) son formas locales o locorregionales. La distribución por estadio se aprecia en la siguiente tabla:

El análisis de variables categóricas para la categoría metastásica revela obviamente una diferencia significativa para el estadio IV.

	I	II	III	IV	Estadístico	
Metástasis al Diagnóstico Estadio (Total 148p)	Conocidas	0	0	0	6	$\chi^2=148,00$
	Hallazgo	0	0	0	6	$p=0,005$
	No Metástasis	37	45	54	0	
	Porcentaje	25%	30,4%	36,5%	8,1%	

Hay diferencia en los estadios en cuanto la categoría metástasis.

Dado el escaso tamaño muestral de la enfermedad metastásica, se presentan 2 cuadros descriptivos, tanto de las metástasis conocidas que iniciaron tratamiento como del hallazgo Metastásico durante la intervención quirúrgica (Tablas XVI y XVII).

Para la enfermedad metastásica previamente conocidas; la edad media del grupo fue de 58,6 años. Existía afectación al 50% de la serie igual en hígado que en pulmón. Todos los tumores eran locorregionalmente avanzados y sólo había 1p. en categoría N0. Todos recibieron tratamiento combinado con RT de ciclo corto asociado a cirugía y QT, con resección si posible de la metástasis conocida. Progresan 5 de los 6 P, sólo el paciente con N0 estaba libre de enfermedad pero falleció por causas médicas. La supervivencia media de la serie fue de 39 meses (3,24 años) con un rango entre 15 y 54 meses.

Para la serie de hallazgo quirúrgico Metastásico, la edad media fue de 70 años, afectación hepática en el 100% de los casos. Todos intervenidos con cirugía primaria y 4 con resección metastásica. Enfermedad locorregional predominante en el primario. Han fallecido 5p., 1 se mantenía sin enfermedad específica en el que se había detectado una única metástasis hepática. Supervivencia media 38,9 meses (3,24 años).

La enfermedad metastásica o no metastásica influye claramente sobre la supervivencia. La supervivencia del grupo no metastásico se sitúa en el 69% en 5 años y el 50% a 10 años. Para la serie metastásica, la supervivencia se sitúa en 761 días, aproximadamente 2 años. (Ver gráfica en la página siguiente).

El análisis en cuanto a supervivencia de las 2 series metastásicas, tanto las conocidas como los hallazgos, tienen un HR de 0,76 con una desviación estándar de 0,50 y una P de 0,68 con intervalo de confianza entre 0,21 y 2,7. Sin significado estadístico. La mediana de supervivencia para la serie de metástasis conocidas se sitúa en 769 días y para el hallazgo en 731.

(148 p.)

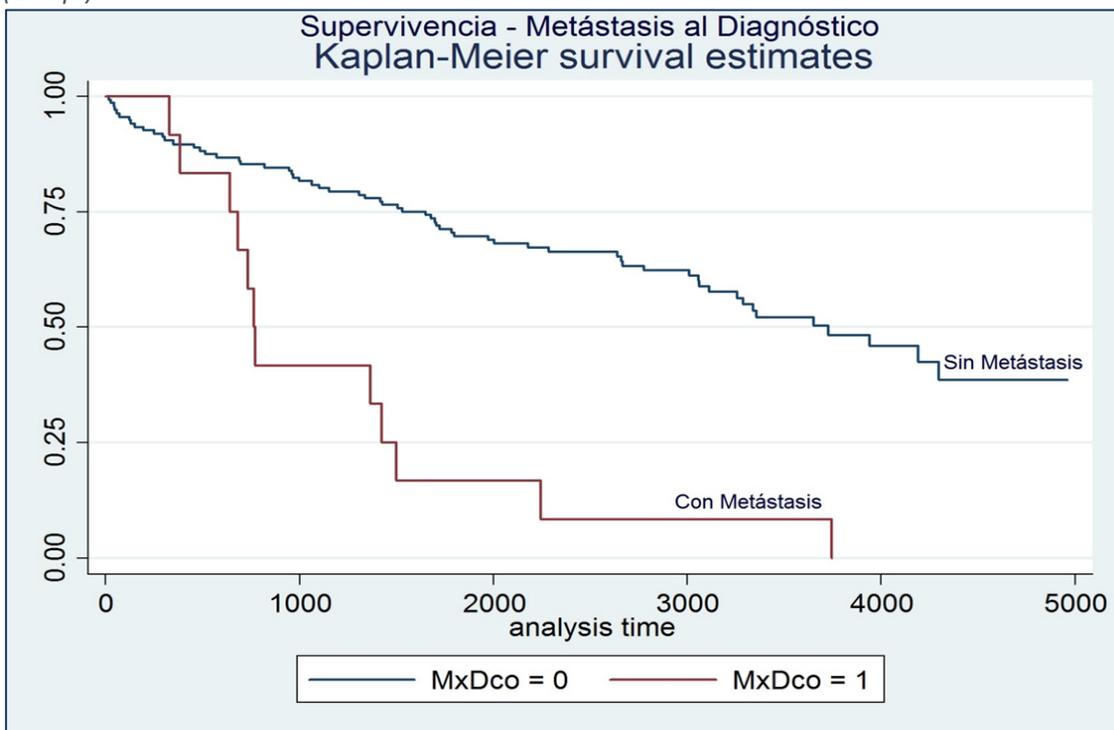


Figura 13 - Supervivencia Metástasis al Diagnóstico

(12 p.)

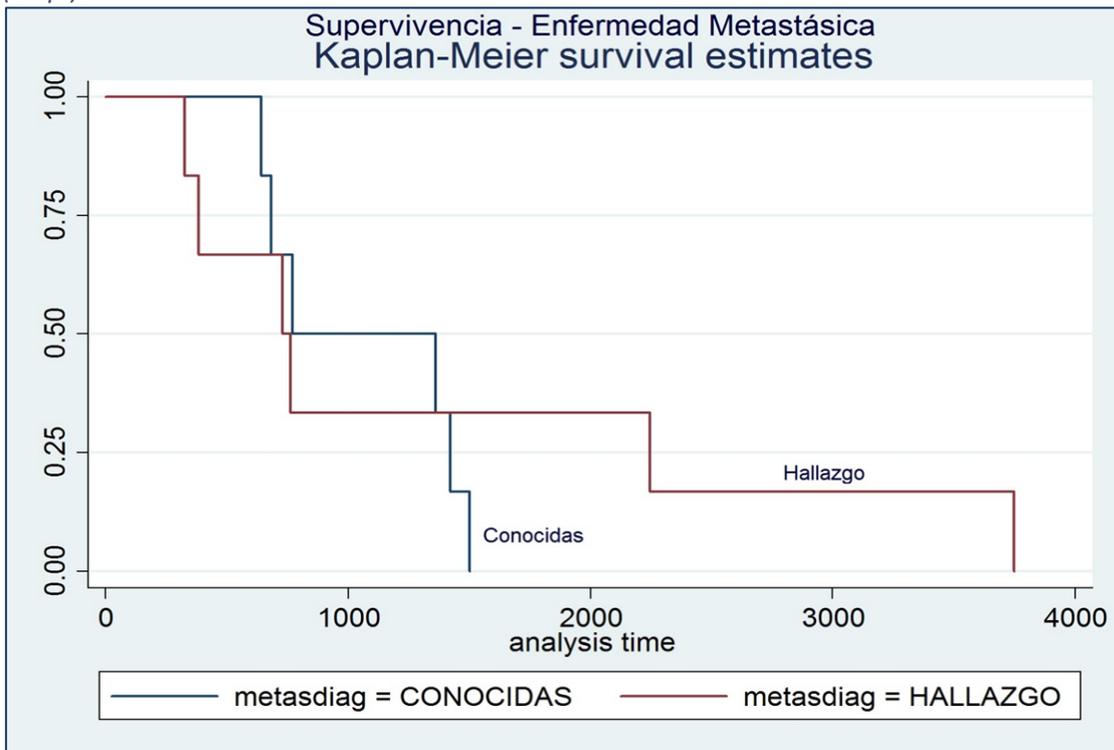


Figura 14 - Supervivencia Enfermedad Metastásica –

Tabla XVIII - Hallazgo Quirúrgico Metastásico

Edad	Margen Anal(cm)	ACE	Organo Afecto	Nº Mt.	1º Tto.	Tipo	Fecha	Est. T.N	2º Tto.	Tipo	Fecha	3º Tto.	Tipo	Ciclos	4º Tto.	Progresión	Fallecido	Meses Sup.G.
74	10	44	Hígado	1	Cir.	RAB	05/02/01	T3N0	Cir.	Metastasec-tomía	05/02/01	--	--	--	--	No	Si Cirrosis NEE	0,5
77	10	1,3	Hígado	2	Cir.	RAB	27/07/99	T4N0	--	--	--	--	--	--	--	Si Mt. Hepáticas	Si EPOC Fallo Hepático EEE	61
70	7	9,2	Hígado	1	Cir.	RAB	08/07/99	T4N0	Cir.	Metastasec-tomía	08/07/99	Qt	Fu 5 –Lv	1	Cir. Metastasec-tomía	No	No Ulm.Control NEE	127
55	8	7,2	Hígado	6	Cir.	RAB	18/06/02	T3N0	Cir.	Hepatectomía+Radiofre-cuen	19/09/02	Qt	CPT11 – 5Fu-Lv	4	RT Holocraneal	Si Pulmón+SNC	Si Carnino-matosis EEE	12
69	6	1,7	Hígado	1	Cir.	RAB	03/05/04	T3N2	Qt	Folfox 3	13/08/04	Qt	CPT11	1	--	Si Hepática	Si Fallo Hepático EEE	10
75	10	8,2	Hígado	4	Cir.	RAP	27/05/05	T3N1	Cir.	Metastasec-tomía	09/08/05	Qt	Oxali+Cap e	6	--	Si Carcinomatosis +Mt.Pulmón	Si Obstrucción EEE	23

Edad media 70 años. Afectación hepática en el 100% de los casos.

Todos intervenidos con cirugía primaria, cuatro con resección metastásica.

Enfermedad loco-regional predominante.

Han fallecido 5 pacientes. Uno sin enfermedad específica. El paciente vivo tenía una metástasis hepática única.

Supervivencia media 38,9 meses – 3,24 años.

Tabla XIX - Metástasis Conocidas

Edad	Margen Anal(cm)	ACE	Organo Afecto	Nº Mt.	1º Tto.	Tipo	Fecha	Est. T.N	2º Tto.	Tipo	Fecha	3º Tto.	Tipo	Ciclos	4º Tto.	Progresión	Fallecido	Meses Sup.G.
57	8	13,5	Pulmón	2	Cir.	RAB	18/08/00	T3N0	Cir.	Lobectomía	27/10/00	Qt	CPT11 – 5Fu-Lv	5	Lobectomía +Oxali-5Fu	No	Si EAP NEE(*)	39
47	15	81,8	Hígado	14	Qt	Folfox 6	1/05/07	T3N2	Cir.	RAB	18/11/07	Qt	Folfiri+Beva	6	--	Si Mt. Pulmón	Si EEE.(*)	27
66	10	7,2	Hígado	2	Cir.	RAB	14/11/03	T3N1	Cir.	Metastasectomía	14/11/03	Qt	CPT11 -5Fu-Lv	3	--	Si Mt. Pulmón	Si EEE	48
66	3	2,3	Pulmón	>10	Cir.	RAP	01/04/03	T3N1	Qt	CPT11-5Fu-Lv 6 ciclos	30/04/03	Qt	Oxali+Cape	1	--	Si Mt. Oseas+Hepática	Si Oclusión EEE	54
53	12	8,7	Hígado	6	Cir.	RAB	22/10/02	T4N2	Cir.	Hepatectomía +Radiofrecuencia	17/12/01	Qt	Capecitabina	6	Qt Cetuxi	Si Carcinomatosis	Si Fallo Hepático EEE	51
63	3	2,6	Pulmón	>10	Cir.	RAP	31/12/01	T3N2	Qt	CPT11-5Fu-Lv 6 ciclos	01/02/01	Qt	Folfox	1	--	Si Mt. Oseas+Pulmón	Si EEE	15

(*) NEE: Sin evidencia de enfermedad específica tumoral.

(*) EEE: Evidencia de enfermedad específica tumoral.

La edad media 58,6 años. Afectación al 50% en hígado y pulmón.

Todos tumores loco-regionales avanzados.

Progresan 5 de los 6 pacientes. Sólo un paciente no estaba sin enfermedad, pero falleció como el resto de la serie.

Supervivencia media en meses 39 - 3,24 años (rango 15-54 meses)

	Variable	No	%	Si	%	Total	Estadístico
Metástasis al Diagnóstico Tto. con Quimioterapia	Conocidas	0	0	6	100	6	$\chi^2=5,65$
	Hallazgo	2	33,3	4	66,7	6	$p=0,05$
	No Metástasis	65	47,8	71	52,2	136	Fisher=0,051
						148	

La enfermedad metastásica lleva aparejado tratamiento con quimioterapia (Ronda la significación).

Supervivencia Enfermedad Metastásica

		Mediana	%	Estadístico
Supervivencia Kaplan y Meier 148 p.	Sin Metástasis	5 Años	69%	Z=0,49
		10 Años	50,3%	$p=0,5$
	Con Metástasis	2,08 Años		

La enfermedad metastásica condiciona la supervivencia de forma significativa.

		Mediana días/años	Error Estándar	m - M	Estadístico
Supervivencia Metástasis Conocidas vs Hallazgo	Conocidas	769 /2.1	0,2	0,1 - 09	Z=0,40
	Hallazgo	731/2.0	0,2	0,1 - 08	$p=0,68$ NS

No hay diferencia en la supervivencia entre la enfermedad metastásica conocida y la de hallazgo quirúrgico. (Ver Gráfico)

Para la serie global excluida cirugía local y T0, el grupo que recibió QT no tenía mayor supervivencia que el grupo que no la recibía. LOG RANK $P=0,86$

4.8 QUIMIOTERAPIA

En total 81 P recibieron algún tipo de tratamiento QT (54,7%).

Por estadios, de los 37 p. del estadio I no recibieron tratamiento, sin embargo si lo hubo para 27 P del estadio II, lo que supone un 18,2% y 44 P en estadio III (29,7%). En el estadio IV, 2 p, por el estado general, no pudieron recibir tratamiento y 10 p si lo recibieron. La adición de QT se relaciona con el estadio.

El intervalo de tiempo entre cirugía y QT se situó en 53 días.

El tiempo medio de administración de QT fue de 125 días (4,2 meses) con un rango entre 3 y 348 días.

	Estadio	No	Si	Total	Estadístico
Quimioterapia Serie Global	I	37	0	37	$\chi^2=64,79$ p=0,005
	II	18	27	45	
	III	10	44	54	
	IV	2	10	12	
					148

La adición de quimioterapia se relaciona con el estadio.

Quimioterapia Intervalo Días Cirugía	nº	̄	SD	m - M
	77	53	21 - 31	18 - 170

Se dispone de datos de 64 p en cuanto a la administración de ciclos.

El tipo de esquema más comúnmente utilizado fue el esquema Mayo. Las otras modalidades de tratamiento se describen en la tabla adjunta.

Se dispone de datos de toxicidad sobre 48 p. La enteritis G III supuso el 29% de los tratamientos con una mayor frecuencia en el ciclo número 6. Neutropenia G III y G IV se observó en 18 p (38%), todos en el 6º ciclo. Hubo una muerte tóxica (ver muerte relacionada con el tratamiento).

En el global, un 8,3% de los pacientes sometidos a QT desarrollaron neutropenia febril. En cuanto a la mucositis, un 6,3% de los pacientes desarrollaron mucositis grado III. El desarrollo de anemia relacionada con el tratamiento se situó en un solo paciente, un 2%. El ingreso hospitalario relacionado con la administración de QT, se situó en un 31,2%, registrándose en 15p.

El cumplimiento de la dosis prescrita fue de la siguiente forma: Lo completó al 100% el 50% de los pacientes, al 80% el 37,5%. El 12% (6p.) no lo acaban por toxicidad, por progresión o por otras causas.

	Tipo	Frecuencia	%
Quimioterapia Esquemas de Tratamiento (Total. 75 - 50,6% de los pacientes)	5 Fu. semanal	3	4
	Mayo	58	77,3
	CPT-11	1	1,33
	Combinado	6	8
	Otros	7	9,33

El 77,3% de los pacientes reciben el esquema Mayo.

El régimen es en adyuvancia.

	Nº Ciclos	Frecuencia	%
Quimioterapia Global (64 p. 81% casos con QT)	1	2	3,13
	2	1	1,56
	3	2	3,13
	4	3	4,69
	5	3	4,69
	6	51	79,6
	9	2	3,3
	Total	64	100%

El 80% de los pacientes recibieron 6 ciclos.

(144 p.)

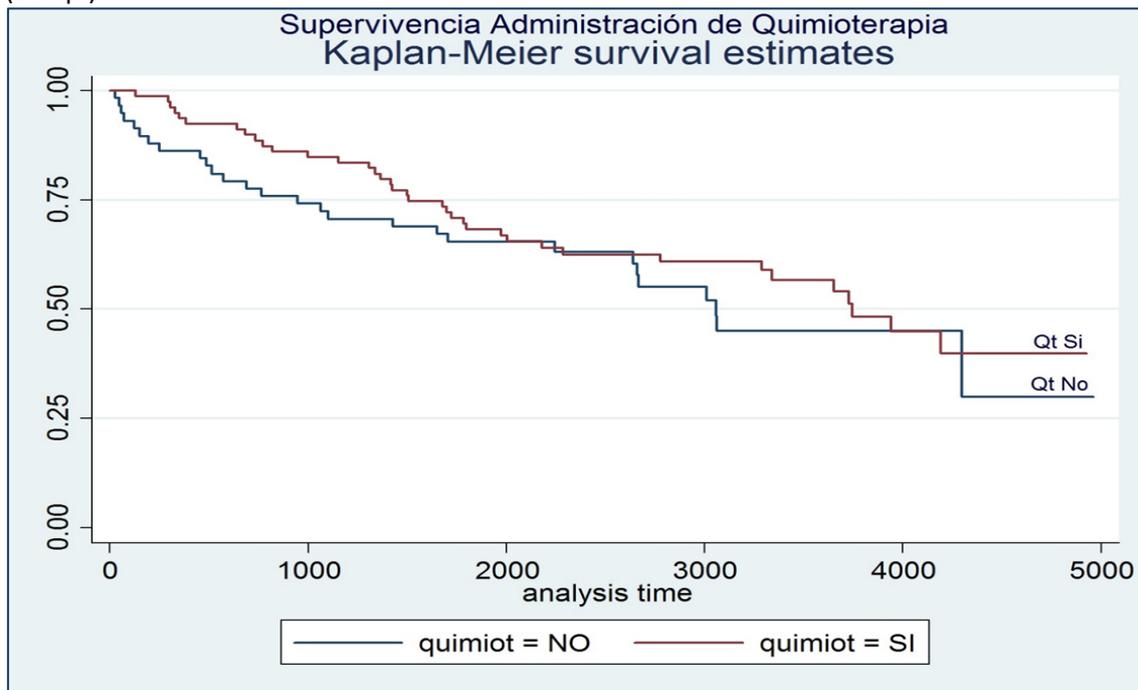


Figura 15 - Supervivencia Administración de Quimioterapia

4.8.1 Complicaciones De La Quimioterapia

	nº Ciclos	No	Si	Total
Quimioterapia Reducción de Dosis	1º	1	0	1
	3º	1	1	2
	5º	0	2	2
	6º	22	19	41
	9º	2	0	2
	Totales	26	22	48

En el 6º ciclo el 39% de los pacientes precisaron una reducción de dosis.

Un 6,3% (3p) desarrollaron mucositis G3.

	nº Ciclos	G0	G1	G2	G3	Total
Quimioterapia Grado Enteritis	1	1	0	0	0	1
	3	2	0	0	0	2
	5	0	0	1	0	1
	6	11	6	14	10	41
	9	2	0	0	0	2
	Total	16	6	15	10	47

La enteritis G3 supuso el 29,3%. La mayor frecuencia en el ciclo nº 6.

	nº Ciclos	G0	G1	G2	G3	G4	Total
Quimioterapia Grado de Neutropenia	1	1	0	0	0	0	1
	3	2	0	0	0	0	2
	5	0	0	0	1	0	1
	6	16	6	1	12	6	41
	9	2	0	0	0	0	2

La neutropenia G3 y G4 se observó en 18p. (38%). Todos en el sexto ciclo. Hubo una muerte toxica (ver muerte relacionada con tratamiento).

	nº Ciclos	No	Si	Total
Quimioterapia Anemia	1º	1	0	1
	3º	2	0	2
	5º	1	1	2
	6º	41	0	41
	9º	2	0	2
				48

Solo 1 p. (2%) desarrollo anemia relacionada con la quimioterapia.

	Nº Ciclos	No	Si	Total
Quimioterapia Neutropenia febril	1º	1	0	1
	3º	2	0	2
	5º	1	1	2
	6º	38	3	41
	9º	2	0	2
	Totales	44	4	48

En Global un 8,3% de los pacientes sometidos a quimioterapia desarrolla neutropenia febril.

	Nº Ciclos	No	Si	Total
Quimioterapia Ingreso Hospitalario	1	1	0	1
	3	0	2	2
	5	2	0	2
	6	12	29	41
	9	0	2	2
	Totales	15	33	48

Se produce ingreso hospitalario en el curso de Quimioterapia en 15 p. 31,2%

	Tipo	Frecuencia	%	Total
Quimioterapia Razón Fin de Tratamiento (59,2% de los pacientes)	Completan 100%	24	50	
	Completan 80%	18	37,5	
	Toxicidad	1	2,08	
	Progresión	3	6,25	
	Otros	2	4,17	

La mitad de los pacientes completan al 100% de la dosis.
No finalizan 12,5% (6/48p.)

Quando se analizan los pacientes en los que hubo reducción de dosis (50p. 61,7%) ni la edad, ni los antecedentes patológicos, ni el tipo de cirugía practicada, ni la vía de abordaje, ni la

realización o no de ileostomía fueron significativas. Sin embargo, la reducción de dosis estuvo ligada estadísticamente a la neutropenia febril y al ingreso por toxicidad.

Quimioterapia Reducción de Dosis Factores pronósticos (50 p. 61,7%).	Variable	nº	Método Estadístico	Valor P.	Significación
	Edad	50	T. Student=1,20	0,23	NS
	Antecedentes Patológicos	50	$\chi^2=0,31$	0,57	NS
	Tipo Cirugía RA/RAP	50	$\chi^2=0,12$	0,73	NS
	Vía Abordaje	50	$\chi^2=0,96$	0,32	NS
	Ileostomía	50	$\chi^2=0,48$	0,78	NS
	Neutropenia Febril (*)	50	$\chi^2=5,1$	0,02	Significativa
	Ingreso por Toxicidad (*)	50	$\chi^2=14,16$	0,005	Significativa

En la reducción de Dosis no influye, la edad, los antecedentes patológicos ni el tipo de cirugía practicada. (*) Estas dos variables están relacionadas con la reducción de dosis.

Reducción de Dosis	Neutropenia Si		Neutropenia No		Estadístico
		%		%	
	Si	4	17	19	83
No	0	0	27	100	p=0,02

Reducción de Dosis	Ingreso Si		Ingreso No		Estadístico
		%		%	
	Si	13	56,5	10	43,5
No	2	7,5	25	92,5	p=0,005

4.9 FACTORES PRONOSTICOS

4.9.1 Intervalo – Síntomas – Diagnóstico

Este periodo de tiempo como está descrito, tiene una media de 5,99 meses y podría tener relación con el estadio evolutivo de la enfermedad.

En el siguiente cuadro se analizan las diferentes variables, categoría tumoral, estadio, supervivencia, metástasis, recidiva, todas ellas sin significado estadístico. Por contra, en la categoría de adenopatía nos indica que los 2 grupos no son iguales y que hay diferencia entre el N0 y el N1. Parecería extraerse la conclusión lógica de que un mayor intervalo produciría una mayor afectación de enfermedad.

	Variable	nº	Método	Valor	Valor p.	Significación
Intervalo Síntomas Diagnóstico (meses)	Categoría Tumor T1 - T4 Patológica	146	ANOVA	F=0,33	0,80	NS
	Adenopatías Patológicas	146	ANOVA	F=3,43	0,03	Significativa
	Estadio	146	ANOVA	F=1,43	0,23	NS
	Supervivencia	147	Cox	Z=0,05	0,96	NS
	Metástasis	148	ANOVA	F=0,07	0,78	NS
	Recidiva	147	ANOVA	F=0,35	0,84	NS

	Patología	\bar{X}	DS	nº	Estadístico
Intervalo Síntomas Diagnóstico Adenopatías en AP	N0	5,35	4,65	87	F=3,43
	N1	8,27	7,25	29	p=0,03
	N2	5,73	4,51	30	
				146	

El Intervalo Síntomas – Diagnóstico influye en la categoría N. Los tres grupos no son iguales. Hay diferencia entre el N0 y el N1.

4.9.2 Intervalo, Diagnóstico, Tratamiento Quirúrgico

Para los 148p. de la serie este intervalo de semanas que tiene una media de 8,9, ni su influencia en la categoría tumor ni la categoría adenopatía N0, N1, N2 ni la evolución hacia formas metastásicas ni la supervivencia tienen relación directa. Llama la atención que para el estadio IV y con una media de 12 semanas, es diferente estadísticamente de los estadios I, II y III.

	Variable	Nº	Método	Valor Z	Valor p.	Significación
Intervalo Diagnóstico Tratamiento Quirúrgico	Categoría Tumor T1 - T4 Patológica	147	ANOVA	F=0,62	0,60	NS
	Adenopatía N0–N2 Patológica	147	ANOVA	F=0,29	0,75	NS
	Estadio	147	ANOVA	F=2,65	0,05	Significativa
	Supervivencia	148	R. Cox	Z=-0,44	0,66	NS
	Metástasis	148	ANOVA	F=0,35	0,91	NS

	Estadio	μ(semanas)	DS	nº	Estadístico
Intervalo Diagnóstico. Tratamiento Quirúrgico Estadio	I	8,77	3,68	36	F=2,65
	II	8,91	2,89	45	p=0,05
	III	8,25	2,76	54	
	IV	12	10,57	12	
				147	

Para el Estadio IV hay diferencia en este intervalo. Aun conociendo que son formas metastásicas

4.9.3 Tumor Concomitante

Este factor de registro en 8p. (5,4%) se constató o bien un tumor sincrónico en el momento del diagnóstico o evolutivo durante el curso de la enfermedad. Un porcentaje un poco más elevado, 11p. (7,4%), tenían un tumor previo en situación de remisión completa.

	Categoría	nº	%	Total
Tumor Concomitante	Ausente	129	87,16	129
	Sincrónico	4	2,70	4
	Evolutivo	4	2,70	4
	Tumor previo en RC	11	7,43	11
				148

Para el análisis se agrupan la variable sincrónica y evolutiva.

En cuanto a las variables que podrían influir sobre este fenómeno de tumor concomitante, ni la edad, ni el sexo, ni esta circunstancia, ni el tipo de cirugía, ni la administración de QT, son estadísticamente significativos. Lo mismo ocurre con la supervivencia. En otras palabras, la existencia de otros tumores bien primarios o evolutivos, no parece influir sobre la supervivencia.

Tumor Concomitante Factores Pronósticos	Variable	nº	Método	Valor	Valor p.	Significado
	Edad	148	ANOVA	F=2,41	0,09	NS
	Sexo	148	χ^2	0,18	0,91	NS
	Estadio	148	χ^2	7,09	0,31	NS
	Tipo Cirugía	148	χ^2	18,96	0,13	NS
	Quimioterapia	129	χ^2	1,52	0,46	NS
	Supervivencia	148	LOG-RANK χ^2	0,18	0,11	NS

La existencia de otros tumores bien previos o evolutivos no parece influir en la supervivencia.

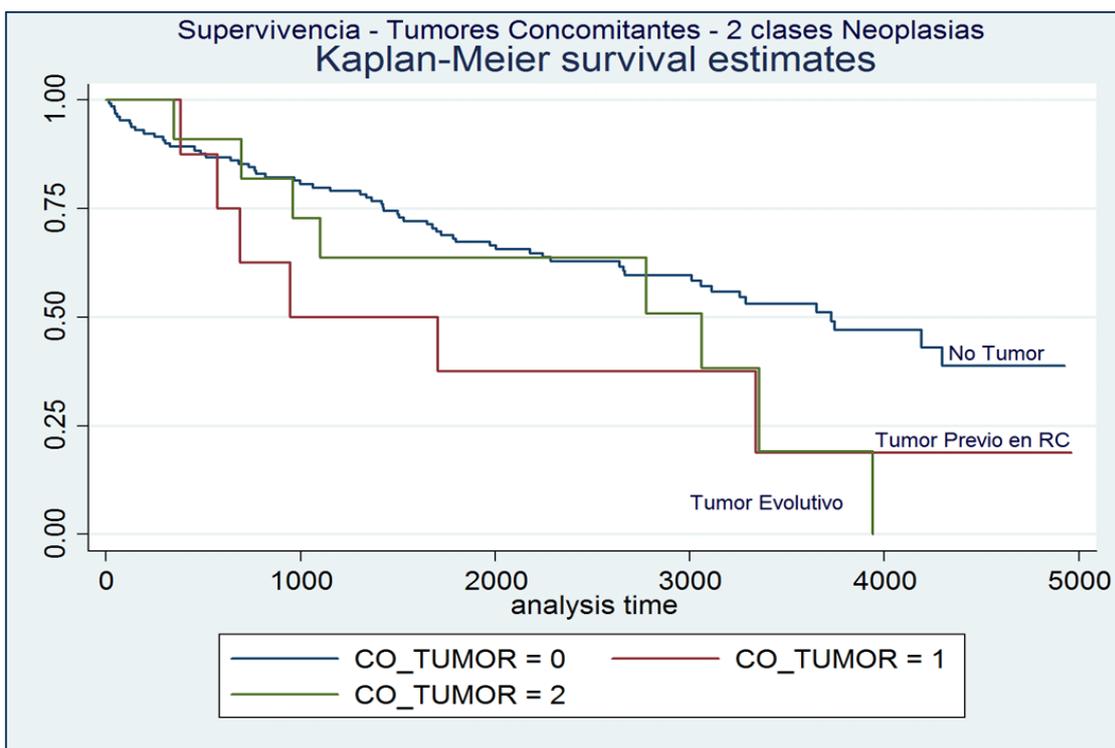


Figura 16 - Supervivencia Tumores Concomitantes - 2 clases Neoplasias

4.9.4 Antígeno Carcinoembrionario (Ace)

De los 148 pacientes de la serie, este dato se obtuvo en 136 que incluían tantas formas loco regional como metastásica.

Si el valor del ACE se toma como variable continua frente a supervivencia el valor del ACE es factor pronóstico para el global de la serie. Sin embargo, si excluimos las formas metastásicas dejando el análisis sólo para las formas loco o loco regionales, la significación desaparece.

	nº	Haz Ratio	DS	Valor P	IC
Método: Regresión de Cox ACE	136	1,018028	0,0091271	0,046	1,00 – 1,03
Excluyendo Estadio IV (Mt. Conocidas o hallazgo) 12p.ACE	124	1,011147	0,0130539	0,39	0,98 – 1,037

Como variable continua el ACE se relaciona con la supervivencia.

La significación desaparece con las formas no metastásicas.

Tampoco hay diferencias pronosticas con el punto de corte de 5 nano gramos en la cifra de ACE (ver gráfica) ni este valor predice la recidiva global o la local.

ACE con valor de 5 o superior. Variable Categórica.

Supervivencia Kaplan – Meier en las dos series comparadas con Log-rank.

	ACE	nº	%	Estadístico
Factores Pronósticos (Total 136)	<5	90	66,18	$\chi^2 = 3,07$
	≥ 5	46	33,82	p= 0,07
		136	100%	NS

(135 p.) $p = 0,49$

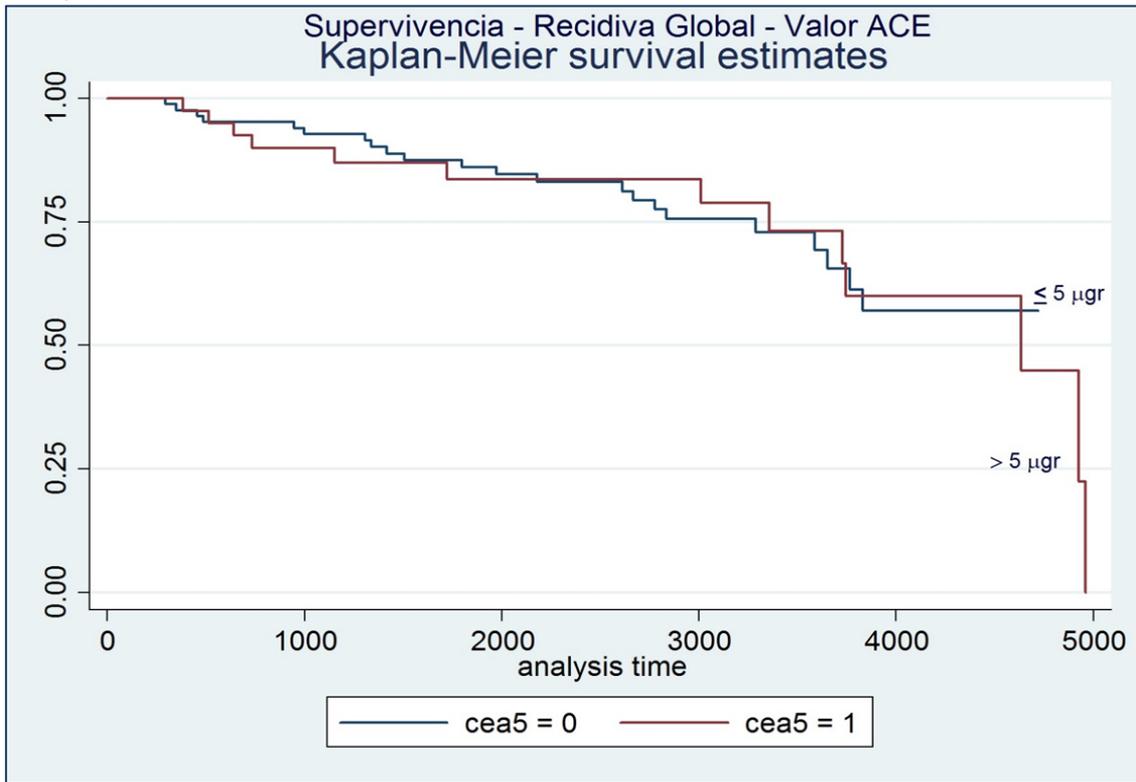


Figura 17 - Supervivencia Recidiva Global - Valor ACE

(135 p.) $p = 0,77$. Sin diferencia

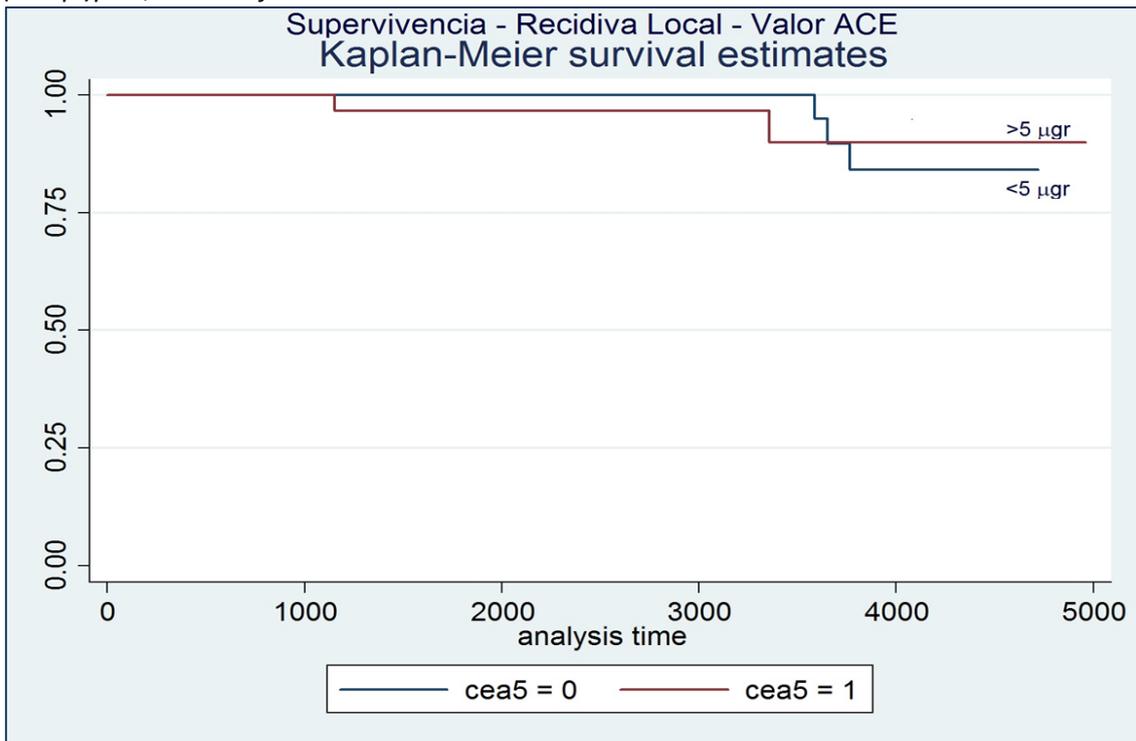


Figura 18 - Supervivencia Recidiva Local - Valor ACE

4.9.5 Supervivencia

Supervivencia	Variable	nº	☒Días	☒Meses	Mediana Días	Mediana Meses	m - M Días
	Días Seguimiento	148	2346	78,2	3385	112,8	17-4958-

Estado Ultimo Control (EUC)	Muerto	74	50%
	Vivo	74	50%

En el corte de agosto del 2013 la mitad de los pacientes estaban vivos.

La muerte por causa especifica era del 23%.

Actualizados agosto 2013	EUC	Nº	%	Acumulado
	Vivo Sin	72	48,65	48,65
Vivo Con	2	1,35	50,00	
Muerto Sin	40	27,03	77,03	
Muerto Con	34	22,97	100,00	
		148	100	

Supervivencia en relación con el ACE mayor o menor de 5.

4.10 RECIDIVA DE ENFERMEDAD.

El tipo y frecuencia de dicho proceso se observa en la siguiente tabla:

Para tratar de ganar potencia estadística, vamos a agrupar cualquier tipo de recidiva, vs los que no tienen recidiva. En el mismo sentido, se agrupan en recidiva local, 6 p. (4,5%). Consecuencia de sumar 5 recidivas locales verdaderas con una combinada en la cual también existe este fenómeno. La recidiva a distancia alcanza 33 P (22,3%).

Tipos	Frecuencia		%	Total
	No Recidiva	109	74,64	
Recidiva Local	5	3,37		
Recidiva Ganglionar	1	0,67		
Recidiva Distancia	32	21,62		
Combinaciones	1	0,67		
				148

En el global de la serie 39 p. un 26,35% de los pacientes presentan recidiva.

Recidiva- Global Agrupada	Tipo	Frecuencia	%	Total
	No Recidiva	109	74,64	
Recidiva Local	6	4,05		
Recidiva Distancia	33	22,29		
				148

Se han agrupado la combinación en recidiva local y las ganglionares dentro de recidiva a distancia.

Tipo Recidiva Tumor en Patológica	Tumor	Sin Recidiva	Recidiva Local	Recidiva Ganglionar	Recidiva Distancia	Combinados	Total	Estadístico
	T1	6	0	0	1	0	7	$\chi^2=11,89$
T2	34	0	0	3	0	37	$p=0,45$	
T3	69	5	1	23	1	99	NS	
T4	2	0	0	2	0	4		
						147		

Para la categoría Tumor no hay diferencia para el grupo global.

Tipo Recidiva Adenopatías en Patológica	Sin Recidiva	Recidiva Local	Recidiva Regional	Recidiva Distancia	Combinados	Total	Estadístico
	N0	75	0	0	12	0	87
N1	18	1	1	9	1	30	$p=0,04$
N2	18	4	0	8	0	30	S
						147	

La existencia de Adenopatías patológicas influye en la recidiva.

	Estadio	Sin Recidiva	Recidiva Local	Recidiva Ganglionar	Recidiva Distancia	Combinados	Total	Estadístico
Tipo Recidiva Estadio	I	34	0	0	2	0	36	$\chi^2=21,55$
	II	37	1	0	7	0	45	$p=0,04$
	III	31	4	1	16	1	54	S
	IV	3	0	0	9	0	12	
							147	

Hay diferencia entre los estadios y la recidiva.

	Estadio	No Recidiva	Si Recidiva	Total	Estadístico
Recidiva global Tipo .Estadio	I	33	3	36	
	II	38	7	45	χ^2
	III	31	23	54	$p=0,01$
	IV	3	9	12	
				147	

De forma agrupada se observa la misma relación.

Los factores pronósticos analizados como la edad, antecedentes personales, tercio rectal afecto, grado de diferenciación, borde quirúrgico afecto, valor del antígeno carcinoembrionario, vía de abordaje, no se asocian a la presencia o ausencia de recidiva. Sin embargo, la recidiva de cualquier tipo se correlaciona con el estadio T. (Ver tabla). También con la categoría N (ver tabla) y con el tipo de cirugía (ver tabla). La RAP tiene una recidiva más elevada.

	Variable	Nº	Método	Estadístico	Valor p.	Significación
Recidiva Global cualquier tipo Factores Pronósticos I	Edad	147	ANOVA	F1,50	0,22	NS
	Antecedentes Personales	148	χ^2	0,45	0,49	NS
	Tercio Rectal	148	χ^2	5,03	0,08	NS
	Tumor	147	χ^2	8,45	0,03	Significativa
	Adenopatías	147	χ^2	11,83	0,003	Significativa
	Grado de Diferenciación	141	χ^2	2,94	0,40	NS
	Borde Afecto	148	χ^2	0,07	0,78	NS
	Valor ACE 5	135	χ^2	F0,05	0,81	NS
	Via Abordaje	110	χ^2	0,85	0,65	NS
	Quimioterapia	120	χ^2	10,82	0,01	Confusión por Indicación (*)
	Supervivencia	147	Log-Rank		0,04	Significativa

(*) Hay más recidivas en el grupo de peor pronóstico a los que se administró quimioterapia.

La recidiva influye en la supervivencia.

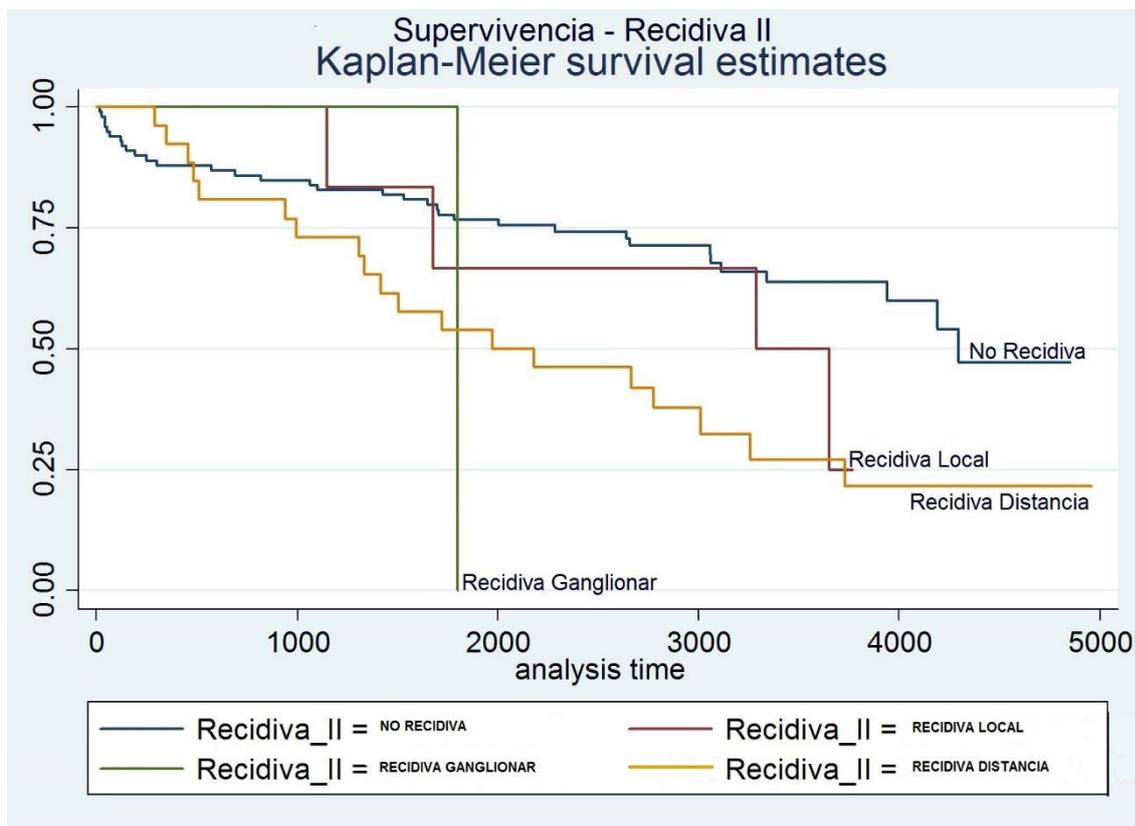


Figura 19 - Supervivencia Recidiva II

	Tumor	No Recidiva	Si Recidiva	%	Total	Estadístico
Recidiva global Cualquier Tipo Tumor en Patológica	T1	6	1	14,3	7	$\chi^2=8,45$
	T2	34	3	8,1	37	$p=0,37$
	T3	69	30	30,3	99	S
	T4	2	2	50	4	
					147	

La recidiva se correlaciona con el estadio del tumor.

	Adenopatía	No Recidiva	Si Recidiva	%	Total	Estadístico
Recidiva global Adenopatías en Patológica	N0	75	12	13,8	87	$\chi^2=11,83$
	N1	18	12	40	30	$p=0,03$
	N2	18	12	40	30	S
					147	

La recidiva se correlaciona con la categoría N.

	Tipo Cirugía	No Recidiva	Si Recidiva	%	Total	Estadístico
Recidiva Tipo Cirugía	R. Anterior	87	22	20,2	109	$\chi^2=10,60$
	RA Perineal	15	13	46,4	28	p=0,03
	Exenteración	1	1	50	2	S
	Hartmann	5	0	0	5	
	Local	3	0	0	3	
					147	

En global la RAP tiene una recidiva más elevada.

4.10.1 Enfermedad A Distancia – Metastasis Evolutivas

Para el global de la serie las metastatizaciones se expresan en la siguiente tabla.

Si excluimos las formas metastásicas conocidas y al diagnóstico, la cirugía local y el T0, total 132 p. La enfermedad metastásica se sitúa en el 21% (ver tabla).

En cuanto al tercio rectal afectado (ver tabla), la afectación metastásica es diferente según el tercio, más frecuente en el inferior y mejor para el superior.

Lo mismo ocurre con el estadio tumoral y las metástasis evolutivas, hay diferencia significativa entre el T1, T2, T3 y T4. El T4 tiene un 50% de metastatización.

El mismo fenómeno se registra con las adenopatías en patológica, hay diferencia entre los grupos de la N0 a la N2, con menos metastatización en la N0.

En cuanto al estadio, éste se correlaciona con las metástasis evolutivas, habiendo diferencia entre los grupos. El estadio III tiene un fallo global del 31,5%.

	Localización	Frecuencia	%	Total
Global Metástasis	No Metástasis	109	73,6	
	Hepáticas	15	10,14	
	Pulmonares	10	6,76	
	Combinaciones	14	9,4	

	Categoría	Frecuencia	%	Total
Selección de Casos No Metastásicos I	Tumor en AP pT0	1	0,67	
	Metástasis al Diagnostico Conocidas + Hallazgo	12	8,10	
	Cirugía local	3	2,02	
	Radicales	132	89,21	
	Total			

Para evitar sesgos, el análisis se hace sobre los 132 p. que son el 89,2% de la serie, se excluyen un T0 no tumor, la cirugía local y los casos metastásicos.

	Localización	Frecuencia	%	Total
Metástasis Evolutivas se excluyen las metástasis al diagnóstico, cirugía local y T0	No Metástasis	104	78,79	
	Hepáticas	7	5.30	
	Pulmonares	8	6.06	
	Combinaciones	13	9.85	

El porcentaje de afectación Metastásica fallo distal, se sitúa en el 21%.

	Localización	1/3 Inferior	1/3 Medio	1/3 Superior	Total	Estadístico
Tipo Metástasis Evolutivas Tercio Rectal Afecto	Sin Metástasis	19	27	58	104	$\chi^2=12,57$
	Hepáticas	2	3	2	7	p=0,05
	Pulmonares	1	3	4	8	S
	Combinaciones	7	4	2	13	
	% Afectación	34,5%	27%	13,8%		
					132	

La afectación metastásica es diferente según el tercio afectado. Peor en el inferior y más favorable en el superior.

	Tercio	No Metástasis	Si Metástasis	Total	Estadístico
Metástasis Evolutivas Cualquier Tipo Tercio Rectal Afecto	Inferior	19	10	29	$\chi^2=7,06$
	Medio	27	10	37	p=0,02
	Superior	58	8	66	
				132	

Hay diferencia entre los diferentes Tercios, más en el inferior y menos en el superior.

	T en AP	No Metástasis	Si Metástasis	Total	Estadístico
Metástasis Evolutivas Cualquier Tipo Tumor en Patológica	T1	3	1	4	$\chi^2 = 6,68$
	T2	34	3	37	p=0,08
	T3	65	22	87	Fisher=0,04
	T4	2	2	4	S
				132	

Hay diferencia entre los grupos. El 50% de los T4 hacen metástasis.

	N en AP	No Metástasis	Si Metástasis	Total	Estadístico
Metástasis Evolutivas Cualquier Tipo Adenopatías en Patológica	N0	67	11	78	$\chi^2 = 5,87$
	N1	18	9	27	p=0,05
	N2	19	8	27	Fisher=0,04
				132	S

Hay diferencia entre los grupos, menos metástasis en el N0.

	Estadio	No Metástasis	Si Metástasis	Total	Estadístico
Metástasis Evolutivas Estadio	I	31	2	33	$\chi^2 = 6,04$
	II	36	9	45	$p=0,014$
	III	37	17	54	S
				132	

El estadio se correlaciona con las metástasis habiendo diferencia entre los grupos.

El estadio III tiene un fallo global del 31,5%.

4.10.2 Factores Pronósticos. Metástasis Evolutivas.

Ni la edad, ni el intervalo de síntomas al diagnóstico o del diagnóstico al tratamiento, ni el valor de ACE, ni el intervalo RT-cirugía o el intervalo cirugía-QT, ni el tamaño tumoral, ni los días de ingreso en cirugía, ni el sexo, ni los antecedentes personales, ni la vía de abordaje, ni el tipo de cirugía o el borde afecto, influyen en la metastatización.

En cuanto a la QT, el grupo que recibe QT tiene más metástasis por ser un grupo de peor pronóstico.

	Variable	Nº	Método	Valor p.	Significación	
Metástasis Evolutivas Factores Pronósticos I	Edad	132	T. Student	$t=1,46$	0,14	NS
	Intervalo Síntomas Diagnóstico	131	T. Student	$t=0,20$	0,84	NS
	Intervalo Diagnóstico - Tto.	132	T. Student	$t=1,10$	0,27	NS
	ACE	120	T. Student	$t=0,91$	0,36	NS
	Intervalo RT-CI	132	T. Student	$t=-0,02$	0,98	NS
	Días Ingreso CI	132	T. Student	$t=-0,51$	0,60	NS
	Intervalo CI – QT	70	T. Student	$t=-0,50$	0,61	NS
	Tamaño Tumoral	129	T. Student	$t=-1,03$	0,30	NS
	Sexo	132	χ^2	0,05	0,82	NS
	Antecedentes Personales	132	χ^2	0,10	0,74	NS
	Tercio Rectal	132	χ^2	7,06	0,02	Significativo
	Vía Abordaje	132	χ^2	0,18	0,67	NS
	Tipo Cirugía	132	χ^2	5,32	0,14	NS
Borde Afecto	132	χ^2	1,39	0,23	NS	

4.10.3 Rescates

En cuanto a los rescates de las metástasis evolutivas, 10 p. (7,6%) fueron rescatados por maniobra quirúrgica. Se administró QT como rescate en el 14,4% y RT en el 3,8%.

Desde el punto de vista de la supervivencia, tanto el rescate con cirugía como el de RT y embolización, no tienen un resultado diferente, si lo es el de QT (ver tabla).

En el rescate por QT, los pacientes que reciben ese tratamiento tienen peor pronóstico. Técnicamente es una confusión por indicación. Por contra, la supervivencia de rescate quirúrgico y sin rescate es superponible, esto es, el rescate quirúrgico es efectivo. Con el rescate de RT ocurre algo similar (ver capítulo rescate de recidiva local).

	Adyuvancia	No Metástasis	Si Metástasis	Total	Estadístico
Metástasis Evolutivas Quimioterapia	No	53	8	61	$\chi^2 = 4,44$
	Sí	51	20	71	$p=0,03$
				132	

El grupo que recibe quimioterapia tiene más metástasis (Grupo de peor pronóstico). Confusión por indicación.

	Tipo Rescate	Nº Sin Mt.	Nº Con Mts.	%	Total
Metástasis Evolutivas Rescates	Cirugía	122	10	7,58	
	Quimioterapia	113	19	14,39	
	Radioterapia	127	5	3,79	
	Embolización	131	1	0,76	

	Haz Ratio	Valor Z	Valor p	IC	
Metástasis Evolutivas Rescate/Supervivencia (132 p.)	Rescate Cirugía	1,261	0,54	0,59	0,540 - 2,943
	Rescate Quimioterapia	2,383	2,81	0,005	1,301 - 4,365
	Rescate Radioterapia	1,546	0,73	0,46	0,482 - 4,958
	Rescate Embolización	5,722	1,70	0,08	0,769 - 42,550

Ver gráfico Rescate – Quimio.

(132 p.)

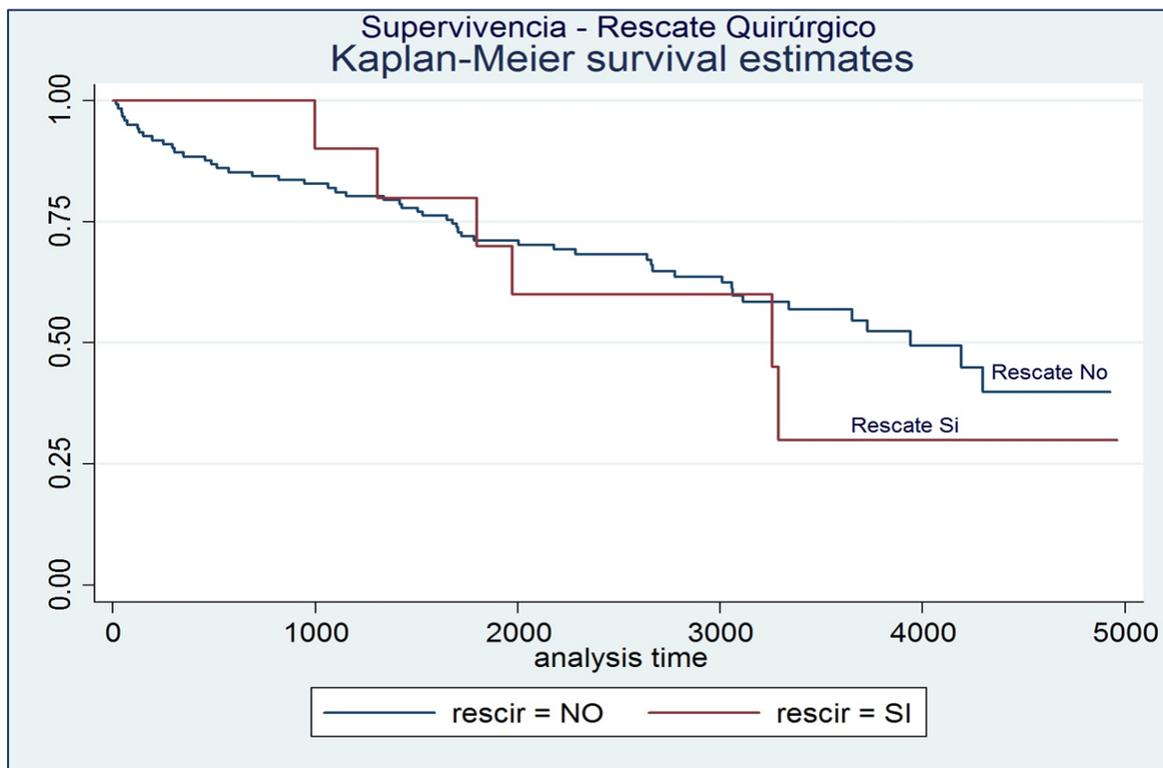


Figura 20 - Supervivencia Rescate Quirúrgico

(132 P.)

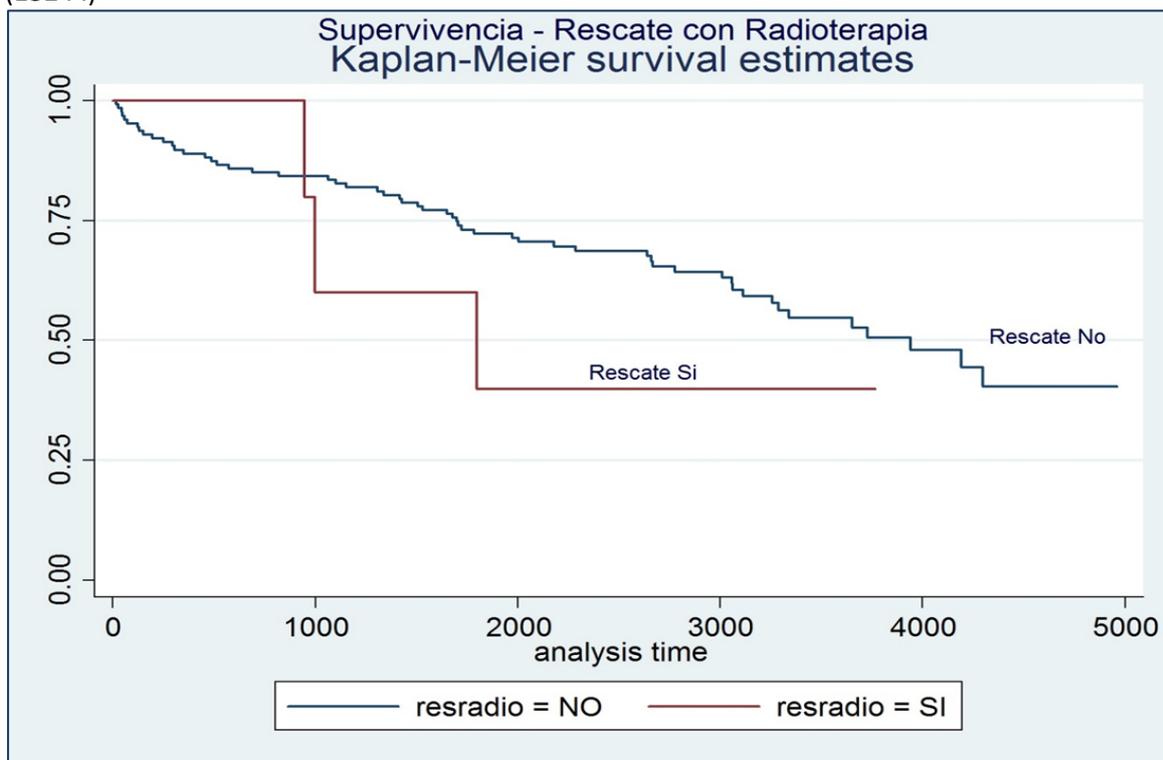


Figura 21 - Supervivencia Rescate con Radioterapia

(132 p.)

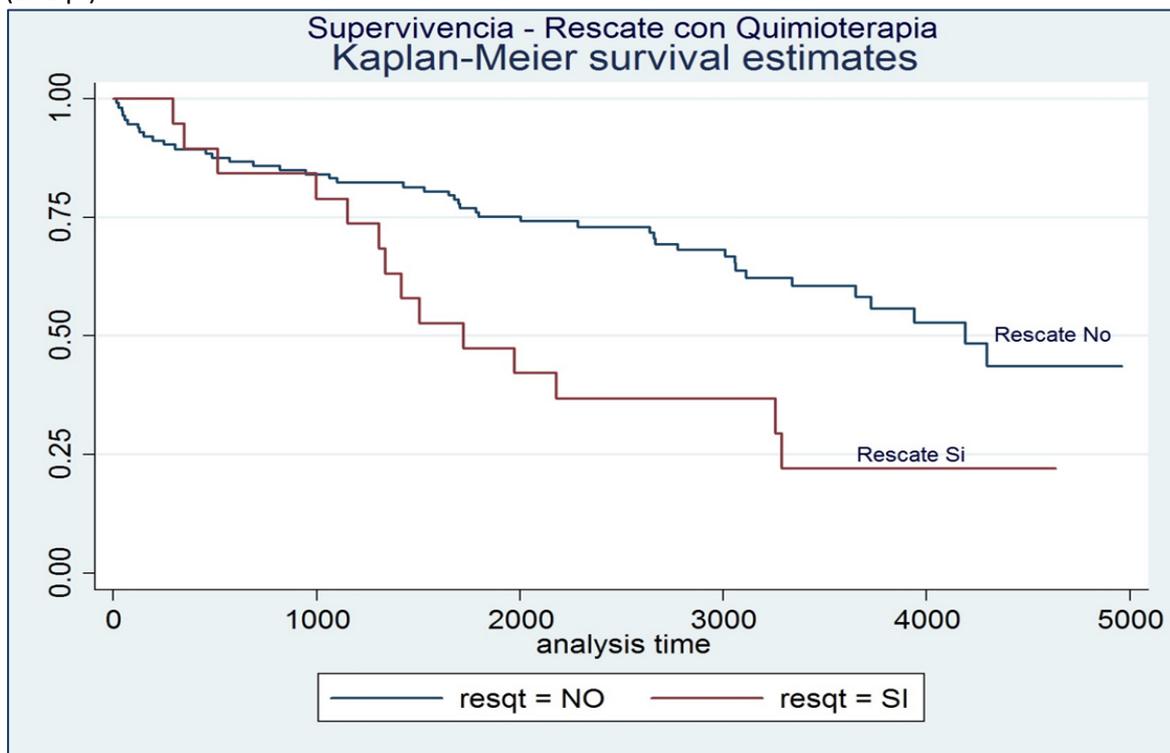


Figura 22 - Supervivencia Rescate con Quimioterapia

De forma general el rescate empeora el pronóstico frente a los no rescatados. De 132p. serie radical $p=0.007$.

4.11 RECIDIVA LOCAL

Al objeto de agrupar datos, de la serie de 148p.- se excluyen 1 tumor en AP T0 respuesta completa, 12p. con metástasis al diagnóstico o conocidas y la cirugía local, quedando 132p. en estudio para la serie radical.

De estos 132p., hay 1p. con recidiva local en muñón que fue incluido dentro del grupo. En total, para la recidiva local disponemos de 132 p. de intención radical.

En el conjunto de la recidiva local se produce en 5 p. se añade un fallo combinado con recidiva sistémica en total 6 p. (4,54%).

En cuanto a la recidiva local y las adenopatías metastásicas, también hay diferencia entre el N0, N1 y N2. Hay un 15% de recidiva local en el N2. Chi2 p=0,05.

4.11.1 Factores Pronósticos

	Estadio	No Recidiva	Si Recidiva	Total	Estadístico
Recidiva Local Factores Pronósticos Estadio (132 p.)	I	33	0	33	$\chi^2= 9,07$
	II	45	0	45	p=0,001
	III	48	6	54	S
				132	

La recidiva local es distinta según el estadio.
Hay un 11% en estadio III.

	N en AP	No Recidiva	Si Recidiva	Total	Estadístico
Recidiva Local Factores Pronósticos Adenopatías (132 p.)	N0	78	0	78	$\chi^2 = 10,7$
	N1	25	2	27	p=0,005
	N2	23	4	27	S
				132	

Hay un 15% de recidiva local en el N2.

Otros posibles factores pronósticos de la recidiva local (ver tabla), como la edad, el intervalo de síntomas al diagnóstico o del diagnóstico a tratamiento quirúrgico o el intervalo RT-cirugía o el tamaño tumoral o el ACE, no tienen valor significativamente estadístico con respecto a la producción de la recidiva.

Así mismo, ni el sexo, ni los antecedentes patológicos, ni el tercio rectal, ni la técnica de RT (2D, 3D), ni la vía de abordaje, ni el borde afecto en cirugía, ni el estadio tumoral (T1-T4), ni el tipo de cirugía o el grado de diferenciación, tienen valor significativamente estadístico. Otros posibles factores de influencia como:

- *Tercio de localización:*

Aunque los porcentajes de recidiva local en el tercio inferior, medio y superior sean del 20,4, del 5,7 y del 3,1% respectivamente, no hay diferencia significativa de recidiva local entre los diferentes tercios.

- *Borde de resección afecto:*

De los 6 p. sólo 1 tenía esta característica. Para esta serie el margen quirúrgico positivo no influye en la recidiva local.

- *Tumor en patológica:*

Tampoco hay diferencia significativa entre los diferentes estadios T, aunque todas las recidivas locales se han producido en el T3.

- *Adenopatías en patológica:*

En el apartado de ganglio afecto hay diferencia significativa entre el N0, N1 y N2. Esto es, la recidiva local se ve favorecida por el número de adenopatías afectas, con casi un 15% para el grupo de la N2.

- *Estadio:*

Hay diferencia significativa en cuanto al estadio. En el I y II no se presenta esta circunstancia mientras que en el estadio III tiene un porcentaje del 11% en cuanto a recidiva local.

- *Tipo de cirugía:*

Aunque el porcentaje de recidiva local observado en la cirugía abdomino-perineal es mayor que en el resto de procedimientos quirúrgicos, la recidiva local no se ve influenciada por el tipo de cirugía.

- *Administración de QT:*

La recidiva local se produce con más frecuencia en el grupo de QT. Esta significación es una confusión por indicación, dado que a los pacientes de peor pronóstico se les pone QT mientras que a los de buen pronóstico, no se les pone.

	Variable	Nº	Método	Valor p.	Significación
Factores Pronósticos I Recidiva Local	Edad	131	T. Student t=0,55	0,58	NS
	Intervalo Síntomas Diagnostico	130	T. Student t=-0,36	0,71	NS
	Intervalo Diagnóstico Tto. Quirúrgico.	131	T. Student t=0,6	0,52	NS
	Intervalo RT-CI	131	T. Student t=1,21	0,22	NS
	Tamaño Tumoral	128	T. Student t=0,51	0,60	NS
	Antígeno C.E.	119	T. Student t=0,39	0,69	NS

Factores Pronósticos II Recidiva Local	Variable	Nº	Método	Valor p.	Significación
	Sexo	132	$\chi^2 = 2,73$	0,09	NS
	Antecedentes Patológicos	132	$\chi^2 = 0,40$	0,52	NS
	Tercio Rectal	132	$\chi^2 = 0,78$	0,67	NS
	Técnica RT 2D – 3D	132	$\chi^2 = 1,76$	0,18	NS
	Vía de Abordaje	132	$\chi^2 = 0,00$	1,00	NS
	Borde Cirugía. Afecto	132	$\chi^2 = 2,86$	0,09	NS
	Estadio Tumor T1 – T2	132	$\chi^2 = 3,25$	0,35	NS
	Tipo Cirugía	132	$\chi^2 = 4,08$	0,25	NS
	Grado de Diferenciación	132	$\chi^2 = 0,89$	0,82	NS

Recidiva a Distancia Rescate Global	Rescate	Frecuencia	%	Total
	No	117	79,05	
	Si	31	20,95	
				148

Recidiva Local Tercio Rectal	Tercio	No Recidivas	Recidiva	%	Total	Estadístico
	Inferior	27	2	20,95		$\chi^2 = 0,78$
	Medio	35	2	5,70		p=0,67
	Superior	64	2	3,1		NS
					132	

Aunque proporcionalmente hay más recidivas en el tercio inferior, la diferencia no es significativa.

Recidiva Local Borde Resección afecto	Borde afecto	No Recidiva	Recidiva	Total	Estadístico
	No	122	5	127	$\chi^2 = 2,86$
	Si	4	1	5	p=0,091
		126	6	132	

En esta serie el margen quirúrgico positivo no influye en la recidiva local.

Recidiva Local Tumor en Patológica	T en AP	No Recidiva	Si Recidiva	Total	Estadístico
	T1	4	0	4	$\chi^2 = 3,25$
	T2	37	0	37	p=0,35
	T3	81	6	87	NS
	T4	4	0	4	
				132	

No hay diferencia entre las diferentes categorías de Tumor.

	Estadio	No Recidiva	Si Recidiva	Total	Estadístico
Recidiva Local Estadio	I	33	0	33	$\chi^2 = 9,07$
	II	45	0	45	$p=0,01$
	III	48	6	54	S
				132	

Hay diferencia entre los diferentes estadios. Para el estadio III el porcentaje de recidiva es del 11%

	Tipo de Intervención	No Recidiva	Si Recidiva	Total	Estadístico
Recidiva Local Tipo Cirugía	R. Anterior	97	3	100	$\chi^2 = 4,08$
	R. Abdomino-Perineal	22	3	25	$p=0,25$
	Exenteración	2	0	2	NS
	Hartmann	5	0	5	
				132	

La recidiva local no se ve influenciada por el tipo de cirugía.

	Quimioterapia Adyuvante	No Recidiva	Si Recidiva	Total	Estadístico
Recidiva Local Quimioterapia	No	61	0	61	$\chi^2 = 5,4$
	Si	65	6	71	$p=0,02$
				132	S

La recidiva se produce más en el grupo de quimioterapia, confusión por indicación.

Descriptivo Pormenorizado de Recurrencia Local

Edad media: 65 años. Sexo: 100% hombres. Distancia a margen anal: 6 cm. Valor medio de ACE: 4,22. Estadio clínico: 100% T3 N positivo. Intervalo RT-Cirugía: 8 días. Tipo de cirugía: 50% RAP, 50% RA. Borde afecto: 1/6 (16.6%). Estadio patológico: 100% T3. N2, 4 p. (66%), N1 .2 p (33,3%). QT adyuvante. 100%. Intervalo entre cirugía y recidiva local: 35 meses. Presentación: 5 locales puras y 1 combinada local y a distancia. Tipo de recidiva: 66% laterales, 33,3% presacras. Rescate quirúrgico: 1/6 intento de resección. Rescate con QT: 100%. Respuesta QT > 50%: 3/6 (50%).

RT tras QT de inducción. RTE .dosis de entre 37 y 63 Gy. Fraccionamiento: 1,8 Gy/día. Volumen blanco, la afección tumoral con márgenes de seguridad. Control local: 3/6 pacientes (50%). Estado último control: 4 fallecidos y 2 vivos. Si excluimos la forma de presentación local y a distancia, la serie estaría compuesta por sólo 5 pacientes, con lo cual la supervivientes serían 2/5 > 40%. (Ver cuadro de casos en la página siguiente).

Como complicaciones, únicamente destacar la existencia de fracturas de estrés en sacro producidas o registradas en los dos años de finalizar el tratamiento RT, respondieron bien al tratamiento con Calcio y Bifosfonatos. En resumen, muy buena experiencia clínica con resultados muy llamativos.

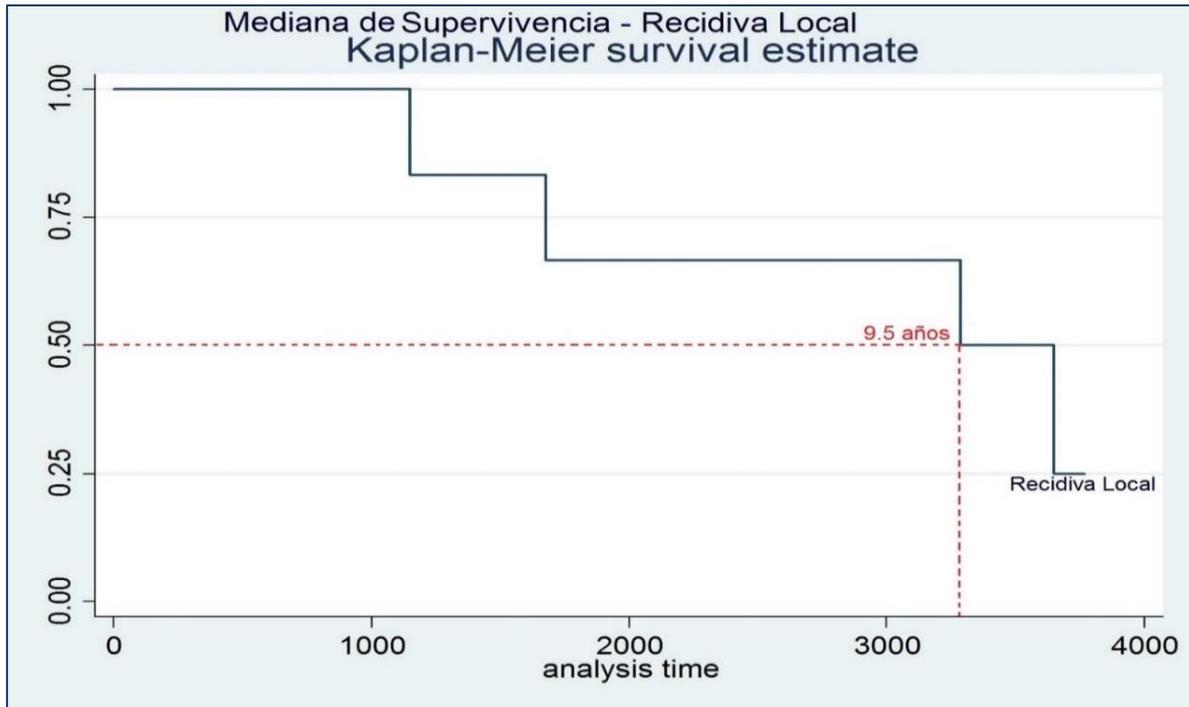


Figura 23 - Mediana de Supervivencia Recidiva Local

Tabla XX - Serie Cirugía local (3 p.)

Nº	Edad	Sexo	Antecedentes Personales	Margen Anal (cm)	µT.	RMN.	RT-Cirugía (Días)	Tipo Cirugía	AP	Complicaciones.	Control Local	E.U.C.	Supervivencia (meses)	Observaciones.
1	80	V	Diabetes ACVA, Ca. Próstata Hidrocefalia	6	µT2 N0	T3	26	Ex.Local 13-11-03	T1 R0	Rectorragia 3-12-03 Ulceras RT	Si	Fallecido sin enfermedad	29	Anticuagulado
2	78	V	Prótesis Valvular Neo Colon Ulcus duodenal	4	T2	T2	4	Ex. Local 9-09-03	T1	Rectorragia Con múltiples ingresos	Si	Fallecido con enfermedad	53	Anticuagulado Mt.Hepáticas
3	77	V	Cardiopatía HTA	8	T3	T3	26	T.E.M.	T1	No	Si	Fallecido sin enfermedad	30	2ª Neo Gastrica Fallece en postoperatorio

Tabla XXI - Recidiva local - Casos pormenorizados I

Nº	Edad	Sexo	Dist. Margen (cm)	ACE	Estadio Clínico	RT - Cir	Fecha Cir	Tipo Cirugía	Vía Abordaje	Borde Cir	Estadio Patológico	Quimioterapia	Meses cir-recidiva
1	63	Hombre	3	3,8	uT3 N1	18	19/10/01	RAP	Laparoscópica	No	T3 N2	Si – FUFA x 6	40
2	59	Hombre	7	-	uT3 Nx	6	01/03/02	RA	Laparoscópica	No	T3 N1	Si – FUFA x 6	48
3	75	Hombre	6	6,3	uT3 N1	7	12/12/02	RAP	Abierta	Si	T2 N2	Si – FUFA x 6	15
4	67	Hombre	3	3,1	uT3 N1	4	27/05/02	RAP	-	No	T3 N1	Si – FUFA x 6	55
5	55	Hombre	8	3,7	uT3 N1	8	28/03/03	RA	-	No	T3 N2	Si – FUFA x 6	35
6	72	Hombre	10	-	uT3 N1 (RMN)	10	20/12/07	RA	Laparoscópica	No	T3 N2	Si – FOLFOX 4x1	18

Tabla XXII - Recidiva local- Casos pormenorizados II

Nº	Control Imagen	Diagnóstico RL	Tipo Recidiva	Rescate Cirugía	Rescate QT.	Respuesta a 1ª Línea QT	Rescate RT	Control Local	Evolución	EUC	Tiempo Cirugía-RIP
1	TAC masa presacra 29-11-01	01/02/05	Lateral Izquierda	Intento Resección Hemorragia masiva 08/03/05	Oxali.Capecitabina CPT11– 5Fu 21/02/06 Cetuximab Panitumumab	EE	37Gy(8)+5Fu 7/4 al 10/05/06 masa de 7,5x7,5x6,5 Invade Vejiga Ureter	Si	Progresión Retroperitoneo y Oseo	Fallecido con enfermedad	119 meses
2	TAC 04/0//03 Cambios Postcirugía metástasis hepática resecada	16/03/06	Lateral Izquierda+ Presacra	No	CPT11+Bevacizumab Xeloda Folfox	RC	40Gy (2) 08/03 al 07/04/10 Paliativo	No	Progresión Local y a Distancia	Fallecido con enfermedad	107 meses
3	TAC masa presacra post-quirúrgico	15/03/04	Presacra	No	Xeloda Oxali	EE	No	No	Progresión Hepática Pulmonar	Fallecido con enfermedad	37 meses
4	RMN Imagen nódulos en iliacas internas 2x3x1,5cm	06/02/07	Lateral Derecha	No	Folfox 6 - 3 ciclos RP	RP >25%	Volumen Recidiva ganglionar excluido 63Gy 18Gy/día 06/05 al 24/06/08 +5Fu	Si	Imagen estable ACE normal	28/03/16 Vivo sin enfermedad	-
5	RMN masa de 4x8cm para rectal izda.	01/02/06	Lateral Izquierda anterior	No	Folfox 6 – 5 ciclos RP>75%	RP> 75 %	Volumen Recidiva 39Gy 18Gy/día 08/12 al 18/01/07 + 5 Fu	Si	No Act. Radiológica ACE normal	28/03/16 Vivo sin enfermedad	-
6	TAC aumento partes blandas- presacra que engloba uréter, vejiga e intestino delgado	01/02/12	Presacra anterior	No	Oxali Capecitabina	N.A.	No	No	Progresión Local	Fallecido por enfermedad	54 meses

4.12 RESUMEN RESULTADOS

Resumen Datos Básicos

		nº	Media	Rango
Edad		148	67 años	41-86
Tiempo síntomas-diagnostico			5.99 meses	1-36
Distancia al margen anal (colono)			8.57 cm	1-36
		nº	Porcentaje %	
Sexo	Varones	103	69.9	
	Mujeres	45	30.4	
	Total	148		
Antecedentes Patológicos	Sin	34	23	
	Con	114	77	
	Total p.	148		
Forma Clínica	T. Primario	146	98.65	
	Recidiva Central	2	1.35	
	Total p.	148		
Localización del tumor	1/3 superior	71	48	
	1/3 medio	43	29	
	1/3 inferior	34	23	
	Total p.	148		
ACE preoperatorio	>=5 mcg/l	46	33.8	
	<5 mcg/l	90	66.2	
	Total p.	136		
Categoría metástasis	M1	12	8.1	
	M0	136	91.9	
	Total p.	148		

Resumen Cirugía

		nº	Porcentaje %
Tipo Cirugía	Resección anterior	110	74.3
	Amputación A. Perineal	29	19.6
	Hartman.	4	2.7
	Exenteración pélvica	2	1.3
	Resección local	3	2.1
	Total	148	
Vía de abordaje	Laparotomía	77	52
	Laparoscópica	68	45.9
	Otras	3	2.1
	Total p.	148	
Ostomías de derivación	Ileostomía temporal	54	36.5
	Sin ileostomía temporal	60	40.5
	Colostomía definitiva	34	23
	Total p.	148	
Complicaciones cirugía	Infección Absceso	27	18,2
	Oclusión no quirúrgica	19	12,8
	Dehiscencia de Sutura Anastomótica	10	6,7
	Dehiscencia Perineal	8	5,41
	Fistula	5	3,4
	Hemorragia Leve	7	4,7
	Hemorragia Grave	5	3,4
	Dolor Pélvico	7	4,7
	Urologías	28	18,9
Cualquier Tipo de Complicación	Sin Complicación	67	45,27
	Con Complicación	81	54,73
	Total p.	148	
Mortalidad	Quirúrgica 30 días	4	2.7
	Global	8	5.41

Resumen Datos Patológicos

		nº	Porcentaje %
Infiltración de pared	P T 0	1	0.68
	P T 1	7	4.73
	P T 2	37	25
	P T 3	99	66.89
	P T 4	4	2.70
	Total	148	

Categoría (N) (*)	pN0	86	54.7
	pN1	30	20.8
	pN2	28	19.5
	Total p.	144	

Grado de diferenciación	Bien diferenciado	74	52.5
	Moderadamente dif.	53	37.6
	Mal diferenciado	4	2.9
	Otros	10	7.0
	Total p.	141	

Estadios patológicos	I	37	25
	II	45	30.41
	III	54	36.49
	IV	12	8.1
	Total p.	148	

Margen circunferencial	Afectado	5	3.47
	No afectado	139	96.53
	Total p.	144	

Tasa Metastatización	Total 132 p.	28	21
----------------------	--------------	----	----

	nº	Media	Rango
Numero de ganglios aislados	144	11.7	0-30
Numero de ganglios afectos	144	1.82	0-17
Tamaño tumoral	148	3.54 cm.	0.6-8

(*) No incluidos 1 pT0 y 3 cirugías locales

Resumen Radioterapia/QT/Supervivencia

	Media	Mediana	Rango
Tiempo de Tratamiento - RT(días)	5,64	5 días	4 - 9
Tiempo de RT – Cirugía (días)	11,52	11	3-35
Intervalo Días Cirugía - QT	53	53 p	18-170

	nº	Porcentaje %
Tiempo de Tratamiento RT.	5 Días	68,24
	>5 Días	31,76
	Total p.	148
Técnica de Tratamiento RT.	RT-Cobalto 2D	22,3
	ALI-3D	77,7
	Total p.	148
Cualquier complicación RT. < G3	No Complicaciones	81,08
	Si Complicaciones	18,92
	Total p.	148
Quimioterapia -Estadio	I	0
	II	33,3
	III	54,3
	IV	12,4
Qt-Toxicidad > G3	Mucositis	6.3
	Enteritis	29.3
	Neutropenia	38
	Neutropenia febril	8.3
	Anemia	2
	Ingreso Hospitalario	31.2
Qt-Toxicidad > G4	Exitus	2.8

	Total	nº	Porcentaje	
Resultados	Recidiva local	6	4.35	
		Total	5 años	10 años
	Supervivencia (%)	148	65	47
	Supervivencia (%) (- M1, pT0, C. Local)	132	67	50

DISCUSIÓN

5 DISCUSIÓN

Los datos básicos de media de edad 67 (41-86) años y la distribución por sexos 69.6 v. y 30.4 m, se ajustan al patrón epidemiológico. Buena parte de los estudios clínicos tienen de media la misma edad que nuestra serie [508] [621]. En Guipúzcoa en el año 2014 la proporción hombre mujer se situó en el (62%) y (38%) respectivamente. La Unión Europea publica datos equiparables UE -27 (Doc. Complementario 8.1.3). Esto es, no es una serie seleccionada.

El intervalo entre los primeros síntomas y diagnóstico, se sitúa en 6 meses. Puede considerarse elevado pero la coexistencia de este tumor con la patología ano-rectal benigna suele llevar a una consulta tardía sobre los síntomas. En la actualidad gracias al programa de detección precoz de cáncer colorectal que se realiza desde el 2010, este intervalo se verá disminuido. Su repercusión como factor pronóstico se discute dentro del apartado de factores pronósticos [77].

El periodo entre diagnóstico y tratamiento quirúrgico se sitúa en las ocho semanas, intervalo en el que se incluyen la realización del diagnóstico de extensión TAC ECO y RMN, la preparación de la RT externa, el tratamiento y el tiempo de espera entre el final de la RT y la cirugía. Este intervalo puede considerarse como muy aceptable considerando que incluye unos plazos de, preparación, administración y tiempo de espera prefijados.

Los antecedentes patológicos tienen amplia representación. Las cifras de hipertensión, 38%, diabetes, 14%, cardiopatía y patología prostática vienen a representar la penetración de estas enfermedades para el rango de edad de pacientes estudiados.

El reclutamiento de pacientes se desarrolló de forma individualizada entre dos hospitales que al final acabaron fusionándose manteniendo básicamente la permanencia de los cirujanos adscritos a coloproctología por lo que no se considera necesario disgregar los resultados de cada hospital. El 100% de la serie tiene confirmación de adenocarcinoma y colonoscopia.

Se había estimado un número de 42 p. para tener una diferencia significativa en control local y el reclutamiento final fue de 148 p., cifra que supera el inicial tamaño muestral.

La distancia a margen anal fue de 8,57 cm, datos tomados de colonoscopia. A resaltar que hay una diferencia de 2 cm aproximadamente entre la medición de la colonoscopia que la sobreestima y la rectoscopia que hubiera sido mandataria. Aunque el máximo de cm registrados 20, superaría el límite alto de los tumores de recto, esta cifra es producto tanto de la primera circunstancia acerca de la sobreestimación de la distancia por colonoscopia y de la variabilidad de la práctica del especialista. Aún con esta leve discrepancia, todos los casos son tumores localizados en recto.

Por localización, casi la mitad de los pacientes, (47,8%) se situaban en el recto superior, (29%) en recto medio y (23%) en el tercio rectal inferior. El criterio para esta distribución se estableció en 0 a 6 cm hasta el margen anal en el caso tercio inferior, de 6 a 10 en el medio y mayor de 10 en el superior. Otras series quirúrgicas establecen esta división a partir de los 7 cm [80] pero dado que gran parte de la referencia bibliográfica sobre este estudio se sitúa en los países nórdicos, se decidió establecer los 6 cm como límite superior para el recto inferior [504]. Para el grupo Holandés [504] y el Británico CRM CR07 [514] los márgenes son 5,10 y 15 cm

respectivamente. En el presente trabajo hay un predominio de casos en el tercio superior y menos en el inferior (36%). Para el estudio clínico de Amsterdam este tercio inferior fue del (33%) [508].

Sobre los criterios de inclusión se definieron los utilizados desde el año 1998 en el primer protocolo sobre esta patología realizado en el Hospital de Aranzazu. En esa época no se disponía aún de la RMN decidiéndose incluir T1 siempre que su tamaño fuera lo suficientemente grande, no se pretendía incluir T4 documentado y sí todas las formas intermedias entre el T1 y T4 equivalentes al riesgo intermedio [619]. En total la enfermedad locorregional afectaba a 134p. dos pacientes más con recidiva central en línea de sutura situación no infrecuente en los años de reclutamiento tras cirugía no estandarizada, así como 6 pacientes con metástasis conocidas. También se analizan otros 6p. de enfermedad metastásica hallazgo de la intervención. Se extiende así el ámbito del estudio a las formas metastásicas.

Todos ellos con criterio de reseccabilidad. El hallazgo de enfermedad metastásica constituye un 4% de la serie, cifra que puede considerarse normal para los tiempos del estudio y que no difiere de la cifra 4.9% del estudio de TME Holandés [504], 1% para el Británico [514], 6% en el Amsterdam [508]. En el Estocolmo III [621] el porcentaje de hallazgo metastásico es del 2%.

Diagnóstico:

Con los métodos diagnósticos referidos a la práctica habitual en 1998, a saber, Eco endorrectal, TAC, antígeno carcinoembrionario y posteriormente la RMN, se ha tratado de estadificar a todos los pacientes. La primera parte del estudio hasta el 2002 predomina la Eco endorrectal y a partir de esa fecha, el predominio es de RMN. En aquel momento, la Eco era la prueba con mejor precisión diagnóstica de las existentes para el diagnóstico de la invasión del tumor a través de la pared con la consabida limitación de acceso de esta técnica a los tumores estenosantes o altos. La mayor parte de ecografías se realizaron fuera del Hospital Donostia en el Instituto Oncológico.

Para determinar el grado de acierto de la prueba diagnóstica se confrontaron los hallazgos por imagen con el dictamen patológico dentro de la hipótesis de que no existe subestadificación tumoral cuando el intervalo de RTE y cirugía es menos de 10 días desde el inicio de la RTCC [504].

Para nuestra serie, la precisión diagnóstica global de la ECO es del 55,5%. Cifra que aumenta cuando se excluyen los casos no válidos por formas estenóticas o deficiente realización de la prueba hasta (63,6%), en conjunto esta prueba tiende a la infra estadificación diagnóstica en el (16,6%) de los casos.

Las limitaciones de esta técnica son corroboradas por el descenso de la precisión diagnóstica para la estenosis completa con un 43,7% vs no estenóticas con 59%. Según los tercios rectales, la mayor precisión se da en tercio medio con 66,6%, seguida por el inferior 59% y la menor en el superior 46%.

Cuando se analizan los tumores precoces vs los avanzados, en contra de lo que pudiera esperarse, la coincidencia para el T1 y T2 es del 38% mientras que para los avanzados T3-T4 es de 73,7%. Este dato solo es justificable por la dependencia de la prueba del explorador. Muchos Estudios Ecográficos se realizaron fuera del hospital y pudo haber un componente de curva de

aprendizaje en los cirujanos que la realizaron. Según Kim estos errores de estadificación son predecibles [101].

En conjunto, la Ecografía para la estadificación del tumor, nos sitúa ante un procedimiento con las propias limitaciones de la técnica que obtiene unos resultados ligeramente inferiores a los publicados, siempre con tendencia hacia la subestadificación.

García Aguilar refiere una precisión diagnóstica del 69% en la invasión de pared con un 18% sobre estadificación y un 13% infra estadificación. En el presente caso, con unos porcentajes similares hay una clara discrepancia en el sobre e infra estadificación pero en sentido contrario al referido en esta serie [100].

En cuanto a la detección de adenopatías metastásicas, el porcentaje global es del 58% que aumenta 66,6% y si excluimos los casos no valorables. La prueba es poco sensible 0,67% y específica 0,66% con un valor predictivo positivo 0,58% y un valor predictivo negativo del 0,76%. Por tercio rectal la sensibilidad aumenta al 0,73% en el tercio inferior con un valor predictivo positivo del 0,8% manteniéndose en valores un poco más bajos los de tercio medio y superior.

La detección por Ecografía de las adenopatía podemos considerarla poco satisfactoria situándose ligeramente por debajo de lo descrito. La referencia de la bibliografía respecto a este punto referido a García Aguilar tiene una precisión diagnóstica ganglionar del 64% [100].

La Resonancia Magnética se impone progresivamente en la estadificación del Cáncer Rectal, por que añade a su facilidad para la determinación del nivel de infiltración de las capas de la luz rectal la muy precisa identificación del margen circunferencial. Su uso en el estudio se generalizó a partir del año 2002. Esto es, en los resultados presentados podría influir una curva de aprendizaje por parte de radiodiagnóstico. En el Estudio Estocolmo III se utiliza desde el 2003 [621].

En nuestra serie, la precisión diagnóstica sobre el tumor fué del 56% con una sobre estadificación del 34% y una infra estadificación del 7,7%. Por tercios rectales el acuerdo se sitúa en el 43%, 70% y 52% para los tercios, inferior, medio y superior siempre con tendencia sobre estadificación que alcanza una magnitud entre el 31% y el 39%. En cuanto a la enfermedad precoz o avanzada, para los T1-T2 se acierta un 10% mientras que para el T3-T4 es del 85,4%. Esto es, detecta mejor la enfermedad avanzada. La tendencia a la sobre estadificación se debe a la imposibilidad de discernir con esta prueba el componente de reacción desmoplásica peri tumoral [118] [126] [127].

Los datos de la literatura en general sitúan la precisión diagnóstica en esta prueba entre 65 y el 86% con amplia variabilidad. Los resultados siempre tienden a la sobre estadificación. En nuestra serie también se da esta circunstancia.

Para la detección de las adenopatías, la precisión de la serie es del 63,5% con una sensibilidad baja del 0,42% y una especificidad del 0,76%. El valor predictivo positivo es de 0,52% y el valor predictivo negativo es de 0,68%. Por tercios rectales, la precisión se sitúa entre el 62,5% para el inferior y 58,3% para el medio y 60,5% para el superior. La sensibilidad viene a situarse entre 0,66 para el inferior y 0,25% para el medio. Estos datos representan que para la detección de adenopatías tumorales en esta serie, la RMN supera claramente el Estudio Ecográfico.

Para BROWN la detección de adenopatías mayores de 5 mm la sitúa en 73,69% [146]. El resto de las series vienen a ofrecer datos entre el 39 y el 93% [139].

En este trabajo no se incluyó la afectación o amenaza de afectación tumoral del borde circunferencial de meso recto por RMN. El criterio de inclusión fue de operabilidad clínica.

La Tomografía Axial Computarizada (TAC) es muy útil para la detección de la enfermedad metastásica pero tiene el inconveniente de no distinguir las capas del intestino. Su mayor interés se centra en la detección de la llamada enfermedad extraluminal [104] [105]. Esto es, se podría utilizar en la detección de tumores avanzados T3-T4. En este sentido, solo el 20% de los T4 son detectados, cifra a todas luces muy poco satisfactoria. En la detección de la enfermedad extraluminal, las cifras de la literatura refieren un 100% de sensibilidad y 92% de especificidad, con un 93% de exactitud [104] [107] [110, 111]. Estos parámetros no se han reflejado en el presente estudio.

Para la detección de adenopatías patológicas por TAC el resultado del estudio sitúa la detección del N0 en el 58,4% y para adenopatía positiva en el 50%. Con estas probabilidades no se le puede dar un papel en la identificación de adenopatías. La literatura describe entre un 40% y 45% la detección de adenopatías patológicas [114].

El resumen global del diagnóstico viene a mostrar como la prueba más útil la RMN, tanto en la detección del tumor como en la de las adenopatías, sus aciertos los superaría la ECO en el caso de utilizarse en tumores fácilmente accesibles que excluyen los casos no valorables. Los peores resultados se dan en los tumores estenóticos para la ECO y los situados en tercio inferior para la RMN.

Se podría concluir que la primera prueba diagnóstica a utilizar sería la RMN que además identifica bien el margen circunferencial, pero para tumores accesibles el valor de la ECO continúa siendo incuestionable.

Al objeto de avanzar un poco más en el capítulo diagnóstico dado que en este trabajo disponemos del tamaño tumoral, se ha correlacionado este, con la ECO y la RMN. Aunque el objetivo de ambas sea la valoración de la penetración en las capas del recto, sin importar el tamaño de la tumoración, el disponer de ese dato nos permite acercarnos a la relación de ambos medios diagnósticos con el tamaño tumoral (capítulo Patológica).

En cuanto a la ECO, el tamaño tumoral no se correlaciona con la clasificación uT, pero la media de los T1 es de 3,5 cm, lo que implica que son tumores muy grandes y que la selección ha sido la que se preveía. Más relevancia puede tener la diferenciación entre el estadio T2 y T3 por RMN. Es conocida la importante reacción desmoplásica que ocurre en los tumores T2 y la dificultad que existe para distinguir entre T2 y T3 [127]. En el estudio, la media en cm del T2 es 2,61 y del T3 es 3,28. El análisis de estas 2 magnitudes en apariencia tiene una significación estadística que indica que el tamaño del tumor es diferente entre el T2 y el T3. Esta diferencia, desde el punto de vista práctico, nos podría inclinar a decidir en aquellos casos de duda que los tumores grandes cercanos a 3,2 cm tendrían más probabilidad de ser T3 que T2.

¿Se ha cumplido con estos medios diagnósticos los criterios de selección para la serie objeto de estudio? La respuesta es que sí. Aun con las limitaciones señaladas previamente, la selección de casos de la serie según los criterios de inclusión confrontada con la Anatomía

Patológica, se ajusta al modelo de reclutamiento previsto. Sólo un (2,7%) fueron T4 y hubo una desaparición tumoral. Respuesta completa, con un pT0 con un porcentaje sobre el total < 1%.

La identificación de la afectación ganglionar sigue siendo una incertidumbre que influye para la toma de decisiones en esta área. Desafortunadamente algo tan relevante no lo podemos identificar adecuadamente.

En global los datos de diagnóstico por imagen son mediocres 56% de aciertos en T y (64%) en N. Siendo esta cifra última la de mayor trascendencia clínica.

Radioterapia:

Toda la serie recibió el esquema 5 x 5 Gy. En ¼ de los pacientes se utilizó la técnica 2D administrada fundamentalmente con fotones de Cobalto, con un volumen que incluía el tumor primario y los territorios de las adenopatías pélvicas regionales con límite superior en el promontorio a nivel de la raíz S1, mientras que los restantes ¾ se trataron con energía proveniente de un Acelerador Lineal y con la técnica de 3D. Guía de Roels [475]. En la actualidad se han perfeccionado y consensuado guías que aportan una visión Europea sobre los volúmenes en el recto VALENTINI [469]. Esta variabilidad es fruto del desarrollo de la tecnología y nos permite contrastar las complicaciones de los antiguos y nuevos procedimientos como más tarde se verá.

Su equivalente biológica en dosis “convencional” es de 38 Gy. 2Gy /frac. Su cálculo se ha explicado en el apartado radioterapia, siguiendo el modelo α/β (cociente).

La media de administración en días fue de 5,64 con un rango de 4 a 9, consecuencia de la ocasional interposición de fines de semana o de no poder iniciar los tratamientos de lunes a viernes. Casi un (70%) de la serie cumplió el protocolo previsto, mientras que las violaciones del esquema en más de 5 días fueron aproximadamente del (30%). Estas frecuencias pueden ser consideradas aceptables dentro de la práctica clínica habitual, más aun teniendo en cuenta las frecuentes averías que en esa época tenían los aceleradores lineales. Para Erlandsson [621] la desviación se sitúa en menos del (1%).

La longitud de los campos de RT no se incluyó como criterio pronóstico en este trabajo pese a estar descrito como factor de riesgo en las complicaciones A.Hartley. [627]

En cuanto a los efectos adversos agudos clasificados con los criterios de la RTOG sólo un 19% de pacientes tuvieron algún tipo de complicación. Todas ellas < G₃. Este porcentaje debe ser calificado como bajo o muy bajo y sobre todo de fácil manejo.

No se han registrado ninguna plexopatía sacra ni dolor pélvico previo a la intervención. Los dos volúmenes de irradiación empleados 2D y 3D no superaron el borde alto del sacro-promontorio S1. Según Frykholm [534, 535] la extensión de los campos y la concentración de dosis serían los causantes de esta complicación neurológica.

No se registraron la cifra de leucocitos antes y después del tratamiento ni su posible relación con las complicaciones postoperatorias [622].

Aun existiendo poca literatura acerca de este tipo de complicaciones, Marijen [509] sitúa el total de efectos adversos en un (26%) de los que sólo el (7%) fueron grado II o III de toxicidad.

En el Estocolmo III [621] para la rama de cirugía inmediata no hubo ingresos a consecuencia del tratamiento (G₃-G₄) Sin embargo en el grupo de la cirugía diferida el porcentaje fue del (6%).

El estudio Polaco I refiere un (3%) de complicaciones G₃ [621].

Para el grupo Australiano [523] [631] que utiliza los criterios de toxicidad de la NCI [632] se produce toxicidad grado I en al menos el (72,3%) de los casos y grado III (19%) en el grupo tratado con RTCC.

En la comunicación del TROG-01-04 [631] se describe en la forma preoperatoria dolor perineal grado I en el (5,2%) de los casos y grado II en el (1,3%). Para la rama QT-RT los porcentajes para el dolor perineal fueron del (17,9%) grado I, (7,4%) para el grado II y (1,9%) para el grado III.

En nuestra serie no se registró dolor pélvico el el periodo preoperatorio.

Respecto a la posible influencia del tiempo de administración del tratamiento como factor pronóstico sobre este proceso y agrupando los pacientes sin o con complicaciones, la RT administrada en un plazo superior de 5 días supera a las complicaciones que se obtienen utilizando el protocolo en los 5 días. El porcentaje pasa de 13 al (29,8%), siendo la diferencia significativa. Sobre la relación de la administración de la dosis con las complicaciones no hay datos referidos en la literatura. Los ensayos clínicos que se han publicado cumplían estrictamente el protocolo de los 5 días o existían mínimas desviaciones [621]. Aunque la diferencia es grande, dada la escasa relevancia clínica que presentan estos efectos adversos, todos menores de G₃ su aparición no es crítica, sin embargo, la administración del ciclo completo en 5 días consecutivos, debería ser mandatorio.

Otro aspecto relevante que hemos encontrado es si la evolución del esquema de planificación empleado 2D al 3D mejora la tolerancia del tratamiento. Aquí la diferencia en las complicaciones es del (51%) para el 2D vs (9,5%) para el 3D. Afortunadamente, la energía de Cobalto ha desaparecido en nuestra práctica diaria pero estos datos confirman que las técnicas depuradas de administración favorecen la menor toxicidad para los pacientes.

El esquema 5x5 es menos toxico con las cinco fracciones consecutivas y con la técnica 3D, resaltando que la gravedad de las complicaciones no es relevante.

En la discusión de muerte relacionada con diferentes aspectos del tratamiento con Radioterapia, ninguna de las 2 técnicas, ni la 2D ni la 3D, tuvieron significado estadístico sobre este evento.

El aspecto económico más relevante es un ahorro del 80% en el costo de la Radioterapia Externa. Por cada esquema RT larga con fluo-pirimidinas se pueden efectuar 5 tratamientos en el Esquema Corto.

Intervalo RT-Cirugía:

La media para la serie es de 11,52 días y una mediana de 11 días. El rango en este intervalo es muy amplio, de entre 3 a 35 días. El valor mínimo se justifica al tener una intervención preparada y tiempo limitado para acabar el tratamiento y el valor máximo depende de la programación quirúrgica sobre la que influyen muchísimos factores imponderables. La

media de casi 12 días, supera los 7 días de espera que determina el esquema clásico Sueco. Este periodo de espera solo fue cumplido por 87 (58.7%) de los pacientes. A diferencia de los estudios MRC-CR07 que fue de 4 días y el Holandés 10 días en total desde el inicio del tratamiento.

Este intervalo tiene que ver con la regresión del tamaño tumoral, que no se reproduce según Marijnen y de las quirúrgicas con la subsiguientemente estancia hospitalaria [503]. Su valor óptimo estaba en debate, tras la publicación del Estocolmo III el periodo se sitúa en los 45 días con rango de 42 a 51 [532] [621].

En nuestra serie pese a la variabilidad del intervalo, no hay disminución del tamaño tumoral, la regresión logística no alcanza valor significativo, en otras palabras, no se produce sub estadificación lo que representa una cualidad positiva para la comparación de los datos de patológica con los datos de diagnóstico únicamente hubo en pT0 en el caso de una recidiva central que fue intervenida a los 30 días. Si se buscara una sub estadificación, la RT de ciclo corto no sería el mejor método de tratamiento al utilizar intervalos cortos entre RT y cirugía ni tampoco tiene relación con las complicaciones quirúrgicas. Para las publicaciones previas, en concreto en el estudio Estocolmo III el intervalo entre 11 y 17 días es el periodo donde más complicaciones se producían [532]. La cifra y tipo de complicaciones quirúrgicas que se describen en la citada serie, vienen a superponerse a los resultados de este estudio. En la citada publicación la infección de la herida se situó entre el 20% y el 28%, la hemorragia entre el 0% y el 1%, la dehiscencia de sutura quirúrgica entre el 4% y el 13%, la dehiscencia de la herida entre el 2,5% y el 2%. Se registró deceso del 0% al 2% con reintervenciones entre el 5% y el 10%. La ileostomía derivativa se situó entre el 62% y el 84%.

A raíz de la publicación de este estudio es recomendable realizar el procedimiento quirúrgico en el plazo de entre 4 y 8 semanas [621].

Para A.Hartley y el grupo de Birmingham el intervalo de RT-CIR cuando hubo complicaciones quirúrgicas de 9 vs 11 días no se asoció con mayor riesgo de complicaciones [627]. En nuestra serie cuando hubo complicaciones quirúrgicas el intervalo medio fue de 11 días y cuando no se produjeron el intervalo fue de 12 días sin significación estadística.

Cirugía:

La tasa de reseccabilidad fue del 100% de los pacientes incluyendo la cirugía local. En el proceso de selección se había excluido a priori los tumores irresecables y el criterio de T4, con lo que este porcentaje de resecciones puede considerarse adecuado para la serie descrita. Para otras series que no excluían los T4, las tasas de resección están comprendidas entre un 40 % y un 88% [375] [376]. En el estudio CRM-CR07 fue del 97% [514]. Para el EMT Holandés la resección radical se sitúa en el 92% [504].

Las vías de abordaje quirúrgico en los primeros años ha ido cambiando, pasando de la cirugía abierta a las técnicas de laparoscopia realizados en la última época. Entre ambas técnicas no hay diferencia en los resultados oncológicos [250]. Para el periodo descrito, hubo más utilización de la vía de abordaje abierta. Cuando se intentó establecer la posible relación entre la vía de abordaje, complicaciones o la estancia quirúrgica, ninguna de las variables estuvo relacionada a excepción de un mayor tamaño tumoral para la cirugía abierta, dato de dudosa relevancia.

Con un porcentaje de tumores localizados en el tercio inferior del 23% Las técnicas quirúrgicas, empleadas fueron las habituales., $\frac{3}{4}$ de la serie fue intervenida por resección anterior, un 19% con resección abdómino-perineal. Estos procedimientos corresponden al desarrollo habitual de la práctica quirúrgica y a la utilización de ileostomías [165] [241] [242] [243]. La totalidad de los pacientes tuvieron una escisión mesorrectal completa con excepción de los casos de cirugía local.

La realización de las ileostomías temporales de protección se realizaron de menos de mitad de la serie 36.5%, el criterio de su realización ha sido estrictamente el adoptado por el cirujano en su práctica quirúrgica según el riesgo del paciente Este dato está por debajo de lo publicado. El estudio holandés sitúa este porcentaje entre el 62% y el 84% [532].

La realización de técnicas que contribuyeran a mejorar la continencia fecal también dependió de los criterios quirúrgicos vigentes en la primera década de los años 2000. En esta serie, a 1/3 de pacientes se le realizó reservorio en J.

El número de colostomías fue de un 23%, cifra en la que se incluyen tanto las RAP, los Hartmann y otra colostomía de una exenteración. Esta cifra está dentro de los estándares situados en el 30% [211] [214] [345]. En el estudio MCR la tasa fue del 32% [514].

Se puede afirmar que $\frac{3}{4}$ de los pacientes con cáncer de recto inferior podrían someterse a cirugía preservadora de esfínter y representa un índice de cirugía especializada [246]. Los datos de la literatura implican que la resección anterior debía ser superior al 60%, tratando de llegar al 90% en los centros con cirugía colorrectal con especial dedicación y debería haber menos de un 10% de amputaciones abdómino-perineales [214] [165]. Erlandsson en su serie con un tercio de tumores en el tercio inferior, la RA sitúa en el 60% la AAP en el 35% y el Hartmann 5% [621].

En la evolución de las estomas en los años 1999 al 2007, varía en el tiempo, si bien en los años 2003 y 2004, no se realizaron estomas de protección al introducirse las sondas de descompresión, procedimiento de decisión quirúrgica estricta que no puede respaldarse a la vista de las complicaciones acaecidas.

Complicaciones de la Cirugía:

La tasa global de cualquier complicación se sitúa en el 54,73% porcentaje, que si bien parece elevado, concuerda con otros datos publicados. Las urológicas, con casi un 19%, ocupan el primer lugar y de las que aproximadamente el 50% pertenecen a la retención aguda de orina.

Los datos de la literatura Pollard refieren una tasa de complicación global para la resección anterior del 40% y del 60% para la abdómino-perineal con especial frecuentación de las complicaciones urinarias, fugas anastomóticas y sepsis pélvicas [348]. En el EMT Holandés la morbilidad fue del 48% [509].

El estudio Australiano [631], que compara RTCC vs QT-RT las complicaciones postquirúrgicas son del 53% vs 50% para el esquema QT-RT.

En otras palabras no hay más complicaciones en la RTCC que en el esquema RT-QT convencional.

Infección-Absceso:

En nuestro estudio, la infección-absceso, ocupa el segundo lugar con un 18,2%. Su estudio pormenorizado revela que sólo el tamaño tumoral tiene relación directa con esta complicación que se produce más frecuentemente cuando el tamaño del tumor supera los 4 cm. Consecuentemente con este efecto adverso, la estancia hospitalaria se incrementa pasando de 12,8 días, cuando no hay infección, a 19,38, con significación estadística. El porcentaje de infección se sitúa para la primera publicación Estocolmo III entre el 20 y el 28 % [532]. En el último estudio publicado en febrero del 2017 definitiva la cifra fue del 18% al 22 % [621].

Oclusión:

La oclusión no quirúrgica tiene un porcentaje de presentación del 12,8 y de todo el estudio relacionado con los posibles factores pronósticos ninguno resulta estadísticamente significativo. Para Erlandsson esta complicación se sitúa en el 11% [621].

Dehiscencias de Sutura Anastomótica:

Especial interés tiene el estudio de la dehiscencia de sutura anastomótica que con una frecuencia de un 6,7% se registra en 10 casos. En nuestro estudio, tanto el sexo, estadio, tercio rectal, vía de abordaje, tipo de cirugía o el tiempo de RT-cirugía, no parecen afectar a esta complicación, sin embargo en 8 de 10 casos se presentó en varones. Este porcentaje está dentro de los límites y las publicaciones especializadas [343] [349]. Para Heald en sus primeros tratados con series en las que, aún en manos expertas, este efecto se produce en el 18% de los casos [269], Wibe publica un 10% [280]. Para el estudio EMT [504] el porcentaje se sitúa en el 11 %. para el MCR07 un 9 % [514]. Bien es conocido que la repercusión de este fenómeno está en relación con la salvaguarda que se puede producir para evitar la gravedad de las posibles complicaciones con la práctica de estomas de derivación.

Dehiscencias de Sutura Perineal:

El porcentaje referido en el estudio, fue del 27,6%, cifra que se puede considerar elevada si no se tuviera en cuenta la utilización de la RT preoperatoria. Los datos de la literatura sitúan este porcentaje de entre el 29% y 35% para los estudios EMT y MCR respectivamente. En este último un 10% de los pacientes tenían retardo en la cicatrización perineal más de 6 meses. La conclusión es que estamos en el rango y que se confirma en el estudio este retraso en la cicatrización de la herida perineal. ASARI [631] corrobora este porcentaje encontrando un 38% que sin embargo es menor que la hallada en el grupo RT-QT (50%).

Dolor Pélvico Post-Operatorio:

Más allá de las algias post operatorias relacionadas con el trauma de la intervención desarrolladas en la primera semana, en esta serie 7 pacientes (4,73%) desarrollaron dolor en la zona perineal o pélvico bajo, continuo, que no variaba con la postura ni los movimientos, con características de quemazón o urente y que se prolongaba durante 3 o 4 meses después de la intervención.

El dolor pélvico preoperatorio está descrito de forma poco concisa en la literatura, habría que diferenciarla de la plexopatía lumbosacra producida durante el tratamiento de la RT preoperatoria y que viene referida por las primeras publicaciones de los suecos [534]. La misma

clínica la describe Marijen [509] relatando siempre dolor glúteo o en extremidades. Estos autores consiguieron eliminar esta complicación ajustando el límite alto del campo de irradiación preoperatoria al espacio L5–S1. En nuestro estudio todas las complicaciones fueron postoperatorias.

En el Estocolmo III se describe un severo dolor pélvico-perineal como complicación tardía, más allá de un mes post cirugía para la serie de cirugía inmediata. En el brazo de cirugía retrasada un 4% de los casos ingresan por toxicidad RT, de ellos 7 presentan dolor pélvico lo que supone menos del 1% de las complicaciones.

En el presente estudio llamó la atención la clínica anteriormente descrita en todos los casos preoperatoria que precisa de analgesia en el 2º escalón de la OMS, lo que provocó que se revisase que no se tratara de la complicación descrita de forma preoperatoria como plexopatía sacra y se prestase suma atención para de investigar cuales eran los factores que podrían condicionar este dolor pélvico de características neuropáticas.

De todas las variables analizadas en relación con el dolor pélvico, únicamente fue significativa el factor edad. Había más probabilidad de dolor en los pacientes más jóvenes con una media de edad de 59,7 años, estadísticamente significativa y diferente de los que no habían tenido dolor con una media de 67,73. Por otra parte, ni la existencia de antecedentes patológicos, tipo diabetes, situación de la tumoración, vía de abordaje, técnica quirúrgica o las propias complicaciones como oclusión, hemorragia o infección/absceso, fueron significativas. En global, las complicaciones quirúrgicas sumadas sí tienen que ver con el dolor pélvico postoperatorio de manera que, cuando no hubo ninguna complicación quirúrgica, no se registró ningún dolor pélvico y sin embargo los 7 casos aparecieron en los 74 pacientes que tuvieron algún tipo de complicación. Esto es, hay una clara relación entre el dolor pélvico descrito y el global de complicaciones quirúrgicas.

La hipótesis sobre su etiología es que el edema pélvico que se produciría por la RT y que tarda en resolverse del orden de 3-4 meses, asociado al trauma quirúrgico de cualquier tipo, desencadenaría este dolor pélvico relacionado con el edema y que se vehicula a través del nervio pudiendo.

La evolución de su presentación durante el tiempo del estudio muestra poca variación en los porcentajes anuales y su persistencia a lo largo del tiempo, descartaría el posible factor cirujano o equipo quirúrgico.

Este efecto que también está descrito con la RT administrada en esquema convencional que utiliza 1,8 o 2 Gy día con una incidencia de G_3 del (1,9%) [631] pasa desapercibido en la mayoría de la series publicadas.

Borde Circunferencial Quirúrgico Positivo:

Este hallazgo patológico tiene una representación en la serie del 3,37%, en total 5 pacientes. De su estudio pormenorizado con factores pronósticos, únicamente destaca, al borde de la significación estadística, su relación con el estadio tumoral. Existen 4 bordes afectos sobre 95 pacientes para el T3 y 1 borde sobre 3 pacientes para los T4. Su incidencia global en la serie puede clasificarse como baja.

La literatura en general sitúa este parámetro entre el 11% y el 18%, esta cifra confirmaría el riesgo intermedio que se definió para la serie [287] [289].

Para el estudio holandés la afectación de borde circunferencial fue de un 16% para el grupo RT-EMT vs un 19% para el grupo quirúrgico EMT [504].

Como se verá más tarde, en esta serie este parámetro tampoco influye en la supervivencia al contrario de lo relatado en la literatura científica [128] [287] [288] [289].

Complicaciones y supervivencia:

En el porcentaje del 54,7% se incluye todos los efectos adversos. En el estudio de los posibles factores pronósticos relacionados no se encontró ninguno con significación estadística. Llama la atención la incidencia de este efecto adverso sobre la supervivencia aún con valor no significativo que es un HR del 1.19. Existe una tendencia a empeorar la supervivencia cuando hay complicaciones quirúrgicas.

Conforme a estos datos las complicaciones quirúrgicas en general podrían minimizarse si se aumenta el tiempo entre RT y Cirugía. La incidencia de dolor pélvico podría disminuir con una cuidadosa cirugía que evitase el trauma quirúrgico.

Muerte Relacionada con el Tratamiento Inicial:

A 30 días de la cirugía, la muerte relacionada es de 5 pacientes (3,37%), dato que será tenido en cuenta para la relación con los datos de mortalidad publicados en la literatura que se ofrecerán al final de este apartado.

Si se tienen en cuenta todos los factores de tratamiento que actúan sobre la serie ampliando el tiempo de registro a 1 año, la cifra de mortalidad aumenta al 5,41%, cifra que puede considerarse alta, sobre todo teniendo en cuenta las dos complicaciones habidas en el seguimiento, como fue una dehiscencia tardía de sutura y la existencia de una sepsis en una neutropenia febril con resultado de muerte en el tratamiento con QT adyuvante. A destacar que este evento no tiene nada que ver con la técnica de RT utilizada, 2D o 3D, ni con la técnica quirúrgica pero sí con la edad de los pacientes. La media de edad para el grupo fallecido era de 74 años vs los no fallecidos cuya media era de 67 años.

El factor edad, y la longitud de campos excluyendo el tiempo RT-CIR como factor pronóstico adverso lo recoge Hartley [627].

Si comparamos el parámetro estándar y revisamos la literatura para el grupo de Estocolmo [499], en su primera publicación de 1990, la mortalidad se situó en el 8%. Wibe [280] publica un 3%. Esta cifra ha ido cayendo a través del transcurso del tiempo hasta ser de un 2,7% para el estudio holandés [580] y un 2% para el estudio MCR anglosajón [514]. Para Erlandsson [621] en su publicación de 2017 la cifra supone menos del 1%.

El parámetro mortalidad en esta patología, cada década menor, está ligado a la especialización y a los cuidados médicos [213].

Días de Estancia Quirúrgica

Este parámetro en el que influyen muchísimos factores intrahospitalarios, puede analizarse en virtud de las facetas de las diferentes cirugías practicadas. Cabe destacar la gran diferencia entre exenteración y el resto de cirugías. En cuanto a la vía de abordaje, la cirugía local con una estancia media de 4,66, difiere estadísticamente del resto de la cirugía abierta y laparoscópica que rondan los 13-14 días.

Estos intervalos, desde la perspectiva de nuestros días, se pueden considerar altos pero reflejan la realidad hospitalaria en los años del estudio.

Cirugía Local:

Los 3 casos incluidos en este procedimiento que cumplían la indicación de tratamiento tuvieron muchísimas complicaciones. En este apartado hay muy pocos datos en la literatura que pudieran ser contrastables [214].

En las condiciones del presente estudio, RTCC y cirugía local precoz, el procedimiento no es recomendable, primero por la selección de pacientes añosos a los que no se quería someter a una cirugía más radical pero todos con pluripatología basal y sometidos a anticoagulación. La incidencia de complicaciones combinada con la utilización de RT y cirugía local en la producción de úlceras secundarias, nos lleva a no recomendar este procedimiento con el tiempo quirúrgico cercano a la administración de la RT. Seguramente que con una cirugía programada a las 6 u 8 semanas los resultados hubieran sido diferentes y por lo tanto, el criterio aquí expuesto podría cambiar. La hipótesis para esta mala tolerancia es la suma de toxicidades agudas de la RTCC mas el trauma quirúrgico en plena zona de irradiación que altera la cicatrización y aumenta las úlceras secundarias. Para los pacientes intervenidos con RAB o RAP la práctica totalidad del recto es extirpado mientras que en la cirugía local el lecho se mantiene. En la serie Sueca con amplia practica quirúrgica solo existió una cirugía local en el grupo de tratamiento retrasado y ninguna en el de cirugía inmediata [621].

Se puede resumir que la cirugía local precoz tras RTCC no es un procedimiento recomendable.

Patologica

En este apartado se lograron analizar y confrontar todas las piezas. 100%.

Dentro de este capítulo, el grado de diferenciación con unas proporciones estándar, sin que se pueda encontrar explicación sobre este hecho, no tiene ningún significado pronóstico.

Sobre el estadio tumoral, los porcentajes de un 4,7% para los T1, un 25% para los T2 y un 67% para los T3, revelan una serie de tumores más bien avanzados como era el objetivo de reclutamiento. Los T4 que no debían haber aparecido, constituyen 4 casos, un 2,7% de la serie. El porcentaje de estadio III 36,5%. Para el MRC-CR07 el porcentaje es del 40%. En el estudio Holandés 39%.

Tamaño Tumoral:

Respecto al tamaño tumoral que es de 3,54 cm., hay muy pocos datos para confrontar en las series clínicas en el EMT fueron de 4,5 cm. En el caso del presente estudio, su relevancia se materializa, en la posibilidad de comparar los datos de diagnóstico ECO y RMN como previamente se ha referido. No hay diferencias significativas de tamaño tumoral entre los tercios rectales. Por estadios el I es significativamente más pequeño que el resto.

Lo más llamativo es la nula relación pronóstica del tamaño tumoral con la existencia de afectación ganglionar.

En cuanto a su posible relación con la vía de abordaje, hay diferencia entre los tumores resecados por cirugía abierta, más grandes que los resecados por laparoscopia, dato de aparente sentido común pero habría que interpretarlo como fruto de la casualidad ya que la elección de la vía de abordaje está más relacionada con el factor cirujano y época, que la magnitud tumoral. En las relaciones del tamaño tumoral con las complicaciones generales, dehiscencia de sutura, ileostomía o los días de ingreso, no hay una relación directa, tampoco en la producción de metástasis asociadas. Por último, no se asocia con la supervivencia pero hay una tendencia al empeoramiento pronóstico como se verá en factores pronósticos (supervivencia factor tumor)

Todo este apartado confirma la historia natural del cáncer de recto referida a la invasión de capas y no en el tamaño tumoral [175].

Número de Ganglios Afectos:

La media de ganglios resecados es de 11.17 y de los afectados 1.82.

Se cumplen las recomendaciones internacionales que sitúan esta media en 12 ganglios [163] [164]. Para el EMT Holandés fue de 7,7 en el grupo irradiado.

Factores de Posible Relación con la Supervivencia

Supervivencia:

La supervivencia global de la serie se sitúa en el 65% para los 5 años y un 47% para los 10 años, incluyendo las formas metastásicas.

Este porcentaje se ajusta, al eliminar los 12 pacientes metastásicos de inicio, a una supervivencia a 5 años del 67% y a los 10 años del 50%. Estas cifras están en el rango de unos resultados estandar. Para el estudio holandés [504] la supervivencia a 5 años es del 64,3%. Para el estudio británico MCR [514], que asocia QT adyuvante como este estudio, la supervivencia a 5 años viene a situarse entre el 69 y el 70%. Para el estudio alemán en fase III [67] que utiliza RT convencional, 50 Gy + Capecitabina + Oxaliplatino, la supervivencia está entre el 74 y el 76%. Para el grupo de Oceanía [523] en el brazo que utiliza la RT convencional + infusión de 5FU y 6 ciclos de QT adyuvante, la supervivencia está en un 70%. A 10 años el estudio Holandés 48-49%. En el Estocolmo III [621] a los 5 años la supervivencia global 76% tras cirugía inmediata y 77% para la retrasada y la supervivencia libre de recidiva del 65% en ambos.

Los estudios aleatorizados que componen RTCC vs RT 50,4Gy + Fluoropiridimicos, el Polaco I, tiene una supervivencia a 5 años del 67% vs 62%, para el Australiano 74% vs 70%.

Para las series que utilizan RT de ciclo convencional asociada a QT con fluoropirimidinas los datos de supervivencia son Sauer 76 % [47], Garcia Aguilar 68% [403], Habr-Gama 84% [396].

Se puede concluir sobre la supervivencia comparando la RTCC vs RT-QT que los datos de este estudio no tienen diferencia con las publicaciones internacionales, generalmente más exhaustivas al ser estudios controlados que esta serie que recoge la práctica clínica asistencial.

Factor Tumor y Adenopatía:

Al analizar los datos de supervivencia referidos a los estadios de tumor en patológica, los diferentes grupos no se asocian con la supervivencia. A destacar, que si bien la representación del estadio del T4 y del T1 por su bajo número y dispersión en la gráfica no tendría mucha fuerza estadística, sin embargo el grupo más numeroso de los T2 y T3 tienen gráficas similares. Sorprende la inversión que se observa de la supervivencia de los T4 y T1. Este dato parece fruto de la inclusión de los añosos pacientes tratados con cirugía local. Esto es, para esta serie no se observa la diferencia que correspondería al estadio pronóstico de la T.

Lo mismo ocurre con las adenopatías metastásicas entre el N0 y el N2, cuyas diferencias no alcanzan la significación estadística dato de difícil explicación.

A reseñar dentro del tamaño tumoral que su relación con la supervivencia el HR se sitúa en 1,16% con un valor de P de 0,06, que sin ser significativa sí que tiende a hacer crecer el riesgo en un 16% por cada cm de tamaño que aumenta.

Cuando se analizan los estadios tampoco hay diferencia en la supervivencia entre el I, II y III pero sí entre estos y el estadio IV. Es llamativo que el estadio III no pueda diferenciarse.

Tipo de Cirugía:

Los diferentes tipos de cirugía RA Y RAP no se diferencian en cuanto a la supervivencia, en concordancia con los datos publicados tampoco se diferencian por tercios rectales ni por la vía de abordaje [247]. Llama la atención como se comentará más tarde, sobre el hecho de que para estas cirugías el fallo global y de metastatización, sí que tienen diferencia estadísticamente significativa.

Aún con mínima representación, el borde circunferencial afecto tampoco influye en la supervivencia, parámetro que en las series publicadas si alcanza la significación estadística [504].

Enfermedad de Inicio Metastásica:

El abordaje de la enfermedad metastásica en el Ca de recto ha ido cambiando progresivamente en la medida en que se va disponiendo de tratamientos sistémicos más eficaces referidos a la quimioterapia [416] [417] [418] [419]. El razonamiento para el uso de la RT de ciclo corto en este subgrupo de pacientes, viene determinado por el aumento de supervivencia a medio plazo fruto del desarrollo de la quimioterapia, de los fármacos dirigidos a dianas y por la existencia de enfermedad locorregional avanzada que justifica una actuación sobre el factor locorregional.

El estadio IV lo componen 6 p. hallazgo causal y 6 p. más con enfermedad metastásica conocida que hace ascender esta cifra hasta un 8,1%. En el estudio de Amsterdam [508] sólo por hallazgo el porcentaje para el estadio IV es del 6%.

Aunque se ha dividido por la forma de presentación entre las metástasis conocidas y los hallazgos, las curvas de supervivencia de ambas series son superponibles, con una supervivencia media de 39 meses (3,24 años).

La existencia de enfermedad metastásica condiciona la supervivencia. La supervivencia para la serie global es de un 69% a 5 años mientras que para la serie metastásica ese valor queda en el 20%. Estos resultados quedarían un poco por debajo de los referidos en la literatura [420] [421].

Para este grupo con enfermedad metastática no se registro recidiva local, bien es cierto que la media de aparición de la recidiva local en meses se sitúa en los 35 que dista muy poco de la supervivencia global de las formas diseminadas.

El debate para este grupo no es tanto la utilización del procedimiento como el establecer en qué parte de la secuencia de tratamiento de la enfermedad metastásica le correspondería intervenir a la RT de ciclo corto. En esta serie su utilización ha sido como 1er tratamiento, en parte por el 50% de la serie era de hallazgo y por no tener bien establecido cual es el papel de los nuevos fármacos de QT.

La aportación de la RTCC asegura el control local para la supervivencia media de los pacientes y contribuye a que tanto la QT como la cirugía de la metástasis sean más exitosas.

Quimioterapia:

Dado el porcentaje de fallo a distancia que existe en el cáncer de recto, desde los años 70 esta modalidad de tratamiento está presente en el esquema estándar proyectando los resultados de su uso en cáncer de colón [543]. En el presente estudio, la mayoría de los tratamientos con QT se han realizado de forma adyuvante y utilizando el esquema de la Clínica Mayo.

El intervalo de administración después de la cirugía fue una media de 53 días. En este periodo de tiempo interviene la recuperación del paciente y el trámite de la administración de la QT. En el trabajo británico del MCR en el brazo de QT-RT selectiva tras cirugía, el inicio de QT-RT fue a los 57 días, datos idénticos a los referidos en la presente serie.

La QT se indicó a partir del T3 N0 y para estadios superiores. Dentro de este grupo de QT se administró en el 60% de los pacientes y en el 81% del estadio III. La elección del tratamiento con QT se correlaciona con el estadio. Mirando los datos de la literatura y volviendo a citar el estudio inglés del CRM [514], la administración de QT adyuvante quedaba a discreción de la política de centro y viene a situarse en unas cifras muy similares a las aquí ofrecidas. El estudio Proctor [512] no consiguió demostrar ganancia en la supervivencia con la quimioterapia adyuvante tras la EMT.

Respecto a la toxicidad del esquema Mayo, el 80% de los pacientes recibieron los 6 ciclos previstos, fue necesaria una reducción de dosis cercana al 40% en el 6º ciclo y la mayor toxicidad corresponde a la enteritis que vino a desarrollarse en cerca del 30% de los pacientes. Las

complicaciones graves como la neutropenia febril, se desarrolló en el 8,3% de los pacientes. La tasa de mortalidad con QT adyuvante oscila entre 0,3% y 4% [362] [364].

Cuando se analizan los datos de tolerancia a la administración de QT, no parece que afectara a los parámetros demográficos-personales ni a los quirúrgicos, sólo la existencia de neutropenia febril es significativa y consecuentemente, el aumento de los ingresos por toxicidad. Los estándares para el cumplimiento de la dosis prescrita oscilan entre el 65% y 92%.

Para la serie seleccionada, si se excluyen los estadios metastásicos, la cirugía local y el pT0, la administración de QT no modifica la supervivencia.

El esquema Mayo tuvo una tolerancia regular con complicaciones graves en más del 5% de los casos y registró una muerte relacionada con la administración que para un criterio de adyuvancia no es asumible. En nuestros días la sustitución del 5Fu por Capecitabina ha eliminado la toxicidad de la neutropenia.

Intervalo Síntomas-Diagnóstico:

Un tiempo cercano a los 6 meses desde la detección de los primeros síntomas al diagnóstico, es un periodo demasiado largo. La influencia que pudiera tener este intervalo sobre la historia natural del cáncer de recto sólo queda establecida para el desarrollo de adenopatías patológicas. Hay diferencia significativa entre el grupo N0, que tiene una media de 5,35 meses vs el N1 cuyo valor alcanza los 8,27.

Para evitar este tipo de dilaciones, en la actualidad se desarrollan campañas de cribado que presumiblemente tendrán efecto en la detección de tumores en fase más temprana y consecuentemente con aumento de la supervivencia (Cribaje CAV).

Intervalo Diagnóstico-Tratamiento Quirúrgico:

El intervalo de 8 semanas en el que debe desarrollarse tanto el estudio de extensión como la preparación, administración y tiempo de espera del tratamiento con RT, no parece influir sobre ninguno de los factores estudiados. A destacar que en estadio IV la media se sitúa en 12 semanas fruto del impacto que el inicio de tratamiento en los tumores metastásicos conocidos, pudiera tener en el inicio con esquemas de QT.

Tumor Concomitante:

La coexistencia con otro tipo de tumores o el desarrollo de ellos dentro del proceso de seguimiento de la enfermedad, siempre está representado en la práctica clínica. El tumor concomitante tomado como presunto factor pronóstico no tiene relación ni con los factores demográficos, estadio patológico, tipo de cirugía o adicción de QT. Tampoco influye en la supervivencia. La referencia de la literatura en este apartado es inexistente debido a que los estudios clínicos excluyen esta circunstancia.

Antígeno Carcinoembrionario (ACE):

La determinación de este parámetro es mandatorio en el seguimiento de la enfermedad una vez realizada la actuación quirúrgica [605] [607] [615], [616]. Sin embargo, su valor como determinante preoperatorio de supervivencia no está de ninguna forma establecido.

En nuestro estudio, agrupando las formas locorregionales y metastásicas, el valor del ACE como variable continua se relaciona con la supervivencia UR 1,01 $p=0.046$. Si excluimos las formas metastásicas, esta significación desaparece. Tampoco se relaciona con la supervivencia el tener una cifra superior e inferior a 5 y no influye sobre la recidiva local. En la serie del grupo de Oceanía [523] refieren que la recidiva local está influenciada por la cifra de ACE basal, el margen circunferencial y la existencia de adenopatías afectas.

Para esta serie loco-regional el ACE preoperatorio no tiene valor pronóstico, si cuando se añade la enfermedad metastásica.

Recidiva de Enfermedad:

Desafortunadamente y pese a todos los esfuerzos terapéuticos, la vuelta de la enfermedad es una constante. En el estudio, la recidiva a distancia se sitúa en el 21,6% de los casos y la local en el 3,37%. En el global, un 26,35% de los pacientes presenta recidiva. Estos datos se repiten en toda la literatura referida al ca de recto. (41) con lo estaríamos en los porcentajes habituales.

Cuando se estudia si o no de la vuelta de la enfermedad agrupando el hecho de la recidiva, sin mirar formas locales, regionales y a distancia es llamativo el porcentaje de recidiva de un 14,3% para el T1, un 8,1% para el T2, un 30,3% para el T3 y un 50% para el T4. Estos datos pueden estar influenciados por la escasa representatividad de T1-T4, pero el porcentaje para el T1 es muy alto.

Con la categoría adenopatía en la que hay más abundancia de datos, para N0 el porcentaje de recidiva es del 13,8% pasando en el N1 y el N2 al 40%. Cifras más acordes con la historia natural de ca. de recto.

Si miramos el proceso de metastatización, éste se correlaciona con el estadio T, con la existencia de adenopatías patológicas y con el estadio. Para el estadio III, el fallo global es del 31,5%.

Las metástasis evolutivas respecto a la distancia de tumor a margen anal fueron en el tercio inferior del 34,5%, en el medio 27% y en el superior del 13,8%, lo que indica una afectación metastásica diferente según el tercio. Este mismo hecho se corrobora al asociar el factor de la existencia de metástasis si, metástasis no, con significación estadística para los diferentes tercios rectales, mayor en el inferior y menor en el superior, congruente con la historia natural del Ca. de Recto.

En cuanto a la cirugía, la resección abdomino-perineal tiene un porcentaje de recidiva más elevado 46,4% vs 20% que la resección anterior. La exenteración la cifra es del 50%. También hay relación de la recidiva con la administración de QT pero se trata de una confusión por indicación, ya que ésta se administra en los grupos de más factor de riesgo. Por último como era de esperar, también tiene efecto negativo sobre la supervivencia.

Se constata que a pesar de que el tercio rectal de afectación no sea estadísticamente significativo, con una P de 0,8, sin embargo la resección abdomino-perineal duplique en porcentaje de la recidiva en la resección anterior. Los datos comparativos, ya comentados con anterioridad, indican que la técnica de la RAP produce los mismos resultados oncológicos que el

resto de las cirugías [274]. Sin embargo, en algunas series, la afectación del tercio rectal inferior tiene un factor pronóstico adverso, bien por la dificultad de obtener unos márgenes quirúrgicos en esa zona o bien por la pronta diseminación del tumor vía venosa.

La recidiva está ligada al: factor tumoral, de adenopatía patológica y tipo de cirugía. Todo ello reflejado en los resultados de la supervivencia global. Ni los factores demográficos, ni el tiempo entre la administración de tratamientos, ni los factores de patológica, ni los quirúrgicos parecen afectar a la producción de las metástasis evolutivas. La adición de QT es positiva pero, como se ha comentado previamente, es una confusión por indicación al recibir este grupo de mal pronóstico el tratamiento con QT.

Para el estudio holandés [504], el fallo a distancia se situaba entre el 25 y el 28%. Para el CRM [514], este porcentaje disminuía al 19-21%. Estos resultados son totalmente equiparables a los presentados en el presente estudio. Para Erlandsson [621] el porcentaje es del 20 al 22%.

Rescates:

Una vez establecida la recurrencia de la enfermedad, 10 pacientes (7,6% de la serie) pudieron ser rescatados con una segunda maniobra quirúrgica, la mayoría de los rescates llevan incluido el protocolo de QT y algunos con RT local. En los pacientes que pudieron ser rescatados, no hay diferencia en supervivencia en cuanto a la serie rescatada con la serie no rescatada, lo que supone una buena efectividad del rescate. Sin embargo si la hay para el grupo de rescate con QT pero sigue siendo una confusión por indicación pues esta se emplea en los casos más desfavorables.

Recidiva Local:

Este capítulo constituye el objetivo fundamental de la tesis. Para la serie global se han catalogado 6 pacientes con recidiva local de un total de 148, lo que implica una tasa de recurrencia local del 4,05%.

Este porcentaje estaría en el rango bajo de frecuentación antes de la EMT los porcentajes estaban en el 30% [563] [564] [565] a raíz de la difusión de esta técnica el porcentaje es menor del 10% [571] [573] [574] [575].

Dada la inhomogeneidad de la serie global con formas metastásicas y loco regionales., se han suprimido para el análisis de la recidiva, los 12 pacientes con metástasis al diagnóstico o previamente conocidas además de los intervenidos con cirugía local y el pT0 de A.P. En total, 132 pacientes para hacer el análisis pormenorizado. En este caso, la recidiva local sería de 6/132 con una tasa del 4,54%.

La media de tiempo cirugía recidiva local fue de 35 meses un poco más elevada que lo registrado en el análisis de la recidiva después del EMT Holandes [620] que fue de 2.6 años. A notar que en ese estudio el uso de la RTCC aumenta en 13 meses el periodo de detección de la RL. En el Estocolmo III [621] el tiempo medio fue 33.4 meses.

La localización dentro del espacio pélvico fue presacra en el 33% y laterales en el 66%. Este porcentaje es muy elevado, los datos del análisis del EMT lo sitúan en el 17% dentro del concepto reseñado de localización mas frecuente en zona posterior y laterales [620].

Posiblemente sea un dato fortuito por la escasa representación de la muestra. No hubo ninguna recidiva perineal. Este capítulo de localización de la RL cambia según la cirugía y los tratamientos aplicados. Enriquez y Ciria [623].

Los factores con relevancia a discutir sobre recidiva local, como se ha expuesto en los resultados son:

Sexo, sin diferencia significativa entre varón o mujer, sin embargo todas las recidivas locales se han producido en varones. La predisposición del sexo masculino se ha descrito ampliamente en la literatura lo confirma GL Beets en su trabajo en que desmenuza diversos factores pronósticos [620].

El valor de antígeno carcinoembrionario, ya se ha comentado pre-operatorio que tampoco es significativo. Solo en estudio australiano incluye este parámetro en los factores pronósticos [523].

El tipo de cirugía practicada no tiene relación con la RL, teniendo en cuenta que la RAP utilizada en tercio inferior y con poca fiabilidad de la RMN diagnóstica tendría un mayor porcentaje de bordes afectos y por lo tanto mayor recidiva local, para Beets la RL en RA fue 7.8 % y en la RAP 11.7% [620]. En nuestra serie, tanto la resección anterior como la RAP, tienen un 50% de incidencia; 3 y 3 pacientes cada una. En proporción, la RA tiene un porcentaje de recidiva del 3% (3/100). La RAP 3/25, fue del 12%. Sin embargo el análisis estadístico de los 4 tipos de cirugía practicada no revela diferencia entre ellos con una P de 0,25.

Tampoco tiene influencia el borde circunferencial afecto dato que contrasta con el factor pronóstico desfavorable referido en todas las series y que aquí no se produce [620] [167-173] [169-174].

Los datos de la literatura siempre han aportado un peor pronóstico para el sexo masculino, para la cirugía con resección abdomino-perineal y para el nivel de antígeno carcinoembrionario [618].

En el estudio, no se pudo medir la afectación del margen circunferencial por RMN, técnica que se utilizó en los años finales de recogida de datos, la totalidad de los pacientes con el borde circunferencial afecto eran masculinos y predomina la resección anterior sobre la abdomino-perineal y pese a su mal pronóstico, un paciente con ese tipo de cirugía ha podido ser rescatado con RT-QT con total satisfacción (Ver datos de rescate RT).

De los 5 pacientes que tenían margen circunferencial afecto, sólo uno desarrolló recidiva local y su análisis con respecto al grupo ha sido negativo, esto es, para nuestra serie este factor pronóstico tan manejado en la literatura, no ha llegado a concretarse [162] [167-173] [618].

Respecto al tercio afecto, la recidiva se produce en el 21% del tercio inferior, en el 5,7% del medio y en el 3,1% del tercio superior. Aquí, aunque las diferencias son marcadas, la P es de 0,67, sin diferencia significativa entre los tercios rectales, bien es cierto que el inferior tiene un porcentaje que triplica al del tercio medio.

Así mismo, ni el intervalo de síntomas/diagnóstico ni el diagnóstico/tratamiento quirúrgico, ni RT/cirugía, ni el tamaño tumoral, ni los antecedentes patológicos, ni el tercio rectal

afecto, ni la técnica de RT (2D o 3D), ni la vía de abordaje, ni el grado de diferenciación, ni el estadio tumoral tuvieron significación estadística.

Sobre el estadio T, las 6 recidivas locales aparecen en el grupo de los T3. En los 4 pacientes T4, no hubo ninguna incidencia de RL. El análisis estadístico tampoco revela diferencias entre los diferentes subestadios de tumor. Para los datos de la literatura, el factor pronóstico referido al tumor está situado en el T4, que dada la baja representación en nuestra serie no aporta información relevante alguna.

Diferente consideración estadística tienen los siguientes factores.

Categoría Adenopatía Metastásica:

En el grupo N0 no se produjo ninguna recidiva, se constatan 2/27 para el N1 (7,4%) y 4/27 para el N2 (14,81%). La diferencia entre grupos es estadísticamente significativa con una P de 0,05, se marca con clara diferencia el factor pronóstico de la adenopatía. El N2 ya estaba identificado [618], el mismo hallazgo se produce en el estudio realizado por el estudio de Oceanía [523] por lo que las adenopatías afectas constituyen en un factor pronóstico de primer orden.

Estadio:

Los 6 eventos aparecen en los 54 casos del estadio III. En otras palabras, un 11% de las recidivas locales ocurren en este estadio. La diferencia estadística entre los diferentes subgrupos es positiva con una P de 0,01. La identificación del estadio III como factor pronóstico adverso está ampliamente reflejada en la literatura [528]. Grupo TME [505] y para el estudio británico MRC [514].

Administración de QT:

En el subgrupo en el cual la administración de QT fue aplicada, el análisis estadístico nos dice que las recidivas se producen más en el grupo de QT. Como se ha comentado previamente, constituye una confusión por indicación.

Rescate de la Recidiva Local:

El abordaje de la RL ha sido eminentemente quirúrgico aunque las resecciones R0 con márgenes libres solo se producen en el 15 al 20% de los casos, si se añade el abordaje multidisciplinar el porcentaje pasa al 45% [577] [578]. En este apartado las cifras son dispares con resultados de entre el 5 y el 50% [583] [590] con una mortalidad de entre el 10 al 20% [579] [580].

Con estos resultados quirúrgicos tan mediocres se han ensayado multitud de tratamientos combinados que incluyen el uso de QT. Radioterapia intraoperatoria, Hipertermia, ect. Esta bien documentado que la asociación QT con 5-Fu asociado a Oxaliplatino y RTE producen entre un 15 a 18% de remisiones completas.

En la práctica habitual en los pacientes con antecedentes de RTE pélvica previa su abordaje se hace con intención paliativa.

En la serie a estudio se ha excluido el paciente considerado con enfermedad combinada en el que la recidiva local apareció conjuntamente con enfermedad a distancia y tras 2 años de una primera cirugía de rescate hepática.

Los 5 p. fueron tratados con QT de inducción, si bien sólo en 3 pudo realizarse una QT efectiva. Hubo una estabilización de enfermedad, 2 respuestas parciales, 1 completa y 1 progresión.

Tras la administración de QT, 2 pacientes presentaban únicamente afectación pélvica lateral. Ambos fueron sometidos a irradiación complementaria en dosis de rango entre 39 y 63 Gy, en dependencia del volumen residual que quedaba tras QT. En ambos pacientes, se obtuvo respuesta completa y permanecen libres de enfermedad en la actualidad con un seguimiento mayor de 10 años. A reseñar como complicación, una fractura pélvica de estrés que se produjo en un paciente 2 años y medio después de acabar la reirradiación y que fue tratado satisfactoriamente con vasodilatadores, bifosfonatos y calcio.

En global, se rescata el 40% de los pacientes con recidiva local y la supervivencia media se sitúa en 113 meses (9,5 años). Este dato es muy interesante ya que, aun teniendo mejor pronóstico estas recidivas laterales que las presacras. Su rescate quirúrgico es complejo y con fáciles complicaciones hemorrágicas. Los datos de la literatura reflejan una supervivencia a 5 años en el rescate de recidivas locales del 22% [577] [578]. En nuestro caso, con un procedimiento mucho más sencillo, se consiguieron resultados llamativos.

CONCLUSIONES

6 CONCLUSIONES

1. La recidiva local es del 4,05%. Su aparición media se sitúa en 35 meses.
2. La supervivencia global en la serie radical es del 67% a 5 años y del 50% a los 10 años, equiparable a los esquemas aleatorizados que utilizan QT-RT larga (62% - 74%).
3. El acierto de las pruebas diagnósticas es bajo, con un 56% sobre el estadio tumoral y 63% en las adenopatías. La prueba más efectiva es la RMN.
4. La toxicidad propia del tratamiento con Radioterapia de Ciclo Corto es muy escasa 19%. Todas menores de grado III.
5. La tasa de reseccabilidad en nuestro estudio es del 100%.
6. La morbilidad del tratamiento combinado CIR/RT se sitúa en el (54,7%). dentro del rango de lo publicado en QT-RT largo (50% al 53%). Mortalidad (30 días) del 3,37%.
7. En nuestro estudio se identifica una complicación no bien descrita previamente como es el dolor pélvico postoperatorio en el 4,7% de los casos.
8. Se ha rescatado el 40% de la recidiva local con el esquema QT y RT con reirradiación.
9. En la producción de la recidiva local sólo influyen la afectación igual o mayor de 4 ganglios y el estadio III.

BIBLIOGRAFÍA

7 BIBLIOGRAFIA

- 1 Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM. EUCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the European Union 1997, version 4.0. IARC CancerBase nº 4. Lyon: IARC Press, 1999. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/eucan/eucan.htm>
- 2 Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. IARC CancerBase nº 5. Lyon: IARC Press, 2001. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.htm>
- 3 Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:579-88.
- 4 <http://redecan.org/es/busqueda.cfm?cx>
- 5 IARC- 2007.
- 6 National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology and end results: colon and rectum cancer. Disponible en: http://www.seer.cancer.gov/faststats/html/inc_colorectal.html
- 7 Smedh K, Olsson L, Johansson H, Aberg C, Andersson M. Reduction of postoperative morbidity and mortality in patients with rectal cancer following the introduction of a colorectal unit. *Br J Surg* 2001; 88: 273–277.
- 8 V. Devita. *Cancer. Principles and Practice of Oncology* (4 Th edition). A.Cohen, B. Minsky, M. Friendman. 1993, Lippincott.
- 9 P. Price. *Treatment of Cancer* (3th edition). Begent .1995, Chapman.
- 10 Enblad P, Adami H-O, Bergstrom R, Glimelius B, Krusemo UB, Pahlman L. (1998). Improved survival of patients with cancers of the colon and rectum? *J Natl Cancer Inst* 80:586-597.
- 11 NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. Rectal Cancer. VI 2009. WW. Nccn .org.
- 12 The diagnosis and management of rectal cancer: expert discussion and recommendations derived from the 9th world Congress on gastrointestinal Cancer. Barcelona 2007.
- 13 Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Marijnen CA, Rödel C, Gambacorta MA, Boelens PG, Aristei C, van de Velde CJ. EURECCA consensus conference highlights about rectal cancer clinical management: The radiation oncologist's expert review. *Radiother Oncol.* 2013 Nov 25.
- 14 Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A; ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May; 21 Suppl 5:v82-6. doi: 10.1093/annonc/mdq170.
- 15 Cerezo L, Ciria J.P. Current treatment of rectal cancer adapted to the individual patient. Reports of practical oncology and radiotherapy 18 (2013) 353-362. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpor.2013.08.005>
- 16 Minsky BD, Rödel C, Valentini V. Short-course radiation versus long-course chemoradiation for rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012 Oct 1;10 (10):1223-31.

- 17 Curvo-Semedo L, Lambregts DM, Maas M, Beets GL, Caseiro-Alves F, Beets-Tan RG. Diffusion-weighted MRI in rectal cancer: apparent diffusion coefficient as a potential noninvasive marker of tumor aggressiveness. *J Magn Reson Imaging*. 2012 Jun; 35 (6):1365-71. Doi: 10.1002/jmri.23589. Epub 2012 Jan 23.
- 18 Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344: 707-11.
- 19 Ny IOL, Luk ISC, Yuen ST, et al. Surgical lateral clearance in resected rectal carcinomas, a multivariate analysis of clinicopathological features. *Cancer* 1993; 71: 1972-6.
- 20 Moss AA, Thoeni RF, Schnyder P, Margulis AR. Value of Computed Tomography in Detecting and Staging of Recurrent Rectal Carcinomas. *J Comput Assist Tomogr* 1981; 5: 870-74.
- 21 Abulafi AM, Williams NS. Local recurrence of colorectal cancer: the problem, mechanisms, management and adjuvant therapy. *Br J Surg* 1994; 81: 7-19.
- 22 Sugarbaker PH, Gianola FJ, Dwyer A, Neuman NR. A Simplified Plan for Follow-up of Patients with Colon and Rectal Cancer Supported by Prospective Studies of Laboratory and Radiological Results. *Surg* 1987; 102: 79-87.
- 23 Holm T, Cerdermark B, Rutqvist LE. Local Recurrence of rectal adenocarcinoma after "curative" surgery with and without preoperative radiotherapy. *Br J Surg* 1994; 81:452-455.
- 24 Yoshizako T, Sugimura K, Kaji Y, Wada A. Recurrent Rectal Carcinoma; diagnosis with contrast-enhanced MR imaging versus contrast-enhanced CT. *Radiology* 1995; 197: 282.
- 25 National Guideline Clearinghouse. ACC, October 14. 2008.
- 26 Chen YM, Ott D, Woldman P, Gelfand D, Karsteadt N, Bechtold R. Recurrent Colorectal Carcinoma: evaluation with barium enema examination and CT. *Radiology* 1987; 163: 307-10.
- 27 Kusters M. Patterns of local recurrence in rectal cancer; A study of the dutch the trial. *M. Journal C. surgery. EJSO* xx. 2009. 1.7.
- 28 Arbman G, Nilsson E, Hallböök O, Sjödahl R. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 1966; 83: 375-379.
- 29 Heald RJ, Karanjia ND. Results of radical surgery for rectal cancer. *World J Surg* 1992; 16:848-857.
- 30 Enker WE. Potency, cure and local control in the operative treatment of rectal cancer. *Arch Surg* 1992; 127: 1396-1401.
- 31 Smedh K, Olsson L, Johansson H, Åberg C, Andersson M. Reduction of postoperative morbidity and mortality in patients with rectal cancer following the introduction of a colorectal unit. *Br J Surg* 2001; 88: 273-277.
- 32 Moriya Y, Hojo K, Sawada T, Koayama Y. Significance of lateral node dissection for advanced rectal carcinoma at or below peritoneal reflection. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 307-315.
- 33 Arbman G, Nilsson E, Hallböök O, Sjödahl R. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 1966; 83: 375-379
- 34 A. Lehander (et al for the stockholm colorectal cancer study group). Effect of a surgical Training Programme on outcome of rectal cancer in the county of stockholm. *The lancet* vol. 356. July 8. 2000. Pag. 93-96.

- 35 Chen.cui. Short course Radiation in the Treatment of localized Rectal Cancer- A Systematic Review and Meta-Analysis. Scientific Reports 5. 10953. 2015.doi:10.1038/srep 10953.
- 36 Medical Reseach Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by raditherapy for movil cancer of the rectum. Lancet, 1996; 348: 1610-1614.
- 37 Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative sort term radiation therapy inoperable rectal carcinom. A prospective randomised trial. Cancer 1990; 66: 49-55.
- 38 Swedish Rectal Cancer Trial. Improved Survival with preoperative radiotherapy in resecable rectal cancer. N Engl J Med 1997; 336:980-987.
- 39 Improved Survival with Preoperative Radiotherapy in resectable Rectal Cancer. New England Journal of Medicine, 1997; 336: 980-7.
- 40 E Kapiteijn (Dutch colorectal cancer group). Total Mesorectal Exicion (TME) with or without preoperative radiotherapy in the treatment of Primary rectal cancer. Eur J Surg 1999; 156: 410-420.
- 41 Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al (2001) Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med 345:638-646.
- 42 Ciria J.P. Could preoperative short-course radiotherapy be the treatment of choice for localized advanced rectal carcinoma? Reports of practical oncology and radiotherapy 20(1). July 2014.
- 43 Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the Disease-Free Interval Insurgically Treated Rectal Carcinoma. The N.England Journal of Medicine 1985. Vol.312. Pag.1465-1472.
- 44 Wolmark. Randomized Trial of Postoperative Adjuvant Chemotherapy with or Without Radiotherapy for Carcinoma of the Rectum: National Surgical Adjuvant breast and Bowel Projet Protocol R-02. Journal of the National Cancer Institute, Vol. 92, nº 5, Mach 1, 2000. Pag. 388-396.
- 45 J.F Bosset "EORTC Trial No 22921 T3 T4 Rectal Cancer". Abstracts "2º Multidisciplinary colorectal cancer congress.Feb.2004.
- 46 Bosset JF, Collette L, Calais G et al. (2006): *EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer.* In N Engl J Med. 2006; 355:1114-23.
- 47 R.Sauer "Adyuvant vrs.neoadyuvant radiothemothepary for locally advanced rectal cancer: the german trial CAO/ARO/AIO 94.Colorectal Disease.Vol 5-Issue 5.p 406.sep.2003.
- 48 Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F et al. (2006): Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. In J Clin Oncol. 2006; 24:4620-5.
- 49 Guderson L, Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second or symptmatic look) following "curative surgery" for adenocacinoma of the rectum. (1974) Cáncer 34: 1278-1292.
- 50 Heald RJ, Ryall RDH. Recurrence and survival after total mesorectal excisión for rectal cáncer, (1986) Lancet I: 1479-1482.
- 51 MacFarlane JK, Ryall RDH, Heald RJ. Mesorectal excisión for rectal cáncer. (1993) Lancet 341: 457-460.
- 52 Phillips RKS Hittinger R, Blesovsky I, Fry JS, Fielding LP. Local Recurrence Following "curative" Surgery for Large Bowel Cáncer: I. The overall picture, Br.1984; J Surg 71: 12-16.

-
- 53 Pählman L, Glimelius B. Local Recurrences after Surgical Treatment for Rectal Carcinoma. *Acta Chir Scand*, 1984; 150:331-335.
 - 54 Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, Van Boven H, De Bruine A et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumours-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001; 357(9255):497-504.
 - 55 Thompson WM, Halvorsen RA, Foster WL Jr, Roberts L, Gibbons R. Preoperative and Postoperative CT Staging of Rectosigmoid Carcinoma. *Am J Roentgenol JAMA* 1986; 146: 703-10?
 - 56 Kelly CJ, Daly JM. *Colorectal Cancer: Principles of Postoperative Follow-up*. *Cancer* 1992; 5:870-74.
 - 57 T. Akhurst and S. M. Larson. Positron Emission Tomography Imaging of Colorectal Cancer. *Seminars in Oncology*, Vol. 26. Nº5. Oct. 1999. Pp 577-583.
 - 58 Tagliacozzo S, Accordino M. Pelvic Recurrence after Surgical Treatment of Rectal and Sigmoid Cancer. *Int J Colorectal* 1992; Dis 7: 135- 140.
 - 59 O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol*. 2014; 32:1927-34.
 - 60 Heald RJ, Moran BJ, Ryall RDH, Sexton R, MacFarlane JK. The Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998; 133:894-9.
 - 61 Kapiteijn E, for the Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:638-46.
 - 62 Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-7.
 - 63 National Institutes of Health Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-50.
 - 64 I. Morilla; T. Acasu, S. Fujita, S. Yamamoto "Aggressive Surgical Treatment for patients with T4 rectal Cancer". *Colorectal Disease* 2003, 427/431.
 - 65 Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer. *JAMA* 2000; 284:1008-15.
 - 66 Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomized trials. *Lancet* 2001; 358:1291-304.
 - 67 Sauer R, Becker H, and Hoyerberger W, et al. (2004): *For the German Rectal Cancer Study Group. Pre-operative versus post-operative chemoradiotherapy for rectal cancer*. In *New Engl J Med* 2004; 351:1731-1740.
 - 68 Roth MS, et al. Preoperative Multimodality Therapy Improves Disease-Free Survival in Patients with Carcinoma of the Rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 21.
 - 69 cne.isciii.es/htdocs/cancer/publi3.htm.
 - 70 Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, et al, editors. *SEER Cancer Statistics, 1973-1999*. Bethesda: National Cancer Institute, 2002.
-

-
- 71 Gatta G, Capocaccia R, Coleman M, Gloeckler LA, Hakulinen T, Michelli A, et al. Toward a comparison of survival in American and European cancer patients. *Cancer* 2000; 89:893-900.
 - 72 Viñes J.J. Epidemiología clínica del cancer colo-rectal. *Cirugia Española* 2003; 73(1) 3.
 - 73 WHO-IARC. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-2 Study. Lyon: IARCno151, 1999.
 - 74 Gatta G, Capocaccia R, Sant M, Bell CMJ, Coebergh JWW, Damhuis RAM, et al. Understanding variations in survival for colorrectal cancer in Europe: a EURO CARE high resolution study. *GUT* 2000; 47:533-8.
 - 75 Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Coleman M, Berrino F. Variation in colorectal cancer survival between European and the USA. *Actas de 23th Annual Meeting of IARC*; 2001, octubre 3-5 october, La Havana, Cuba.
 - 76 USPSTF urges colorectal cancer scrining for all americans 50 anover. Press Release, 2002 julio15. Disponible en www.ahrq.gov/news/press/2002/coloscpr.htm.
 - 77 <http://www.osakidetza.euskadi.eus/colorrectal>
 - 78 Estadificación en cáncer colorrectal. En: Lledó S. *Cirugía colorrectal. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos*. Madrid: Arán Ediciones S.A., 2000.
 - 79 Sobotta J (1972). *Atlante di anatomia*. UTET-Sansoni Edición científica, Florencia
 - 80 Mayers MA (1986) *Computer tomography of the gastrointestinal tract*. Springer Berlin Heidelberg Nueva York.
 - 81 Marano P (1992) *Diagnostica per immagini*. Casa editorial Ambrosiana, Milán.
 - 82 Morson BC, Dawson IMP, Day DW, Jass JR, Price AB, Williams GT (1990) *Morson y Dawson's gastrointestinal pathology*. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
 - 83 Vasile N (1986) *Tomodensitométrie Corps Entier*. Vigot, Paris.
 - 84 Higgins CB, Hricak H, Helms CA (1992) *Magnetic resonance imaging of the body*. 2 ed. Raven Press, Nueva York.
 - 85 Tinetti ME, Stone L, Cooney L et al (1989) inadequate barium enema in hospitalized elderly patients. Incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 149:2014-2016.
 - 86 Margulis RA, Thoeni RF (1988). The present status of the radiologic examination of the colon. *Radiología* 167:1-5.
 - 87 Laufer I (1976). The double contrast enema: myths and misconceptions. *Gastrointes Radiol* 1:19-31.
 - 88 Evers K, Laufer I Gordon RL et al (1981) Double contrast enema examination for detection of rectal carcinoma. *Radiology* 140:635-639.
 - 89 Kelvin FM, Gaardiner R, Vas W et al (1981) Colorrectal carcinomas missed on double contrast barium enema study: a problem perception. *AJR Am J Roentgenol* 137:307.
 - 90 Miller RE, Lehman G (1978) Polypoid colonic lesions undetected by endoscopy. *Radiology* 129:295.

-
- 91 Janower ML (1986) Hypersensitivity reactions after barium studies of the upper and lower gastrointestinal tract. *Radiology* 161:139-140.
 - 92 Maglinte DDT, Strong RT, Strate RW et al (1982) Barium enema after colorectal biopsies: experimental data. *AJR Am J Roentgenol* 139:693-697.
 - 93 Akasu T, Kondo H, Moriya Y, et al. (2000): Endorectal ultrasonography and treatment of early stage rectal cancer. in *World J Surg* 2000; 24:1061-1068.
 - 94 Garcia-Aguilar J, Pollack J, Lee SH, et al. (2002): Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. In *Dis Colon Rectum* 2002; 45:10-15.
 - 95 Gualdi GF, Casciani E, Guadalaxara A, et al. (2000): Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings. in *Dis Colon Rectum* 2000; 43:338-345.
 - 96 Hulsmans FJ, Tio TL, Fockens P, et al. (1994): Assessment of tumor infiltration depth in rectal cancer with transrectal sonography: caution is necessary [see comments]. in «*Radiology* 1994;190:715-720»3.2 Consecutive cases (not population-based).
 - 97 Rifkin, MD, Ehrlich, SM, Marks, G (1989): Staging of rectal carcinoma: prospective comparison of endorectal US and CT. in «*Radiology* 1989; 170:319-322. »3.2 Consecutive cases (not population-based).
 - 98 Bipat S, Glas AS, Slors FJ, et al (2004): Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. in «*Radiology* 2004; 232:773-783. »
 - 99 Palacios MJ, Ramírez JM, Aguilera V, Arribas D, Martínez M, Lozano R. Ecografía endorrectal en los tumores de recto: eficacia, causas de error y limitaciones. *Rev Esp Enferm Dig* 2000; 92:222-6.
 - 100 García-Aguilar J, Pollack J, Lee SH, Hernández E, Mellgren A, Wong WD, et al. Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:10-5.
 - 101 Kim JC, Yu CS, Jung HY, Kim HC, Kim SY, Park SK, et al. Source of errors in the evaluation of early rectal cancer by endoluminal ultrasonography. *Dis Colon rectum* 2001; 44:1302-9.
 - 102 Becker CD, Fuchs WA (1986) colorectal carcinoma. IN: Meyers MA (ed) *Computed tomography of the gastrointestinal tract*. Springer BÉrlin Heidelberg New York, pp 253-272.
 - 103 Thoeni RF (1989) CT evaluation of carcinomas of the colon and rectum. *Radiol Clin North Am* 27:731-774.
 - 104 Baert AL, Roex L, Wilms G el al (1989) Computed tomography of the rectum with water as contrast agent. *Gastrointest Radiol* 14:345-348.
 - 105 Kramann B, Hildebrandt U (1986) Computed tomography versus endosonography in the staging of rectal carcinoma: a comparative study. *Int J Colorectal Dis* 1:216-218.
 - 106 Cova M, Frezza F, Pozzi Mucelli RS (1994) Apporto della tomografia computerizzata e della risonanza magnetica nel bilancio preoperatorio dell'estensione del cancro del retto. Valutazioni correlate con gli aspetti anatomo-patologici. *Radiol Med* 87:82-89.
 - 107 Angelelli G, Macarini L, Lupo L (1990) rectal carcinomas: CT staging with water as contrast medium. *Radiology* 177:511-514.
-

-
- 108 Thoeni RF, Moss AA, Schnyder PS et al (1981) Detection and staging of primary rectal and rectosigmoid cancer by computed tomography. *Radiology* 141:135-138.
 - 109 Fifkin MD, Ehrlich SM, Marks G (1989) Staging of rectal carcinoma: prospective comparison of endorectal CT y US. *Radiology* 170:319-322.
 - 110 Marano P, Barbaro B, De Franco A et al (1992). Esperienza de Integrazione Diagnostica e Terapeutica del Cancro del Retto. *Radiol Med* 84:261-273.
 - 111 Rotte Kh, Kluhs L, Kleinau H et al (1989) Computed tomography and endosonography in the preoperative staging of rectal carcinoma. *Eur J Radiol* 9:187-190.
 - 112 Goldman S, Arvdsson H, Norming U (1991) Transrectal ultrasound and computed tomography in preoperative staging of lower rectal adenocarcinoma. *Gastrointest Radiol* 16:259-263.
 - 113 Nomdedeu J, Escrig J, Cisneros I, Cervera J, Yepes VA, Alcalde M, et al. La TC como método de estadificación preoperatoria en el cáncer de recto. ¿Es recomendable su práctica sistémica? *Cir Esp* 1999; 66:220-3.
 - 114 Freeny PC, Marks WM, Ryan JA, Bolen JW. Colorectal carcinoma evaluation with CT. Preoperative staging and detection of postoperative recurrence. *Radiology* 1986; 158:347-53.
 - 115 Hodgmann CG, MacCarty RL, Wolf BG et al (1986) Preoperative staging of rrectal carcinoma by computed tomography and 0.15T magnetic resonance imaging: preliminary report. *Dis Colon Rectum* 29:446-450.
 - 116 Starck M, Bohe M, Fork FT et al (1995) Endoluminal ultrasound and low-field magnetic resonance imaging are superior to clinical examination in the preoperative staging of rectal cancer. *Eur J Surg* 161:841-845.
 - 117 Gualdi GF, Casciani E, Guadalajara A et al (2000) Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings. *Dis Colon Rectum* 43:338-345.
 - 118 Vogl TJ, Pegios W, Mack MG et al (1997) Accuracy of staging rrectal tumors with contrast-enhanced transrectal MR imaging. *AJR Am J Roentgnol* 168:1427-1434.
 - 119 Maldjian C, Smith R, Kilger A et al (2000) Endorectal surface coil MR imaging as a staging technique for rectal carcinoma: a comparison study to rectal endosonography. *Abdom Imaging* 25:75-80.
 - 120 DeSouza NM, Hall AS, Puni R et al (1996) High resolution magnetic resonante imaging of the anal sphincter using an adedicated endoanal coil: comparison of magnetic resonance imaging with surgical findings. *Dis Colon Rectum* 39:926-934.
 - 121 Hunerbein M, Pegios W, Rau B et al (2000) Prospective comparison of endorectal ultrasound, three-dimensional endorectal ultrasound, and endorectal MRI in the preoperative evaluation of rectal tumors: preliminary results. *Surg Endosc* 14:1005-1009
 - 122 Beets-Tan RG, Beets GL, van der Hoop AG et al (1999) High-resolution magnetic resonante imaging of the anorectal region without an endocoil. *Abdom Imaging* 24:576-581; discussion 582-584.
 - 123 Blomqvist L, Machado M, Rubio C et al (2000). Rectal tumor staging: MR imaging using pelvis phased-array and endorectal coils vs endoscopic ultrasonography. *Eur Radiol* 10:653-660.
 - 124 Hadfiel MB, Nicholson AA, MacDonal AW et al (1997) Preoperative staging of rectal carcinoma aby magnetic resonanceimaging with a pelvis phased-array coil. *Br J Surg* 84:529-531.

-
- 125 De Lange EE, Fechner RE, Wanebo HJ (1989) Suspected recurrent rectosigmoid carcinoma after abdominoperineal resection: MR imaging and histopathologic findings. *Radiology* 170:323-328.
 - 126 Brown G, Richards CJ, Newcombe RG et al (1999). Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging in 28 patients. *Radiology* 211:215-222.
 - 127 Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF et al (2001) Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumor-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 357:497-504.
 - 128 Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van De Velde CJ, Van Krieken JH (2002) Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 26:350-357.
 - 129 Wibe A, Rendedal PR, Svensson E et al (2002) Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 89:327-334.
 - 130 Harnsberger JR, Vernava VM 3rd, Longo WE (1994) Radical abdominopelvic lymphadenectomy: historic perspective and current role in the surgical management of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 37:73-87.
 - 131 Dworak O (1989) Number and size of lymph nodes and node metastases in rectal carcinomas. *Surg Endosc* 3:96-99.
 - 132 Moriya Y, Sugihara K, Akasu T, Fufita S (1997) Importance of extended lymphadenectomy with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer. *World J Surg* 21:728-732.
 - 133 Pager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJ (1996) Pelvis adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR Imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared rapid gradient-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol* 167:1503-1507.
 - 134 Carrington B (1998) *Imaging in oncology*. Dunitz, Oxford, England.
 - 135 Beynon J, Mortensen NJ, Foy DM et al (1989) Preoperative assessment of mesorectal lymph node involvement in rectal cancer. *BR J Surg* 76:276-279.
 - 136 Thompson WM, Halvorsen RA, Foster WL Jr et al (1986) Preoperative and postoperative CT staging of rectosigmoid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 146:703-710.
 - 137 Balthazar EJ, Megibow AJ et al (1988) Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. *AJR Am J Roentgenol* 150:301-306.
 - 138 Holswoth PJ, Johnston D, Chalmers AG et al (1988) Endoluminal ultrasound and computed tomography in the staging of rectal cancer. *BR J Surg* 75:1019-1022.
 - 139 McNicholas MM, Joyce WP, Dolan J et al (1994) Magnetic resonance imaging of rectal carcinoma: a prospective study. *BR J Surg* 81:911-914.
 - 140 De Lange EE, Fechner RE, Edge SB, Spaulding CA (1990) Preoperative staging of rectal carcinoma with MR imaging: surgical and histopathologic correlation. *Radiology* 176:623-628.
 - 141 Hung GU, Shiau YC, Tsai SC et al (2001) Value of 17F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of recurrent colorectal cancer. *Anticancer Res* 21:1375-1378.
 - 142 Beets G, Penninckx F, Schiepers C et al (1994) Clinical value of whole-body positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in recurrent colorectal cancer. *Br J Surg* 81:1666-1670.

-
- 143 Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM et al (1998) Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology* 206:755-760.
- 144 Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, et al. Chemoradiation, surgery and Adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol.* 2015;26:1722-8.
- 145 Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:8688-96.
- 146 Brown G, Richards CJ, Newcombe RJ, Dallimore NS, Radcliffe AG, Carey DP, et al. Rectal carcinoma: thin section MR imaging for staging in 28 patients. *Radiol* 1999; 211:215-39.
- 147 Williams AD, Cousins C, Soutter WP et al (2001) Detection of pelvis lymph node metastases in gynecologic malignancy: a comparison of CT, MR imaging and positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol* 177:343-348.
- 148 Tio TL, Coene PP, van Delden OM, Tytgat GN (1991). Colorectal carcinoma: preoperative TNM classification with endosonography. *Radiology* 179:165-170.
- 149 Brown G. "High Resolution MRI of the anatomic important in total mesorectal excision of the rectum." *AJR Am J. Roentgenol* 2004; 182(2); 431-9.
- 150 Bisset IP, FERNAANDO cc, hough DM et al. Identification of fascia propria by magnetic resonance imaging and its relevance to preoperative assessment of rectal cancer. *Dis. COLON Rectum* 2001; 44(2); 259-265.
- 151 Gagliardi G, Bayar S, Smith R, Salem RR. Preoperative staging of rectal cancer using magnetic resonance imaging with external phase-arrayed coils. *Arch Surg* 2002; 137:447-51.
- 152 Brown G, Richards CJ, Newcombe RG et al. Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging in 28 patients, *Radiology* 1999, 211(1): 215-22.
- 153 Mercury Study Group. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer results of the MERCURY study. *Radiology* 2007; 243: 132-39
- 154 Brown G. "Effectiveness of preoperative staging of rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging?" *Br J Cancer* 2004; 91(1); 23-9.
- 155 Blenkinsopp WK, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G, Fielding LP. (1981): Histopathology reporting in large bowel cancer. in *J Clin Pathol* 1981; 34(5):509-513.
- 156 Branston LK, Greening S, Newcombe RG, et al. (2002): The implementation of guidelines and computerised forms improves the completeness of cancer pathology reporting. The CROPS project: a randomised controlled trial in pathology. in *Eur J Cancer* 2002;38(6): 743-744.
- 157 Bull AD, Biffin AH, Mella J, et al. (1997): Colorectal cancer pathology reporting on regional audit. in *J Clin Pathol* 1997;50(2):138-142.
- 158 Quirke P, Williams GT (1998): The Royal College of Pathologists. Minimum dataset for colorectal cancer histopathology reports. London: The Royal College of Pathologists, 1998. In www.rcpath.org=ersol/resources/pdf/colorectal_cancer.pdf
- 159 Maughan NJ, Morris E, Craig SC, et al. (2003): Analysis of Northern and Yorkshire. Cancer Registry Data 1995-2001. in *J Pathol* 2003;201(suppl):18A.
-

-
- 160 2008: Virtual Pathology in <http://www.virtualpathology.leeds.ac.uk/>
- 161 Valentini V. , Beets-Tan R, Borras JM, Krivokapic Z, Leer JW, Pålman L, Rödel C, Schmoll HJ, Scott N, Velde CV, Verfaillie C. (2008):Evidence and research in rectal cancer in «Radiother Oncol. 2008 Jun 3., 87, 449-474»
- 162 2004: Improving Outcomes in Colorectal Cancers, Manual Update. National Institute for Clinical Excellence 2004 in www.nice.org.uk.
- 163 Beresford M, Glynne-Jones R, Richman P, Makris A, Mawdsley S, Stott D, Harrison M, Osborne M, Ashford R, Grainger J, Al-Jabbour J, Talbot I, Mitchell IC, Meyrick Thomas J, Livingstone JJ, McCue J, MacDonald P, No (2005):The reliability of lymph-node staging in rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy in Clin Oncol (R Coll Radiol). 2005 Sep; 17(6):448-55.
- 164 Perez RO, Habr-Gama A, Nishida Arazawa ST, Rawet V, Coelho Siqueira SA, Kiss DR, Gama-Rodrigues JJ (2005):Lymph node micrometastasis in stage II distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy in Int J Colorectal Dis. 2005 Sep;20(5):434-9. Epub 2005 Mar 10.
- 165 Goldstein NS. (2002): Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years. in Am J Surg Pathol 2002;26:179-189.
- 166 Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. (2003): The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. in Ann Surg Oncol 2003;10 65-71.
- 167 Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. (1986): Local recurrence of rectal adenocarcinoma is caused by inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. in Lancet 1986;996-999.
- 168 Ng IO, Luk IS, Yuen ST, et al. (1993): Surgical lateral clearance in resected rectal carcinomas. A multivariate analysis of clinicopathological features. in Cancer 1993;71:1972-1976.
- 169 Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. (1994): Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. in Lancet 1994;344:707-711.
- 170 De Haas-Kock DF, Baeten CGMI, Jager JJ, et al. (1996): Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal carcinoma. in Br J Surg 1996;83:781-785.
- 171 Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, et al. (2002): The Norwegian Rectal Cancer Group. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. in Br J Surg 2002;89:327-334.
- 172 Nagtegaal ID, Marijnen CAM, Kranenbarg EK, Van De Velde CJH, Van Krieken JHJM. (2002): Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma. Not one millimetre but two millimetres is the limit. in Am J Surg Pathol 2002;26:350-357.
- 173 Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. (1994): Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. in Lancet 1994;344(8924):707-711.
- 174 Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al (2001):The Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. in New Engl J Med 2001;345:638-646.
- 175 <http://www.micc.org.2010>
- 176 P. Quirke. (2002): CORE study: Capicitabine/Oxaliplatin, Radiotherapy and excision protocol Study No. C8601. in Pathological Technique. 2002, Appendix 7.
-

-
- 177 Dworak O, Keilholtz L, Hoffmann A. (1997): Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. in *Int J Colorectal Dis* 1997;12:19-23.
- 178 Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. (1994): Pathological assessment of tumour regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathological correlations. in *Cancer* 1994;73:2680-2686.
- 179 Yoo-Kang Kwak, Kyubo Kim et al. Timely tumor response analysis after preoperative chemoradiotherapy and curative surgery in locally advanced rectal cancer: A multi-institutional study for optimal surgical timing in rectal cancer. *Radiother Oncol* (2016) <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2016.03.017>
- 180 Marr R, Birbeck KF, Garvican J, et al. (2005): *The modern abdomino-perineal excision - the next challenge after total mesorectal excision*. in *Ann Surg* 2005,242,74-82.
- 181 Medical Research Council. (2008): *CLASICC Randomised trial of laparoscopic surgery versus conventional open surgery in patients with colorectal cancer. Clinical protocol*. in www.mrc.ac.uk/OurResearch/index.htm.
- 182 Randomized controlled clinical trials. Medical Research Council. (2008): *Colorectal Cancer Working Party: CR07 Pathology guided treatment in rectal cancer: a randomised trial comparing preoperative radiotherapy and selective postoperative chemoradiotherapy in rectal cancer* in www.mrc.ac.uk/OurResearch/index.htm.
- 183 Nagtegaal ID, Van De Velde CJH, Van Der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, Van Krieken JHJM. (2002): *Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control*. in *J Clin Oncol* 2002; 20(7):1729-1734.
- 184 Rosen L, Stasik JJ, Reed JF III et al (1996) Variations in colon and rectal surgical mortality. Comparison of specialities with state-legislated data base. *Dis Colon Rectum* 39:129-135.
- 185 Wibe A, Syse A, Andersen E et al (2004) Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: anterior vs. abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum* 47:48-58.
- 186 Heald RJ, Moran BJ, Ryall RDH et al (1998). Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision. *Arch Surg* 133:894-899.
- 187 Hermanek P, Wiebelt H, Staimmer D, Riedl S and the German Study Group for Colorectal Cancer (1995) Prognostic factors for rectum carcinoma – experience of the German multicentre study SGCRC. *Tumori* 81 [Suppl 3]:60-64.
- 188 Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG et al (1994) Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 344:707-711.
- 189 Nagtegaal ID, van der Velde CJ, van der Word E et al and Cooperative Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group (2002) macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 20:1729-1734.
- 190 Enker NJ, Kafka NJ (1999) Total mesorectal excision with autonomic nerve preservation: a new foundation for the evaluation of multi-disciplinary adjuvant therapy in the management of rectal cancers. *Ann Chir* 53:996-1002.
- 191 Martiling A, Cedermark B, Johansson H et al (2002). The surgeon as a prognostic factor after the introduction of total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 89:1008-1013.
-

-
- 192 Sing S, Morgan MBF, Broughton M et al (1995) A ten year prospective audit of outcome of surgical treatment for colorectal carcinoma. *Br J Surg* 82:1486-1490
- 193 Delaney CP, Kiran RP, Senagore AJ et al (2003) Case matched comparison of clinical and financial outcome after laparoscopic or open colorectal surgery. *Ann Surg* 238:67-72.
- 194 Saber R, Becker H, Hohenberger W et al (2004) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 35:1731-1740.
- 195 Hilgenfel Ru, Thiel E, Kreuzr ED (1998) Studien und Standards in der systemischen Therapie des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms. In: Buhr HJ, Runkel N (eds) *Operationskurs Kolorektales Karzinom*. Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Leipzig, pp 113-132.
- 196 Heah SM, Seow-Choen F, Eu KW et al (2002) Prospective, randomized trial comparing sigmoid vs descending colonic J-pouch after total mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 45:322-328.
- 197 Pezim ME, Nicholls RJ (1984) Survival after high or low ligation of the inferior mesenteric artery during curative surgery for rectal cancer. *Ann Surg* 200:729-733.
- 198 Stelzner F, Hansen H (1984) Principles and results of narrow rectum continence resection in cancer. *Arch Chir* 363:17-30.
- 199 Lindsey I, Warren BF, Mortensen NJ (2005) Denonvillier's fascia lies anterior to the fascia propria and rectal dissection plane in total mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 48:37-42.
- 200 Hallbook O, Sjudahl R (2000) Surgical approaches to obtaining optimal bowel function. *Semin Surg Oncol* 18:249-258.
- 201 Camillieri-Brenan J, Steel RJC (1998) Quality of life after treatment for rectal cancer. *Br J Surg* 85:1036-1043.
- 202 Braun J, Treutner KH, Winketan G et al (1992) Results of intersphincteric resection of the rectum with direct coloanal anastomosis for rectal carcinoma. *Am J Surg* 163:407-412?
- 203 Phillips RKS (1992) Adequate distal margin of resection for adenocarcinoma of the rectum. *World J Surg* 16:463-466.
- 204 Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC (2001) Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 88:400-404.
- 205 Ho YH, Yu S, Ang ES et al (2002) Small colonic J-pouch improves colonic retention of liquids: a randomized, controlled trial with scintigraphy. *Dis Colon Rectum* 45:76-82.
- 206 Furst A, Suttner S, Agha A et al (2003) Small colonic J-pouch vs. Coloplasty following resection of distal cancer. *Dis Colon Rectum* 46:1161-1166.
- 207 Da Silva GM, Zmora O, Borjesson L et al (2004) The efficacy of a nerve stimulator (Cavermap[®]) to enhance autonomic nerve identification and confirm nerve preservation during total mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 47:2032-2038.
- 208 Koyama Y, Moriya Y, Hojo K (1984) Effects of extended systematic lymphadenectomy for adenocarcinoma of the rectum – significant improvement of survival rate and decrease of local recurrence. *Jpn J Clin Oncol* 14:623-632.
- 209 Purves H, Pietrobon R, Hervey S et al (2005) Relationship between surgeon caseload and sphincter preservation in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 48:195-204.
-

-
- 210 Porter GA, Soskolne C, Yakimets WW et al (1998) Surgeon related factors and outcome in rectal cancer. *Ann Surg* 227:157-167.
- 211 Read TE, Myerson RJ, Fleshman JW et al (2002) Surgeon specialty is associated with outcome in rectal cancer treatment. *Dis Colon Rectum* 45:904-914.
- 212 García-Granero E, Marti-Obiol R, Gómez-Barbadillo J et al (2001) Impact of surgeon organization and specialization in rectal cancer outcome. *Colorectal Dis* 3:79-84.
- 213 Smedh K, Olsson L, Johansson H et al (2001) Reduction of postoperative morbidity and mortality in patients with rectal cancer following the introduction of a colorectal unit. *Br J Surg* 88:273-277.
- 214 DG Jayne, Randomized trial laparoscopic-assid resection of colorectal carcinoma: 3 year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clon Oncol*, 25 (2007), pp.3061-3068.
- 215 Banerjee AK, Jehle EC, Shorthouse AJ, Buess G. Local excision of rectal tumours. *Br J Surg* 1995; 82:1165-73.
- 216 Morson BC, Bussey HJ, Samoorian S. Policy of local excision for early cancer of the colorectum. *Gut* 1977; 18:1045-50.
- 217 Saclarides TJ, Bhattacharyya AK, Britton-Kuzel C, Szeluga D, Economou SG. Predicting lymph node metastases in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:52-7.
- 218 Killingback MJ. Local excision of carcinoma of the rectum: indications. *World J Surg* 1992; 16:437-46.
- 219 Hojo F, Koyama Y, Moriya Y. Lymphatic spread and pronostic value in patients with rectal cancer. *Am J Surg* 1982; 144:350-4.
- 220 Fazio VW. Curative local therapy of rectal cancer. *Int J Colorect Dis* 1991; 6:66.
- 221 Wexner SD, Rotholtz NA. Surgeon influenced variables in resectional rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:1606-27.
- 222 Nivatvongs S. Per anal and transanal techniques. En: Gordon P, Nivatvongs S, editors. *Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus*. St. Louis: QMP, 1992; p. 419-35.
- 223 Martínez-Pérez, Aleix MD. Pathologic Outcomes of Laparoscopic vs Open Mesorectal Excision for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surgery* Volume 152(4) pág. 313-412. April 2017 ISSN: 2168-6254 pág. e165665 DOI: 10.1001/jamasurg.2016.5665.
- 224 Heald RJ, Moran BJ, Ryall RDH, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer. The Basinstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998; 133:894-9.
- 225 Phillips RKS. Rectal cancer. En: Phillips RKS, editor. *Colorectal surgery*. London: WB Saunders Company, 1998; p. 77-95.
- 226 Scott N, Jackson P, Al-Jaberi T, Dixon MF, Quirke P, Finan PJ. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 1995; 82:1031-3.
- 227 Quirke P, Durdey P, Dixon Mf, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. *Lancet* 1986; 1:996-9.
- 228 Iris D Nagtegaal from Dutch colorectal Cancer Group "Macroscopic Evaluation of Rectal Cancer Resection especimen: Clinical Significance of the Pathologist in quality control". *Journal of Clinical Oncology*. Vol.20.No7.2002. pp 1729-1734.
-

-
- 229 Latkauskas T. Initial results of a randomized controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long-term chemoradiotherapy, both with delayed surgery. *Colorectal Dis.* 2012 Mar;14(3):294-8. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02815.x
- 230 López-Kostner F, Lavery IC, Hool GR, Rybicki LA, Fazio, VW. Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery* 1998; 4:612-8.
- 231 Milsom JW, Stolfi VM. Low rectal and midrectal cancers. En: Wanebo HJ, editors. *Colorectal cancer*. London: Mosby, 1993; p. 214-41. .
- 232 Umpleby HC, Bristol JB, Rainey JB, Williamson RCN. Viability of exfoliated colorectal carcinoma cells. *Br J Surg* 1984; 71:659-63.
- 233 Moran BJ. Stapling instruments for intestinal anastomosis in colorectal surgery. *Br J Surg* 1996; 83:902-9.
- 234 Parks AG. Transanal technique in low rectal anastomoses. *Proc R Soc Med* 1972; 65:975-6.
- 235 Kim NK, Kim MJ, Park JK, Park SI, Min JS. Preoperative staging of rectal cancer with MRI: accuracy and clinical usefulness. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:732.
- 236 Kim NK, Kim MJ, Yun SH, John SK, Min JS. Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computed tomography and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancers. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:770-5.
- 237 Seow-Choen F, Goh HS. Prospective randomized trial comparing J colonic pouch-anal anastomosis and straight coloanal reconstruction. *Br J Surg* 1995; 82:608-10.
- 238 Ortiz H. Coloanal anastomosis: are functional results better with a pouch? *Dis Colon Rectum* 1995; 38:375-7.
- 239 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;40:1409-13.
- 240 Zraggen K, Maurer CA, Büchler MW. Transverse coloplasty pouch. A novel neorectal reservoir. *Dig Surg* 1999; 16:363-6.
- 241 Moran BJ, Heald RJ. Risk factors for, and management of anastomotic leakage in rectal surgery. *Colorectal Dis* 2000; 3:135-7.
- 242 Vignali A, Fazio VW, Lavery IC, Milsom JW, Church JM, Hull TL, et al. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1014 patients. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 105-13.
- 243 Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg* 1998; 85:355-8.
- 244 Lazorthes F, Chiotasso RA, Gamagami G, Istvan G, Chevreau P. Late clinical outcome in a randomized prospective comparison of colonic J pouch and straight coloanal anastomosis. *Br J Surg* 1997; 84:1449-51.
- 245 Karanjia ND, Corder AP, Bearn P, Heald RJ. Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg* 1994; 81:1224-6.
-

-
- 246 Heald RJ, Smedh RK, Kald A, Sexton R, Moran BJ. Abdominoperineal excision of the rectum an endangered operation. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:747-51.
- 247 Lavery IC, López-Kostner F, Fazio VW, Fernández-Martín M, Milsom JW, Church JM. Chances of cure are not compromised with sphincter-saving procedures for cancer of the lower third of the rectum. *Surg* 1997; 122:779-85.
- 248 Nicholls RJ. Surgery for rectal carcinoma. En: Nicholls RJ, Dozois RR, editors. *Surgery of the colon and rectum*. New York: Churchill-Livingstone, 1997; p. 427-73.
- 249 Wexner SD, Cohen SM, Johansen OB, Noguera JJ, Jagelman DG. Laparoscopic colorectal surgery: a prospective assessment and current perspective. *Br J Surg* 1993; 80:1602-5.
- 250 Hartley JE, Mehigan BJ, Qureshi AE, Duthie GS, Lee PW, Monson JRT. Total mesorectal excision: assessment of the laparoscopic approach. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:315-21.
- 251 H. Jaap Bonjer, A Randomized Trial of Laparoscopic vs Open Surgery for Rectal Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:1324-1332, April 2, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1414882.
- 252 Corean Sung-Bum Kang MD^a Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (Corean trial): short-term outcomes of an open-label randomized controlled trial. *The Lancet Oncology*. Volume 11, Issue 7, July 2010, Pages 637-645.
- 253 Turnbull RB, Kyle K, Watson FR, Spratt J (1967) Cancer of the colon: The influence of the no touch isolation technique on survival rates. *Ann Surg* 166:420-427.
- 254 Wiggers T, de Vries MR, Veeze-Kuypers B (1996) Surgery for local recurrence of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 39:323-328.
- 255 Goligher JC, Dukes CE, Buses HJR (1951) Local recurrence after sphincter saving excisions for carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Br J Surg* 39:199-211.
- 256 Williams NS, Dixon MF, Johnston D (1983) Reappraisal of the 5 cm rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br J Surg* 70:150-154.
- 257 Heald R, Husband E, Ryall R (1982). The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 69:613-618.
- 258 Scott N, Jackson P, al-Jaberi T, Dixon MF et al (1995) Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 82:1031-1033.
- 259 Reynolds JV, Joyce WP, Dolan J et al (1996) Pathological evidence in support of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Br J Surg* 83:1112-1115.
- 260 Arbman G, Nilsson E, Hallbook O, Sjodahl R (1996) Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 83:375-379.
- 261 Isbister WH (1990) Basingstoke revisited. *Aust NZ J Surg* 60:243-246.
- 262 Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF et al (1998) Factors affecting survival after excision of the rectum for cancer: a multivariate analysis. *Dis Colon Rectum* 41:979-983.
- 263 Chapuis P, Bokey L, Fallrér M, Sinclair G, Bogduk N (2002) Mobilization of the rectum: Anatomic concepts and the bookshelf revisited. *Dis Colon Rectum* 45:1-9.
- 264 Karanjia ND, Schache DJ, Heald RJ et al (1992) Function of the distal rectum after low anterior resection for carcinoma. *Br J Surg* 79:114-116.

-
- 265 Jonnesco T (1901) Aparato digestivo. In: Poirier P, Charpa A (eds) Traite d'anatomie humaine. Volume IV, 2 Ed Masson et Cie, Paris, pp 372-373.
- 266 Bisset IP, Chau KY, Hill GL (2000) Extrafascial excision of the rectum: surgical anatomy of the fascia propria. *Dis Colon Rectum* 43:903-910.
- 267 Adam IJ, Mohamdee MO, Matin IG et al (1994) Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 344:707-11.
- 268 Hall NR, Finan PJ, al-Jaberi T et al (1998) circumferential margin involvement alter mesorectal excision of rectal cancer with curative intent. Predictor of survival but not local recurrence? *Dis Colon Rectum* 41:979-983.
- 269 Heald RJ, Husband EM, Ryal RDH: The mesorectum in rectal cancer surgery-the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 69:613-616. 1982.
- 270 Heald RJ. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1:1479-1482. 1986.
- 271 MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ: Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 341: 457-460, 1993.
- 272 Krook LE, Moertel CG, Gunderson LL: Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 324: 709-715, 1991.
- 273 Fisher B, Wolmark N, Rockette H: Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: Results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst.* 80: 21-29, 1988.
- 274 Arbmán G, Nilsson E, Hallböök O: Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 80: 375-379, 1996.
- 275 Bokey EJ, Ojerkog B, Chapuis PH: Local recurrence after curative excision of the rectum for cancer without adjuvant therapy: Role of total anatomical dissection, *Br J Surg* 86: 1164-1170, 1999.
- 276 Bonadeo FA, Vaccaro CA, Benati ML: Rectal cancer: Local recurrence after surgery without radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 44: 37-379, 2001.
- 277 Merchant NB, Guillenm JG, Paty PB: TN3N0 rectal cancer: results following sharp mesorectal excision and no adjuvant therapy. *J Gastrointest Surg* 3:642-647, 1999.
- 278 Havenga K, Enker WE, norstein J: Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: An international analysis of 1411 patients. *Eur J Surg Oncol* 25: 368-374, 1999
- 279 Killingback M, Barron P, Dent OF: Local recurrence after curative resection of cancer of the rectum without total mesorectal excision. *Dis colon Rectum* 44: 473-486, 2001.
- 280 Wibe A, Moller B, Norstein J, Carlsen E, Wiig JN, Heald RJ, et al, for The Norwegian Rectal Cancer Group. A national strategic change in the treatment policy for rectal cancer-implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:857-66.
- 281 García-Granero E, Martí-Obiol R, Gómez-Barbadillo J, García-Armengol J, Esclapez P, Espi A, et al. Impact of surgeon organization and specialization in rectal cancer outcome. *Colorectal Dis* 2000; 3:179-84.

-
- 282 Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable cancer. *N Engl J Med* 345: 638-646, 2001.
- 283 UK.Co-ordinating committee on cancer research. Guidance notes on pathological assessment and reporting: rectal cancer subcommittee.1997.
- 284 Reynolds JV, Joyce WP, Dolan J: Pathologic evidence in support of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Br J Surg* 83: 1112-1115, 1996.
- 285 Tocchi A, Mazzoni G, Lepre L: Total mesorectal excision and low rectal anastomosis for the treatment of rectal cancer and prevention of pelvic recurrences. *Arch Surg* 136: 216-220, 2001.
- 286 Ratto C, Ricci R, Rossi C: Mesorectal microfoci adversely affect the prognosis of patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 45: 733-742, discussion 742-743, 2002.
- 287 Hall NR, Finan PJ, Al-Jaberri T: Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal cancer with curative intent: Predictor of survival but not local recurrence? *Dis Colon Rectum* 41: 979-983, 1998.
- 288 Wibe A, Rendedal PR, Svensson E: Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *BR J Surg* 89: 327-334. 2002.
- 289 Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranerberg EK: Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: Not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 26: 350-357, 2002.
- 290 Heald RJ, Karanjia ND (1992) Results of radical surgery for rectal cancer. *World J Surg* 16:848-857.
- 291 Moriya Y, Sugihara K, Akasu T, Fujita S (1997) Importance of extended lymphadenectomy with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer. *World J Surg* 21:728-732.
- 292 Hojo K, Kojama Y, Moriya Y (1982) Lymphatic spread and its prognostic value in patients with rectal cancer. *Am J Surg* 144:350-354.
- 293 Enker WE, (1997) Total mesorectal excision. The new golden standard of surgery for rectal cancer. *Ann Med* 29:127-133.
- 294 Nano M, Bronda M, Borghi F et al (1995) La linfectomia nel cancro del medio e basso retto: come, quando e perché. *Chirurgia* 8:409-416.
- 295 Miles EE (1908) a method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvis colon. *Lancet* 2:1812-1813.
- 296 Moynihan B (1908). The surgical treatment of cancer of the sigmoid flexure and rectum with special reference to the principles to be observed. *Surg Gynecol Obstet* 6:463-466.
- 297 Curti G, Maurer CA, Büchler MW (1998). Colorectal carcinoma: is lymphadenectomy useful? *Dig Surg* 15:193-208.
- 298 Harnsberger JR, Vernava AM, Longo WE (1994) Radical abdominopelvic lymphadenectomy: historic perspective and current role in the surgical management of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 37:73-87.
- 299 Stelxner F (1999) Radical resection with autonomic nerve preservation and lymph node dissection techniques in lower rectal cancer surgery. Letter to the editor. *Langenbeck's Arch Surg* 384:405-406.
- 300 McFarlane JK, Ryall RDH, Heald RJ (1993) Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 341:457-460.
-

-
- 301 Scott N, Jackson T, Al-Jareri M et al (1995) Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumor spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *BR J Surg* 82:1031-1033.
 - 302 Suzuki K, Moto T, Sawada T (1995) Prevention of local recurrence by extended lymphadenectomy for rectal cancer. *Surg Today* 25:795-801.
 - 303 Hida J, Yasutomi M, Fujimori K et al (1997) Does lateral lymph node dissection improve survival in rectal carcinoma? Examination of the node metastases by clearing method. *J Am Coll Surg* 184:475-488.
 - 304 Hojo K, Sawada T, Morna Y (1989) An analysis of survival and voiding, sexual function after wide iliopelvic lymphadenectomy in patient with carcinoma of the rectum, compared with conventional lymphadenectomy. *Dis Colon Rectum* 32:128-133.
 - 305 Takahashi T, Veno M, Azekura K, Ohta H (2000) Lateral node dissection and total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 43:S59-S68.
 - 306 Heald RJ, Moran BJ (1988) Embryology and anatomy of the rectum. *Semin Surg Oncol* 15:66-71.
 - 307 Miscusi G, Masoni L, Montori A (1987) Endoscopic lymphoscintigraphy. A new tool for target surgery of rectal cancer. *Surg Endosc* 1: 113-117.
 - 308 Sterk P, Keller L, Jochims H et al (2002) Lymphoscintigraphy in patient with primary rectal cancer: the role of total mesorectal excision for primary rectal cancer – a lymphoscintigraphy study. *Ins J Colorectal Dis* 17:137-142.
 - 309 Arnaud JP, Bergamaschi R, Schloegel M et al (1990) Progress in the assessment of lymphatic spread in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 33:398-401.
 - 310 Villemain F, Haurd P, Montagne M (1925) Recherches anatomiques sur les lymphatiques du rectum et de l'anus. *Rev Chir* 63:39-80.
 - 311 Senba Y (1927) an anatomical study of lymphatic system of the rectum (in Japanese). *J Hukuora Med Coll* 20:1213-1268.
 - 312 Sauer I, Bacon HE (1951) Influence of lateral spread of cancer of the rectum on radicality of operation and prognosis. *Am J Surg* 81:111.
 - 313 Steup WH, Moriya Y, van de Velde CJ (2002) Patterns of lymphatic spread in rectal cancer. A topographical analysis of lymph node metastases. *Eur J Cancer* 38:911-918.
 - 314 Stearns MW Jr, Deddish MR (1959). Five year results of pelviabdominal lymph node dissection for carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 2:169-172.
 - 315 Glass R, Ritchie J, Thompson H, Mann C (1985). The results of surgical treatment of cancer of the rectum by radical resection and extended abdominopelvic lymphadenectomy. *Br J Surg* 72:599-601.
 - 316 Enker WE, Philipson SJ, Heilweil ML et al (1986) En bloc pelvic lymphadenectomy and sphincter preservation in the surgical management of rectal cancer. *Ann Surg* 203:426-433.
 - 317 Yasutomi M (1997) Advances in rectal cancer surgery in Japan. *Dis Colon Rectum* 40(Suppl. 10):74-79.
 - 318 Sugihara K, Moriya Y, Akasu T, Fujita S (1996) Pelvic autonomic nerve preservation for patients with rectal cancer: oncologic and functional outcome. *Cancer* 78:1871-1880.

-
- 319 Morita T, Murata A, Kotama M et al (2003) Current status of autonomic nerve-preserving surgery for mid and lower rectal cancers. Japanese experience with lateral node dissection. *Dis Colon Rectum* 46 (Suppl 10):78-88
- 320 Ueno H, Mochizuki H, Fujimoto H et al (2000) Autonomic nerve plexus involvement and prognosis in patients with rectal cancer. *Br J Surg* 87:92-96.
- 321 Yamakoshi H, Hideyuki I, Sigeo O et al (1997) Metastasis of rectal cancer to lymph nodes and tissues around the autonomic nerves spared for urinary and sexual function. *Dis Colon Rectum* 40:1079-1084.
- 322 Mori T, Takahashi K, Yasumo M (1998) Radical resection with autonomic nerve preservation and lymph node dissection techniques in lower rectal cancer surgery and its results: the impact of lateral lymph node dissection. *Langenbeck's Arch Surg* 383:409-415.
- 323 Moreira LF, Hizuta A, Iwagaki H et al (1994) Lateral lymph node dissection for rectal carcinoma below the peritoneal reflection. *Br J Surg* 81:293-296.
- 324 Ruo L, Guillem JG (1998).Surgical management of primary colorectal cancer. *Surg Oncol* 7:153-163.
- 325 Havega K, Henker W (2002) Autonomic nerve preserving total mesorectal excision. *Surg Clin N Am* 82:1009-1018.
- 326 Pocar M, Panis Y, Malassagne B et al (1998) Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer: prognostic value of the number of lymph nodes found in resected specimens. *Dis Colon Rectum* 41:839-845.
- 327 Tocchi A, Mazzoni G, Lepre L et al (2001) Total mesorectal excision and low rectal anastomosis for the treatment of rectal cancer and prevention of pelvic recurrence. *Arch Surg* 136:216-220.
- 328 Quirke P, Kurdey P, Dixon MF et al (1986) Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumor spread an surgical excision. *Lancet* 1:996-999.
- 329 Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y (2003) Lateral pelvic lymph node dissection for advanced lower rectal cancer. *Br J Surg* 90:1580-1585.
- 330 Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Hase K (2001) Prognostic determinants of patient with lateral nodal involvement by rectal cancer. *Ann Surg* 234:190-197
- 331 Minsky BD (2002) Adjuvant therapy of resectable rectal cancer. *Cancer Treat Rev* 28:181-188.
- 332 Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID et al (2001) Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 245:638-646.
- 333 Saito N, Sarashina H, Humonura M et al (1998) Clinical evaluation of nerve-sparing surgery combined with preoperative radiotherapy in advanced rectal cancer patients. *Am J Surg* 175:277-282.
- 334 Canessa CE, Miegge LM, Bado J et al (2004) Anatomic study of lateral pelvic lymph nodes: implications in the treatment of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 47:297-303.
- 335 Nelson H, Petrelli N, Carlin A et al (2001) Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 93:583-596.
-

-
- 336 Moriya Y (2003) Invited commentary to: Morita T, Murata A, Royama M, Totsuka E, Sasaki M. Current status of autonomic nerve-preserving surgery for mid and lower rectal cancers: Japanese experience with lateral node dissection. *Dis Colon Rectum* 46 (Suppl 10):78-88.
- 337 Watanabe T, Tsurita G, Muto T et al (2002) Extended lumphadenectomy and preoperative radiotherapy for lower rectal cancers. *Surgery* 132:27-33.
- 338 Miles W (1908) A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. *Lancet* 2:1812-1813.
- 339 Dixon CF (1939). Surgical removal of lesions occurring in the sigmoid or the rectosigmoid. *Am J Surg* 46:12-1.
- 340 Parks AG (1982) Per-anal anastomosis. *World J Surg* 6:531-538
- 341 Localio SA, Baron B (1973) Abdomino-transsacral resection and anastomosis for mid-rectal cancer. *Ann Surg* 178:540-546
- 342 Goligher JC, Duthie HL, de Dombal FT, Watts JM (1965) The pull-through abdominoanal excision for carcinoma of the middle third of the rectum: a comparison with low anterior resection. *Br J Surg* 52:323-327
- 343 Karanjia ND, Corder AP, Bearn P, Heald RJ (1994) Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg* 81:1224-1226.
- 344 Williams NS, Durdey P, Johnston D (1985). The outcome following sphincter-saving resection and abdominoperineal resection for low rectal cancer. *Br J Surg* 72:595-598.
- 345 Goligher JC (1983) *Surgery of the anus, rectum and colon*, 5th Edn. Baillière Tindall, London.
- 346 Quirke P, Dixon MF, Durdey P, Williams NS (1986) Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. *Lancet* 2:996-999.
- 347 Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T (1995) Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter preserving surgery. *Cancer* 76:388-392.
- 348 Pollard CW, Nitatwongs S, Rojanasakul A, Ilstrup DM (1994) Carcinoma of the rectum profiles of intraoperative and early postoperative complications. *Dis Colon Rectum* 37:866-874.
- 349 Dixon AR, Maxwell WA, Holmes JT (1991) Carcinoma of the rectum: a 10-year experience. *Br J Surg* 78:308-311.
- 350 Devlin HP, Plant JA, Griffin M (1971) Aftermath of surgery for anorectal cancer. *Br Med J* 3:413-418.
- 351 Williams NS, Johnston D (1983) The quality of life after rectal excision for low rectal cancer. *Br J Surg* 70:460-462.
- 352 Karanjia ND, Schache DJ, Heald RJ (1992) Function of the distal rectum after low anterior resection for carcinoma. *Br J Surg* 79:114-116.
- 353 Matzwl KE, Stadelmaier U, Muehldorfer S, Hohenberger W (1997) Continence after colorectal reconstruction following resection: impact of level of anastomosis. *Ins J Colorectal Dis* 12:82-87.
- 354 Dahlberg M, Blimelius B, Graf W, Pahlman L (1998) Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: results from a randomized study. *Dis Colon Rectum* 41:543-549.

-
- 355 Füst A, Suttner B, Agha A et al (2003) Colonic J-pouch vs coloplasty following resection of distal rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 46:1161-1166.
- 356 Machado M, Nygren J, Goldman S, Ljungqvist O (2003) Similar outcome after colonic pouch and side-to-end anastomosis in low anterior resection for rectal cancer: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 238:214-220.
- 357 Pachler J, Wille-Jorgensen P (2004) Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 3:CD004323.
- 358 Curti G, Maurer CA, Büchler MW (1998) Colorectal carcinoma: is lymphadenectomy useful? *Dig Surg* 15:193-208.
- 359 Tveit KM, Guldvog I, Hagen S, et al for the Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group: Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. *Am J Surg* 84:1130-1135, 1997.
- 360 Gastrointestinal Tumor Study Group: Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 312:1465-1472, 1985.
- 361 Gastrointestinal Tumor Study Group: Survival after postoperative combination treatment for rectal cancer. *N Engl J Med* 314:1294-1295, 1986,
- 362 Krook K. JE. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991 324 (11) 709-715.
- 363 Gastrointestinal Tumor Study Group: Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. *J Clin Oncol* 10:549-557, 1992.
- 364 O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al: Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 331:502-507, 1994.
- 365 Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni G, et al: Adjuvant postoperative 5-Fu-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 15:2030-2039, 1997.
- 366 Tepper JE, Adjuvant therapy in rectal cancer analysis 0114 of stage, jcx and local control- final report of intergroup. *Journal of Clinical Oncology* vol. 20 nº 7 2002 pp 17444-1750.
- 367 Wolmark N, Wieand JS, Hyams DM, et al: Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *JNCI* 92:388-396, 2000.
- 368 Lee JH, Lee JH, Ahn JH, et al: Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: A preliminary report. *J Clin Oncol* 20:1751-1758, 2002.Ç
- 369 Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al: Impact of T and N substage on survival and disease relapse in adjuvant rectal cancer: A pooled analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:386-396, 2002.
- 370 Gunderson LL, Sargent D, Tepper J, et al: Impact of TN stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer pooled analysis. *ASCO abstracts 2003. J Clin Oncol Suppl* 22:251, 2003 (suppl).
- 371 E.Citrin. Recent Developments in Radiotherapy. *N.Engl. J.Med* 2017 . 377-1065-75.
-

-
- 372 Dahl O, Horn A, Morild I et al (1990) Low dose preoperative radiation postpones recurrences in operable rectal cancer. Result of a multicentre randomized trial in Norway. *Cancer* 66:2286-2294
- 373 Mohiuddin M, Derdel J, Marks J et al (1992) Results of adjuvant radiation therapy in cancer of the rectum. Thomas Jefferson University Hospital Experience. *Cancer* 55:350-353.
- 374 Willet CG, Shellito PC, Rodkey GV, Wood WC (1991) Preoperative irradiation for tethered rectal carcinoma. *Radiother Oncol* 21:141-142.
- 375 Dosoretz DE, Gunderson LL, Hedberg S et al (1983) Preoperative irradiation for unresectable rectal and rectosigmoid carcinomas. *Cancer* 52:814-818.
- 376 Minsky BD, Cohen AM, Enker WE et al (1991) Radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:1283-1289.
- 377 Moertel CG, Gunderson LL, Maillar JA et al (1994) Early evaluation of combined fluorouracil and leucovorin as a radiation enhancer for locally unresectable, residual, or recurrent gastrointestinal carcinoma. *J Clin Oncol* 12:21-27.
- 378 Petrelli N, Herrera L, Rustum Y et al (1987) A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 5:1559-1565.
- 379 Erlichman C, Fine S, Wong A, Elkahim T (1988) A randomized trial fluorouracil and folin acid in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 6:469-475.
- 380 Minsky BD, Cohen AM, Kemery M et al (1992) Enhancement of radiation-induced downstaging of cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 10:79-84
- 381 Chan A, Wong A, Langevin J, Khoo R (1993) Preoperative concurrent 5-fluorouracil infusion, mitomycin C and pelvic radiation therapy in tethered and fixed rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25:791-799.
- 382 Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ et al (1989) A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a mid-Atlantic oncology program study. *J Clin Oncol* 7:425-432.
- 383 Rich TA, Skibber JM, Ajani JA et al (1995) Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. *Int Radiat Control Biol Phys* 32:1025-1029.
- 384 Chen ET, Mohiuddin M, Brodovsky H et al (1994) Downstaging of advanced rectal cancer following preoperative chemotherapy and high dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:169-175.
- 385 Gerard B, Bleiberg H, Van Daele D et al (1998) Oxaliplatin combined to 5-fluorouracil and folinic acid: an effective therapy in patients with advanced colorectal cancer. *Anticancer Drugs* 9:301-305.
- 386 Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G et al (1999) Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 10:663-669.
- 387 Arnould S, Hennebelle I, Canal P et al (2003) Cellular determinants of oxaliplatin sensitivity in colon cancer cell lines. *Eur J Cancer* 39:112-119.
- 388 Gerard JP, Chapet O, Nemoz C et al (2003) Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen: The Lyon R0-04 phase II trial. *J Clin Oncol* 21:1119-1124.
-

-
- 389 Aschele C, Friso ML, Pucciarelli S et al (2004) Phase I study of weekly oxaliplatin (oxa) + 5-fluorouracil (5-FU) continuous infusion in combination with preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 16:140-1146.
- 390 Carraro S, Roca EL, Cartelli C et al (2002) Radiochemotherapy with short daily infusion of low-dose oxaliplatin, leucovorin, and 5-FU in T3-T4 unresectable rectal cancer: a phase II IATTGI study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:397-402.
- 391 Diaz-Rubio E, Evans TR, Taberner J et al (2000) Phase I study of capecitabine in combination with oxaliplatin in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Onkologie* 23 (Suppl 5):23.
- 392 Kim JS, Cho MJ, Song KS, Yoon WH (2002) Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*:54:403-408.
- 393 Rodel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T et al (2003) Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 21:3098-3104.
- 394 Willet CG, Boucher Y, di Tomaso E et al (2004). Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivasular effects in human rectal cancer. *Nat Med* 10:145-147...
- 395 Chari RS, Tyler DS, Anscher MS et al (1995) Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 6:778-787.
- 396 Habr-Gama A, Santinho B, deSouza PM et al (1998) Low rectal cancer. Impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 41:1087-1096.
- 397 Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM et al (2002) Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *J Am Coll Surg* 194:131-135.
- 398 Crane CH, Skibber JM, Feig BW et al (2003) Response to preoperative chemoradiation increases the use of sphincter-preserving surgery in patients with locally advanced low rectal carcinoma. *Cancer* 97:517-524.
- 399 Moutardier V, Tardat E, Giovannini M et al (2003) Long-term results of preoperative radiotherapy for 113 cases of uT3 and uT4 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 46:1194-1199.
- 400 Zmora O, Dasilva G, Gurland B et al (2004). Does rectal wall tumor eradication with preoperative chemoradiation permit a change in the operative strategy? *Dis Colon Rectum* 47:1607-1612.
- 401 Bonnen M, Crane C, Vauthey JN et al (2004) Longterm results using local excision after preoperative chemoradiation among selected T3 rectal cancer patients. *Int J Rad Oncol Bio Phys* 60:1098-1105.
- 402 Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A et al (2002) T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis Colon Rectum* 45:895-903.
- 403 Garcia Aguilar J, Hernandez de Anda E, Sirivongs P et al (2003) A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 46:298-304.
- 404 Nakagawa WT, Rossi BM, de O Ferreira F et al (2002) Chemoradiation instead of surgery to treat mid and low rectal tumors: is it safe? *Ann Surg Oncol* 9:568-573.

-
- 405 Chan AK, Wong A, Jenken D et al (2005) Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:665-677.
- 406 Di Betta E, D'Hoore A, Filez L, Penninckx F (2003) Sphincter saving rectum resection is the standard procedure for low rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 6:463-469.
- 407 Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W et al (2004) Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long term results. *Ann Surg* 240:711-717.
- 408 Turner II, Russell GB, Blackstock W, Levine EA (2004) Impact of neoadjuvant therapy on postoperative complications in patients undergoing resection for rectal adenocarcinoma. *Am Surg* 70:1045-1049.
- 409 Dahlberg M, Glimelius B, Graf (1998) Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer. Results from a randomized study. *Dis Colon Rectum* 41:543-551.
- 410 Luna Perez P, Rodriguez Ramirez S, Hernandez Pacheco F et al (2003) Anal sphincter preservation in locally advanced low rectal adenocarcinoma after preoperative chemoradiation therapy and coloanal anastomosis. *J Surg Oncol* 82:3-9.
- 411 Peeters KC, Ollenaar Ra, Marijnen CA et al (2005) Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg* 92:211-216.
- 412 Bretagnol F, Troubat H, Laurent C et al (2004) Longterm functional results after sphincter saving resection for rectal cancer. *Gastroenterol Clin Biol* 28:155-159.
- 413 Ammann K, Kirchmayr W, Klaus A et al (2003) Impact of neoadjuvant chemoradiation on anal sphincter function in patients with carcinoma of the midrectum and low rectum. *Arch Surg* 138:257-261.
- 414 Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H et al (2005) Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 23:1847-1858.
- 415 Allal AS, Gervaz P, Gertsch P et al (2005) Assessment of quality of life in patients with rectal cancer treated by preoperative radiotherapy: a longitudinal prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:1129-1135.
- 416 Blijhan G, Wagener T, Wils J et al (1996) Modulation of high-dose infusional fluorouracil by low-dose methotrexate in patients with advanced or metastatic colorectal cancer: final results of a randomised European Organization for Research and Treatment of Cancer Study. *J Clin Oncol* 4:2266-2273.
- 417 Doroshow J, Multhauf P, Leong L et al (1990) Prospective randomized comparison of fluoruracil versus fluoruracil and high-dose continuous infusion leucovorin calcium for the treatment of advanced measurable colorectal cancer in patients previously unexposed to chemotherapy. *J Clin Oncol* 8:491-501.
- 418 Diasio RB (1999) Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase inhibition. *Oncology (Huntingt)* 13:17-21.
- 419 Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al (2000) Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 355:1041-1047.
-

-
- 420 Fong Y, Cohen AM, Fortner JG et al (1997) Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 15:938-946.
- 421 Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM et al (2001) Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg* 71:975-979.
- 422 Kemany N, Huang Y, Cohen AM et al (1999) Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 341:2039-2048.
- 423 Mahteme J, Hansson J, Berglund A et al (2004) Improved survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a preliminary study. *Br J Cancer* 90:403-407.
- 424 Hunerbein M, Krause M, Moesta KT et al (2005) Palliation of malignant rectal obstruction with self-expanding metal stents. *Surgery* 137:42-47.
- 425 Sebastian S, Johnston S, Geoghegan T et al (2004) Pooled analysis of the efficacy and safety of self-expanding metal stent in malignant colorectal obstruction. *Am J Gastroenterol* 99:2051-2057.
- 426 Kimmey MB (2004) Endoscopic methods (other than stents) for palliation of rectal carcinoma. *J Gastrointest Surg* 8:270-273.
- 427 DeBaere T, Risse O, Kuoch V et al (2003). Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *Am J Roentgenol* 181:695-700.
- 428 Valentini V, Morganti AG, DeFranco A et al (1999) Chemoradiation with or without intraoperative radiation therapy in patients with locally recurrent rectal carcinoma. *Cancer* 86:2612-2624.
- 429 A.J.T.M. Rutten. Intraoperative Radiotherapy. 2nd Multidisciplinary ColoRectal Cancer Congress. 15-17 February 2004. www.colorectal2004.org.
- 430 Brown JM, Giaccia AJ: Tumour hypoxia: The picture has changed in the 1990s. *Int J Radiat Biol* 1994;65:95-102.
- 431 Molls M, Stadler P, Becker A, Feldmann, HJ, Dunst J: Relevance of oxygen in radiation oncology. Mechanisms of action, correlation to low haemoglobin levels. *Strahlenther Onkol* 1998; 174:13-16.
- 432 Harari PM, Huang SM: Radiation response modification following molecular inhibition of epidermal growth factor receptor signalling. *Semin Radiat Oncol* 2001;11:281-289
- 433 Kasid U, Pirolo K, Dritschilo A, Chang E: Oncogenic basis of radiation resistance. *Adv Cancer Res* 1993; 61:195-233.
- 434 Chu K, Leonhardt EA, Trinh M, et al: Computerized video time-lapse (CVTL) analysis of cell death kinetics in human bladder carcinoma cells (EJ30) X-irradiated in different phases of the cell cycle. *Radiat Res* 2002; 158:667-677.
- 435 Vidair CA, Chen CH, Ling CC, Dewey WC: Apoptosis induced by X-irradiation of rec-myc cells is postmitotic and not predicted by the time after irradiation or behaviour of sister cells. *Cancer Res* 1996; 56:4116-4118.
- 436 Puck TT, Markus PI: The action of x-rays on mammalian cells. *J Exp Med* 1956; 103:653-666.
- 437 Puck TT, Marcus PI, Cieciora SJ: Clonal growth of mammalian cells in vitro. Growth characteristics of colonies from single HeLa cells with and without a "feeder" layer. *J Exp Med* 1956; 103:273-284.
- 438 Chadwick K: A molecular theory of cell survival. *Phys Med Biol* 1973; 18:78.
-

-
- 439 Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al: A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: First report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:7-16.
- 440 Saunders MI, Dische S, Grosch EJ, et al: Experience with CHART. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:871-878.
- 441 Elkind M, Sutton H: X-ray damage and recovery in mammalian cells. *Nature* 1959; 184:1293.
- 442 Elkind M, Sutton H: Radiation response of mammalian cells grown in culture. I. Repair of x-ray damage in surviving Chinese hamster cells. *Radiation Res* 1960; 13:556.
- 443 Belli JA, Dicus GJ, Bonte FJ: Radiation response of mammalian tumor cells. I. Repair of sublethal damage in vivo. *J Natl Cancer Inst* 1967;38:673-682.
- 444 Emery EW, Denekamp J, Ball MM, Field SB: Survival of mouse skin epithelial cells following single and divided doses of x-rays. *Radiat Res* 1970; 41:450-466.
- 445 Cox J D. *Radiation Oncology rationale, technique, Results*. 8 ED. St louis mo, Mosby 2003 pag 27.
- 446 Nagasawa H, Little JB: Induction of chromosome aberrations and sister chromatid exchanges by X rays in density-inhibited cultures of mouse 10T1/2 cells. *Radiat Res* 1981; 87:538-551.
- 447 Cornforth MN, Bedford JS: X-ray-induced breakage and rejoining of human interphase chromosomes. *Science* 1983; 222:1141-1143.
- 448 Fowler J, Morgan R, Silvester J, et al: Experiments with fractionated x-ray treatment of the skin of pigs. I. Fractionation up to 28 days. *Br Radiol* 1963; 36:188.
- 449 Thames H, Hendry J: *Fractionation in Radiotherapy*. London, taylor & Francis, 1987.
- 450 Coutard H: Roentgentherapy of epitheliomas of the tonsillar region, hypopharynx and larynx from 1920 to 1926. *Am j Roentgenol* 1932; 28:313.
- 451 Coutard H: Principles of x-ray therapy of malignant diseases. *Lancet* 1934; 2:1.
- 452 Marcial VA, Pajak TF, Chang C, Tupchong L, Stetz J: Hyperfractionated photon radiation therapy in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and sinuses, using radiation therapy as the only planned modality: (Preliminary report) by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:41-47
- 453 Cox JD, Pajak TF, Marcial VA, et al: ASTRO plenary: interfraction interval is a major determinant of late effects, with hyperfractionated radiation therapy of carcinomas of upper respiratory and digestive tracts; results from Radiation Therapy Oncology Group protocol 8313. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:1191-1195.
- 454 Lichter AS. *Radiation Therapy*. Abeloffm, (Ed) *CLINICAL ONCOLOGY 2ª*. Londres Churchill 2000, pag 423,470.
- 455 Horiot JC, Le Fur R, N Guyen T, et al: Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: Final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992;25:231-241.
- 456 Ang KK, Peters LJ, Weber RS, et al: Concomitant boost radiotherapy schedules in the treatment of carcinoma of the oropharynx and nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:1339-1345.
-

-
- 457 Moulder JE, Dutreix J, Rockwell S, et al. Applicability of animal tumor data to cancer therapy in humans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:913.
- 458 Stuschke M, Budach W, et al. Repair capacity of human soft tissue sarcomas. In: Karcher KH, ed. *Progress in radio-oncology IV*. New York: Raven, 1988:53-57.
- 459 Suit HD, Zietman A, Miralbell R, et al. Human tumor xenografts for study of the radiation response of human tumors. In: *Prediction of Radiation Response in Radiation Therapy, AAPM Symposium Proceedings 7*. New York; American Institute of Physics, 1989:251-262.
- 460 Brenner DJ. Toward optimal external-beam fractionation for prostate cancer. *Int j Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:315.
- 461 Brizel DM, Sibley GS, Prosnitz LR, et al. Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:285.
- 462 André Wambersie. ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. (Supplement to ICRU Report 50). ICRU News December 1999.
- 463 J.Chavaudra. Définition des volumes en radiothérapie externe: rapports ICRU 50 at 62. *Cancer/Radiother* 2001; 5:472-8.
- 464 G.Kantor¹. Volume tumoral macroscopique (GTV) et volume-cible anatomoclinique (CTV) en radiothérapie. *Cancer/Radiother* 2001; 5: 471. 2001 Editions Elsevier SAS.
- 465 Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies. Veldeman, *Lancet Oncology* 2008.
- 466 Comparison of dose contribution to normal pelvic tissues among conventional, conformal and intensity-modulated radiotherapy techniques in prostate cancer. Tao, *Acta Oncology* 2007.
- 467 Optimal organ-sparing intensity-modulated radiation therapy (IMRT) regimen for the treatment of locally advanced anal canal carcinoma: a comparison of conventional and IMRT plans. Merkarios, *Radiation Oncol* 2007.
- 468 Does IMRT increase the risk of radio-induced tumors?. Kry, *IJROBP* 2007.
- 469 Valentini Vincenzo. International consensus guidelines on Clinical Target Volume delineation in rectal cancer. *Radiotherapy and Oncology* Volume 120, Issue 2, Pages 195-201 (august 2016).
- 470 Canessa CE, Badia F, Fierro S et al. Anatomic study of the lymphnodes of the mesorectum. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1333-1336.
- 471 Moriya Y, Sugihara K, Akasu T, et al .Importance of extended lymphadenectomy with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer.*World J Surg* 1999;21:728-732.
- 472 Takahshi T,Ueno M, Azekura K, Ohta H. Lateral node dissection and total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43 (10 Suppl.), S59-68.
- 473 Morija Y, Havenga K, Enker WE. Norstein J et al. Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 368-374.
- 474 Giridharan S. Multicentre prospective audit of surgical outcomes and acute complications following short course pre-operative radiotherapy for resectable rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2005 Jan; 7(1): 43-6.
-

-
- 475 Sarah Roels, MD. Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* Vol. 65. No.4, pp. 1129-1142, 2006.
- 476 Chao KS. Lin M: Lymphangiogram-assisted lymph node target delineation for patients with gynecologic malignancies. *Inst J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 1147-1152, 2002.
- 477 Nuyttens JJ, Robertson JM, Yan D, et al. The variability of the clinical target volume for rectal cancer to to internal organ motion during adjuvant treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 497-503, 2002.
- 478 Myerson R. Technical Aspects of image-based treatment planning of rectal carcinoma. *Seminars in Radiation Oncology*, Vol.13, No 4 (October), 2003: pp 443-440.
- 479 Cheung R. Investigation of Bladder dose and volume factors influencing late urinary toxicity after external beam radiophtherapy for prostate cancer *Ints. Radiat Oncol Biol Phys* 2007 mar 15. 67(4); 1059-1065.
- 480 Roeske J. A. Dosimetric analysis acute gastrointestinal toxicity in women receiving intensity modulated whole pelvic radiation therapy. *Radiotherapy and oncology* 69 (2003) 201-207
- 481 Huang Ey. The different volume of small bowel toxicity during pelvic irradiation between gynecologic patients with and without abdominal surgery: A perspective study with computed tomography based dosimetry. *Int.J.Radiat Oncol Biol Phys* 2007 nov 1, 69(3) 732-9.
- 482 Baglan KL. The dose-volume relationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5FU based chemotherapy and radiation therapyfor rectal cancer *int. J.Radiat oncol Biol Phys* Jan 1:52(1)176-83.
- 483 Perez. *Bradys Principles of Radiation Oncology*. ISBN 978/451116489
- 484 Fiorino C. Dose-volume effects for normal tissues in external radiotherapy: Pelvis. *Radiotherapy and Oncology* 93 (2009) 153-167.
- 485 Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE, et al. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. *JAMA* 2005; 294: 2587-93.
- 486 Bedford JL. Optimation of coplanar JTX-Field techniques for conformal radiotherapy of prostate. *Int. J. Radiat Oncol.Biol.Phys.* 2000; 46(1) 231, 238.
- 487 Baxter N. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. *JAMA* 2005; 294: 2587-2593.
- 488 Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomized trials. *Lancet* 2001; 358:1291-304
- 489 Gimelius B, Isacson U, Jung B, Pahlman L. Radiotherapy in addition to radical surgery in rectal cancer: evidence for a dose-response effect favoring preoperative treatment. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 1997; 37:281-7.
- 490 Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:564-72.
- 491 Grann A, Feng C, Wong D, Saltz L, Paty PP, Guillem JG, et al. Preoperative combined modality therapy for clinically resectable uT3 rectal carcinoma. *Int J Radiat Onol Biol Phys* 2001; 49:987-95.

-
- 492 Rouanet P, Fabre JM, Dubois JB, Dravet F, Saint Aubert B, Pradel J, et al. Conservative surgery for low rectal carcinoma after high-dose radiation: functional and oncologic results. *Ann Surg* 1995; 221:67-73.
- 493 Palman L, Glimelius B. Pre or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 1990; 211:187-95.
- 494 Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer. *JAMA* 2000; 284:1008-15.
- 495 Stearns MJ Jr, Weddish MR, Quan SH, Learning RH. Pre-operative roentgen therapy for carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 138:584-586.
- 496 Higgins GA, Conn JH, Jordan PH, Humphrey EW, Roswit B, Keehn RJ. Preoperative radiation therapy for rectal cancer. *Ann Surg* 1975; 181:524-631.
- 497 Higgins GA, Humphrey EW, Dwight RW, Roswit B, Lee LE, Keehn RJ. Preoperative radiation and surgery for cancer of the rectum. Veterans Administration Surgical Oncology Group Trial II. *Cancer* 1986; 58:352-359.
- 498 Gérard A, Buyse M, Nordlinger B et al. Preoperative radiation therapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988; 208: 606-614.
- 499 Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomised trial. *Cancer* 1990; 66:49-55.
- 500 Pahlman L, Glimelius B (1990) Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma: report from a randomized multicentric trial. *Ann Surg* 211:187-195.
- 501 Swedish Rectal Cancer Trial (1993) Initial report from a Swedish multicentre study examining the role of preoperative irradiation in the treatment of patients with resectable rectal cancer. *Br J Surg* 80:1333-1337.
- 502 Swedish Rectal Cancer Trial (1996) Local recurrence rate in a randomized multicentre trial of preoperative radiotherapy compared to surgery alone in resectable rectal cancer. *Eur J Surg* 162:397-402.
- 503 Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Klein Kranenbarg E, Hermans J, Van de Velde CJH, Leer JWH, et al. No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19:1976-84.
- 504 Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Eng J Med* 2001; 345: 638-46.
- 505 Kapiteijn E, Putter H, Van de Velde CJH, and cooperative investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands. *Br J Surg* 2002; 89: 1142-9.
- 506 Houbies JG, Brand A, van de Qatering LM et al. Randomised controlled trial comparing transfusion of leucocyte-depleted or buffy-coat-depleted blood in surgery for colorectal cancer. *Lancet* 1994; 334: 573-8.
- 507 Martling AL, Holm T, Rutqvist LE et al. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the country Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet* 2000; 356:93-6.

-
- 508 M. Vermaas, M.P Gosselink. "Results of the Introduction of a new treatment protocol for rectal cancer in the region of the comprehensive cancer centre Rotterdam". Abstracts "2º Multidisciplinary colorectal cancer congress. Feb.2004.
- 509 Marijnen CA, Kapiteijn E. Van de Velde CJ: Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 20: 817-825, 2002.
- 510 Folkesson, Swedish rectal cancer trial: Long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *Journal of clinic oncology-* vol. 23 N.24 august 20, 2005.
- 511 Delany CP¹, Preoperative radiotherapy improves survival for patients undergoing total mesorectal excision for stage T3 low rectal cancers. *Ann Surg.* 2002 aug; 236(2):203-7.
- 512 Peeters J. Managing rectal cancer: the Dutch experience. 2003 Blackwell Publishing Ltd. *Colorectal Disease*, 5: 423-425.
- 513 Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. Role of circumferencial margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344: 707-11.
- 514 Sebag-Montefiore D. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. Vol. 373 March 7, 2009. www.thelancet.com.
- 515 Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of ffd 9203. *J.Clin Oncol* 2006; 24: 4620-25.
- 516 Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl. J Med* 2006; 355: 1114-23.
- 517 Mercury Study Group. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer results of the MERCURY study. *Radiology* 2007; 243: 132-39.
- 518 Mercury Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer prospective observational study. *BMJ* 2006; 333: 779.
- 519 E.Toy. Short-course pre-operative radiotherapy for operable rectal cancer. The experience of the British Columbia Cancer Centre. *Radiotherapy and Oncology*, Volume 65 (Supplement-1) October 2002, Pages 25-27.
- 520 Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of ffd 9203. *J.Clin Oncol* 2006; 24: 4620-25.
- 521 Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl. J Med* 2006; 355: 1114-23.
- 522 Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of randomised trial comparing short-term radiotherapy vs conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004; 72: 15-24.
- 523 S.Y.Ngan, 2012. randomized trial of short course radiotherapy versus long course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with t3 rectal cancer.trans-tasman radiation oncology group trial 01-04. *J.Clin.Oncol.*30:3827-3833 .2012.
-

-
- 524 R.SIEGEL, 2009. preoperative short course radiotherapy versus combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a multi-centre prospectively randomised study of berlin cancer society. *BMC Cancer* 2009 9; 50 doi:10.1186/1471-2407-9-50
- 525 Van Etten 2012. B.Van Etten. Rectal cancer and pre-operative induction therapy followed by delicate operation .the rapido trial.
- 526 C. Radu. Short-course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer. A retrospective study. *Radiotherapy and Oncology*, Volume 87, 2008, Pages 343-349.
- 527 Hatfield P.Short-course radiotherapy, with elective delay prior to surgery, in patients with unresectable rectal cancer who have poor performance status or significant co-morbidity.*Radiother Oncol.*2009 Aug;*92*(2):210-4. doi: 10.1016/j.radonc.2009.04.007. Epub 2009 May 4.
- 528 J. Gallego-Plazas. Feasibility of adequate resectable rectal cancer treatment in a third-level hospital. *Clin Transl Oncol* (2009). Volume 11: Pages 172-177.
- 529 Misky B. Current Point: Long-course semiradiation is preferable in the neoadjuvant treatment of rectal cancer. *Semin radiat oncol* 21:228-233.2011
- 530 Bujko K. Short-course radiation therapy is preferable in the neoadjuvant treatment of rectal cancer. *Semin radiat oncol* 21: 220-227.2011.
- 531 Jennifer Y. Wo, T3N0 Rectal cancer: Radiation for all? *Semin radiation oncology* 21:212-219.2011.
- 532 Petterson D., 2010. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *British journal of Surgery* 2010, 97:580587.
- 533 Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long term results of a randomised trial comparing short-course radiotherapy vs preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br. J Surg* 2006; 93: 1215-23.
- 534 Frykholm G.D., Acute lumbosacral plexopathy during and after preoperative radiotherapy of rectal adenocarcinoma. *Radiother. Oncol.* 1996 Feb. 38(2) 121-130
- 535 Pietrzak L., 2007. Quality Of life anorectal and sexual functions after preoperative Radiotherapy for Rectal Cancer: Report randomized trial. *Radiotherapy and Oncology* 84, 2007 217225.
- 536 Grage TB, Moss SE. Adjuvant chemotherapy in cancer of the colon and rectum: demonstration of effectiveness of prolonged 5-Fu chemotherapy in a prospectively controlled randomized trial. *Surg Clin North Am* 1981; 61:1321-9
- 537 Higgins GA, Lee LE, Dwight RW. The case for adjuvant 5-fluorouracil in colorectal cancer. *Cancer Clin Trials* 1978; 1:35
- 538 Boice JD, Greene MH, Killen JY, Ellenberg SS, Keehn RJ, McFadden E, et al. Leukemia and pre-leukemia after adjuvant treatment of gastrointestinal cancer with semustine (methyl-CCNU). *N Engl J Med* 1983; 309:1079-84
- 539 Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer: why we still don't know. *JAMA* 1998; 259:3571-8
- 540 Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, Wieand HS, Leigh JE, Rubin J, et. Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1989; 7:1447-56
-

-
- 541 Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322:352-8.
- 542 NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264:1444-50
- 543 Taal BG, Van Tinteren H, Zoetmulder FA. Adjuvant 5-Fu plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. *Br J Cancer* 2001; 85:1437-43.
- 544 Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992;10:896-903
- 545 O'Connell M, Mailliard J, Kahn M, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:246-50
- 546 International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995;345:939-44.
- 547 Wolmark N, Rockette H, Fisher B, Wickerham DL, Redmond C, Fisher ER, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993; 11:1879-87.
- 548 Haller D, Catalano PJ, Macdonald JS, Mayer RJ. Fluorouracil, leucovorin and levamisole adjuvant therapy for colon cancer. Five year final report of INT-0089. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:256a, [abstract 982].
- 549 Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial-QUASAR Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355:1588-96.
- 550 Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of 5-fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:301-8.
- 551 Saini A, Cunningham D, Norman A, Hill ME, Tait D, Hickish T, et al. Multicentre randomized trial of protracted venous infusion (PVI) 5-Fu compared to 5-Fu/folinic acid (5-Fu/FA) as adjuvant therapy for colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:240a [abstract 928].
- 552 Poplin E, Benedetti J, Estes N, Haller D, Mayer S, Goldberg R, et al. Phase III randomized trial of bolus 5-Fu/leucovorin/levamisole versus 5-Fu continuous infusion/levamisole as adjuvant therapy for high risk colon cancer (SWOG 9415/INT-0153). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:240a [abstract 931].
- 553 Andre T, Colin P, Louvet E, Gamelin E, Bouche O, Achille E, et al. Phase III trial (GERCOR C96.1) comparing bimonthly LV5-Fu2 to monthly 5-Fu-leucovorin high dose (LV hd) in patients with Dukes B2 and C colon cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:133a [abstract 529].
- 554 Andre T. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC Trial. *J. Clin Oncol.* 2009 Jul 1;27(19):3109.
- 555 Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-106
-

-
- 556 Pazdur R, Douillard JY, Skillings JR, Eisenberg PD, Davidson N, Harper P, et al. Multicentre phase III study of UFT in combination with leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:263a [abstract 1009].
- 557 Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, McArdle C, Seymour MT, et al, for the British MRC Colorectal Cancer Working Party. Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359:1555-63
- 558 Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041-7.
- 559 De Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;8:2938-47.
- 560 Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ et al (2008) K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 359:1757-1765.
- 561 Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E et al (2009) Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360:1408-1417.
- 562 Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S (2005a) Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 23:3706-3712.
- 563 Wheeler JMD, Warren BF, Mortensen NJMcC, Ekanyaka N, Kulacoglu H, Jones AC, et al. Quantification of histologic regression of rectal cancer after irradiation. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1051-6
- 564 Yamada K, Ishizawa T, Niwa K, Chuman Y, Aikon T. Pelvic exenteration and sacral resection for locally advanced primary and recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1078-84.
- 565 Radice E, Dozois RR. Locally recurrent rectal cancer. *Dig Surg* 2001;18:355-62
- 566 Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery-the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-6.
- 567 Chapuis P, Bokey L, Fahrner M, Sinclair G, Comm M, Bogduk N. Mobilization of the rectum. Anatomic concepts and the bookshelf revisited. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1-9.
- 568 Ratto C, Ricci R, Rossi C, Morelli U, Vecchio FM, Doglietto GB. Mesorectal microfoci adversely affect the prognosis of patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2002;45:733-43.
- 569 Ono Ch, Yoshinaga K, Enomoto M, Sugihara K. Discontinuous rectal cancer spread in the mesorectum and the optimal distal clearance margin in situ. *Dis Colon Rectum* 2002;45:744-9.
- 570 Read TE, Myerson RJ, Fleshman JW, Fry RD, Birnbaum EH, Walz BJ, et al. Surgeon specialty is associated with outcome in rectal cancer treatment. *Dis Colon Rectum* 2002;45:904-14.
- 571 Wibe A, Moller B, Norstein J, Carlsen E, Wiig JN, Heald RJ, et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer implementation of total mesorectal escisión as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum* 2002;45: 857-66.
- 572 Romero M, Alós R, Aparicio J, Estevan R, García J, Grau E, et al. Resumen de la guía práctica clínica en el cáncer colorrectal de la Sociedad Valenciana de Cirugía. *Cir Esp* 1999;65:326-30.
-

-
- 573 Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, Mac Farlane JK. Rectal cancer: basingstoke experience of total mesorectal excision 1978-1992. *Arch Surg* 1998;133:894-9.
- 574 Holm T, Johansson H, Cedermark B, Ekelund G, Rutqvist LE. Influence of hospital-and surgeon-related factors on outcome after treatment of rectal cancer with or without preoperative radiotherapy. *Br J Surg* 1997; 84:657-63.
- 575 Lucjan Wyrwicz del Maria Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center Warsaw, Poland. Gastrointestinal Cancers Symposium (GICS) 2016. Resumen 489 presentado en el Simposium gastrointestinal de cáncer de 2016 realizado en San Francisco.
- 576 Cerdán J, Cantero R, López JA, Talavera P, Cascón A, Balibrea JL. Cáncer de recto: exfoliación celular durante la disección rectal y valor del lavado peroperatorio. *Cir Esp* 1998; 64:581-3.
- 577 Calvo FA, Gómez-Espí M, Díaz-González JA, Alvarado A, Cantalapiedra R, Marcos P, et al. Intraoperative presacral electron boost following preoperative chemoradiation in T3-4 Nx rectal cancer: initial local effects and clinical outcome analysis. *Radiother Oncol* 2002;62:201-6.
- 578 Nakfoor BM, Willet CG, Shellito PC, Kaufman DS, Daly WJ. The impact of 5-fluorouracil and intraoperative electron beam radiation therapy on the outcome of patients with locally advanced primary rectal and rectosigmoid cancer. *Ann Surg* 1998;228:194-200.
- 579 Williams LF, Huddleston CB, Sawyers JL, Potts JR III, Sharp KW, McDougal SW. Is total pelvic exenteration reasonable primary treatment for rectal carcinoma. *Ann Surg* 1988;207:670-8
- 580 Wiig JN, Poulsen JP, Larsen S, Braendengen M, Waehre H, Giercksky KE. Total pelvic exenteration with preoperative irradiation for advanced primary and recurrent rectal cancer. *Eur J Surg* 2002;168:42-8.
- 581 Quirke P, Dixon MT, Durdey P, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. *Lancet* 1986; 1:996-8.
- 582 Porter GA, Soskoline CL, Yakimets WW, Newman SC. Surgeon-related factors and outcomes in rectal cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 157-67.
- 583 García-Aguilar J, Cromwell JW, Marra C, Lee SH, Madoff RD, Rothenberger DA. Treatment of locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1743-8.
- 584 Yamada K, Ishizawa T, Niwa K, Chuman Y, Akiba S, Aikon T. Patterns of pelvic invasion are prognostic in the treatment of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 2001;88:988-93
- 585 Cerdán J. Seguimiento de los pacientes intervenidos de cáncer colorrectal. *Rev Cáncer* 1997; 11:32-41.
- 586 Komborozos VA, Skrekas GJ, Pissiotis CA. The contribution of follow-up programs in the reduction of mortality of rectal cancer recurrences. *Dig Surg* 2001;18:403_8.
- 587 Méndez RJ, Rodríguez R, Kovacevich T, Martínez S, Moreno G, Cerdán FJ. CT in the detection of local recurrence of rectal carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:741-4.
- 588 Robinson P, Carrington BM, Swindell R, Shanks JH, O'Dwyer ST. Recurrent or residual pelvic bowed cancer: accuracy of MRI local extent before salvage surgery. *Clin Radiol* 2002;57:514-22.
- 589 Lucha PA Jr, Rosen L, Olenwine JA, Reed JF III, Riether RD, Stasik JJ, et al. Value of carcinoembryonic antigen monitoring in curative surgery for recurrent colorrectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1997;40:145-9.
-

-
- 590 Mannaerts GH, Rutten HJ, Martijn H, Groen GJ, Hanssens PE, Wiggers T. Abdominosacral resection for primary irresectable and locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001;44: 806-14.
- 591 Wanebo HJ, Antoniuk P, Koness RJ, Levy A, Vezeridis M, Cohen SI, et al. Pelvic resection of recurrent rectal cancer: technical considerations and outcome. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1438-48.
- 592 Wiig JN, Tveit KM, Poulsen JP, Olsen DR, Giercksky KE. Preoperative irradiation and surgery for recurrent rectal cancer. Will intraoperative radiotherapy (IORT) be of additional benefit? A prospective study. *Radiother Oncol* 2002;62:207-13
- 593 Ketcham HS. The management of recurrent rectal cancer. *Can J Surg* 1985;28:422-4.
- 594 Mohiuddin M, Marks G, Marks J. Long-term results of reirradiation for patients with recurrent rectal carcinoma. *Cancer* 2002;95:1144-50
- 595 Pacini P, Cionini L, Pirtoli L, Ciatto S, Tucci E, Sebaste L. Syntomatic recurrences of carcinoma of the rectum and sigmoid. The influence of radiotherapy on the quality of life. *Dis Colon Rectum* 1986;29:865-8.
- 596 Mannaerts GH, Rutten HJ, Martijn H, Hanssens PE, Wiggers T. Effects on functional outcome after IORT-containing multimodality treatment for locally advanced primary and locally recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1082-8
- 597 Esnaola NT, Cantor SB, Johnson ML, Mirza AN, Miller AR, Curley SA, et al. Pain and quality of life after treatment in patients with locally recurrent rectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4361-7.
- 598 Nijkamp J. Target volume delineacion in radiotherapy for early stade rectal cancer in Netherland. *Radiother. Oncol.* 2012 Jan 102(1): 14, 21.
- 599 Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Tranberg KG. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma: randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995;38:619-26
- 600 Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997;84:666-9.
- 601 Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, Bonfante P, Baldi E, et al. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:418-23.
- 602 Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT and chest radiograph do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998;114:7-14.
- 603 Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five year follow-up after radical surgery for colorectal cancer: results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995; 130:1062-7.
- 604 Castells A, Bessa X, Daniels M, Ascaso C, Lacy AM, et al. Value of postoperative surveillance after radical surgery for colorectal cancer: result of a cohort study. *Dis Colon Rectum* 1998;41: 714-23.
- 605 Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, Van Houwelingen HC, Habbema JD, et al. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg* 1994;219:174-82.
- 606 Rosen M, Chan L, Beart RW, Vukasin P, Anthone G. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998;41: 1116-26.
-

-
- 607 Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow-up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324:1-8.
- 608 Desch CE, Benson AB III, Smith TJ, Flynn PJ, Krause C. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999;17:1312-21.
- 609 Engstrom PF, Benson AB III, Cohen A, Doroshow J, Kiel K, et al. NCCN colorectal cancer practice guidelines: the National Comprehensive Cancer Network. *Oncology(Huntingt)*1996;10(Suppl11):140-75.
- 610 ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of colon cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1053-4. Safi F, Beyer HG. The value of follow-up after curative surgery of colorectal carcinoma. *Cancer Detect Prev* 1993;17:417-24.
- 611 Minsky BD, Mies C, Recht A. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum: patterns of failure and survival. *Cancer* 1998;61:1408-16.
- 612 Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, Van Cutsem E, Maes A, et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer* 2001;37:862-9.
- 613 Wichmann MW, Müller C, Hornung HM, Lau-Werner U, Schildberg FW. Results of long-term follow-up after curative resection of Dukes A colorectal cancer. *World J Surg* 2002;26:732-6.
- 614 Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, et al. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 1993;270:943-7.
- 615 Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1865-78.
- 616 NCCN GUIDELINES
- 617 McLachlan S, Fisher R, McLure B, et al. A comparison of quality of life in patients with T3 rectal cancer receiving short course vs long course preoperative radiation. A Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial (TROG 01.04). *Proc Am Soc. Clin Oncol* 2008; 26 (15s): 202s (abstr 4097).
- 618 W. Van Gijn Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12 year follow-up of the multicenter, randomized controlled TME trial. (*Lancet Oncol.* 2011 12:575-82).
- 619 G.L. Beets. 011.04. Mechanisms of local recurrence after rectal cancer resection. What can we learn from the dutch TME Trial. *Annals of Oncology. Volume 17 (Supplement -1) 2006.*
- 620 McLachlan S, Fisher R. The impact on health-related quality of life in the first 12 months: A randomized comparison of preoperative short-course radiation versus long-course chemoradiation for T3 recatal cancer (Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. *European Journal of Cancer* 55 (2016) Pages15-26.
- 621 Erlandsson. Johan Dr., Holm, Torbjörn Prof. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncology, The RSS. Volumen 18 (supplement-3) 2017, Pages.269-e185.*

-
- 622 D. Pettersson. Impaired postoperative leucocyte counts after preoperative radiotherapy for rectal cancer in the Stockholm III Trial British Journal of Surgery Volume 100, issue 7, 2013.
- 623 Jose M Enríquez-Navascués, Patterns of local recurrence in rectal cancer after a multidisciplinary approach. *World J Gastroenterol* 2011 April 7; 17(13): 1674-1684.
- 624 K. Bujko, Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or Fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III. *Annals of Oncology* 27: 834, 842, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw062. Published online 15 February 2016.
- 625 Eric Hyun, Treatment of Rectal Cancer with Trans-Anal Mesorectal Excision: A Mini-Review of the Literature. Mini Review: *Colorec Cancer (20) Colorectal Cancer: Open Access*. 2016 vol 2 nº 3:20 DOI:10.21767/2471-9943.10002
- 626 Salegui, Ciria J.P. Resultados de la Radioterapia de ciclo corto seguida de cirugía radical en el Cáncer de recto: Estudio Unicéntrico y Observacional a largo plazo. *CIR.ES*.2017;95(5):268-265.
- 627 A.Hartley. Prospective multi-centre audit of acute complications following short course preoperative radiotherapy. *European Journal of Cancer. Supplements; Vol.1 nº 5 .page S-89*.Septiembre 2003.
- 628 Goodman KA, Patton CE, Fisher GA, et al. Appropriate customization of radiation therapy for stage II and III rectal cancer: executive summary of an ASTRO clinical practice statement using the RAND/UCLA appropriateness method. *Pract Radiat Oncol*. 2016;6:166-75.
- 629 Asunción Hervas. 2017. Grupo Colorrectal de SEOR. Estudio multicéntrico de escalada de dosis de Radioterapia en Cáncer de recto localmente avanzado. Hospital Ramón y Cajal RT-001.
- 630 Anne J Breugom*, Maroes Swets*, Jean-Fraçois Bosset. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data.
- 631 Ansari N ¹, Acute Adverse Events and Postoperative Complications in a Randomized Trial of Preoperative Short-course Radiotherapy Versus Long-course Chemoradiotherapy for T3 Adenocarcinoma of the Rectum: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial (TROG 01.04).*Ann Surg* 2017 May;265(5):882-888. doi: 10.1097/SLA.0000000000001987.
- 632 National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Progra.Common Toxicity Criteria Manual I version 2 June 1 1999.

COMPLEMENTOS AL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

8 COMPLEMENTOS AL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

8.1 EPIDEMIOLOGÍA INCIDENCIA

8.1.1 Los 10 Tipos Tumorales mas Frecuentes en Europa

Estimaciones de la incidencia de cáncer en España para el año 2014 por tipo tumoral. Hombres

Tipo tumoral	N Casos	IC 95%	TB	IC 95%	TAm	IC 95%	T Ae	IC 95%
Labio, Cavidad oral y Faringe	4.961	(3.884 - 6.193)	21,8	(17,1 - 27,2)	12,7	(9,8 - 15,9)	17,8	(13,8 - 22,3)
Esófago	1.960	(1.736 - 2.209)	8,6	(7,6 - 9,7)	4,8	(4,2 - 5,4)	6,8	(6,1 - 7,7)
Estómago	5.106	(4.649 - 5.601)	22,4	(20,4 - 24,6)	11,0	(10,0 - 12,0)	16,4	(14,9 - 18,0)
Colon	15.198	(13.121 - 17.522)	66,8	(57,7 - 77,0)	31,5	(27,2 - 36,3)	48,0	(41,5 - 55,4)
Recto	8.284	(7.377 - 9.264)	36,4	(32,4 - 40,7)	18,3	(16,2 - 20,5)	27,2	(24,2 - 30,4)
Colorectal	23.482	(21.216 - 26.004)	103,2	(93,2 - 114,3)	49,8	(45,0 - 55,1)	75,2	(68,0 - 83,2)
Hígado	4.078	(3.496 - 4.709)	17,9	(15,4 - 20,7)	9,5	(8,1 - 11,0)	13,8	(11,8 - 16,0)
Vesícula y vías biliares	1.081	(861 - 1.336)	4,8	(3,8 - 5,9)	2,1	(1,7 - 2,6)	3,3	(2,6 - 4,1)
Páncreas	3.405	(3.060 - 3.781)	15,0	(13,5 - 16,6)	7,5	(6,7 - 8,3)	11,1	(10,0 - 12,4)
Laringe	3.442	(3.003 - 3.918)	15,1	(13,2 - 17,2)	8,9	(7,7 - 10,2)	12,5	(10,9 - 14,3)
Pulmón	22.455	(19.952 - 25.212)	98,7	(87,7 - 110,8)	51,7	(45,8 - 58,2)	75,8	(67,3 - 85,2)
Melanoma cutáneo	2.517	(2160 - 2905)	11,1	(9,5 - 12,8)	6,1	(5,2 - 7,1)	8,6	(7,3 - 9,9)
Próstata	32.641	(26.966 - 38.998)	143,5	(118,5 - 171,4)	67,6	(55,5 - 81,2)	103,4	(85,2 - 123,7)
Testículo	997	(893 - 1.109)	4,4	(3,9 - 4,9)	4,3	(3,8 - 4,8)	4,4	(3,9 - 4,9)
Riñón	3.523	(3.128 - 3.952)	15,5	(13,8 - 17,4)	8,5	(7,6 - 9,6)	12,2	(10,8 - 13,7)
Vejiga urinaria	16.756	(15.091 - 18.534)	73,7	(66,3 - 81,5)	36,7	(32,9 - 40,7)	54,9	(49,4 - 60,7)
Encéfalo y SNC	2.317	(2.078 - 2.578)	10,2	(9,1 - 11,3)	6,5	(5,8 - 7,2)	8,4	(7,5 - 9,3)
Tiroides	801	(709 - 902)	3,5	(3,1 - 4,0)	2,3	(2,0 - 2,6)	3,0	(2,6 - 3,4)
Linfoma de Hodgkin	923	(819 - 1.035)	4,1	(3,6 - 4,5)	3,7	(3,2 - 4,1)	3,9	(3,5 - 4,4)
Linfomas no hodgkinianos	4.185	(3.666 - 4.752)	18,4	(16,1 - 20,9)	10,8	(9,5 - 12,3)	14,6	(12,8 - 16,5)
Mieloma	1.466	(1.013 - 2.110)	6,4	(4,5 - 9,3)	3,0	(2,1 - 4,3)	4,6	(3,2 - 6,6)
Leucemias	3.633	(3.044 - 4.306)	16,0	(13,4 - 18,9)	9,4	(8,0 - 11,1)	12,4	(10,4 - 14,6)
Otros cánceres	6.084	(5.205 - 7.049)	26,7	(22,9 - 31,0)	14,3	(12,3 - 16,5)	20,3	(17,4 - 23,4)
Total exc. piel no melanoma	145.813	(138.709 - 153.734)	641,0	(609,8 - 675,8)	331,0	(315,4 - 348,4)	483,3	(460,2 - 509,1)

N Casos: Número de casos. TB: Tasa bruta. TAm: Tasa ajustada a la población estándar mundial. T Ae: Tasa ajustada a la población estándar europea. Fuente: Red Española de Registros de Cáncer.

8.1.2 Estimaciones de la incidencia de cáncer por tipo tumoral. Mujeres

Estimaciones de la incidencia de cáncer en España para el año 2014 por tipo tumoral. Mujeres

Tipo tumoral	N Casos	IC 95%	TB	IC 95%	TAm	IC 95%	TAe	IC 95%
Labio, Cavidad oral y Faringe	1.671	(1.473 - 1.886)	7,1	(6,2 - 8,0)	3,4	(3,0 - 3,9)	4,8	(4,2 - 5,4)
Esófago	387	(302 - 488)	1,6	(1,3 - 2,1)	0,7	(0,6 - 0,9)	1,1	(0,8 - 1,4)
Estómago	3.248	(2.924 - 3.598)	13,8	(12,4 - 15,3)	5,3	(4,8 - 5,9)	8,0	(7,2 - 8,8)
Colon	11.687	(10.529 - 12.934)	49,5	(44,6 - 54,8)	19,8	(17,9 - 21,9)	29,5	(26,7 - 32,6)
Recto	4.384	(3.515 - 5.450)	18,6	(14,9 - 23,1)	7,9	(6,3 - 9,8)	11,6	(9,3 - 14,4)
Colorectal	16.071	(14.623 - 11.712)	68,1	(62,0 - 75,1)	27,7	(25,2 - 30,5)	41,1	(37,4 - 45,3)
Higado	1.552	(1.288 - 1.848)	6,6	(5,5 - 7,8)	2,3	(2,0 - 2,8)	3,6	(3,0 - 4,2)
Vesícula y vías biliares	1.033	(874 - 1.212)	4,4	(3,7 - 5,1)	1,4	(1,2 - 1,6)	2,2	(1,9 - 2,6)
Páncreas	3.183	(2.836 - 3.562)	13,5	(12,0 - 15,1)	4,9	(4,4 - 5,5)	7,5	(6,7 - 8,4)
Laringe	295	(127 - 663)	1,3	(0,5 - 2,8)	0,7	(0,3 - 1,7)	1,0	(0,4 - 2,3)
Pulmón	5.404	(4.856 - 6.003)	22,9	(20,6 - 25,4)	11,8	(10,6 - 13,2)	16,6	(14,8 - 18,5)
Melanoma cutáneo	2.352	(2.038 - 2.695)	10,0	(8,6 - 11,4)	5,7	(4,9 - 6,6)	7,5	(6,5 - 8,7)
Mama	26.354	(22.991 - 30.117)	111,7	(97,5 - 127,7)	63,0	(54,5 - 72,4)	85,0	(73,8 - 97,6)
Cuello uterino	2.375	(1.969 - 2.839)	10,1	(8,3 - 12,0)	6,3	(5,2 - 7,6)	8,2	(6,7 - 9,9)
Cuerpo uterino	5.963	(5.232 - 6.759)	25,3	(22,2 - 28,7)	13,0	(11,3 - 14,9)	18,5	(16,1 - 21,1)
Ovario	3.276	(2.904 - 3.681)	13,9	(12,3 - 15,6)	7,4	(6,5 - 8,3)	10,2	(9,0 - 11,5)
Riñón	1.854	(1.600 - 2.139)	7,9	(6,8 - 9,1)	3,9	(3,4 - 4,5)	5,4	(4,7 - 6,3)
Vejiga urinaria	3.498	(2.989 - 4.059)	14,8	(12,7 - 17,2)	5,9	(5,0 - 6,8)	8,8	(7,5 - 10,2)
Encéfalo y SNC	1.646	(1.443 - 1.866)	7,0	(6,1 - 7,9)	4,0	(3,5 - 4,5)	5,2	(4,5 - 5,9)
Tiroides	2.417	(2.252 - 2.590)	10,2	(9,5 - 11,0)	6,6	(6,1 - 7,0)	8,9	(8,2 - 9,5)
Linfoma de Hodgkin	669	(582 - 765)	2,8	(2,5 - 3,2)	2,6	(2,2 - 3,0)	2,7	(2,4 - 3,1)
Linfomas no hodgkinianos	3.315	(2.944 - 3.716)	14,1	(12,5 - 15,8)	6,9	(6,1 - 7,7)	9,5	(8,4 - 10,6)
Mieloma	1.233	(862 - 1.751)	5,2	(3,7 - 7,4)	2,0	(1,4 - 2,8)	3,0	(2,1 - 4,3)
Leucemias	2.615	(2.199 - 3.090)	11,1	(9,3 - 13,1)	5,7	(4,9 - 6,7)	7,3	(6,2 - 8,5)
Otros cánceres	5.060	(4.302 - 5.882)	21,4	(18,2 - 24,9)	9,0	(7,8 - 10,3)	12,8	(11,1 - 14,6)
Total exc. piel no melanoma	95.471	(91.414 - 100.025)	404,7	(387,5 - 424,0)	200,3	(190,8 - 210,9)	278,8	(266,0 - 293,2)

TB: Tasa bruta. TAm: Tasa ajustada a la población estándar mundial. TAe: Tasa ajustada a la población estándar europea

Fuente: Red Española de Registros de Cáncer.

8.1.3 Tasas de incidencia por edad para 10 tipos tumorales. Hombres

Tasas de incidencia de cáncer ajustadas por edad a la población estándar europea para 10 tipos tumorales en 2012 en los países de la Unión Europea (UE-27). Hombres

Tipo Tumoral	Próstata	Pulmón	Colon-recto	Vejiga urinaria	Labio, Cav. oral y Faringe	Estómago	Linfomas no Hodgkin	Hígado	Leucemias	Laringe	Todos
País											
Total UE-27	110,8	66,3	59,0	29,1	18,3	15,2	13,8	11,1	11,8	8,3	452,9
Alemania	114,1	57,3	59,7	34,7	23,1	16,2	13,5	10,6	12,1	6,5	463,2
Austria	110,0	54,2	51,3	29,5	16,5	13,9	11,9	12,1	11,3	5,0	423,9
Bélgica	134,6	83,2	67,5	47,6	21,9	12,2	16,6	6,7	13,4	9,4	525,1
Bulgaria	37,1	73,1	58,7	28,0	15,1	21,4	6,6	9,2	8,3	14,0	367,0
Chipre	85,9	38,1	41,6	35,8	4,2	11,4	10,8	6,3	15,9	4,1	322,3
Dinamarca	138,4	62,5	69,2	35,2	18,0	12,3	16,2	6,4	10,1	6,1	515,0
Eslovaquia	78,3	69,9	92,2	28,2	30,3	21,0	10,1	10,0	14,8	9,6	488,9
Eslovenia	124,9	78,9	74,5	28,1	20,6	23,3	11,9	12,5	10,4	7,2	514,0
España	103,4	76,8	73,0	39,0 *	18,5	16,9	14,6	14,1	12,4	12,9	469,6 **
Estonia	145,4	70,7	53,1	21,8	15,1	28,7	9,9	4,9	12,9	7,9	471,4
Finlandia	145,2	45,4	42,5	23,5	9,9	10,2	18,6	11,1	11,3	2,9	423,3
Francia	187,5	74,5	53,8	22,8	23,1	10,5	16,5	16,6	14,0	7,8	550,7
Grecia	34,2	74,7	25,0	26,7	5,5	11,1	3,4	8,3	14,3	6,5	289,0
Holanda	124,5	66,1	71,6	20,9	12,6	11,6	17,5	3,3	10,1	5,8	474,2
Hungría	56,6	109,3	86,7	34,3	39,8	20,3	8,8	8,0	11,3	16,6	500,3
Irlanda	168,7	54,9	65,1	20,5	11,9	13,4	17,2	6,7	17,0	6,7	499,6
Italia	100,9	58,8	61,2	32,3	9,8	16,5	18,0	16,3	12,1	9,1	447,8
Letonia	127,2	83,9	45,5	26,5	14,8	33,7	7,9	8,4	11,4	11,9	472,7
Lituania	93,8	80,8	47,4	23,7	19,1	33,5	10,3	6,9	13,3	11,2	454,1
Luxemburgo	118,3	59,7	62,5	23,5	16,4	14,7	12,5	15,9	11,1	5,2	451,6
Malta	78,4	58,0	60,1	39,8	14,9	17,0	9,6	5,1	11,7	7,9	396,7
Polonia	55,3	89,6	55,5	30,3	19,0	19,7	6,2	5,4	9,8	11,7	389,7
Portugal	95,1	49,1	61,4	33,4	27,5	26,7	16,4	11,9	9,8	13,0	429,7
República Checa	110,3	75,0	81,1	28,9	18,0	15,5	10,6	9,4	9,7	7,9	503,4
Reino Unido	111,1	53,3	55,7	14,8	13,9	10,0	16,8	6,8	12,4	4,8	415,8
Rumania	37,9	83,3	50,3	27,4	29,6	23,7	7,2	13,1	9,3	14,1	381,6
Suecia	175,2	28,8	48,9	25,7	9,5	7,4	13,8	5,0	10,4	2,4	427,8

*Debido a diferencias en la definición y los criterios de inclusión de los cánceres de la vejiga urinaria y para hacer más comparables los datos, para este tipo de cáncer se utiliza la estimación de EUCAN-2012. El valor de la estimación de REDECAN es de 54,6.

**El valor presentado corresponde a la suma de las estimaciones de REDECAN de todos los tipos tumorales excepto el de la vejiga urinaria más la estimación de EUCAN de la vejiga urinaria. El valor de la estimación de REDECAN para todos los tipos tumorales es de 485,2.

8.1.4 Comparación de la incidencia de cáncer en España con la de Europa

Tasas de incidencia de cáncer ajustadas por edad a la población estándar europea para 10 tipos tumorales en 2012 en los países de la Unión Europea (UE-27).

Mujeres

Tipo Tumoral	Mama	Colon-recto	Cuerpo uterino	Pulmón	Ovario	Linfomas no Hodgkin	Tiroides	Vejiga urinaria	Cuello uterino	Estómago	Todos
País											
Total UE-27	108,8	36,1	17,9	26,1	12,6	9,6	9,3	6,1	11,3	7,1	330,1
Alemania	122,0	34,8	16,9	25,4	10,2	10,2	7,6	8,3	9,8	8,0	344,5
Austria	90,7	29,3	14,8	27,8	10,2	8,5	17,6	7,6	7,0	7,3	304,0
Bélgica	147,5	43,4	18,9	27,6	11,0	12,0	10,2	9,4	10,2	5,7	388,0
Bulgaria	76,3	36,4	24,3	12,4	17,9	4,9	5,7	6,5	28,5	10,4	290,5
Chipre	104,3	33,2	15,4	10,7	9,4	9,1	16,7	3,8	5,2	4,8	270,3
Dinamarca	142,8	53,4	19,2	54,9	14,3	11,6	4,8	10,7	12,1	4,4	454,4
Eslovaquia	78,1	43,6	26,8	20,5	15,4	9,0	7,2	5,9	19,4	9,8	327,8
Eslovenia	88,4	40,1	20,8	24,8	13,8	9,4	13,3	6,5	11,8	9,6	339,1
España	85,9	39,9	17,4	15,3	10,2	9,6	7,8	5,5*	7,7	8,1	273,0**
Estonia	69,0	33,8	20,2	13,5	15,8	5,0	7,3	4,3	23,3	14,9	275,1
Finlandia	121,0	29,2	20,0	17,9	11,5	13,1	9,5	4,3	4,9	5,9	323,8
Francia	136,6	36,9	15,2	27,9	10,7	10,7	14,7	3,3	8,0	4,2	369,8
Grecia	58,6	17,2	10,0	13,2	11,3	2,2	3,1	4,1	6,2	5,4	192,0
Holanda	131,3	50,5	17,7	44,5	9,2	12,8	4,2	5,8	8,0	5,8	394,1
Hungría	72,3	44,6	10,5	46,5	14,1	7,0	8,8	10,5	20,5	9,7	319,4
Irlanda	122,4	41,3	15,6	40,4	15,6	12,9	4,7	7,5	15,1	6,7	382,4
Italia	118,0	39,9	19,2	19,2	13,3	11,4	18,7	5,9	7,7	8,9	341,6
Letonia	69,8	30,0	23,2	11,7	18,9	5,4	8,8	5,9	20,7	12,6	280,5
Lituania	65,2	28,1	24,5	10,4	16,2	7,2	24,2	6,8	31,6	11,8	302,6
Luxemburgo	118,2	33,6	35,3	26,9	10,5	10,4	16,6	6,5	7,1	7,2	358,6
Malta	116,2	37,6	21,8	11,0	16,2	8,6	10,7	9,7	4,6	8,1	314,4
Polonia	69,9	28,9	23,4	31,1	18,1	5,6	6,2	6,4	15,3	7,3	283,6
Portugal	85,6	33,8	18,0	11,7	8,2	10,6	6,4	5,4	10,8	12,8	263,0
República Checa	95,5	40,5	25,4	25,9	15,1	8,5	13,8	8,3	16,3	7,8	356,8
Reino Unido	129,2	36,7	19,7	38,5	16,0	12,0	5,7	4,5	7,9	4,8	370,5
Rumania	66,2	29,2	11,6	15,8	13,6	5,5	5,3	4,1	34,9	8,5	253,7
Suecia	108,2	39,5	19,7	27,5	10,3	10,2	5,4	7,1	8,6	4,1	340,3

*Debido a diferencias en la definición y los criterios de inclusión de los cánceres de la vejiga urinaria y para hacer más comparables los datos, para este tipo de cáncer se utiliza la estimación de EUCAN-2012. El valor de la estimación de REDECAN es de 8,4.

**El valor presentado corresponde a la suma de las estimaciones de REDECAN de todos los tipos tumorales excepto el de la vejiga urinaria más la estimación de EUCAN de la vejiga urinaria. El valor de la estimación de REDECAN para todos los tipos tumorales es de 275

8.2 EPIDEMIOLOGÍA VARIACIÓN 2003-2014

Tasas de incidencia de cáncer ajustadas por edad a la población estándar europea por tipo tumoral y periodo cronológico; proyección para 2014 y porcentaje de variación entre 2003-2007 y 2014. España, Hombres.

Tipo de cáncer	1993-1997	1998-2002	2003-2007	2014	Variación 2003-07 y 2014
Labio, Cavidad oral y Faringe	30,8	27,9	22,6	17,8	-21,2%
Esófago	8,9	8,1	7,5	6,8	-9,3%
Estómago	25,7	22,2	19,2	16,4	-14,6%
Colon	31,3	37,7	42,1	48	14,0%
Recto	20,4	22,8	24,1	27,2	12,9%
Hígado	13,5	15	14,8	13,8	-6,8%
Vesícula y vías biliares	3,3	3,5	3,4	3,3	-2,9%
Páncreas	9,1	10,1	10,5	11,1	5,7%
Laringe	20,3	18,4	15,5	12,5	-19,4%
Pulmón	81,5	82,7	80,7	75,8	-6,1%
Melanoma cutáneo	4,7	6,3	7,2	8,6	19,4%
Próstata	54,1	78,3	96,4	103,4	7,3%
Testículo	2,5	2,8	3,7	4,4	18,9%
Riñón	8,9	10,6	11,7	12,2	4,3%
Vejiga urinaria	50,3	52,4	55,0	54,9	-0,2%
Encéfalo y SNC	8,2	8	8,2	8,4	2,4%
Tiroides	1,8	2,1	2,5	3	20,0%
Linfoma de Hodgkin	2,9	2,9	3,4	3,9	14,7%
Linfomas no hodgkinianos	13,1	13,5	14,2	14,6	2,8%
Mieloma	4,4	5,1	4,9	4,6	-6,1%
Leucemias	13,1	13	13,1	12,4	-5,3%
Otros	34,5	33,1	28,6	20,3	-29,0%
Todos, exc. piel no melanoma	443,3	476,3	489,3	483,3	-1,2%

Fuente: Red Española de Registros de Cáncer

8.2.1 Epidemiología Variación 2003-2014

Tasas de incidencia de cáncer ajustadas por edad a la población estándar europea por tipo tumoral y periodo cronológico; proyección para 2014 y porcentaje de variación entre 2003-2007 y 2014. España, Mujeres.

	1993-1997	1998-2002	2003-2007	2014	Variación 2003-07 y 2014
Labio, Cavidad oral y Faringe	3,5	4	4,5	4,8	6,7%
Esófago	0,9	0,9	0,9	1,1	22,2%
Estómago	11,1	9,6	8,6	8	-7,0%
Colon	22,6	23,9	25,1	29,5	17,5%
Recto	10,7	11,1	11,1	11,6	4,5%
Hígado	4,6	4,6	4,1	3,6	-12,2%
Vesícula y vías biliares	4,3	3,9	3,2	2,2	-31,3%
Páncreas	5,5	5,9	6,5	7,5	15,4%
Laringe	0,6	0,6	0,8	1	25,0%
Pulmón	7	8,6	11,2	16,6	48,2%
Melanoma cutáneo	6,4	7,3	7,9	7,5	-5,1%
Mama (solamente mujer)	80,1	85,5	87,3	85	-2,6%
Cuello uterino	6,7	7,1	6,5	8,2	26,2%
Cuerpo uterino	11,2	13,2	14,5	18,5	27,6%
Ovario	11,9	11,6	10,7	10,2	-4,7%
Riñón	4,2	4,5	5	5,4	8,0%
Vejiga urinaria	5,5	5,9	6,8	8,8	29,4%
Encéfalo y SNC	5,7	5,5	5,3	5,2	-1,9%
Tiroides	6,1	6,1	8,2	8,9	8,5%
Linfoma de Hodgkin	1,7	2,3	2,4	2,7	12,5%
Linfomas no hodgkinianos	9,2	10	10,2	9,5	-6,9%
Mieloma	3,4	3,6	3,3	3	-9,1%
Leucemias	8	8,4	7,7	7,3	-5,2%
Otros	18,8	18,2	16,3	12,8	-21,5%
Todos, exc. piel no melanoma	249,8	262,4	267,9	278,8	4,1%

Fuente: Red Española de Registros de Cáncer

8.3 EPIDEMIOLOGÍA SUPERVIVENCIA

8.3.1 Epidemiología Supervivencia de cáncer en España por tipo de cáncer Hombres

HOMBRES (15-99 años)	Casos	S. observada	Supervivencia relativa					
		5 Años	1 Año		3 Años		5 Años	
		%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
Cavidad oral y Faringe	3.201	32,65	71,71	(70,11 - 73,33)	43,94	(42,17 - 45,79)	35,71	(33,93 - 37,58)
Esófago	1.505	8,24	39,29	(36,85 - 41,90)	12,97	(11,30 - 14,90)	9,26	(7,77 - 11,04)
Estómago	4.038	19,29	46,43	(44,86 - 48,06)	27,71	(26,26 - 29,25)	23,06	(21,61 - 24,60)
Colon	8.295	45,09	75,62	(74,63 - 76,63)	61,61	(60,41 - 62,83)	55,05	(53,72 - 56,42)
Recto	5.047	46,68	80,66	(79,48 - 81,86)	64,26	(62,76 - 65,81)	55,91	(54,24 - 57,64)
Colorectal	13.230	45,66	77,42	(76,65 - 78,20)	62,49	(61,55 - 63,45)	55,32	(54,26 - 56,39)
Hígado	2.493	11,88	39,59	(37,66 - 41,61)	20,56	(18,94 - 22,33)	13,77	(12,32 - 15,40)
Vesícula y vías biliares	815	15,07	42,03	(38,64 - 45,72)	24,00	(21,00 - 27,43)	18,49	(15,60 - 21,91)
Páncreas	1.870	4,04	21,81	(19,97 - 23,81)	7,04	(5,91 - 8,38)	4,62	(3,67 - 5,82)
Laringe	3.085	54,81	85,57	(84,25 - 86,92)	68,23	(66,43 - 70,08)	61,50	(59,52 - 63,55)
Pulmón	14.759	8,62	36,73	(35,94 - 37,54)	14,00	(13,42 - 14,6)	9,97	(9,44 - 10,53)
Melanoma cutáneo	1.344	68,59	94,11	(92,60 - 95,65)	84,34	(81,95 - 86,8)	78,18	(75,28 - 81,19)
Próstata	18.418	68,63	94,82	(94,39 - 95,25)	88,57	(87,90 - 89,25)	84,48	(83,62 - 85,35)
Testículo	694	94,02	98,05	(96,97 - 99,14)	95,12	(93,42 - 96,86)	94,99	(93,19 - 96,83)
Riñón	2.788	50,93	75,43	(73,75 - 77,14)	63,77	(61,80 - 65,80)	58,66	(56,50 - 60,90)
Vejiga urinaria	9.735	56,45	85,89	(85,11 - 86,67)	74,30	(73,24 - 75,37)	68,51	(67,28 - 69,76)
Encéfalo y SNC	1.278	12,01	32,44	(29,93 - 35,16)	16,21	(14,25 - 18,44)	12,70	(10,90 - 14,80)
Tiroides	365	78,27	90,14	(86,95 - 93,45)	86,41	(82,57 - 90,42)	82,46	(78,00 - 87,18)
Linfoma de Hodgkin	528	80,45	90,92	(88,39 - 93,52)	85,82	(82,68 - 89,07)	82,88	(79,40 - 86,52)
Linfomas no hodgkinianos	3.257	51,96	76,75	(75,22 - 78,32)	65,91	(64,09 - 67,78)	59,93	(57,92 - 62,00)
Mieloma	902	26,55	69,41	(66,28 - 72,69)	45,79	(42,30 - 49,56)	31,70	(28,32 - 35,49)
Leucemia linfática crónica (LCL)	837	59,43	90,12	(87,74 - 92,55)	80,18	(76,79 - 83,73)	71,98	(67,95 - 76,26)
Leucemia linfática aguda (LLA)	138	31,76	53,12	(45,28 - 62,33)	36,05	(28,65 - 45,37)	33,63	(26,19 - 43,19)
Leucemia mieloide crónica (LMC)	177	54,49	84,14	(78,52 - 90,17)	64,64	(57,28 - 72,95)	61,01	(53,12 - 70,09)
Leucemia mieloide aguda (LMA)	583	17,12	36,00	(32,21 - 40,24)	20,47	(17,30 - 24,22)	18,99	(15,84 - 22,75)
Todos	85.099	41,24	68,72	(68,39 - 69,05)	54,17	(53,80 - 54,55)	48,98	(48,58 - 49,39)

Casos: Número de casos a riesgo. S. Observada: Tasas de supervivencia observadas a 5 años. Supervivencia relativa: Tasas de supervivencia relativa a 1, 3 y 5 años ajustadas por edad e intervalos de confianza al 95%
 Fuente: Proyecto EUROCARE-5

8.3.2 Epidemiología Supervivencia de cáncer en España por tipo de cáncer. Mujeres

Epidemiología Supervivencia de cáncer en España por tipo de cáncer, 2000- 2007 (EUROCARE-5). Mujeres

MUJERES (15-99 años)	Casos	S. observada	Supervivencia relativa					
		5 Años	1 Año		3 Años		5 Años	
		%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
Cavidad oral y Faringe	701	48,56	77,53	(74,35 - 80,85)	59,79	(56,00 - 63,85)	53,56	(49,53 - 57,91)
Esófago	225	11,02	40,73	(34,64 - 47,9)	15,08	(10,84 - 20,98)	12,16	(8,20 - 18,04)
Estómago	2.266	21,91	47,37	(45,29 - 49,55)	29,43	(27,48 - 31,51)	25,42	(23,47 - 27,53)
Colon	5.934	47,89	74,96	(73,79 - 76,14)	61,35	(59,98 - 62,75)	55,52	(54,02 - 57,06)
Recto	2.852	47,30	78,62	(77,03 - 80,25)	61,99	(60,04 - 64,01)	54,24	(52,12 - 56,46)
Colorectal	8.768	47,62	76,02	(75,08 - 76,98)	61,45	(60,32 - 62,60)	55,01	(53,78 - 56,27)
Hígado	923	9,54	32,18	(29,23 - 35,43)	16,83	(14,48 - 19,56)	10,61	(8,65 - 13,03)
Vesícula y vías biliares	1.148	9,69	28,02	(25,46 - 30,83)	14,15	(12,13 - 16,50)	11,70	(9,77 - 14,02)
Páncreas	1.623	4,67	20,03	(18,13 - 22,12)	7,49	(6,25 - 8,98)	5,39	(4,29 - 6,77)
Laringe	127	69,27	88,01	(82,37 - 94,05)	78,48	(71,30 - 86,37)	71,79	(63,8 - 80,77)
Pulmón	1.997	14,18	43,06	(40,90 - 45,33)	20,80	(19,03 - 22,74)	15,29	(13,66 - 17,11)
Melanoma cutáneo	1.766	82,68	97,24	(96,30 - 98,20)	92,08	(90,51 - 93,67)	88,68	(86,74 - 90,66)
Mama	18.474	78,85	96,28	(95,95 - 96,61)	90,27	(89,74 - 90,79)	85,18	(84,52 - 85,84)
Cuello uterino	1.347	63,42	86,81	(84,95 - 88,71)	72,04	(69,55 - 74,61)	66,06	(63,35 - 68,88)
Cuerpo uterino	3.733	70,15	89,86	(88,82 - 90,91)	79,95	(78,52 - 81,41)	76,05	(74,43 - 77,7)
Ovario	2.211	40,23	73,90	(72,03 - 75,81)	51,45	(49,31 - 53,67)	42,57	(40,4 - 44,86)
Riñón	1.232	52,11	74,08	(71,56 - 76,69)	63,48	(60,62 - 66,48)	57,83	(54,74 - 61,09)
Vejiga urinaria	1.618	55,90	81,88	(79,83 - 83,99)	70,62	(68,04 - 73,3)	66,83	(63,91 - 69,89)
Encéfalo y SNC	1.110	11,30	30,68	(28,06 - 33,56)	15,86	(13,81 - 18,21)	11,69	(9,86 - 13,86)
Tiroides	1.369	89,91	95,6	(94,44 - 96,77)	94,07	(92,64 - 95,51)	92,52	(90,85 - 94,23)
Linfoma de Hodgkin	348	86,24	95,90	(93,71 - 98,14)	90,71	(87,49 - 94,04)	88,09	(84,38 - 91,96)
Linfomas no hodgkinianos	2.663	56,18	77,53	(75,87 - 79,21)	67,16	(65,22 - 69,15)	62,37	(60,25 - 64,56)
Mieloma	839	28,67	70,49	(67,32 - 73,8)	44,60	(41,10 - 48,40)	32,71	(29,25 - 36,57)
Leucemia linfática crónica (LLC)	560	61,70	91,83	(89,16 - 94,58)	81,12	(77,14 - 85,3)	72,94	(68,19 - 78,01)
Leucemia linfática aguda (LLA)	111	24,32	42,84	(34,48 - 53,23)	30,39	(22,81 - 40,5)	25,27	(18,05 - 35,38)
Leucemia mieloide crónica (LMC)	140	61,52	80,35	(73,70 - 87,62)	70,68	(63,04 - 79,24)	65,19	(56,94 - 74,64)
Leucemia mieloide aguda (LMA)	445	23,20	39,29	(34,93 - 44,19)	26,32	(22,41 - 30,91)	24,56	(20,69 - 29,16)
Todos	56.296	53,97	75,77	(75,40 - 76,14)	64,42	(63,99 - 64,85)	59,42	(58,95 - 59,88)

Casos: Número de casos a riesgo. S. Observada: Tasas de supervivencia observadas a 5 años. Supervivencia relativa: Tasas de supervivencia relativas a 1, 3 y 5 años e intervalos de confianza al 95%

Fuente: Proyecto EUROCORE-

8.3.3 Epidemiología Supervivencia de cáncer en España por tipo de cáncer. Ambos sexos

Epidemiología Supervivencia de cáncer en España por tipo de cáncer, 2000- 2007 (EUROCARE-5). Ambos sexos

AMBOS SEXOS (15-99 años)	Casos	S. observada		Supervivencia relativa					
		5 Años		1 Año		3 Años		5 Años	
		%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	
Cavidad oral y Faringe	3.902	35,48	72,75	(71,32 - 74,21)	46,76	(45,13 - 48,44)	38,86	(37,21 - 40,59)	
Esófago	1.730	8,56	39,48	(37,19 - 41,91)	13,24	(11,65 - 15,04)	9,60	(8,17 - 11,28)	
Estómago	6.304	20,22	46,77	(45,51 - 48,07)	28,33	(27,16 - 29,56)	23,91	(22,73 - 25,14)	
Colon	14.228	46,26	75,35	(74,59 - 76,11)	61,51	(60,6 - 62,43)	55,26	(54,26 - 56,28)	
Recto	7.899	46,9	79,92	(78,97 - 80,88)	63,44	(62,24 - 64,66)	55,31	(53,98 - 56,66)	
Colorectal	21.997	46,44	76,87	(76,27 - 77,47)	62,08	(61,35 - 62,81)	55,20	(54,40 - 56,01)	
Hígado	3.416	11,25	37,59	(35,95 - 39,29)	19,56	(18,19 - 21,02)	12,92	(11,71 - 14,25)	
Vesícula y vías biliares	1.963	11,94	33,82	(31,72 - 36,06)	18,23	(16,47 - 20,18)	14,54	(12,84 - 16,45)	
Páncreas	3.493	4,33	20,98	(19,64 - 22,41)	7,25	(6,39 - 8,22)	4,98	(4,24 - 5,86)	
Laringe	3.212	55,39	85,67	(84,37 - 86,98)	68,64	(66,89 - 70,45)	61,92	(59,98 - 63,92)	
Pulmón	16.756	9,27	37,49	(36,75 - 38,25)	14,82	(14,26 - 15,4)	10,61	(10,10 - 11,15)	
Melanoma cutáneo	3.110	76,62	95,90	(95,05 - 96,76)	88,79	(87,41 - 90,18)	84,25	(82,57 - 85,97)	
Riñón	4.020	51,29	75,01	(73,61 - 76,44)	63,69	(62,06 - 65,36)	58,40	(56,62 - 60,24)	
Vejiga urinaria	11.353	56,37	85,32	(84,58 - 86,05)	73,77	(72,8 - 74,77)	68,27	(67,13 - 69,42)	
Encéfalo y SNC	2.388	11,68	31,62	(29,78 - 33,57)	16,05	(14,60 - 17,63)	12,23	(10,91 - 13,7)	
Tiroides	1.734	87,44	94,46	(93,31 - 95,62)	92,46	(91,06 - 93,88)	90,41	(88,76 - 92,08)	
Linfoma de Hodgkin	876	82,74	92,90	(91,14 - 94,71)	87,77	(85,47 - 90,13)	84,95	(82,37 - 87,62)	
Linfomas no hodgkinianos	5.920	53,86	77,10	(75,98 - 78,25)	66,47	(65,14 - 67,83)	61,04	(59,58 - 62,54)	
Mieloma	1.741	27,55	69,93	(67,69 - 72,25)	45,21	(42,71 - 47,85)	32,18	(29,73 - 34,84)	
Leucemia linfática crónica (LLC)	1.397	60,33	90,81	(89,02 - 92,63)	80,56	(77,96 - 83,25)	72,36	(69,25 - 75,60)	
Leucemia linfática aguda (LLC)	249	28,37	48,52	(42,62 - 55,25)	33,52	(28,00 - 40,12)	29,81	(24,35 - 36,50)	
Leucemia mieloide crónica (LMC)	317	57,61	82,47	(78,11 - 87,07)	67,39	(61,98 - 73,28)	62,92	(57,08 - 69,35)	
Leucemia mieloide aguda (LMA)	1.028	19,75	37,44	(34,53 - 40,59)	23,03	(20,49 - 25,88)	21,42	(18,91 - 24,28)	
Todos	141.394	46,31	71,55	(71,30 - 71,79)	58,30	(58,02 - 58,58)	53,20	(52,89 - 53,50)	

Casos: Número de casos a riesgo. S. Observada: Tasas de supervivencia observadas a 5 años. Supervivencia relativa: Tasas de supervivencia relativa a 1, 3 y 5 años ajustadas por edad e intervalos de confianza al 95%

Fuente: Proyecto EUROCARE-5 y Red Española de Registros de Cáncer

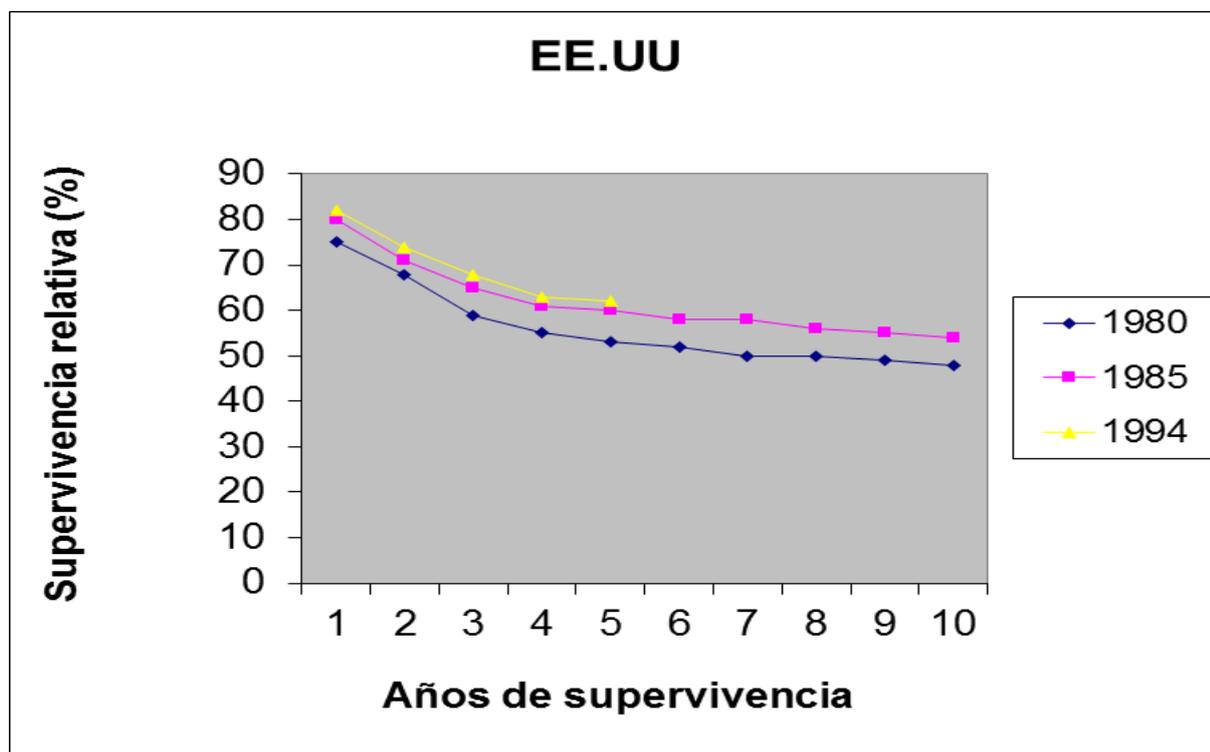
8.3.4 Epidemiología Supervivencia relativa a los 5 años

Supervivencia relativa a los 5 años (%) según el estadio, momento diagnóstico y tratamiento (NCI. SEER. Eurocare)

	EEUU 1974/1985	EEUU 1992/1998	EUROCARE 1985/1989
LOCAL	75	90.1	73
REGIONAL	68	65.9	45
METASTASIS	18	9	11

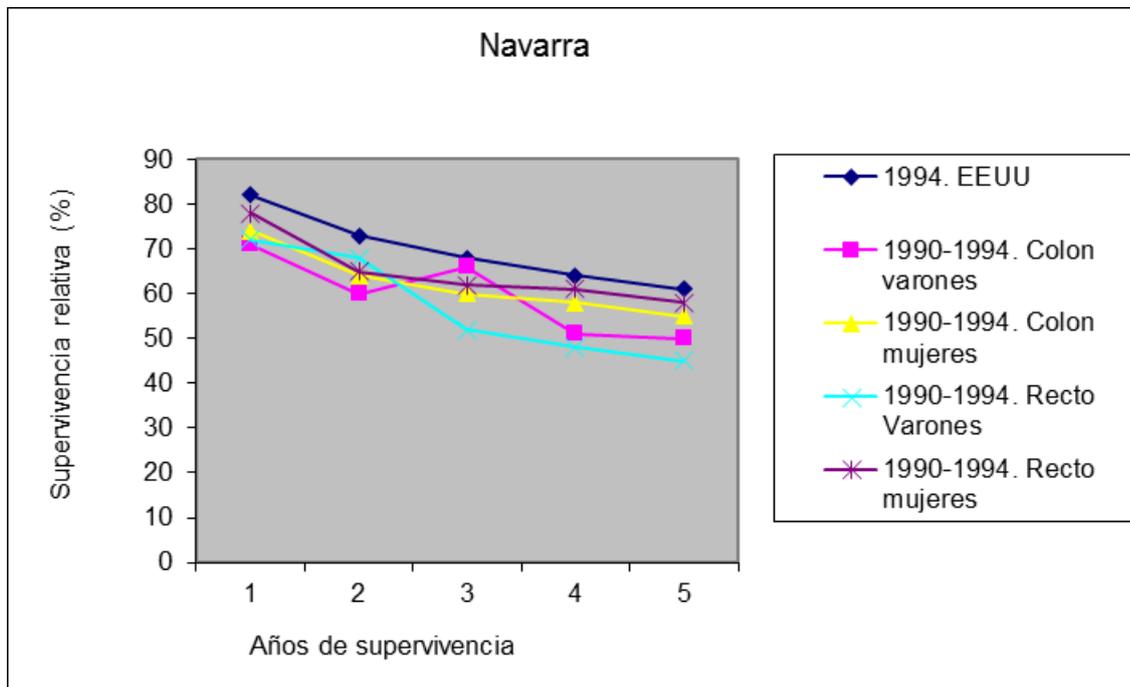
EPIDEMIOLOGÍA SUPERVIVENCIA RELATIVA POR CÁNCER COLORRECTAL EN EEUU

Supervivencia relativa por cáncer colorrectal en EEUU. Todos los estadios, ambos sexos y todas las localizaciones tumorales. *National Cancer Institute. SEER, 9 áreas, 20021



8.3.5 Epidemiología Supervivencia relativa (%) por cáncer colorrectal en Navarra

Supervivencia relativa (%) por cáncer colorrectal en Navarra según año de diagnóstico, teniendo en cuenta todos los estadios, ambos sexos y todas las localizaciones tumorales. National Cancer Institute. SEER, 9 áreas, 20021; *Registro de Cáncer. Instituto de Salud Pública, 2002.* ⁽⁴⁹⁾.



8.4 EPIDEMIOLOGÍA REGISTRO DE CÁNCER EN EUSKADI

T8 - INCIDENCIA DE CÁNCER COLORRECTAL, GIPUZKOA 2012

Fecha: 27/01/2016

LOCALIZACIÓN	Nº	T.BRUTA	POBL. EUROPEA
C15 - C26 Aparato digestivo			
C18 Colon	309	88.90	62.91
C19 Unión rectosigmoidea	48	13.81	10.30
C20 Recto	106	30.50	22.19
TOTAL CCR	463	133,21	95,39

Tasa bruta x 100.000 habitantes

Tasa estandarizada con la población europea por 100.000 habitantes

LOCALIZACIÓN	Nº	T.BRUTA	POBL. EUROPEA
C15 - C26 Aparato digestivo			
C18 Colon	205	56.73	35.62
C19 Unión rectosigmoidea	17	4.70	2.61
C20 Recto	56	15.50	9.94
TOTAL CCR	278	76.93	48.18

8.5 VARIABLES DEL ESTUDIO CRITERIOS CLÍNICOS

8.5.1 Criterios Clínicos de las Variables Utilizadas.

BASE DE DATOS: SHORT TERM PREOPERATIVE RADIOTHERAPY.

CRITERIO CLINICO PARA LA CLASIFICACION

ITEMS DE FILIACIÓN:

NOMBRE:	Primer Apellido- Segundo Apellido- Nombre.		PROCEDENCIA
NHARAN:	Nº de Hª del Hospital de Aránzazu:	Referencia: 000000.	AREA ARANZAZU
NHPROV:	Nº de Hª del H. de Guipúzcoa	Referencia: 000000.	AREA GUIPUZCOA
PROCHOSP:	Procedencia Hospitalaria:	1- Hospital de Guipúzcoa. 2- Hospital Aránzazu. 3- Otros.	
RECPRI:	Primario Versus recidiva:	1-Primario. 2-Recidiva.	TUMOR PRIMARIO OPERABLE RECIDIVA OPERABLE
EDAD:	Edad:	Variable numérica, Según referencia 00.	EN AÑOS

8.5.2 Demográficas

SEXO	Sexo:	1-Varón	PATOLOGIA REFLEJADA EN HISTORIA CLINICA
		2-Hembra.	
AP HEPATO	hepatopatía	0- No	
		1-Si	
APOBESI-	obesidad	0- No	
		1- Si	
APNERUO-	neuropatía	0- No	
		1- Si	
APHTA:	Hipertensión:	0-No	
		1-Si	
AP CARDIO:	Cardiopatía:	0-No	
		1-No	
APDM:	Diabetes melitus	0-No	
		1-Si	
AP PROST:	Historia de prostatismo	0-No	
		1-Si	
AP BRON:	Broncopatía BNCO:	0-No	
		1-Si	

8.5.3 Antecedentes personales

AP ACVA:	ACVA Previo:	0-No 1-Si	
AP CIRP	Cirugía previa pélvica:	0-No 1-Si	CUALQUIER INTERVENCION PELVICA PREVIA
INSTSINT:	Intervalo sintomatología-Diagnóstico:	En meses según Referencia 00.	EN MESES
INTTO:	Intervalo diagnóstico-Tratamiento quirúrgico:	En semanas S/ referencia 00.	TIEMPO EN SEMANAS
MARGANAL:	Distancia del tumor al margen anal por Colonoscopia:	En cm. s/referencia 00, 00.	EN CENTIMETROS DEL INFORME DE COLONOSCOPIA
ESTEN:	Estenosis al paso del recto-colonoscopio:	1-Estenosis completa. 2-Estenosis incompleta. 9-No valorable. 10-Colonoscopia no realizada.	IMPIDE O PERMITE EL PASO DEL ENDOSCOPIO
BIOPSIA:	Biopsia:	1-Realizada. 2-No realizada.	REGISTRO DE LA HOJA DE ANATOMIA PATOLOGICA
ECO:	Ecoendorectal:	1-Eco realizada. 2-No realizada.	REALIZACION DE PROCEDIMIENTO

8.5.4 Intervalos

CLASIFUT:	Clasificación UT:	1-Confinado a mucosa y Submucosa 2-Penetra pero no atraviesa la muscular. 3-Se extiende hasta la grasa. 4-Rompe fascia pélvico visceral y / o afecta órganos adyacentes. 9-No valorable.	AFECCION DE CAPAS DE RECTO
CLASIFUN:	Clasificación UN:	0-No adenopatías. 1-Presenta adenopatías. 9-No valorable.	TAMAÑO DE ADENOPATIA. <6 mm PARA POSITIVIDAD.
TAC:	TAC:	1-Realizado. 2-TAC no realizado.	REALIZACION DE LA PRUEBA
EXTRAL:	Enfermedad extraluminal en TAC:	1-Enfermedad extraluminal. 2-No enfermedad extraluminal. 9-No valorable.	CRITERIO DE INFORME RADIOLOGICO
NTAC:	Adenopatías en TAC:	1-Adenopatias perirectales. 2-No adenopatías. 3-Adenopatias pélvicas 9-No valorable.	TAMAÑO DE ADENOPATIA =>DE 1 cm.

8.5.5 Diagnóstico Radiológico

M TAC:	Mt en TAC	1-Si 2-No	
CEA:	Antigenocarcinoembrionario:	Variable numérica S/referencia 00,00.	CIFRA NANOGRAMOS
RMN		0-No efectuada 1-Si efectuada	REALIZACION DEL PROCEDIMIENTO
TRMN		1-Confinado a mucosas y Submucosas 2-Penetra pero no atraviesa la muscular 3-Se extiende hasta la grasa 4-Rompe fascia pélvico visceral y/o afecta órganos adyacentes 9- No valorable	INFORME DE EXTENSION DE RADIOLOGIA. OSATEK
Nmesorec RMN		1-Adenopatías perirectales 2-No adenopatías 3-Adenopatías pélvicas 9- No valorable	TAMAÑOS. CRITERIO DE IMAGEN ESPICULADA O ESPICULADA.
MLRMN:	Margen libre calculado en mms.	Valor numérico en mms.	MARGEN EMM DESDE EL TUMOR A LA FASCIA PERINEAL

8.5.6 Radioterapia

INICIORT:	Fecha de inicio de RT:	Fecha s/referencia 00/00/0000.	FECHA INICIO/FIN EN HOJA DE TRATAMIENTO.
FINRT:	Fecha finalización RT:	Fecha s/referencia 00/00/0000.	
TECNICA:	Técnica empleada:	11-Convencionmal cobalto. 12-Convencional con acelerador lineal. 2-Planificación 3D-acelerador lineal.	INFORME DE FIN DE TRATAMIENTO.
COMAGRT:	Complicaciones agudas gastrointestinales bajas:	0-No cambios. 1-Cambios de frecuencia que no precisan medicación. 2-Requiere parasimpalicoliticos o analgésicos para la diarrea. 3-Requiere fluidos parenterales distensión abdominal con cambios radiológicos con dilatación de ASAS. 4-Obstrucción aguda o subaguda, fístula o perforación, sangrado que requiere transfusión, dolor o tenesmo que derivación.	
COMDEREV:	Complicaciones Dérmicas RT:	0-Ninguna. 1-Ligera. 2-Moderada. 3-Severa.	

8.5.7 Complicación de la Radioterapia

OTRASCOM:	Otras complicaciones agudas por RT:	<p>0-Ninguna.</p> <p>1-Anorexia.</p> <p>2-Nauseas.</p> <p>3-Vómitos.</p> <p>4-Dolor perineal agudo/neuropatía.</p> <p>5-Polaquiuria.</p> <p>6-Disuria.</p>	
FECCIRU:	Fecha de intervención quirúrgica:	Fecha s/referencia 00/00/0000.	
RTCIRUG:	Intervalo RT-Intervención quirúrgica:	Variable numérica s/referencia en días 00	DIAS DEL EC FINAL DE RT A LA REALIZACION E LA CIRUGIA.
RESECCIR:	Resección quirúrgica:	<p>1-Realizada.</p> <p>2-No realizada.</p>	PROCEDIMIENTO EN HOJA OPATORIA
VIAABOR:	Via de abordaje	<p>1-Cirugía abierta</p> <p>2-Asistida por laparoscopia.</p> <p>3-Otras</p>	TECNICA DE INTERVENCION Hª CLINICA

8.5.8 Cirugía

TIPCIR:	Tipo de intervención quirúrgica:	1-Resección anterior. 2-Resección abdomino perineal. 3-Exanteración 4-Hartman técnico	REFEJADA EN HOJA OPERATORIA
CIRBOR-borde de resección afecto		0-No 1-Si	CRITERIO QUIRURGICO DE TRANSECCION TUMORAL O CIRUGIA NO. RO.
MESOREC:	Excisión mesorectal (criterio reflejado en Hª clínica):	1-Excisión mesorectal. 2-No excisión mesorectal.	
ILEOSTOM:	Ileostomia temporal/colostomía.	1-Si ileostomia temporal. 2-No ileostomia temporal. 3-colostomia definitiva.	CIRUGIA DERIVATIVA POFILACTICA HOJA OPERATORIA.
RESERVO:	Reservorio en J:	1-Reservorio. 2-No reservorio.	TUMORES INFERIORES A 10 cm HOJA OPERATORIA.
INGRECIR:	Días de estancia quirúrgica:	Variable, numérica en días s/referencia 00.	INFORME DEL ALTA QUIRURGICO EN DIAS.

8.5.9 Complicaciones de la Cirugía

OCCLUSION:	Resuelta medicamente:	0-No	REFERENCIADOS EN Hª CLINICAS LAS VARIABLES INFECCION. ABCESO. DEHISCENCIA DE SUTURA ANASTOMOTICA Y FISTULA. SE HAN REVISADO CONJUNTAMENTE CON CIRUGIA. FUENTE: Hª CLINICA. AGUNAS 30 DIAS DESPUES DE LA CIRUGIA.
CIR OCLUSIÓN-	oclusión resuelta con cirugía	0-No	
		1-Si	
		1-Si	
INFEABCE:	Infección absceso:	0-No	
		1-Si	
SUTURA:	Dehiscencia de sutura anastomótica	0-No	
		1-Si	
FISTULA:	Fistula:	0-No	
		1-Si	
MUERTE:	Muerte consecuencia tto:	0-No	
		1-Si	
INSRESP:	Insuficiencia respiratoria:	0-No	
		1-Si	
HEMLEV:	Hemorragia leve:	0-No	
HEM GRAV-	Hememorragia grave-reintervención	0-No	
		1-Si	
		1-Si	
DOLPEL:	Dolor pélvico postoperatorio:	0-No	
		1-Si	

8.5.10 Complicaciones de la Cirugía

DEHISUT:	Dehiscencia de sutura perineal:	0-No 1: Si	AGUDAS. 30 DIAS DESPUES. CIRUGIA
COMUR:	Complicaciones urológicas:	0-Ninguna. 1-Aumento al doble de frecuencia del hábito pretratamiento. Disuria. Urgencia que no requiere medicación. 2-Polaquiuria/nicturia< frecuente de 1 hora. Disuria, espasmo vesical que requiere anestesia tópica. 3-Polaquiuria cada hora. Dolor pélvico y espasmo vesical que requiere narcóticos. Hematuria macroscópica con o sin coágulos. 4-Hematuria que precisa transfusión Obstrucción vesical agudo, no secundaria a coágulos. Ulceración o necrosis. 5-Pielonefritis. 6-Retención urinaria 7-Estenosis ureteral/nefrostomía:	

8.5.11 Complicaciones de la Cirugía

COMTARDG:	Complicaciones tardías generales:	0-Ninguna.	Hª CLINICA SUCESIVAS MAS HALLA DE
		1-Diarrea > de 5 veces/día	1 MES DE L A INTERVENCION
		-ligero sangrado.	
		2-Diarrea < de 5 veces/día	
		-sangrado intermitente.	
		3-Obstrucción o sangrado	
		Que requiere cirugía.	
		4-Necrosis, perforación, fístula.	
		5-Hematuria.	
		6-Impotencia.	
		7-Estenosis postquirúrgica.	
		8-Edema vesical.	
		9-Hidronefrosis	
TUMORCON:	2º Tumor concomitante	0-Ausente	APARICION DE LA TUMORACION MALIGNA
		1-Sincrónico	NO PIEL. EN EL DIAGNOSTICO. O LA APARECIDAS
		2-Evolutivo	EN EL SEGUIMIENTO.
		3-Tumor previo en RC.	
TAMTAP:	Tamaño tumoral en AP:	Variable, numérica	EN INFORME AP EN CURSO DE MAYOR EJE.
		S/referencia en cm 00,00.	

8.5.12 Patológica

GRADODIF:	Grado de diferenciación	1-Bien diferenciado. 2-Moderadamente diferenciado. 3-Indiferenciado. 4-Otros subtipos histológicos.	EN INFORME AP.
AFECCIAP:	Afectación de la circunferencia rectal:	1-Afectación de 1/3 de la circunferencia 2-Afectación de 2/3 de la circunferencia. 3-Afectación total de la circunferencia.	EN INFORME POSTUIRUGICO AP
tenap:	Estadio del T en AP:	1-T1. 2-T2. 3-T3. 4-T4.	TNM. 2002
nenap:	Estadio del N en AP:	0-No adenopatías. 1-De 1 a 3 adenopatías. 2-4 o + de 4 adenopatías.	INM.2002. INFORME AP.
NAISLADA:	N Resecadas:	Variable numérica. S/referencia 00.	INFORME AP Nº TOTAL DE CANGLIOS

8.5.13 Quimioterapia

NAFECTA:	Npatológicas:	S/referencia 00.	Nº AFECTO
METAST:	Metástasis evolutivas:	0-No metástasis. 1-Metástasis ganglionares lumboaorticas 2-Metástasis peritoneo. 3-Metástasis hepáticas. 4-Metástasis pulmonares. 5-Metástasis ganglionares pélvicas. 6-Combinaciones	FALLO A DISTANCIA EN Hª CLINICA POR CUALQUIER MEDIOO DIAGNOSTICO.
METASDIAG:	Metástasis al diagnóstico:	1-Con metástasis conocidas 2-Hallazgo. 3-Sin metástasis.	CRITERIO TAC INICAL
QUIMIOT		0-No 1-Si 2-otros	PROCEDIMIENTO REALIZADO
INICIO QT:		Fecha s/ref. 00/00/0000	FECHA INICIO.
FIN QT:		Fecha s/ref. 00/00/0000	FIN EN Hª CLINICA.

8.5.14 Quimioterapia

TIPOQT:	Esquema de QT:	1-5 FU semanal. 2-5FU-Leucovorin. 3-CPT11. 4-Combinado. 5-otros	MODALIDA DE TTº Hª CLINICA
NCICLOQT-	Nº de ciclos de quimioterapia	1-6	Nº DE CICLOS DEL ESQUEMA MAYO.
REDOSIS-	Reducción de dosis quimioterapia	No-0 Si-1	CRITERIO Hª CLINICA
COMPLE QT-	Completa quimioterapia	No-0 Si-1	
FIEBRE NEU-fiebre con neutropenia		No-0 Si-1	
ANEMIA QT		No-0 Si-1	

8.5.15 Complicaciones Quimioterapia

TIPOQT:	Esquema de QT:	1-5 FU semanal. 2-5FU-Leucovorin. 3-CPT11. 4-Combinado. 5-otros	MODALIDA DE TTº Hª CLINICA
NCICLOQT-	Nº de ciclos de quimioterapia	1-6	Nº DE CICLOS DEL ESQUEMA MAYO.
REDOSIS-	Reducción de dosis quimioterapia	No-0 Si-1	CRITERIO Hª CLINICA
COMPLE QT-	Completa quimioterapia	No-0 Si-1	
FIEBRE NEU-fiebre con neutropenia		No-0 Si-1	
ANEMIA QT		No-0 Si-1	

8.5.16 Complicaciones Quimioterapia

GRADNEUT	Grado OMS		1	
			2	
			3	
			4	
RAD MUCO-			1	
			2	
			3	
			4	
GRADENTE:	Grado enteritis:		0	
			1	
			2	
			3	
			4	
RAZFINQT:	Razón de fin de QT	1	Completa 100%	
		2	Completa 80%	
		3	Toxicidad	
		4	Progresión	
		5	Otros	

8.5.17 Recidiva

INGRESO:	Ingreso causa toxicidad QT	1-Si 2-No	CUALQUIER CAUSA.
CIR.QT:	Intervención quirúrgica-inicio de QT.	S/referencia en días 00.	EN DIAS.
ESTULCO:	Estadío último control:	1.Vivo. 2-Vivo con enfermedad. 3-Muerto sin enfermedad. 4-Muerto con enfermedad. 5-Perdido.	POR Hª CLINICA CONTACTO TELEFONICO.
RIPRELAZ:	Muerte relacionada con tto inicial:	0-No producida. 1-Relacionada. 2-No relacionada. 3-Otros.	EVENTO RELACIONADO CON EL N° QUE PRODUCE LA MUERTE
RECIDIV:	Recidiva:	0-No recidiva. 1-Recidiva local. 2-Recidiva ganglionar. 3-Recidiva a distancia. 11-Combinaciones.	30 DIAS DESDE CIRUGIA LOCAL: EN LECHO. GANGLIONAR: GANGLIOS PELVICOS REGIONALES DISTACIA: FUERA DE LECHO Y ADENOPATIAS REGIONALES.

8.5.18 Rescates

FECHRECI:	Tiempo desde tto quirúrgico hasta recidiva:	Fecha s/ref. 00/00/0000	EN MESES.
RESCIR	Rescate con cirugía	No: 0 Si: 1	MODALIDA EN Hª CLINICA.
RESQT	Rescate Quimioterapia	No: 0 Si: 1	
RESRADIO	Rescate Radio	No: 0 Si: 1	
RESEMBOL	Rescate por embolización	No: 0 Si: 1	
ACTUALIZ:	Fecha de actualización estudio:	Fecha s/referencia 00/00/0000.	HOJA OPERATORIA.
TIPOEST:	Tiempo en el estudio	1-En seguimiento. 2-Perdido.	EN MESES DESDE CIRUGIA A ACTUALIZACION.
ILEOSTO:	Fecha de cierre de Ileostomía	Fecha s/referencia 00/00/0000.	
SLE -meses desde cirugía a estado ultimo control: Supervivencia: S/referencia meses 00.			

DIRECCIONES FUTURAS

9 DIRECCIONES FUTURAS

El desarrollo en el diagnóstico y tratamiento del cáncer colorrectal en nuestro medio eventualmente vendrá marcado por:

- Incremento de las políticas de screening.
- Mejoría de las técnicas diagnósticas, en especial en la detección previa al tratamiento de las adenopatías metastásicas afectas.
- Caracterización patológica basada en factores genético-moleculares que completarán los estudios histológicos.
- Desarrollo de técnicas quirúrgicas y no quirúrgicas que permitan abordar con garantías un eficaz tratamiento conservador.
- Para los tumores avanzados, el desarrollo de una QT más eficaz será el 1^{er} paso para el intento de control de la enfermedad metastásica.

10 PUBLICACION DE LA TESIS

Para los aspectos más relevantes de este estudio referidos a evitar la producción de toxicidad, se solicitará su publicación a Reports of Practical Oncology and Radiotherapy revista que ya tiene dos publicaciones previas del autor.

Un resumen de los factores pronósticos de toxicidad del esquema RTCC y cirugía radical se enviará a la revista cirugía española.

ABREVIATURAS

11 ABREVIATURAS

ACE:	Antígeno Carcinoembrionario
AM:	Area mesorrectal
AMI:	Arteria Mesentérica Inferior
AP:	Anatomía Patológica
APA:	Area pélvica anterior
API:	Area pélvica inferior
API:	Area pélvica interior
APL:	Area pélvica lateral
APP:	Area pélvica posterior
APP:	Área pélvica posterior
Ca:	Cáncer
CAG:	Complicaciones Agudas Gastrointestinales.
CAV:	Comunidad Autónoma Vasca
CCR:	Cáncer Colorrectal
CIR:	Cirugía
CRM:	Margen de resección circunferencial
CT:	Tomografía computarizada
CTV:	Volumen Tumoral Clínico
DLP:	Pared Pélvica Lateral
ECO:	Ecografía
EEE:	Evidencia de enfermedad específica tumoral.
EEUU:	Estados Unidos de América
EGER:	Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico
EMT:	Escisión Mesorrectal Total
ESTM:	Exéresis Subtotal del Mesorrecto
EUROCARE:	Registros Europeos
EX:	Exenteración
EX-HAR:	Exenteracion + Hartman
FOV:	Campo de Visión
HAR:	Hartman
HNPCC:	Cáncer colorectal no polipoideo hereditario
HTA:	Hipertensión
IARC:	Asociación Internacional de Registros de Cáncer.

IC:	Intervalo de Confianza
ILE:	Intervalo Libre de Enfermedad
LPE	Linfadenéctomia Pélvica Extendida
m – M:	Mínimo – Máximo
Mt:	Metástasis
MET:	Microcirugía Endoscópica Transanal
MRC:	Margen radial circunferencial
Mev:	Mega electrón Voltio
Mv:	Mega voltio
N:	Adenopatías
NEE:	Sin evidencia de enfermedad específica tumoral.
nº:	Número
NS:	No Significativo
OID:	Obstrucción de Intestino
p:	Pacientes
pCR:	Respuesta Patológica
PET:	Tomografía de Emisión de Positrones
PN:	Valor Predictivo Negativo
PTV:	Volumen de Tratamiento Planificado
QT:	Quimioterapia
RA:	Resección anterior
RAB:	Resección Anterior Baja
RAP:	Resección Abdomino-Perineal
RAS:	Regulador de Proteínas
RC:	Respuesta Completa
RG:	Región Ganglionar
RGM:	Región Ganglionar Mesorectal
RGL:	Afectación de ganglios laterales.
RGS:	Región linfática superior
RGS:	Región linfática superior
RL:	Recidiva Local
RLR:	Recidiva Local Regional.
RMN:	Resonancia Magnética Nuclear.
RO:	Resección con Margen Libre

RT:	Radioterapia
RTCC:	Radioterapia de Ciclo Corto
RTE:	Radioterapia Externa.
RTOG:	Grupo de Radioterapia Oncológica
RTP:	Radioterapia Preoperatoria
RTPos:	Radioterapia Post operatoria
RTPCC:	Radioterapia Preoperatorio Hipofraccionada de Ciclo Corto
SD:	Desviación standard
SG:	Supervivencia Global
T:	Estadio Tumor
TAC:	Tomografía Axial Computarizada
TC:	Tomografía Computarizada
Tto.:	Tratamiento
US:	ECO Ultrasonidos
\bar{X} :	Media Aritmética
2D:	Planificación en dos dimensiones
3D:	Planificación en tres dimensiones
5 Fu:	5-fluorouracilo

PUBLICACIONES RELEVANTES DEL AUTOR

12 PUBLICACIONES RELEVANTES DEL AUTOR



Online Submissions: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/office>
 wjg@wjgnet.com
 doi:10.3748/wjg.v17.i13.1674

World J Gastroenterol 2011 April 7; 17(13): 1674-1684
 ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)
 © 2011 Baishideng. All rights reserved.

TOPIC HIGHLIGHT

Luis Bujanda, PhD, Professor, Series Editor

Patterns of local recurrence in rectal cancer after a multidisciplinary approach

Jose M Enríquez-Navascués, Nerea Borda, Aintzane Lizerazu, Carlos Placer, Jose L Elosegui, Juan P Ciria, Adelaida Lacasta, Luis Bujanda

Jose M Enríquez-Navascués, Nerea Borda, Aintzane Lizerazu, Carlos Placer, Jose L Elosegui, Juan P Ciria, Adelaida Lacasta, Luis Bujanda, Colorectal Cancer Multidisciplinary Unit, Donostia Hospital, University of the Basque Country, CIBERehd (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas), San Sebastian 48940, Spain

Author contributions: Enríquez-Navascués JM, Bujanda L and Placer C designed the content of the paper, Borda N, Lizerazu A and Elosegui JL performed the summaries of the reviewed articles; Lacasta A and Ciria J analyzed the data; Enríquez-Navascués JM wrote the paper.

Supported by CIBERehd, funded by the Carlos III Health Institute
 Correspondence to: Luis Bujanda, Avda Sancho El Sabio, 17-2ª Dcha, 20010 Colorectal Cancer Multidisciplinary Unit, Donostia Hospital, University of the Basque Country, CIBERehd (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas), San Sebastian 48940, Spain. luis.bujanda@osakidetza.net

Telephone: +34-943007173 Fax: +34-943007065

Received: October 12, 2010 Revised: November 12, 2010

Accepted: November 19, 2010

Published online: April 7, 2011

therapies (short-term or long-course radiotherapy, or chemoradiotherapy versus extended lymphadenectomy, though there is a trend towards posterior or presacral LR in patients in the Western world and lateral LR in Asia. Nevertheless, both may arise from the same mechanism. Moreover, as well as the mode of treatment, the type of LR is related to the height of the initial tumor. Nowadays most LRs are related to the advanced nature of the disease. Involvement of the circumferential radial margin and spillage of residual tumor cells from lymphatic leakage in the pelvic side wall are two plausible mechanisms for the genesis of LR. The patterns of pelvic recurrence itself (pelvic subsites) also have important implications for prognosis and are related to the potential success of salvage curative approach. The re-operability for cure and prognosis are generally better for anastomotic and anterior types than for presacral and lateral recurrences. Overall survival after LR diagnosis is lower with radio or chemoradiotherapy plus optimal surgery approaches, compared to optimal surgery alone.

© 2011 Baishideng. All rights reserved.

Key words: Rectal cancer; Local neoplasm recurrence pelvis; Pattern of recurrence multidisciplinary approach

Peer reviewers: Francis Seow-Choen, MBBS, FRCSEd, FAMS, Professor, Seow-Choen Colorectal Centre, Mt Elizabeth Medical Centre, Singapore, 3 Mt Elizabeth Medical Centre #09-10, 228510, Singapore; Christopher Mantyh, MD, Associate Professor, Department of Surgery, Duke University Medical Center, Box 3117, Durham, NC 27711, United states

Enríquez-Navascués JM, Borda N, Lizerazu A, Placer C, Elosegui JL, Ciria JP, Lacasta A, Bujanda L. Patterns of local recurrence in rectal cancer after a multidisciplinary approach. *World J Gastroenterol* 2011; 17(13): 1674-1684 Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v17/i13/1674.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v17.i13.1674>

Abstract

Improvements in surgery and the application of combined approaches to fight rectal cancer have succeeded in reducing the local recurrence (LR) rate and when there is LR it tends to appear later and less often in isolation. Moreover, a subtle change in the distribution of LRs with respect to the pelvis has been observed. In general terms, prior to total mesorectal excision the most common LRs were central types (perianastomotic and anterior) while lateral and posterior forms (presacral) have become more common since the growth in the use of combined treatments. No differences have been reported in the current pattern of LRs as a function of the type of approach used, that is, neo-adjuvant



INTRODUCTION

Over the past two decades, there have been improvements in the management of rectal cancer in terms of postoperative death (falling from 10% to 2%), locoregional failure (dropping from 30%-40% to less than 15%), conservative surgery rates (increasing from 20% to 60%) and survival, with advances made in the understanding of the biology of this type of tumor as well as staging and the use of combined therapies^[1]. The anatomical and technical basis of tumor recurrence within the pelvis has been extensively investigated by surgeons and pathologists, and this has led to major improvements in surgical therapy. Nonetheless, although surgery remains the mainstay of treatment aimed at achieving locoregional control, nowadays the therapeutic approach to rectal cancer is eminently multidisciplinary.

The key to successful surgery is complete excision of the tumor proximally, distally and around its circumference with sufficient margin of normal tissue (R0 resection). In total mesorectal excision (TME) surgery the rectum and its perirectal lymphatic and fatty tissue (mesorectum) is completely mobilized by sharp dissection, as an intact package surrounded by an undamaged perimesorectal layer of proper rectal (visceral) fascia, avoiding spillage and growth of residual tumor cells into the pelvis and subsequent development of a local recurrence (LR). Educational programs aimed at training surgeons in this pelvic dissection technique have demonstrated reproducible results in achieving a reduction of the LR of rectal cancer rate by 40%^[2] and even greater when associated with radiotherapy (RT)^[3] or neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT)^[4].

Nevertheless, LR of rectal cancer remains a significant clinical problem, associated with severe morbidity, low rates of success of salvage procedures, and eventual death in the majority of patients^[5].

It is important to review the patterns of treatment failure resulting after rectal cancer management. Improvements in surgical and adjuvant therapies may affect not only the likelihood of tumor recurrence in the pelvis but also the pattern of pelvic recurrence itself (i.e. pelvic subsites). Knowledge of the pattern and natural history of LR, the associated risk factors for their development and the mechanism by which they occur may serve as the foundation for efforts to improve the results of multidisciplinary care (i.e. RT field design, suitability of lymphadenectomies, strategy in the follow-up monitoring, *et c.*).

The aim of this review is to characterize and analyze the pattern of LR today following different curative approaches for rectal cancer, with special emphasis on the correlation between subsites of pelvic recurrences and treatment modalities.

LIMITATIONS OF THIS REVIEW

Many of the studies that report patterns of pelvic recurrence have multiple limitations. Some are outdated or do not give exact anatomical information of the location of recurrent tumors in the pelvis. In particular, the diagnostic procedures, methods of documentation, acknowledge-

ment or confirmation of diagnosis, presence or absence of histology, the use of interval pain, anatomic definitions of the rectum, first site of recurrence and cumulative recurrence data, as well as the definition of the LR itself and other details all affect the analysis of incidence rates, timing, and patterns^[6].

Old literature concerning the pattern of local failure in rectal cancer was based on planned or symptomatic reoperations data or autopsy series. Planned "second look" procedures and symptomatic surgery were performed in the pre-TME surgery era and LR data obtained may be outdated. Furthermore, autopsies reveal only the end pattern of failure.

On the other hand, most recent reports are based on clinical or imaging data which can be also misleading as the methods of diagnosing and confirming LR and length of follow-up are not described consistently. The actual rate of pelvic recurrence may be somewhat higher than estimated by these reports, as some studies report only first sites of failure, and pelvic relapse later in the course of disease is not always assessed in patients under palliative chemotherapy for distant metastasis.

Trials of preoperative RT or CRT in resectable rectal cancer are characterized by multiple methodological problems because treatments are combined (RT and surgery) to address a heterogeneous condition (various populations and stages of rectal carcinoma) and to achieve a variety of goals (downstaging and improving resectability, as well as decreasing local and possibly distant recurrences and improving survival).

DEFINITION AND CLASSIFICATION OF LOCAL RECURRENCE

Although by definition the term LR is only applicable when the initial or primary surgery is expected to be curative (no remaining macroscopic evidence of disease locally, that is R0 and R1 according to the UICC (International Union Against Cancer), it must be seen as the further development of tumor cell remnants: there is a close biological similarity between a primary tumor and an LR, in contrast to the situation with corresponding organ metastases^[7].

Recurrent rectal cancer may be isolated (local or metastatic) or combined (local and metastatic). Indeed LR can be defined as any tumor located within the pelvis, either alone or in conjunction with metastases^[8]. Several authors have classified locoregional pelvic recurrence in order to facilitate treatment and compare outcomes. Specifically, the distinction between localized and diffuse pelvic recurrence is pivotal in defining subsequent management and prognosis.

The Mayo Clinic^[9] described recurrence in terms of degree of fixation both in term of site (anterior, sacral, right or left) and number of points of fixation (F0-F3). Wanebo *et al.*^[10] proposed a classification based on the UICC TNM system: TR1 and TR2 corresponding to intraluminal LR, either following local excision or at the anastomosis; TR3 corresponding to LR at or around the level of the anastomosis with limited extramural spread

Enriquez-Navascués JM *et al.* Recurrences after curative treatment of rectal cancer

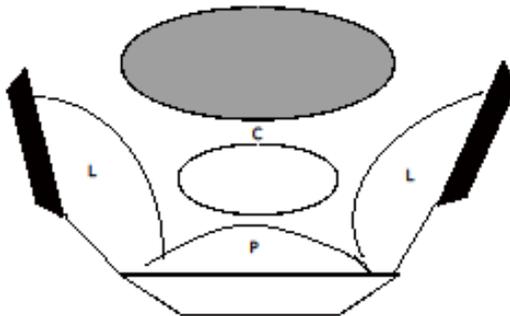


Figure 1 Types of pelvic recurrence (C: central; L: lateral; P: posterior).

and without pelvic fixation; TR4 corresponding to invasion into either adjacent urogenital organs or presacral tissues with tethering but no fixation; and TR5 corresponding to invasion into the sacrum or pelvic side walls. On the other hand, *Sagar et al* divided pelvic local failures into just three basic types of recurrence: localized (central), sacral and pelvic sidewall.

The Memorial Sloan Kettering^[10] group describe a nomenclature based on the anatomical region of the pelvis that is involved (Figure 1). Accordingly, LR is defined as either: axial, subdivided into anastomotic, mesorectal (residual mesorectum) or perirectal soft tissue within the center of the pelvis or perineum following an abdominoperineal resection (APR); anterior, involving the genitourinary tract; posterior, involving the sacrum and presacral fascia and sacral root sheaths; or lateral, involving the muscles (piriformis, elevator), soft tissue of the pelvic sidewall, lymph nodes, major iliac vessels, sacral nerve plexus and lateral bony pelvis. Lastly, the Dutch TME trial^[11] classifies LR based on the same pelvic subsites, although the perineum and anastomotic recurrences are grouped separately. We have found the latter to be the most useful classification, although it does not distinguish between two different origins of the pelvic sidewall involvement itself: true lateral involvement by growth of tumor deposit in lymph nodes along the iliac vessels and continuous extension of tumors of central origin.

DIAGNOSIS OF RECURRENT RECTAL CANCER

Patients with recurrent cancer are a heterogeneous group. To establish LR or pelvic disease after definitive resection of rectal cancer^[12], most authors accept at least one of the following major criteria: (1) Histological confirmation; (2) Palpable or evident disease with subsequent clinical progress; (3) Clear evidence of bone destruction; and (4) Positive positron emission tomography examination, and at least one of the minor criteria: (1) Progressive enlargement of soft tissue mass on repeated computed tomography (CT) or magnetic resonance (MRI) examination; (2) invasion of adjacent organs; (3) subsequent rise in tumor

markers; and (4) typical appearance in endoscopic ultrasound, CT or MRI imaging.

Note that according to these major criteria no patient should be accepted as having pelvic recurrence by diffuse pelvic pain.

RISK FACTORS FOR LR

Many factors affect the risk of local recurrence.

Pathological factors

The pelvic recurrence rate is tumor stage dependent: the more advanced the stage the more likely it is that rectal cancer will recur^[13]. Many authors have confirmed the association between advanced UICC or Dukes' stage and the likelihood of recurrence. Not surprisingly, the extent of invasion beyond the rectum affects recurrence, with an incidence of less than 1% in patients in whom no local extension is noted, compared to between 5% and 10% in patients with moderate spread and 15%-25% in those with more extensive spread^[14]. The number of positive lymph nodes^[15] as well as a positive circumferential resection margin (CRM) also influence both LR and survival^[11]. Even with combined treatments, the incidence of LR in patients with one of these risk factors (that is, TMN stage IV, T4 tumor, N2 disease or positive CRM in T3 disease) reaches 20%, compared to less than 5% in patients who do not have these characteristics^[11]. It is also clear that the combination of risk factors is also important: in patients at T1-T2 the incidence of LR is 1% with a negative CRM but this rises to 12% for a positive CRM, while for those at T3-T4 it is 15% for a negative CRM but 25% for a positive CRM^[11]. In patients undergoing surgery with or without preoperative RT, the combination of CRM and lymph node status has been shown to be a more effective discriminator of prognosis than TNM staging^[11,16].

Height of the tumor is also a critical factor as LR is also more likely with tumors in the lower third of the rectum (10%-15%) than in patients with tumors in either the middle third (5%-10%) or upper third (2%-5%)^[5,11,17]. The risk of LR is also related to the position of the tumor within the circumference of the rectum. In the series of Chan *et al*^[17] the rate of LR was 15% (95% CI, 11-22) for tumors affecting the anterior side of the rectum but was 5.8% (95% CI, 3-11) for other locations. Anterior tumors tend to be more advanced, at least in male patients, and the anterior aspect of the TME dissection more difficult to perform in the narrow male pelvis, presenting a higher risk of LR and death than tumors in other sites^[18].

The shape (exophytic versus non-exophytic) of the tumor, the presence or absence of budding, lymphatic, venous or perineural invasion, the presence of obstruction or perforation of the tumor together with the degree of tumor differentiation, and fixity of the tumor, all influence the risk of local recurrence adversely^[19].

Therapeutic factors

Inadequate removal of the primary tumor is the most

Enríquez-Navascués JM *et al.* Recurrences after curative treatment of rectal cancer

Table 1 Patterns and rates of recurrences after different approaches

Authors - year	Treatment	5-year local recurrence			Metastases as a first site of recurrence	Median time to LR
		Total	Isolated	Combined		
Pilipshen, <i>et al</i> ^[21] (1968-1976)	Pre-TME surgery	25.5%	13.3%	12.5%	NA	16 mo
Heald, <i>et al</i> ^[22] (1978-1986)	TME surgery	3.7%	2.6%	1.1%	NA	14 mo
Swedish Trial, <i>et al</i> ^[23] (1987-1990)	Pre-TME surgery/ sRT+ pre-TME	23%	13%	10%	11%	NA
Mohiuddin, <i>et al</i> ^[24] (1976-1989)	LRT+ Pre-TME	13%	6%	7%	17%	25 mo
German Trial, <i>et al</i> ^[25] (1995-2002)	CRT+ TME/ TME + CRT	6%	3%	3%	20%	NA
British Trial, <i>et al</i> ^[26] (1998-2005)	sRT +TME/	4.7%	2%	2.7%	19%	NA
	TME+ selective CRT	11.5%	6.1%	5.4%	21%	
Dutch Trial, <i>et al</i> ^[27] (1996-1999)	TME surgery/	11.3%	6.6%	4.7%	17%	18 mo
	sRT+ TME	5.8%	2.3%	3.5%	19.3%	30 mo
Guillen, <i>et al</i> ^[28] (1988-2002)	CRT+TME	4.3%	2.3%	2%	22%	23 mo
Yu, <i>et al</i> ^[29] (1989-2001)	CRT+TME	8.3%	6.3%	2%	NA	NA
Kim, <i>et al</i> ^[30] (2001-2005)	CRT+TME	8%	3.7%	4.3%	19%	24 mo central 18 mo lateral
Kusters, <i>et al</i> ^[31] (1993-2002)	Unilateral EL/	15.4% (only T3,T4 tumors)			NA	NA
	Bilateral EL	8.3% (only T3-T4 tumors)				
Moriya, <i>et al</i> ^[32] (1982-1991)	Nerve-sparing EL	6.2% (14% for N+ tumors)			12%	17 mo

TME: Total mesorectal excision; sRT: Short-term preoperative radiotherapy; LRT: Preoperative long-term radiotherapy; CRT+TME: pre-operative chemoradiotherapy; TME+CRT: post-operative chemoradiotherapy; EL: Extended lymphadenectomy; NA: Not available.

important factor determining whether the tumor recurs^[21]. In addition to the involvement of the CRM, the plane of surgery achieved, as a measure of the quality of mesorectal excision, has been shown to be an important prognostic factor for LR^[21]. Surgeon variability is also a widely studied phenomenon. In multivariate analysis "the surgeon factor" has emerged as a critical treatment-independent variable, and is not only related to the volume of operations performed^[22].

The incidence of lateral lymph node involvement has been extensively investigated by Japanese authors. The term "extended lymphadenectomy" (EL) refers to the removal of the lymph nodes in the extramesenteric area. Generally rates of node involvement have been reported to be 5%-10%, but are markedly higher in stage III tumors in the lower third of the rectum, with rates of up to 15%-25%^[23]. However, it is doubtful that remaining lateral lymph nodes after an R0 resection is the major or only source of tumor regrowth^[24].

There is abundant clinical data supporting the importance of the pathologic response and downstaging to preoperative CRT. All patients who developed cancer recurrence in the German trial had positive lymph node involvement post-treatment^[25]. A pathological complete response (pCR) or greater than 95% CR in the post-CRT is a predictive factor of low LR rate and good prognosis, and several studies have shown that this is the most important independent prognostic factor in multivariate analysis for disease-free survival^[26].

While attention was traditionally focused solely on the optimal distal mucosal margins required to achieve an oncologically safe resection, not only have these margins been reduced significantly, but also greater importance has come to be placed on the lateral margins for achieving an R0 resection. Short (but negative) distal margins have

repeatedly been found not to be associated with pelvic recurrence^[27,28]. The risk is not so much of intramural spread as of intramesorectal spread, and probably the risk for mesorectal tumor deposit is higher in node-positive than in node-negative patients^[27].

Other factors that may increase a patient's risk of LR are related to increasing body mass index^[29]. It has been shown that obese men are more likely than normal weight males to develop an LR, and that adiposity is a strong predictor of requiring an APR^[30].

SITES OF LOCAL RECURRENCE AFTER SURGERY ALONE

In the late 1970s, areas of failure found on planned reoperation ("second look" procedures) of patients at risk of recurrence, in spite of an initial curative resection, were investigated. The seminal article by Gunderson and Sosin^[31] showed that as distant metastases alone were uncommon (7%), LR as the only type of failure occurred in nearly 50% of cases of recurrence and as some component in 92%. They also depicted the pattern of pelvic subsites LR (Table 1), showed that disease relapse rates were indeed related to the degree of bowel wall penetration and the extent of nodal disease, and paved the way for the exploration of radiation therapy.

In the era before the adoption of TME, surgery alone was associated with local failures of up to 30%-50%. The classic article of Pilipshen *et al*^[32] describes the pattern of LR at a prestigious institution (Sloan-Kettering) in the pre-TME era, with LR rates of 31% in cases at T3-T4 and 49% in cases at N2. Hruby *et al*^[33] provide a detailed analysis of the sites of LR after undergoing surgery for rectal cancer in a series of 269 patients mainly during the 1980s. As can be seen in Table 1, at that time most LR was axial



Enriquez-Navascués JM *et al.* Recurrences after curative treatment of rectal cancer

or central, in the block of fatty tissue surrounding the rectal wall, within or contiguous to the operative site, and appeared 6-16 mo before the appearance of metastasis.

In the 1980s details emerged of the first series of patients treated with TME surgery. Heald published an accumulated local recurrence rate of 3.7% in a personal series of 115 cases of "curative" low anterior resections^[3]. Ten years later, the same author reported actuarial 5- and 10-year recurrence rates of 6% (95% CI, 2-10%) and 8% (95% CI, 2%-14%) respectively with TME surgery alone. Another TME pioneer, Enker, published a rate of 4.1% for Dukes' B and 8.2% for Dukes' C patients^[23].

In the 1990s large reductions in local and distant recurrences were reported with TME and so, even without a proper randomized control trial, the TME resection became the new gold standard of surgery for rectal cancer.

Although regarded as equivalent in the pre-TME surgical era, the superiority in terms of LR of the TME low anterior resection (LAR) over the "traditionally" executed APR soon became clear. "Standard" or "traditional" APR for low rectal cancer is associated with a higher rate of positive CRM (30%-60%) and operative perforation (20%-33%), leading to higher LR and poorer survival rates than with LAR^[24]. Recently a more radical excision of the levators and puborectalis muscles, carried out in the prone jack-knife position, has been proposed ("extralevator APR")^[25].

As the surgical techniques worldwide evolved to TME resections, European researchers focused on the delivery of a short course of high-dose preoperative RT, without chemotherapy, after ascertaining that adjuvant RT, both before and after surgery, substantially reduced the risk of LR when biologically effective doses of 30 Gy or more were used^[26].

LOCAL FAILURES AFTER SHORT-TERM PREOPERATIVE RT

The Swedish Rectal Cancer Trial^[27] randomized 1168 patients to surgery alone or to surgery following a 1-wk of pelvic RT (25 Gy in 5 daily fractions), and showed that not only was the 5-year LR rate significantly improved with preoperative RT (23% *vs* 9%, among the curatively treated patients) but also the 5-year survival rate significantly improved (58% *vs* 48%). However, this trial was conducted in the surgical era prior to the adoption of TME.

Syk *et al*^[28] reviewed the incidence and location of LR in a group of 880 patients from Stockholm after the introduction of TME surgery, and half of the group also received short-term preoperative RT. In this study, 42% of LR originated from tumors in the upper rectum, and a majority of these patients had not received RT. In all these cases, the recurrence was at the anastomosis and virtually all had visible signs of residual mesorectal fat. Eighteen percent of the patients had LR involving the lateral wall of the pelvis, but only 6% of the tumors involved sites consistent with recurrence in iliac lymph nodes. The authors concluded that lateral pelvic lymph node metastases are not a major cause of local recurrence after TME, and

that partial mesorectal excision may be associated with an increased risk of local recurrence due to presacral and/or pelvic sidewall involvement in the upper rectum.

As surgery improved, Dutch researchers then asked whether preoperative short-term RT would still be beneficial in the setting of TME resection properly executed. In the Dutch TME trial a significant benefit was seen with preoperative RT in patients with TNM stage II and III disease, with the two-year local relapse rates decreasing from 5.6% to 1% and from 15% to 4.3%, respectively^[29]. The update of the trial reported in 2007 noted a drop in local relapse from 22% to 11% for stage III patients but no significant reduction for stage II patients, and no difference in distant metastasis rate or 5-year overall survival^[30].

Subgroup analysis showed a significant fall in patients with cancer in the lower rectum, with nodal involvement but uninvolved CRM. Although those CRM positive patients who received preoperative RT had a lower LR rate than the group with TME alone, this difference was not statistically significant (9.3% *vs* 16.4%, *P* = 0.08). The authors arguably concluded that short-term preoperative RT "hardly compensate" for involved CRM^[30].

The Dutch group has also recently published a complete and updated analysis of the pattern of LR and the most likely mechanism of recurrence in the trial^[31]. They showed that preoperative RT reduces LR in all subsites. However the appearance of LR was slower in the group who underwent RT (2.6 years *vs* 1.5 years), and if distant metastases diagnosed within 1 mo of LR diagnosis were also considered to have occurred simultaneously, the rate of combined recurrences was higher in the RT + TME group (74% *vs* 40% in the TME group). In the TME group the recurrences were predominantly anastomotic and posterior, while in the RT + TME group most were posterior and lateral. The anastomotic recurrences were significantly more common in the TME only group, suggesting that RT is especially effective in preventing anastomotic recurrence. Lateral recurrences represented more than 25% of the total in the RT + TME group and most appeared together with metastasis. After LAR, the recurrences were mostly perianastomotic while after APR they were mostly presacral. Perineal LR were found after APR in the TME only group, but not in the RT + TME group. TME alone in node positive disease resulted in considerable local recurrence when the distal margin was 2 cm or less, while RT resulted in a small number of LRs, except when distal margins were less than 5 mm. In total 17% of the patients had a positive CRM, and of those 17% developed LRs (12% in those with T1-T2 tumors, and 24% in T3-T4 tumors with positive CRM).

Given the higher LR rates with narrow CRM, the question of whether selective postoperative RT could improve outcomes in this setting was addressed by researchers in the United Kingdom. The MRC CR07 trial^[32] randomized 1350 patients to TME preceded by short-term RT (25 Gy in 1 wk) *vs* TME followed by CRT (45 Gy plus 5-fluorouracil) if the CRM was < 1 mm. The results showed that the 5-year local recurrence rate was significantly better in

the preoperative RT group (4.7%) than the postoperative CRT group (11.5%). However in those patients with a positive CRM, the LR rates were not statistically different (16% preoperative *vs* 23% postoperative).

PATTERN OF PELVIC FAILURE AFTER LONG COURSE RT PLUS CHEMOTHERAPY

Postoperative adjuvant strategies to improve outcomes following rectal resection have mainly been explored in the United States. Indeed, in 1990, after positive trials conducted by the Gastrointestinal Tumor Study Group^[69] and the Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group^[66], the NCI issued a statement declaring combined postoperative therapy the new standard of care in this setting^[67].

Researchers, however, were questioning whether preoperative combined therapy would be even more beneficial. In the 1990s, data from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and the MD Anderson Cancer Center accumulated^[68] in support of that benefit. Moreover, results from three randomized trials (the Uppsala trial^[69], NSABP R03^[70] and above all the German CAO/ARO/AIO trial^[25]), demonstrated the clear superiority of preoperative RT regimens over postoperative therapy in terms of local control with better compliance to treatment and lower toxicity.

The next step was to test the hypothesis that chemotherapy plus preoperative RT significantly improved local control, tumor downsizing and downstaging compared with RT alone. Two randomized trials compared preoperative RT *vs* preoperative CRT, the study by the Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD 9203)^[71] and the EORTC 22921 trial^[72], and similar results were reported. In the latter, the five-year results showed that chemotherapy increased the rate of pCR (14% *vs* 5.3%), translated into a 3% benefit in terms of sphincter preservation and significantly reduced LR rate from 17% without chemotherapy down to 8% with CRT. Thus chemotherapy, regardless of whether it is administered before or after surgery, confers a significant benefit with respect to local control. The main criticism that can be made of those trials is that TME resections were not uniformly implemented.

On the other hand, the favorable effect of delaying surgery after CRT on downstaging (and possibly also sphincter preservation) was shown in the Lyon R90-01 trial^[73].

There is, however, limited data on patterns of relapse in rectal cancer patients treated with TME surgery and CRT. Such information might help determine whether modifications in RT dose or field design are warranted (i.e. a local recurrence after RT may be inside or outside the RT field; recurrence outside the field requires an increase in the size of the field, and recurrence inside the field implies the need for an increase in the total dose). We have identified reports on only four series of patients that contain detailed analysis of the pattern of pelvic recurrence after CRT and TME surgery.

From the MD Anderson Cancer center, Yu *et al.*^[74] presented a thorough study attempting to identify subsites of pelvic LR in an effort to correlate sites of relapse on

CT images with RT simulation films in 46 rectal cancer patients. Of all the LR, approximately two-thirds were in-field (within the radiation field) recurrences and only one-third were marginal (inside but within 1 cm of the border of the field) or out-of-field (more than 1 cm from the border) recurrences. Of the in-field recurrences, nearly 80% occurred in the low pelvic and presacral regions. Multivariate analysis showed that the risk of in-field LR was significantly associated with pathological N stage, while it was notably not with positive CRM or downstaging. The authors suggested various strategies to improve locoregional control in low pelvic and presacral regions.

Höthel *et al.*^[75] published a large-scale multicenter study based in Germany to evaluate pelvic sites of recurrence with special attention to radiation ports. Nearly 80% of LR occurred within the treated volume, in the central pelvis, and the pelvic sidewall structures were involved in fewer than 5% of tumor relapses. They found no significant differences in the incidence of pelvic sidewall involvement between APR and LAR cases, however there was a significant difference in the spread of recurrent tumors in the inferior part of the pelvis.

However, a quite different picture has been reported from Korea, where Kim *et al.*^[76] examined the patterns of locoregional recurrences in 366 patients with locally advanced rectal cancer who underwent preoperative CRT and curative TME surgery, and assessed the effect of clinical parameters on lateral pelvic recurrence. Eight percent of the patients had LR, of which around 20% and 80% occurred in central and lateral pelvic areas respectively. Multivariable analysis showed that lateral pelvic recurrence was significantly associated with ypN classification (lymph node status after preoperative CRT) and lateral lymph node size. The authors suggested that lateral lymph node metastasis is a risk factor for LR and could be a potentially curable regional disease rather than a sign of systemic disease. Accordingly, they suggested that patients with lateral lymph node size of > 10 mm and ypN0 or lateral lymph node size of 5 mm and ypN+ are a potential subgroup of patients who might benefit from lateral lymph node dissection.

In tumors of the middle and lower rectum, lateral lymph nodes remain a potential cause of locoregional recurrence after conventional TME because they are not removed. EL has been championed mainly by Asian surgeons, who are internationally renowned for their skills in radical surgery.

PATTERN OF RECURRENCES AFTER EXTENDED LYMPHADENECTOMY AND TME, WITH OR WITHOUT ADJUVANT TREATMENT

Around 40% of patients treated for rectal cancer present with lymph node metastases, which occur along the mesorectal nodal chain, along the inferior mesenteric artery lymph nodes or in the lateral pelvic lymph nodes (along the obturator, internal iliac or medial aspect of the external

Enriquez-Navascués JM *et al.* Recurrences after curative treatment of rectal cancer

iliac artery). Whether pelvic sidewall lymph nodes should be considered metastatic disease as suggested by the TNM classification (M1) or part of the regional lymphatics (N3) as outlined in Japanese guidelines that are amenable to curative resection, is a contentious issue. Japanese surgeons have adopted the technique of EL to supplement TME, with the aim of minimizing LR and improving survival. Western surgeons do not use EL regularly, and this might pose a risk of local recurrence in the pelvic sidewall in patients operated on without preoperative RT.

In a recent detailed topological analysis of the pattern of lymphatic spread in 605 cases of rectal cancer, 285 cases (47%) were identified as having lymph node metastases. Of this total, 71.5% were mesenteric, 21.5% were lateral and mesenteric, and only 4.7% were exclusively lateral (so-called skip metastases), while among the cases of lateral metastases slightly more than a third were bilateral. The authors^[25] concluded that lateral lymph node status is reflective of overall mesenteric lymph node status and that evidence of lateral lymph node involvement may be an ominous sign of advanced disease with an inherent dismal prognosis.

EL is associated with high degrees of urinary and sexual dysfunction and while it is possible to undertake lateral node dissection with autonomic nerve-sparing surgery (NSEL), there are problems with this surgical technique in terms of worldwide uniformity. Mochiya *et al.*^[27] have studied the pattern of recurrence after NSEL surgery in 306 patients, of which 14% were in Dukes' stage C, and found an overall LR rate of 6.2%. Dukes' A and B patients with relapse had suture-line recurrence. In contrast, in the Dukes' C group, 70% of the recurrences were in patients who had had involvement of more than 5 lymph nodes and 40% in those in whom there had been lateral spread, the number of mesenteric lymph node metastases being the factor which had the strongest impact on the LR. The authors judged that the LR rate with NSEL is similar to that obtained with conventional EL.

Kusters and Van de Velde^[28] reviewed 351 patients operated for rectal carcinoma at or below the peritoneal reflection at the National Cancer Center in Tokyo. Standard TME surgery was performed for T1 and T2 ($n = 145$), and NSEL was added to TME for T3 and T4 (unilateral = 73; bilateral, when the tumor was located centrally, $n = 133$). They noted that overall there was lymph node involvement in 42% of cases, and lateral involvement in 10%, with "skip" metastases in 3% (mesorectal nodes negative and lateral nodes positive). Overall the 5-year LR rate was 6.6%, while for node-positive (N+) patients the difference between the uni- and bilateral NSEL (32% vs 14%, respectively) was significant.

On the other hand, studies of EL are observational and the reported outcomes are far from uniform even within series reported from Japan. Moreira *et al.*^[29] indicated that EL has no advantages for patients in Dukes' stages A and B and that for cases in stage C it does not significantly reduce LR rates compared to TME. Other series, from both Western and Asian countries, suggested that despite undergoing EL few patients survive for 5 years or more if carcinoma has spread to the pelvic lymph nodes.

Yano *et al.*^[30] proposed selective use of extramesenteric nerve-sparing lymphadenectomy for those cases in which lateral node metastasis is detected in the CT scan. These authors reported a high level of sensitivity and accuracy (88%) of CT scans for detecting lateral node metastasis, in marked contrast to their diagnostic accuracy for mesorectal lymph node involvement. This same group has published a recent review of lateral lymph node spread in a Japanese journal, emphasizing in particular the rates (20%) of lateral node involvement in T3-T4 cases of low rectal cancer with positive mesorectal nodes. Similarly, Min *et al.*^[30] reserved EL for cases in which high-resolution MRI detected extramesenteric lymph node metastasis. These authors found a positive predictive value of MRI of 86.4% and 40% for the lateral and paraaortic nodes respectively, and that the location of the lymph node metastasis was the only prognostic factor for cancer-specific survival, with disease in the paraaortic area indicating a worse prognosis than lateral or mesenteric involvement. This suggestion accords with the recommendation in the Guidelines 2000 for Colon and Rectal Cancer Surgery that dissection should be attempted to remove clinically suspected lateral lymph node disease, as far as is technically feasible^[31].

A different approach would be to consider EL in various combinations with RT. In the only randomized control trial of EL ($n = 23$) versus non-EL ($n = 22$) after preoperative RT (50 Gy) in both groups, Nagawa and colleagues^[32] reported no difference in disease-free survival or local recurrence. However, given the small sample size and the fact that the study did not include patients with lateral pelvic lymph node involvement, no safe conclusion can be drawn on the role of either RT or EL in this particular group of patients. Wanatabe *et al.*^[33] in a retrospective non randomized study of four patient groups comparing EL with non-EL using either 50 Gy pre-operative RT or no RT found a 5-year survival advantage in the RT group. In addition, the authors reported no significant survival difference between the patients who had preoperative RT with conventional TME surgery compared with those who had EL without preoperative RT, and concluded that preoperative RT could be an alternative to EL.

A comparative non-randomized study by Kim *et al.*^[34] recently reported a higher local recurrence rate in patients with TME plus EL than in those with TME plus postoperative CRT. Among those with stage III lower rectal cancer, they successfully demonstrated that the EL group showed a 2.2-fold increase in local recurrence rate compared to the CRT group. However, the 5-year LR rate in stage III in the EL group was much higher than the rate previously reported by the same Japanese group (16.7% vs 7.4%), therefore either a patient selection bias or a different definition of LR cannot be ruled out in this study.

A recent meta-analysis^[35] comparing EL and non-EL TME surgery showed no overall difference in cancer-specific outcomes (5-year survival, 5-year disease-free survival and local or distant recurrence). However, as the authors state, the question of whether EL provides bene-



Enriquez-Navascués JM *et al.* Recurrences after curative treatment of rectal cancer

Table 2 Relative incidence of sub-site locations of pelvic recurrences

Authors - year	Treatment	Axial or central			Lateral	Other
		Anastomotic (perianastomotic)	Anterior (genitourinary)	Posterior (presacral)		
Gunderson and Sosin, <i>et al.</i> ^[1]	Pre-TME surgery	- ^a	40%	19%	31%	10%
Pilipshen, <i>et al.</i> ^[2] (1968-1976)	Pre-TME surgery	40%	10%	-	40% ^b	10%
Hruby, <i>et al.</i> ^[3] (1979-1996)	Pre-TME surgery	21%	10.7%	47%	11%	11%
Dutch Trial, <i>et al.</i> ^[4] (1996-1999)	TME surgery	24%	18%	32%	5%	2.50%
Dutch Trial, <i>et al.</i> ^[5] (1996-1999)	sRT+TME	13%	16%	41%	-	2.70%
Syk, <i>et al.</i> ^[6] (1995-1999)	sRT+TME	37% ^c	30%	10%	-	18%
Yu, <i>et al.</i> ^[7] (1989-2001)	CRT+ CRT	-	44%	28%	-	18%
Höth, <i>et al.</i> ^[8] (1998-2001)	CRT+TME	-	60% ^d	29%	-	10%
Kim, <i>et al.</i> ^[9] (2001-2005)	CRT+TME	-	20% ^e	-	-	80%
Kusters, <i>et al.</i> ^[10] (1993-2002)	Unilateral EL	25%	-	16%	16%	40% ^f
Kusters, <i>et al.</i> ^[11] (1993-2002)	Bilateral EL	20%	10%	16%	16%	40%

APR: Abdominoperineal resection; Anast: Anastomotic; perin: Perineal; Ant: Anterior. ^a0% were APR; ^bpost + perineum; ^canast + ant; ^dperin + ant + anast; ^eaxial o central; ^f20% ipsilateral and 20% contralateral.

fits in terms of survival or just local control in a subset of patients with advanced rectal cancer could not be safely answered by this meta-analysis.

PATTERNS OF RECURRENCE AFTER INTRA-OPERATIVE RADIOTHERAPY PLUS EXTENDED SURGERY

Several authors reported the impact of intra-operative radiotherapy (IORT) with or without preoperative external beam irradiation and surgical resection in patients with locally advanced or recurrent cancer. The overall available data on IORT showed a favorable impact on local control and in overall survival for patients resected for cure (R0, R1); However there is a need for randomized studies of the effect of IORT. From a Dutch national referral center, the pattern of LR in 247 patients with locally advanced rectal carcinoma after IORT including multimodal treatment (preoperative CRT and extended surgery) has been analyzed in detail^[12]. The 5-year LR rate was 13.2% (7.5% after R0 resections). The most prominent sites of LR were the presacral (44%) followed by the anterior (21%) subsites and lateral spread accounted for less than 10% of recurrences. Around 50% of the LRs appeared in the IORT field, particularly high rates of infield recurrences being observed after dorsal IORT (75%). The authors hypothesize that migration of remaining tumor cells to the presacral space would explain the occurrence of this LR.

PATTERNS OF RECURRENCE FOLLOWING COMPLETE CLINICAL RESPONSE AFTER CRT

The definitive role of an initially non-surgical approach to treatment following complete clinical response (cCR) after CRT has not yet been determined and no definitive conclusions can be drawn before long-term results concerning LR and distant failure are available.

However, Habr-Gama *et al.*^[13] have reported the pattern of recurrence and survival of 99 patients with distal rectal cancer (0-7 cm) and cCR following adjuvant CRT, sustained for at least 12 mo, managed by initial non-operative treatment. They observed 13 recurrences: five endorectal (limited to the rectal wall), seven systemic, one combined (endorectal and distant), and no pelvic recurrence outside the rectal wall was detected. There were no significant clinical differences either between patients with and without recurrence, or these same patients according to the location of the recurrence. Surprisingly, systemic recurrence occurred sooner than LR. The authors suggest that a change in the approach to follow-up monitoring may be necessary.

CLOSING REMARKS

The reported patterns and rates of local recurrence, after the aforementioned range of treatment approaches to rectal cancer, used in isolation and as combined therapies are summarized in Table 1. Overall, combining therapies reduces LR rates, delays the appearance of LR and means that when there is recurrence it is less often isolated than after surgery alone.

Table 2 lists the relative frequency of LRs in various pelvic subsites. In recent years, a subtle change has been observed in the distribution of LRs in terms of location within the pelvis, implying the involvement of a different mechanism in their development. In general terms, in the pre-TME years most recurrences were central, perianastomotic and anterior and since the adoption of combined therapies lateral and posterior (presacral) forms dominate. However, the LR distribution is not only related to therapy modality but also to the height of the tumor. LRs in the upper rectum are relatively rare, but when they do occur are usually perianastomotic, originating in the residual mesorectal fatty tissue (as they are treated with partial mesorectal excision, transecting the rectum at about 5 cm below the tumor), and are comparatively more common when only surgical treatment is used. This suggests that while preoperative RT helps to prevent LRs at all sites, it is

Enriquez-Navascués JM *et al.* Recurrences after curative treatment of rectal cancer

especially effective in preventing anastomotic recurrences. Isolated anastomotic recurrences are also seen in select cases of very low rectal cancer treated using intersphincteric resection (ISR)^[68]. Surgical technique and attention to distal margin can also play a role in preventing this type of LR. The LR rate after ISR is higher in poorly selected cases of pT3 with no previous RT, due to accidental tumor spillage into the intersphincteric space or positive CRM^[69]. A lower LR rate has been reported with stapled coloanal anastomosis than for ISR even in T1-T2 patients^[70]. As expected, after transanal endoscopic microsurgery, intraluminal recurrence is the most common type of LR^[71].

Most local recurrences of mid-rectal cancers treated with RT or CRT + TME are related to the advanced nature of the disease. Tumor height of 5 cm or more is associated with a higher incidence of presacral and lateral LR^[72]. If the CRM is found to be positive after CRT, the hazard ratio for LR after surgery is significantly higher than if the CMR is involved when no preoperative CRT has been administered (6.3 vs 2.0), possibly because of selection of a population of tumor cells that are resistant to therapy^[73]. LR may also sometimes occur even in the absence of an involved CRM possibly owing to lymphatic spread from the distal rectum to lymph nodes in the pelvic side wall^[74]. Unilateral EL (lateral lymph nodes on one side of the pelvis are left intact) result in more LR than bilateral ELs, and it has been suggested that the mechanism for the formation of posterior-lateral recurrences may be the migration of tumor cells through the lateral lymphatic vessels to the presacral space under gravity^[51]. This would explain why presacral local recurrence is more common in advanced disease than in limited disease.

The highest rates of positive CRM are found with low-rectum tumors. Indeed, TME surgery is not a universal solution for all rectal carcinomas: in low rectal cancer TME may be insufficient to obtain the desired circumferential clearance because of this lack of mesorectum at the level of the pelvic floor. On the other hand, APR surgery mainly results in perineal and presacral LR, which may be prevented by a wider resection^[75].

The pelvic pattern of recurrence itself (i.e. pelvic subsites) also has important prognostic value and is related to the potential success of repeat curative intent surgery^[74,75]. The operability for cure and prognosis for anastomotic and anterior recurrence are generally better than for presacral and lateral recurrences^[75]. Moreover, the upper sacral/lateral invasive type of LR is often associated with synchronous metastatic disease^[76]. The type of pelvic invasion is also closely associated with survival after re-resection^[74,75]. Finally, it is worth noting that overall survival after LR diagnosis is lower with RT and CRT+TME approaches, than after TME surgery alone^[74].

REFERENCES

- Ortholan C, Francois E, Thomas O, Benchimol D, Baulieux J, Bosset JF, Gerard JP. Role of radiotherapy with surgery for T3 and resectable T4 rectal cancer: evidence from randomized trials. *Dis Colon Rectum* 2006; **49**: 302-310
- Hansen MH, Balteskard L, Dørum LM, Eriksen MT, Vonen B. Locally recurrent rectal cancer in Norway. *Br J Surg* 2009; **96**: 1176-1182
- Fählgren L, Bohe M, Cedermark B, Dahlberg M, Lindmark G, Sjö Dahl R, Öjerskog B, Damber L, Johansson R. The Swedish rectal cancer registry. *Br J Surg* 2007; **94**: 1285-1292
- Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, Shia J, Mazumdar M, Enker W, Paty PB, Weiser MR, Klimstra D, Saltz L, Minsky BD, Wong WD. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 2005; **241**: 829-836; discussion 836-838
- MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993; **341**: 457-460
- Marsh PJ, James RD, Schofield PF. Definition of local recurrence after surgery for rectal carcinoma. *Br J Surg* 1995; **82**: 465-468
- Heriot AG, Tekkis PP, Darzi A, Mackay J. Surgery for local recurrence of rectal cancer. *Colorectal Dis* 2006; **8**: 733-747
- Suzuki K, Dozois RR, Devine RM, Nelson H, Weaver AL, Gunderson LL, Ilstrup DM. Curative reoperations for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996; **39**: 730-736
- Wanebo HJ, Antoniuk P, Koness RJ, Levy A, Vezeridis M, Cohen SI, Wroblewski DE. Pelvic resection of recurrent rectal cancer: technical considerations and outcomes. *Dis Colon Rectum* 1999; **42**: 1438-1448
- Guillem JG, Dfaz-González JA, Minsky BD, Valentini V, Jeong SY, Rodriguez-Bigas MA, Coco C, Leon R, Hernandez-Lizasoain JL, Aristu JJ, Riedel ER, Nitti D, Wong WD, Pucciarelli S. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 368-373
- Kusters M, Marijnen CA, van de Velde CJ, Rutten HJ, Lahaye MJ, Kim JH, Beets-Tan RG, Beets GL. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. *Eur J Surg Oncol* 2010; **36**: 470-476
- Höcht S, Mann B, Germer CT, Hammad R, Siegmann A, Wiegand T, Buhr HJ, Hinkelbein W. Pelvic sidewall involvement in recurrent rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2004; **19**: 108-113
- Sagar FM, Pemberton JH. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 1996; **83**: 293-304
- Chan AK, Wong A, Jenken D, Heine J, Buie D, Johnson D. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; **61**: 665-677
- Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, Wolmark N, O'Connell MJ, Begovic M, Allmer C, Colangelo L, Smalley SR, Haller DC, Martenson JA, Mayer RJ, Rich TA, Ajani JA, MacDonald JS, Willett CG, Goldberg RM. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 1785-1796
- Leibold T, Shia J, Ruo L, Minsky BD, Akhurst T, Gollub MJ, Ginsberg MS, Larson S, Riedel E, Wong WD, Guillem JG. Prognostic implications of the distribution of lymph node metastases in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 2106-2111
- Chan CL, Bokey EL, Chapuis PH, Renwick AA, Dent OF. Local recurrence after curative resection for rectal cancer is associated with anterior position of the tumour. *Br J Surg* 2006; **93**: 105-112
- Stipa F, Chessin DB, Shia J, Paty PB, Weiser M, Temple LK, Minsky BD, Wong WD, Guillem JG. A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined-modality therapy results in improved oncological outcome compared with those who achieve no downstaging on the basis of preoperative endorectal ultrasonography. *Ann Surg Oncol* 2006; **13**: 1047-1053
- Lee SH, Hernandez de Anda E, Finne CO, Madoff RD, Garcia-Aguilar J. The effect of circumferential tumor location in clinical outcomes of rectal cancer patients treated with total mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2005; **48**: 2249-2257



Enriquez-Navascués JM et al. Recurrences after curative treatment of rectal cancer

- 20 **Quirke P**, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986; **2**: 996-999
- 21 **Quirke P**, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, O'Callaghan C, Myint AS, Bessell E, Thompson LC, Parmar M, Stephens RJ, Sebag-Montefiore D. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009; **373**: 821-828
- 22 **Martling A**, Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Holm T. The surgeon as a prognostic factor after the introduction of total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 2002; **89**: 1008-1013
- 23 **Steup WH**, Moriya Y, van de Velde CJ. Patterns of lymphatic spread in rectal cancer. A topographical analysis on lymph node metastases. *Eur J Cancer* 2002; **38**: 911-918
- 24 **Moreira LF**, Hizuta A, Iwagaki H, Tanaka N, Orita K. Lateral lymph node dissection for rectal carcinoma below the peritoneal reflection. *Br J Surg* 1994; **81**: 293-296
- 25 **Sauer R**, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1731-1740
- 26 **Rödel C**, Martus P, Papadopoulos T, Fützesi L, Klimpfänger M, Fietkau R, Liersch T, Hohenberger W, Raab R, Sauer R, Wittekind C. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 8688-8696
- 27 **agtegaal ID**, Marijnen CA, Kranenburg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002; **26**: 350-357
- 28 **Wasserberg N**, Gutman H. Resection margins in modern rectal cancer surgery. *J Surg Oncol* 2008; **98**: 611-615
- 29 **Meyerhardt JA**, Tepper JE, Niedzwiecki D, Hollis DR, McCollum AD, Brady D, O'Connell MJ, Mayer RJ, Cummings B, Willett C, Macdonald JS, Benson AB 3rd, Fuchs CS. Impact of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with stage II and III rectal cancer: findings from Intergroup Trial 0114. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 648-657
- 30 **den Dulk M**, Marijnen CA, Putter H, Rutten HJ, Beets GL, Wiggers T, Nagtegaal ID, van de Velde CJ. Risk factors for adverse outcome in patients with rectal cancer treated with an abdominoperineal resection in the total mesorectal excision trial. *Ann Surg* 2007; **246**: 83-90
- 31 **Gunderson LL**, Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum. Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Cancer* 1974; **34**: 1278-1292
- 32 **Filipshen SJ**, Heilweil M, Quan SH, Sternberg SS, Enker WE. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer* 1984; **53**: 1354-1362
- 33 **Hruby G**, Barton M, Miles S, Carroll S, Nasser E, Stevens G. Sites of local recurrence after surgery, with or without chemotherapy, for rectal cancer: implications for radiotherapy field design. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; **55**: 138-143
- 34 **Heald RJ**, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998; **133**: 894-899
- 35 **Enker WE**, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995; **181**: 335-346
- 36 **Salerno G**, Chandler I, Wotherspoon A, Thomas K, Moran B, Brown G. Sites of surgical wasting in the abdominoperineal specimen. *Br J Surg* 2008; **95**: 1147-1154
- 37 **West NP**, Anderin C, Smith KJ, Holm T, Quirke P. Multi-centre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Br J Surg* 2010; **97**: 588-599
- 38 **Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. Lancet** 2001; **358**: 1291-1304
- 39 **Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. N Engl J Med** 1997; **336**: 980-987
- 40 **Syk E**, Torizad MR, Blomqvist L, Ljungqvist O, Glimelius B. Radiological findings do not support lateral residual tumour as a major cause of local recurrence of rectal cancer. *Br J Surg* 2006; **93**: 113-119
- 41 **Kapiteijn E**, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; **345**: 638-646
- 42 **Peeters KC**, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenburg EK, Putter H, Wiggers T, Rutten H, Pahlman L, Glimelius B, Leer JW, van de Velde CJ. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007; **246**: 693-701
- 43 **Marijnen CA**, Nagtegaal ID, Kapiteijn E, Kranenburg EK, Noordijk EM, van Krieken JH, van de Velde CJ, Leer JW. Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients: report of a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; **55**: 1311-1320
- 44 **Sebag-Montefiore D**, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Quirke P, Couture J, de Metz C, Myint AS, Bessell E, Griffiths G, Thompson LC, Parmar M. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG CO16): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009; **373**: 811-820
- 45 **Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. N Engl J Med** 1985; **312**: 1465-1472
- 46 **Douglas HO Jr**, Moertel CG, Mayer RJ, Thomas PR, Lindblad AS, Mittleman A, Stablein DM, Bruckner HW. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 1986; **315**: 1294-1295
- 47 **NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA** 1990; **264**: 1444-1450
- 48 **Wagman R**, Minsky BD, Cohen AM, Guillem JG, Paty PP. Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; **42**: 51-57
- 49 **Pahlman L**, Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 1990; **211**: 187-195
- 50 **Hyams DM**, Mamounas EP, Petrelli N, Rockette H, Jones J, Wieand HS, Deutsch M, Wickerham L, Fisher B, Wolmark N. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03. *Dis Colon Rectum* 1997; **40**: 131-139
- 51 **Gérard JP**, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, Untereiner M, Leduc B, Francois E, Maurel J, Seitz JF, Buecher B, Mackiewicz R, Ducreux M, Bedenne L. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FPCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 4620-4625
- 52 **Bosset JF**, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Briffaux A, Collette L. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--BORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 5620-5627
- 53 **Francois Y**, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, Souquet JC, Adelaide P, Gerard JP. Influence

Enriquez-Navascués JM *et al.* Recurrences after curative treatment of rectal cancer

- 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**: 2396
- 54 Yu TK, Bhosale PR, Crane CH, Iyer RB, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang CJ, Eng C, Wolff RA, Janjan NA, Delclos ME, Krishnan S, Das P. Patterns of locoregional recurrence after surgery and radiotherapy or chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; **71**: 1175-1180
- 55 Kusters M, Holman FA, Martijn H, Nieuwenhuijzen GA, Creemers GJ, Daniels-Goozen AW, van den Berg HA, van den Brule AJ, van de Velde CJ, Rutten HJ. Patterns of local recurrence in locally advanced rectal cancer after intra-operative radiotherapy containing multimodality treatment. *Radiother Oncol* 2009; **92**: 221-225
- 56 Kim TH, Jeong SY, Choi DH, Kim DY, Jung KH, Moon SH, Chang HJ, Lim SB, Choi HS, Park JG. Lateral lymph node metastasis is a major cause of locoregional recurrence in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection. *Ann Surg Oncol* 2008; **15**: 729-737
- 57 Moriya Y, Sugihara K, Akasu T, Fujita S. Patterns of recurrence after nerve-sparing surgery for rectal adenocarcinoma with special reference to loco-regional recurrence. *Dis Colon Rectum* 1995; **38**: 1162-1168
- 58 Kusters M, van de Velde CJ, Beets-Tan RG, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Moriya Y. Patterns of local recurrence in rectal cancer: a single-center experience. *Ann Surg Oncol* 2009; **16**: 289-296
- 59 Yano H, Moran BJ. The incidence of lateral pelvic side-wall nodal involvement in low rectal cancer may be similar in Japan and the West. *Br J Surg* 2008; **95**: 33-49
- 60 Min BS, Kim JS, Kim NK, Lim JS, Lee KY, Cho CH, Sohn SK. Extended lymph node dissection for rectal cancer with radiologically diagnosed extramesenteric lymph node metastasis. *Ann Surg Oncol* 2009; **16**: 3271-3278
- 61 Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, Miedema B, Ota D, Sargent D. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; **93**: 583-596
- 62 Nagawa H, Muto T, Sunouchi K, Higuchi Y, Tsurita G, Watanabe T, Sawada T. Randomized, controlled trial of lateral node dissection vs nerve-preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2001; **44**: 1274-1280
- 63 Watanabe T, Tsurita G, Muto T, Sawada T, Sunouchi K, Higuchi Y, Komuro Y, Kanazawa T, Iijima T, Miyaki M, Nagawa H. Extended lymphadenectomy and preoperative radiotherapy for lower rectal cancers. *Surgery* 2002; **132**: 27-33
- 64 Kim JC, Takahashi K, Yu CS, Kim HC, Kim TW, Ryu MH, Kim JH, Mori T. Comparative outcome between chemoradiotherapy and lateral pelvic lymph node dissection following total mesorectal excision in rectal cancer. *Ann Surg* 2007; **246**: 754-762
- 65 Georgiou P, Tan E, Gouvas N, Antoniou A, Brown G, Nicholls RJ, Tekkis P. Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2009; **10**: 1053-1062
- 66 Haber-Gama A, Perez RC, Proscurshim I, Campos FG, Nadalin W, Kiss D, Gama-Rodrigues J. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg* 2006; **10**: 1319-1328; discussion 1328-1329
- 67 Mohiuddin M, Marks G. Patterns of recurrence following high-dose preoperative radiation and sphincter-preserving surgery for cancer of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1993; **36**: 117-126
- 68 Schiessel R, Novi G, Holzer B, Rosen HR, Renner K, Hölbling N, Feil W, Urban M. Technique and long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; **48**: 1858-1865; discussion 1865-1867
- 69 Akasu T, Takawa M, Yamamoto S, Fujita S, Moriya Y. Incidence and patterns of recurrence after intersphincteric resection for very low rectal adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2007; **205**: 642-647
- 70 Schiessel R, Novi G, Holzer B, Rosen HR, Renner K, Hölbling N, Feil W, Urban M. Technique and long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; **48**: 1858-1865; discussion 1865-1867
- 71 Bach SP, Hill J, Monson JR, Simson JN, Lane L, Merrie A, Warren B, Mortensen NJ. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2009; **96**: 280-290
- 72 Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008; **26**: 303-312
- 73 den Dulk M, Collette L, van de Velde CJ, Marijnen CA, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bosset JF. Quality of surgery in T3-4 rectal cancer: involvement of circumferential resection margin not influenced by preoperative treatment. Results from BORTC trial 22921. *Eur J Cancer* 2007; **43**: 1821-1828
- 74 Kusters M, Dresen RC, Martijn H, Nieuwenhuijzen GA, van de Velde CJ, van den Berg HA, Beets-Tan RG, Rutten HJ. Radicality of resection and survival after multimodality treatment is influenced by subsite of locally recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; **75**: 1444-1449
- 75 Kanemitsu Y, Hirai T, Komori K, Kato T. Prediction of residual disease or distant metastasis after resection of locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2010; **53**: 779-789
- 76 Yamada K, Ishizawa T, Niwa K, Chuman Y, Akiba S, Aikou T. Patterns of pelvic invasion are prognostic in the treatment of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 2001; **88**: 988-993

S- Editor Tian L L- Editor Cant MR E- Editor Ma WH



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/rpor>

Review

Current treatment of rectal cancer adapted to the individual patient



Laura Cerezo^{a,*}, Juan Pablo Ciria^b, Leire Arbea^c, Olga Liñán^a, Sergio Cafiero^b, Vincenzo Valentini^d, Francesco Cellini^e

^a Department of Radiation Oncology, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain

^b Department of Radiation Oncology, Instituto de Oncohematología, Hospital Universitario Donostia, Donostia, Spain

^c Department of Radiation Oncology, Clínica Universidad de Navarra, Spain

^d Department of Radiotherapy, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico A.Gemelli, Rome, Italy

^e Department of Radiation Oncology, Università Campus Bio-Medico, Rome, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 May 2013

Received in revised form 1 July 2013

Accepted 22 August 2013

Keywords:

Rectal cancer

Preoperative radiotherapy

Individualized treatment

ABSTRACT

Preoperative radiochemotherapy and total mesorectal excision surgery is a recommended standard therapy for patients with locally advanced rectal cancer. However, some subgroups of patients benefit more than others from this approach. In order to avoid long-term complications of radiation and chemotherapy, efforts are being made to subdivide T3N0 stage using advanced imaging techniques, and to analyze prognostic factors that help to define subgroup risk patients. Long-course radiochemotherapy has the potential of downsizing the tumor before surgery and may increase the chance of sphincter preservation in some patients. Short-course radiotherapy (SCRT), on the other hand, is a practical schedule that better suits patients with intermediated risk tumors, located far from the anal margin. SCRT is also increasingly being used among patients with disseminated disease, before resection of the rectal tumor. Improvements in radiation technique, such as keeping the irradiation target below S2/S3 junction, and the use of IMRT, can reduce the toxicity associated with radiation, specially long-term small bowel toxicity.

© 2013 Greater Poland Cancer Centre. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

1. Background

Even though surgery has always been the historical backbone of rectal cancer treatment, since the first Northern American experiences of postoperative radiochemotherapy (RCT)¹ and Northern European experiences of preoperative exclusive radiotherapy,² it became evident that adjuvant treatment could be an effective way to obtain an outcome improvement.

Preoperative RCT and total mesorectal excision (TME) surgical procedure is a recommended standard therapy for patients with locally advanced rectal cancer (LARC), that is $\geq T3$ and/or $\geq N1$ disease. However, subgroup analyses in studies of preoperative treatment have not demonstrated a clinical benefit for patients whose tumors are confined to the bowel wall and who have negative lymph nodes. In the absence of significant survival advantages, it seems appropriate to focus our attention on defining benefits precisely and on selecting

* Corresponding author. Tel.: +34 915202315; fax: +34 915202315.

E-mail address: lcerezo@salud.madrid.org (L. Cerezo).

1507-1367/\$ – see front matter © 2013 Greater Poland Cancer Centre. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpor.2013.08.005>

treatment options according to risk. Compelling reasons not to treat all patients with radiation, either preoperatively or postoperatively, include the risks of substantial toxic effects and long-term complications, specially the detrimental effects on bowel function.

The selection of a treatment modality depends on factors such as tumor histology, size, location, mobility, anatomic constraints, patient age, intercurrent medical disease and the technical expertise of the surgeon and radiation oncologist.

On the other hand, support is growing for the appealing concept of "wait and see" or even better "watch and wait" rather than proceed to radical surgery when a complete clinical response is observed. Hence, the management of patients who achieve a complete clinical response is becoming increasingly controversial.³

2. General principles of radiation therapy for rectal cancer

Radiotherapy is given to bulky primary tumor, positive nodes, and subclinical pelvic deposits. In resectable tumors, the main goal is to sterilize the surgical margins and the tissues at risk for subclinical disease outside them, or to increase sphincter saving rates by tumor downsizing in low laying tumors.

A dose between 45 Gy and 50 Gy at 2 Gy is considered adequate to control subclinical disease, thus, this is the dose needed to sterilize the surgical margins in patients with resectable tumors. In patients with unresectable tumors, the dose to control bulky tumors and to promote RO resectability must be higher, but this is strongly affected by the tolerance of pelvic organs.

It is known that biologically effective dose is related to the overall treatment duration and the fraction size. Short-course large daily fractionations (5 Gy/day, 5 days) should not be affected by repopulation. Biological effects of such a fractionation, according to the linear-quadratic model, are equivalent to 37.5 Gy in 2 Gy fractions.⁴

A prolonged interval before surgery, using preoperative long-course approach, could raise some concerns regarding the probability that metastases may develop in the meantime. Irradiation quickly reduces the number of viable tumor clonogens available for metastasis, thus, it seems reasonable to assume that preoperative RT eliminates the production of new micrometastases during treatment or in the interval between irradiation and surgery.

Concomitant chemotherapy can further reduce the occurrence of systemic metastases, but the exact contribution of chemotherapeutic agents to the final effect of treatment remains largely unknown. Better models to determine the mechanisms of radiosensitization and the therapeutic index of a treatment are needed.

No trial has ever shown that CRT or RT increase sphincter saving,^{5,6} with the exception of the randomized Lyon R 96-2 trial which demonstrated not only sphincter preservation but organ (rectum) preservation after 10 years follow-up.^{7,8}

3. Evidence of benefits in literature about preoperative radiotherapy: why adding a neoadjuvant treatment to surgery?

Surgical resection is the cornerstone of curative treatment for rectal cancer. Tumors in the upper and middle rectum can usually be managed with low anterior resection or coloanal anastomosis with preservation of the anal sphincter. For lower rectal tumors, with a distal edge of up to 6 cm from the anal verge, abdominoperineal resection (APR) has long been considered to be the standard operation. For patients with small rectal cancers that are confined to the rectal wall (T1 or T2), local excision techniques may offer local control rates that are comparable to APR, while preserving sphincter function, but this can not be considered a standard treatment for T2 rectal cancer. For patients with larger or more invasive tumors, neoadjuvant RCT has been utilized to promote tumor regression in an attempt to convert a planned APR into a sphincter-sparing surgical procedure.

The only definitive indication for neoadjuvant CRT, supported by results of randomized trials, is the presence of T3 or T4 rectal cancer. In 1997 the Swedish trial showed both a 5 year local control and survival improvement by adding preoperative RT (alone, with a short course - SCRT - schedule of fractionation), even if the group of patients underwent non standardized surgery.⁹

TME was developed after the recognition that discontinuous tumor deposits are often present in the lymphovascular tissue that surrounds the rectum (the mesorectum); left in place, such residual deposits are most likely the origin of local treatment failure. With the introduction of the TME, the local recurrence rates have dropped from 40 to 10 percent, approximately. Some physicians claim that adjuvant radiotherapy is not necessary if patients undergo resection with TME; however, it must be emphasized that TME series include patients with T1-2 N0 disease and allow identification and exclusion of patients with more advanced disease, compared with patients treated in the adjuvant trials in which more conventional surgery is performed. In the TME era, the Dutch trial obtained, for a population of T1-3 patients, a significant benefit for the arm adding short course radiation therapy (SCRT) to certified TME surgery (25 Gy in 5 fractions); this benefit remains at 6 year of median follow-up.¹⁰

Data from randomized trials suggest that the preoperative approach is associated with a more favorable long-term toxicity profile and fewer local recurrences than postoperative therapy. The German study CAO/ARO/AIO-94 compared preoperative versus postoperative approach, delivering 45-50.4 Gy in 25-28 fractions with concomitant chemotherapy (CT). The two arms were similar apart from the administration of a boost of 5.4 Gy in the postoperative arm. Preoperative approach significantly decreased toxicity, and local recurrence, moreover, it increased sphincter preservation. The main outcomes remained at 11 years follow up.¹¹

In the NSABP trial R-03, preoperative RCT was directly compared to postoperative RCT.¹² Preoperative RCT consisted of one cycle of bolus weekly 5-FU and leucovorin for six weeks, two courses of 5-FU and leucovorin (daily for five days during the first and fifth course of RT) concomitant with 50.4 Gy pelvic

irradiation, surgery, then four cycles of postoperative weekly bolus 5-FU and leucovorin. Postoperative therapy consisted of surgery, one cycle of weekly bolus 5-FU plus leucovorin, two cycles of 5-FU and leucovorin concomitant with pelvic RT as described above, then four cycles of weekly bolus 5-FU and leucovorin. Accrual did not reach planned levels, and the protocol was closed early. In the final analysis of 267 enrolled patients, the clinical pathologic complete response rate after preoperative RCT was 15%. While preoperative therapy was associated with a significantly higher rate of 5-year disease-free survival (DFS, 65 versus 53 percent), there was only a trend toward better overall survival (OS, 75 versus 66 percent, $p=0.065$), and no difference in locoregional control (5-year cumulative incidence of locoregional recurrence was 11 percent in both arms) or sphincter preservation.

In contrast, Park et al.¹³ did not find differences in acute or late toxicity between preoperative and postoperative CRT in 240 locally advanced rectal cancer patients. In this randomized trial, the patients with low-lying tumors, the preoperative CRT arm had a higher rate of sphincter preservation (68% vs. 42%, $p=0.008$).

4. International guidelines recommendations: what is worldwide suggested?

Two of the most representative international guidelines, the National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹⁴ and the National Cancer Institute (NCI)¹⁵ suggest preoperative LCRCT as preferable: that seems in line with the traditional clinical approach in North America. The European scenario is quite more various, since the UK and Northern regions seem to prefer more often SCRT schedules while the other countries tend to prefer LCRCT (of course with case variations). Table 1 reports recommendations from the most commonly used national and international guidelines. The International Conference on 'Multidisciplinary Rectal Cancer Treatment: Looking for an European Consensus' (EURECA-CC2) was organized in Italy, with the aim to focus on the main agreement and controversies about the rectal cancer management.¹⁶ For the treatment of intermediate stages there was a moderate consensus that SCRT reduces local relapses, LCRCT was also considered a primary option; for more advanced unresectable lesions, LCRCT was the preferred schedule. A key role of MRI based staging is being introduced now to tailor the preoperative modalities (SCRT/LCRCT) choice, giving more option to LCRCT when the mesorectal fascia is threatened.

The optimal management of clinical T3N0 rectal cancer is unclear. Some of these patients have a sufficiently favorable prognosis, therefore questions have been raised as to the necessity of postoperative adjuvant therapy after upfront TME. Others have questioned the utility of upfront CRT, particularly for those involving the upper rectum, given the favorable low rates of local recurrence after TME alone in the Dutch TME trial and retrospective analyses. On the other hand, as many as one-fifth of these patients may be understaged by preoperative imaging. In a review of 188 patients with TRUS/MRI staged T3N0 rectal cancer patients who received preoperative RCT, 41 (22%) were found to have pathologically positive mesorectal

lymph nodes at the time of surgery.¹⁷ Given the downstaging effect of RCT, it is likely that an even larger number of these patients would have been found to have node-positive disease (and recommended for postoperative adjuvant therapy) had surgery been undertaken initially. Thus, given the limitations of current imaging, all patients with cT3N0 rectal cancer by TRUS or MRI should be considered candidates for preoperative CRT.

Another issue emerged from different studies, both including LCRCT and SCRT, is the negative impact on outcome deriving from positive or involved circumferential resection margins (CRM+/close ≤ 1 mm). CRM is defined as the margin created around the mesorectum, which is at risk both from direct involvement by the tumor and from the lymph nodes that lie just under the mesorectal fascia, if not completely removed. There are higher rates of metastatization and even lower survival if CRM is directly involved or if it is inferior to 1 mm.¹⁸ LCRCT has the potential to decrease the CRM positivity rates.⁵

High quality evidence to support a clear benefit from preoperative RCT as compared to initial surgery for other subgroups of patients with rectal cancer is lacking. For instance, preoperative RCT can be an appropriate option for patients with T1/2 tumors and clinically positive nodes. Also, for patients who have distal mobile rectal cancers, not amenable to local excision, preoperative RCT might allow sphincter-preserving LAR rather than an APR in some cases.¹⁹ The German trial of preoperative versus postoperative CRT demonstrated that patients undergoing preoperative CRT were twice as likely to undergo a sphincter-sparing operation (39 versus 19 percent).²⁰ However, the absolute rates of APR in the two cohorts were not significantly different. In all these settings, patients must understand that there is a possibility that postoperative CRT might not be needed, based upon the final pathologic stage if surgery is performed initially. However, due to the downstaging effect, pathologic nodal staging is unreliable after CRT. Thus, if this approach is followed, a six-month course of postoperative chemotherapy (CT) is recommended.

5. Long-course versus short-course radiochemotherapy

Rectal cancer is considered to have a very long growing time, but retrospective analyses of rectal cancer trials show that the growth rate for subclinical tumor deposits has an average doubling time for microscopic foci not longer than 14 days and could be as short as 4 days, and also that the tumor control probability curves for local control were shifted to higher doses as the overall duration of the preoperative radiation therapy was increased.

Main potential advantages from the use of LCRCT over SCRT are: the safe association with concomitant chemotherapy, the downstaging before surgery, the induction of resectability for originally unresectable lesions, the efficacy in management of mesorectal fascia involvement presentations, and potential increase of sphincter saving rates.

One of the main advantages of LCRCT is the potential downstaging obtainable before surgery. It is quite well known that downstaging is significantly correlated with better

Table 1 - National and International Guidelines for locally advanced rectal cancer.

	World Congress on GI Cancer, 2007	French Guidelines, 2007	Norwegian Guidelines, 2008	EURECA Consensus, 2008	Dutch Guidelines, 2008	Danish Guidelines, 2009	ESMO, 2010	Expert Opinion in Spain, 2011	NCCN, 2012	PDQ, 2012
T3,N0 or anyT N+	LCRTCT (S CRT as an alternative for earlier stages) (RTCT can also be considered for T2N0 disease)	SCRT or LCRTCT (no tx of T3N0 disease with CRM >1 mm)	SCRT (or LCRTCT if CRM ≤3 mm)	If resectable: SCRT or LCRTCT	SCRT (LCRTCT only for positive CRM or ≥4 LNs involved) (include also T2 disease)	LCRTCT for midrectal T3 disease with CRM <5 mm; and for all low-rectal T3 disease	If CRM negative at MRI: RT alone or LCRTCT (as alternative) (Also include T4 disease with vaginal or peritoneal involvement only)	LCRTCT [SCRT as alternative for non-fitting pts or in case of suboptimal LCRTCT] (Include pts with CRM <1 mm)	LCRTCT	LCRTCT
T4,anyN	LCRTCT (SCRT as alternative for earlier stages)	SCRT or LCRTCT	LCRTCT	If not resectable: LCRTCT	SCRT (LCRTCT only for positive CRM or ≥4 LNs involved)	LCRTCT for mid- and low-rectal T4 disease	If not resectable: LCRTCT (Also include cT3 disease with CRM positive on MRI)	LCRTCT	LCRTCT (including unresectable lesions)	LCRTCT

Modified by Collini, F. and V. Valentini (2012). *Oncology (Williston Park)* 26(8): 730-735, 741 ²⁴.
 CRM = circumferential resection margin; ESMO = European Society of Medical Oncology; EURECA = European Rectal Cancer; LN = lymph node; MRI = magnetic resonance imaging; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; PDQ = Physician Data Query; pt = patient; SCRT = short course radiotherapy; LCRTCT = long course radiochemotherapy; tx = treatment.

outcomes, in particular with highly favorable locoregional control (LRC) rates for pathological complete response.^{21,22} Recently, a pooled analysis of randomized trials using preoperative RCT identified a subgroup of patients with better indicators for pathological complete response (pCR), in terms of local control, distant metastases and overall survival.²³

Another potential effect of downstaging and downsizing is the conversion into resectable an unresectable tumor; this is evident and widely accepted among the international guidelines.^{14,16} Some clinical experiences are now trying to evaluate if SCRT with a longer interval before surgery can increase the pCR rates.

The downstaging obtainable with a LCRCT approach has also the potential to increase the sphincter preservation rates, although this is still a debated issue.²⁴

5.1. Concomitant chemotherapy

An optimized choice of concomitant chemosensitization could enhance LCRCT treatment's efficacy. Several randomized trials and a meta-analysis have directly addressed the question of whether the concurrent administration of CT with conventional fractionation RT is critical to the success of this approach. EORTC 22921 examined both the benefit of concurrent RCT (using a five-day bolus 5-FU and leucovorin regimen during weeks 1 and 5 of RT) versus preoperative RT alone (45 Gy over five weeks) and the contribution of adjuvant CT (four cycles of bolus 5-FU and leucovorin), using a 2 × 2 factorial design. Compared to RT alone, patients undergoing preoperative RCT had a significantly higher rate of pathologic complete responses (pCR, 14 versus 5 percent), significantly less advanced pT and pN stage, and fewer cases with venous, perineural, or lymphatic invasion.²⁵ Local failure rates were significantly lower in all three groups receiving CT, regardless of whether it was given prior to or following surgery. Nevertheless, OS was comparable in all four groups, as well as PFS in patients receiving preoperative CRT versus RT alone (56 versus 54 percent) or adjuvant CT versus no adjuvant chemotherapy (58 versus 52 percent, $p = 0.13$).

In the randomized trial conducted by Braendengen et al.,²⁶ which included 207 patients with T4, non resectable tumors treated between 1996 and 2003 with either RT alone (50 Gy) or CRT (fluorouracil/leucovorin), more pathologic complete responses were found in the CRT arm (16% vs. 7%). CRT also improved local control at 5 years (82% vs. 67%; $p = 0.03$), time to treatment failure (63% vs. 44%; $p = .003$) and cancer-specific survival (72% vs. 55%; $p = .02$), compared with RT alone.

The standard association for LCRCT is with 5-FU in continuous infusion,¹⁴ but some evidence reported the equivalence of oral capecitabine.^{27,28} The efficacy of the integration of oxaliplatin into the concurrent schedules is still controversial; some evidence suggests no benefit from such association due to increased toxicity without a significant improvement of pCR rates. That was basically reported by the STAR-01²⁹ and the ACCORD 12³⁰ trials, whereas the German trial (CAO/ARO/AIO-04)³¹ reported on significant improvement for the oxaliplatin-based arm. A clearer picture will be available when all these studies provide long term results. In the mean time, the vast majority of experts agree that oxaliplatin must

not be given concurrently with 5FU or capecitabine and radiotherapy.

Associated with a high potential as it is, the use of molecular targeted therapies, like cetuximab and bevacizumab in the neoadjuvant setting, is still under evaluation due to some concerns in terms of efficacy and toxicity and associated risk of postoperative complications. Patient selection, based on gene expression profiles, seems to be a potential key to define the most suitable patients to receive these complex treatments.

5.2. Direct comparison of LCRCT vs. SCRT: randomized trials

Two randomized trials directly compared LCRCT against SCRT: the so-called "Polish trial" evaluated 316 cT3 pts with lesion lying above the anorectal ring; TME was not performed for all patients. As expectable, the LCRCT provided higher rates of pCR (16%-LCRCT; 1%-SCRT), lower rates of positive CRM (4%-LCRCT; 13%-SCRT), and higher rates of acute toxicity (16%-LCRCT; 1%-SCRT) without any significant difference in locoregional control and survival.⁵

Another experience from Australia and New Zealand also randomized patients into two arms: SCRT immediately followed by surgery plus 6 cycles of adjuvant CT, or 50.4 Gy with continuous infusion of 5-FU, 225 mg/m², followed by surgery after 4–6 weeks; 326 T3 any N pts were enrolled. Authors found no statistically significant difference for survival (74 vs. 70% at 5 years) or locoregional recurrence (8 vs. 4% at 3 years)³² (Table 2).

Some studies with the same purpose are also ongoing: the Stockholm III randomizes to LCRT (no concomitant chemotherapy) or SCRT (with immediate surgery) or SCRT (with delayed surgery). Interestingly, an interim report found higher postoperative complication rates correlated to SCRT with immediate surgery (associated to impaired postoperative leukocyte counts).^{33,34}

A German trial is comparing now LCRCT vs. SCRT (early surgery). This trial is supposed to accrue over 700 pts.

5.3. Short course radiotherapy and delayed surgery

The interest in this scheme has increased in the last few years, as delayed surgery can be performed 6–8 weeks after treatment. In the study by Radu³⁵ 46 patients with non-resectable rectal cancer were treated between 2002 and 2005. The first group (A) had no metastases (T₄N₀M₀), whereas the other two groups (B+C) had metastases (T₄N₁M₁). In group (B), patients had predominantly loco-regional disease and were not candidates for CRT due to advanced age or comorbidities. In group (C), CRT was given with the intention to perform surgery of both the primary and the secondary tumor if sufficient regression was seen. SCRT was well tolerated by most patients. Only 3 patients suffered diarrhea grade 4. One patient in group (C) died due to sepsis with fever and neutropenia. All patients underwent delayed surgery. R₀ or R₁ was obtained in 22 patients of group (A) (92%), 4 in group (B) (44%), and 6 in group (C) (46%). Pathologic complete response was seen in 4 patients, 2 in group (A) and 2 in group (C). There were no postoperative deaths.

Table 2 – Randomized studies comparing short-course RT vs. long-course RT.

	BJS 2006 Polish study		JCO 2012 RTOG 01.04	
	5 × 5 + TME	50.4/5FU bolus + TME	5 × 5 + TME 6 adjuvant CT	50.4/5-FU ci + TME 4 adjuvant CT
N	155	157	163	163
Follow-up	4 years		5.9 years	
Local failure	9%	14.2%	7.5%	4.4%
DFS	58%	55%	73%	70%
OS	67%	62%	74%	70%
G3-G4 GI			3.2%	5.1%
G3-G4 Global	10.1%	7.1%	5.8%	8.2%

CI, continuous infusion; DFS, disease-free survival; GI, gastrointestinal; OS, overall survival. $p \leq 0.05$.

Other group³⁶ used MRI for the evaluation of the resection margin in patients with contraindication for CT due to age, performance status, or comorbidities. Patients were treated with SCRT and delayed surgery. Forty-three patients, with a mean age of 82 years, were selected. Of the 42 patients who received RT, 26 (61%) could undergo surgery. R_0 was obtained in 22 patients, and R_1 or R_2 in 2 patients each. The treatment was well tolerated. Two patients required hospitalization due to diarrhea. One patient presented with delayed toxicity of the small intestine, which was attributable to RT. After a mean follow-up of 18 months, no local relapse was reported in the R_0 and R_1 groups. Mean survival for the whole population was 23 months, but increased to 44 months in the group of patients who underwent surgery.

The improved survival due to the progress in CT and biological agents over the last years, has caused surgical procedures to become more frequent among patients with disseminated disease. This has favored the alternate use of SCRT and FOLFOX CT. CT would be administered in weeks 1 and 3, and RT in week 5, followed by two more cycles of FOLFOX in weeks 7 and 9, and surgery in week 11.

6. Watch and wait approach

A proportion of patients who receive preoperative RCT for locally advanced (T3/T4, NX) rectal cancer achieve a complete clinical response and a pathologic complete response in the region of 15–30 percent. The “wait and see” approach is contrary to traditional surgical tenets, although radical external beam RT is considered an acceptable therapeutic option for patients with rectal cancer who are unfit for or refuse surgery. For tumors in the low rectum, surgeons and oncologists have collaborated over many years in the search for less mutilating approaches. Thus, strategies such as preoperative RCT followed by sphincter sparing surgery or local excision, or local excision followed by pelvic RCT have been explored.

Some radiation oncologists have reported that locally applied endocavitary radiotherapy is an accepted method of radical treatment for clinically staged T1 and T2 tumors in the mid and distal rectum. Advocates of this procedure treat until response and accept that lack of response is an indication for surgical excision. This technique requires rigorous patient selection, experience, and operator skill in the delivery of superficial radiation directly to the tumor on repeated occasions. The results of the Lyon experience for 101 T1

tumors demonstrate a local control of 90 percent. However, the outcome for T2 tumors is less favorable with reported local recurrence rates of up to 22% of cases.³⁷ In a larger series of 44 patients combining external RT and 50 KV contact X-ray therapy, the rate of local failure for T2 tumors was <20%, and no nodal failure was reported.³⁸

The evidence from an initial observational study in Brazil³⁹ has been enthusiastically received in the oncological forum, and support is growing for the concept of “wait and see” when a clinical complete response is observed after neoadjuvant RCT for locally advanced rectal cancer. This concept would be better defined as “watch and wait”, meaning that the first step after CRT would be to watch with rectoscopy to eventually find a clinical complete response and follow closely. In their last update, a total of 306 clinically staged T2–T4 patients were treated with RCT, of whom 99 achieved a cCR and only six were described as experiencing a local recurrence.⁴⁰ These unique data are very close to the data reported by Papillon in 1990⁴¹ and more recently by Maas.⁴² This approach may be particularly relevant to European countries where screening programs for rectal cancer are implemented, which should define a much greater proportion of early T1/T2 tumors, and the fact that we have an increasingly aging population, although the response after neoadjuvant RCT is not easy to assess, being diffusion MRI and/or PET-CT under investigation.⁴³ These conservative approaches would only be acceptable if close observation and frequent rectoscopy are performed.

The available evidence remains insufficient to support this policy and is not robust enough to risk the well-being of a young, fit patient, although it could be justified in elderly patients with early-stage tumors and considerable comorbidity. Furthermore, CRT followed by endocavitary irradiation would be a good option for selected patients, with the aim of organ (rectum) preservation, and not only sphincter preservation as has been demonstrated in the Lyon R96-2 trial.^{7,8} Prospective, randomized studies in this field are clearly required to duplicate the Lyon R96-2 trial, and change the clinical practice.

7. Technical aspects of the treatment

Gastrointestinal toxicity is the main acute toxicity observed in the preoperative setting. Acute grade 3 or greater diarrhea is observed in 12–25% of patients.^{44,20} Moreover, several studies

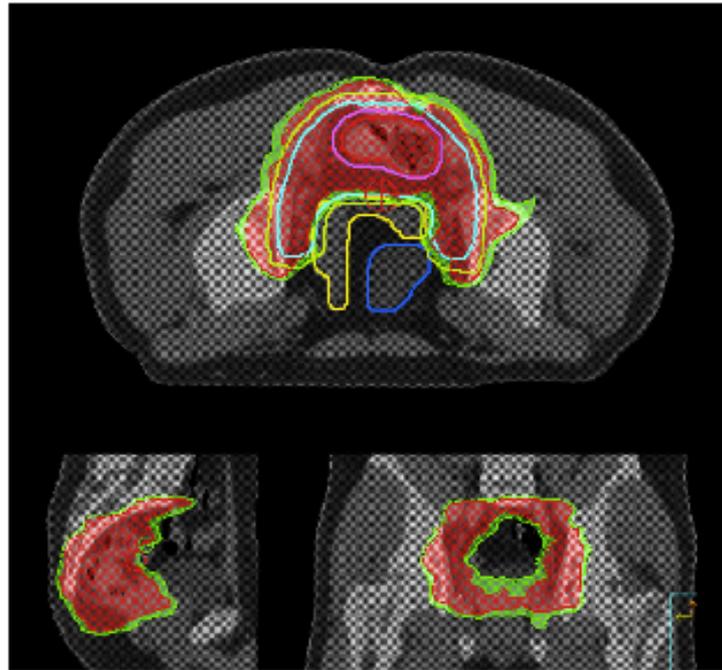


Fig. 1 - Axial, sagittal and coronal computed tomography slices. The 47.5 Gy isodose surface (red) encompasses the CTV, and the 45 Gy isodose surface (green) encompasses de PTV.

have demonstrated a statistically significant association between the development of G3 or greater acute small bowel (SB) toxicity and the volume of SB irradiated.⁴⁵⁻⁴⁸ V15 have been postulated as a reliable dose-volume parameter to be assessed during dose plan evaluation; patients in whom more than 150 cc of small bowel receive ≥ 15 Gy appeared to have the greatest risk of grade 3 small-bowel toxicity.

It is now agreed that the target must be kept below the S2/S3 junction in most cases.⁴⁰ In the ACCORD 12 trial, 3D conformal RT was used to irradiate small posterior volume to 50 Gy. At 3 years, grade 3 toxicity was less than 5% and the rate of local recurrence was <3% in the Capox arm⁶

In this scenario, intensity-modulated radiation therapy (IMRT) has been proposed as a technique to reduce the toxicity associated with CRT. IMRT could potentially reduce the dose to the small bowel, thereby reducing the gastrointestinal side effects caused by radiation, even when combined with more effective radiation sensitizers. Appropriate delineation of target volumes and organs at risk is critical due to the high degree of conformity achieved with IMRT.⁵⁰ Dosimetric studies have shown that IMRT has better normal tissue sparing ability than other radiation techniques⁵¹⁻⁵⁴ (Fig. 1). However, only a limited number of clinical studies have been reported to date.⁵⁵⁻⁵⁷ These prospective trials have demonstrated the feasibility of treating with IMRT and concomitant chemotherapy, but more data regarding acute and long-term toxicity are necessary.

Preliminary results of the RTOG 0822 phase II study of preoperative IMRT with Capecitabine and Oxaliplatin in LARC patients⁵⁸ suggest a reduction in \geq Grade 2 toxicity, but

toxicity data analysis is currently being performed toward identifying optimal IMRT planning criteria for future studies. Simultaneously, the University of Navarra Hospital has carried out a prospective study of preoperative chemo-IMRT in rectal cancer.^{51,55,56,59} The treatment protocol included simultaneous combination of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) with 47.5 Gy hypofractionated IMRT (2375 Gy/5x). A total of 140 patients with LARC were analyzed. No grade 4 toxicity was reported. Grade 1-2 rectitis was the most frequently observed toxicity (74% of patients), and this could be attributed to oxaliplatin. Grade 3 diarrhea was reported in 13 patients (9%), and grade 3 rectitis in 14 patients (10%). After surgery, 50% of patients achieved a major pathologic response. With a median follow-up of 5.2 years, only three patients presented locoregional failure (2.1%). The 8-year OS and DFS rates were 89% (95% CI: 96.3-105.2) and 78% (95% CI: 88-99.5), respectively, and the distal failure rate was 16%. This treatment protocol is feasible and safe, small bowel toxicity rate is low, and produces major pathological responses in about 50% of the patients. Although no firm conclusions can be drawn from this phase II trial, these results indicate that hypofractionated Capecitabine - IMRT achieve a good clinical outcome in LARC patients.

8. Conclusions

Even if the need for neoadjuvant treatment for locally advanced rectal cancer is clear enough, the optimal strategy has yet to be defined. New clinical evidence is needed to

definitely define which treatment schedule is superior, but also longer follow-up evaluation could be determinant, since for rectal cancer patients (as opposed to pure colon cancer) the trend of local control and survival continues to decrease after 5 years. At present, LCRCT seems to have greater clinical versatility and can allow high personalization of treatment. On the other hand, SCRT can be used in patients with intermediate risk rectal tumors, located more than 5 cm away from the anal margin, with a non-threatened circumferential resection margin and with a low risk of lymph node involvement. The use of a large shared database could favor the individualization of surrogate end-points to address the future research. The Watch and Wait policy after preoperative RCT can be an attractive subject of future research for small tumors, but can not be considered standard treatment at the present time. In order to reduce the intestinal toxicity, keeping the target volume below S2/S3 junction is generally recommended. The use of IMRT in the preoperative setting of LARC patients is based on a strong rationale and dosimetric evidence of small intestine irradiated volume.

Conflict of interest

None declared.

Financial disclosure

None declared.

REFERENCES

1. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264(September (11)):1444-50.
2. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Rectal Cancer Study Group. *Cancer* 1990;66(July (1)):49-55.
3. Glynne-Jones R, Wallace M, Livingstone JI, Meyrick-Thomas J. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a "wait and see" policy justified? *Dis Colon Rectum* 2008;51(January (1)):10-9.
4. Glimelius B, Gronberg H, Jarhult J, Wallgren A, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncol* 2003;42(5/6):476-92.
5. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93(October (10)):1215-23.
6. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(December (36)):4558-65.
7. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, et al. Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: the Lyon R96-02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22(June (12)):2404-9.
8. Ortholan C, Romestaing P, Chapet O, Gerard JP. Correlation in rectal cancer between clinical tumor response after neoadjuvant radiotherapy and sphincter or organ preservation: 10-year results of the Lyon R 96-02 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(June (2)):e165-71.
9. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997;336(April (14)):980-7.
10. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007;246(November (5)):693-701.
11. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30(June (16)):1926-33.
12. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009;27(November (31)):5124-30.
13. Park JH, Yoon SM, Yu CS, Kim JH, Kim TW, Kim JC. Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer. *Cancer* 2011;117(August (16)):3703-12.
14. NCCN clinical practice guidelines in oncology: rectal cancer. (Version 4.2013); 2013. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#rectal
15. NCI. National Cancer Institute. PDQ Rectal Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2013. Available at: <http://cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/rectal/HealthProfessional> [last modified 02.08.13].
16. Valentini V, Aristei C, Glimelius B, et al. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Radiother Oncol* 2009;92(August (2)):148-63.
17. Guillem JG, az-Gonzalez JA, Minsky BD, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008;26(January (3)):368-73.
18. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26(January (2)):303-12.
19. Allal AS, Bieri S, Pelloni A, et al. Sphincter-sparing surgery after preoperative radiotherapy for low rectal cancers: feasibility, oncologic results and quality of life outcomes. *Br J Cancer* 2000;82(March (6)):1131-7.
20. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(October (17)):1731-40.
21. Capirci C, Valentini V, Gionini L, et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(September (1)):99-107.
22. Mihaylova I, Parvanova V, Velikova C, Kurteva G. Degree of tumor regression after preoperative chemo-radiotherapy in locally advanced rectal cancer - preliminary results. *Rep Pract Oncol Radiother* 2011;16(237):242.
23. Valentini V, van Stiphout RG, Lamminger G, et al. Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011;29(August (23)):3163-72.
24. Cellini F, Valentini V. Sphincter preservation in the treatment of locally advanced rectal cancers. *Oncology (Williston Park)* 2012;26(September (9)):872.
25. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results - EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005;23(August (24)):5620-7.

26. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(August (22)):3687-94.
27. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(June (6)):579-88.
28. Conde S, Borrego M, Teixeira T, Teixeira R, SA A, Soares P. Neoadjuvant oral VS infusional chemoradiotherapy on locally advanced rectal cancer: prognostic factors. *Rep Pract Oncol Radiother* 2013;18(6):75.
29. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(July (20)):2773-80.
30. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-ProDIGe 2. *J Clin Oncol* 2010;28(April (10)):1638-44.
31. Rodel C, Liersch T, Becker H, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(July (7)):679-87.
32. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30(November (31)):3827-33.
33. Pettersson D, Cedermark B, Holm T, et al. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* 2010;97(April (4)):580-7.
34. Pettersson D, Glimelius B, Iversen H, Johansson H, Holm T, Martling A. Impaired postoperative leucocyte counts after preoperative radiotherapy for rectal cancer in the Stockholm III Trial. *Br J Surg* 2013;100(April (7)):969-75.
35. Radu C, Berglund A, Pahlman L, Glimelius B. Short-course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer - a retrospective study. *Radiother Oncol* 2008;87(June (3)):343-9.
36. Hatfield P, Hingorani M, Radhakrishna G, et al. Short-course radiotherapy, with elective delay prior to surgery, in patients with unresectable rectal cancer who have poor performance status or significant co-morbidity. *Radiother Oncol* 2009;92(August (2)):210-4.
37. Gerard JP, Roy P, Coquard R, et al. Combined curative radiation therapy alone in (T1) T2-3 rectal adenocarcinoma: a pilot study of 29 patients. *Radiother Oncol* 1996;38(February (2)):131-7.
38. Gerard JP, Ortholan C, Benезery K, et al. Contact X-ray therapy for rectal cancer: experience in Centre Antoine-Lacassagne, Nice, 2002-2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(November (3)):665-70.
39. Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro Jr U, et al. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1998;41(September (9)):1087-96.
40. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg* 2006;10(December (10)):1319-28.
41. Papillon J. Present status of radiation therapy in the conservative management of rectal cancer. *Radiother Oncol* 1990;17(April (4)):275-83.
42. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(December (35)):4633-40.
43. Patel UB, Brown G, Rutten H, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and histopathological response to chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19(September (9)):2842-52.
44. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331(August (8)):502-7.
45. Baglan KL, Frazier RC, Yan D, Huang RR, Martinez AA, Robertson JM. The dose-volume relationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5-FU-based chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(January (1)):176-83.
46. Gunnlaugsson A, Kjellen E, Nilsson P, Bendahl PO, Willner J, Johnsson A. Dose-volume relationships between enteritis and irradiated bowel volumes during 5-fluorouracil and oxaliplatin based chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Acta Oncol* 2007;46(7):937-44.
47. Robertson JM, Lockman D, Yan D, Wallace M. The dose-volume relationship of small bowel irradiation and acute grade 3 diarrhea during chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(February (2)):413-8.
48. Tho LM, Glegg M, Paterson J, et al. Acute small bowel toxicity and preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: investigating dose-volume relationships and role for inverse planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(October (2)):505-13.
49. Nijkamp J, Kusters M, Beets-Tan RG, et al. Three-dimensional analysis of recurrence patterns in rectal cancer: the cranial border in hypofractionated preoperative radiotherapy can be lowered. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(May (1)):103-10.
50. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring Atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(July (3)):824-30.
51. Arbea L, Ramos LI, Martinez-Monge R, Moreno M, Aristu J. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) vs. 3D conformal radiotherapy (3DCRT) in locally advanced rectal cancer (LARC): dosimetric comparison and clinical implications. *Radiat Oncol* 2010;5:17.
52. Callister MD, Ezzell GA, Gunderson LL. IMRT reduces the dose to small bowel and other pelvic organs in the preoperative treatment of rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):S290.
53. Guerrero Urbano MT, Henrys AJ, Adams EJ, et al. Intensity-modulated radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer reduces volume of bowel treated to high dose levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(July (3)):907-16.
54. Mok H, Crane CH, Palmer MB, et al. Intensity modulated radiation therapy (IMRT): differences in target volumes and improvement in clinically relevant doses to small bowel in rectal carcinoma. *Radiat Oncol* 2011;6(June (8)):63.
55. Arbea L, Martinez-Monge R, Diaz-Gonzalez JA, et al. Four-week neoadjuvant intensity-modulated radiation therapy with concurrent capecitabine and oxaliplatin in locally advanced rectal cancer patients: a validation phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(June (2)):587-93.
56. Aristu J, Arbea L, Rodriguez J, et al. Phase I-II trial of concurrent capecitabine and oxaliplatin with preoperative intensity-modulated radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(July (3)):748-55.

-
57. Ballonoff A, Kavanagh B, McCarter M, et al. Preoperative capecitabine and, accelerated intensity-modulated radiotherapy in locally advanced rectal cancer: a phase II trial. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials* 2008;31(june (3)): 264-70.
58. Garofalo M, Moughan J, Hong T, et al. RTOG 0822: a phase II study of preoperative (PREOP) chemoradiotherapy (CRT) utilizing imrt in combination with capecitabine (C) and oxaliplatin (O) for patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(2):S3-4.
59. Arbea L, Moreno M, Rodriguez J, et al. Four-week neoadjuvant intensity modulated radiation therapy with concurrent capecitabine and oxaliplatin in locally advanced rectal cancer patients: a single institution experience with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(November (3)):S347.

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/rpor>

Review

Could preoperative short-course radiotherapy be the treatment of choice for localized advanced rectal carcinoma?

Juan Pablo Ciria*, Mikel Eguiguren, Sergio Cafiero*, Intza Uranga, Ivan Diaz de Cerio, Arrate Querejeta, Jose Maria Urraca, Julian Minguez, Elena Guimon, Jose Ramón Puertolas

Departments of Radiation Oncology and Radiation Physics, IDOH Instituto de Oncohematología Hospital, Universitario Donostia, Donostia, Basque Country, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 August 2013

Received in revised form 1 May 2014

Accepted 29 June 2014

Keywords:

Locally advanced rectal cancer

Short course preoperative radiotherapy

Neoadjuvant radiation therapy

Prognostic factors

ABSTRACT

Short-course preoperative radiotherapy (RT) is widely used in northern Europe for locally advanced resectable rectal cancer, but its role in the era of advanced imaging techniques is uncertain. Here, we reviewed articles and abstracts on SCRT published from 1974 through 2013 with the goal of identifying patients who might be best suited for short-course RT. We included relevant articles comparing surgery with or without preoperative radiation published before and after the advent of total mesorectal excision. We also analyzed two randomized trials directly comparing short-course RT with conventionally fractionated chemoradiation (the Polish Colorectal Study Group and the Trans-Tasman Radiation Oncology Group) that compared short-course RT with conventional chemoradiotherapy. We conclude from our review that short-course RT can be generally applied for operable rectal cancer and produces high rates of pelvic control with acceptable toxicity; it reduces local recurrence rates but does not increase overall survival. SCRT seems to be best used for tumors considered "low risk," i.e., those that are >5 cm from the anal margin, without circumferential margin involvement, and involvement of fewer than 4 lymph nodes. Whether sequential chemotherapy can further improve outcomes remains to be seen, as does the best time for surgery (immediately or 6–8 weeks after RT). We further recommend that selection of patients for short-course RT should be based on findings from magnetic resonance imaging or transrectal ultrasonography.

© 2014 Greater Poland Cancer Centre. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

* Corresponding authors at: Radiation Oncology Department, IDOH Instituto de Oncohematología Hospital, Universitario Donostia, Paseo doctor Beguiristain 107-116, Donostia 20014, Spain. Tel.: +34 943007275.

E-mail addresses: juanpablo.ciriasantos@osakidetza.net (J.P. Ciria), sergio.cafieroballesteros@osakidetza.net (S. Cafiero).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpor.2014.06.003>

1507-1367/© 2014 Greater Poland Cancer Centre. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

1. Background

The optimal treatment for rectal cancer that presents as non-metastatic locally advanced disease remains a topic of debate.¹ Although the value of neoadjuvant treatment that could render initially unresectable disease resectable is clear, whether that treatment should be radiation therapy (RT) alone or concurrent chemoradiation therapy remains controversial.^{2,3} The 2013 guidelines of the U.S. National Comprehensive Cancer Network for the treatment of rectal cancer (available at www.nccn.org) recommend preoperative therapy consisting of RT with fluorouracil or capecitabine chemotherapy for patients with clinical T₃ N₀ or any-T, N_{1,2} disease. The other form of preoperative therapy, short-course RT, has been validated by some European studies but is not recommended in the NCCN guidelines. The European Society for Medical Oncology (ESMO)⁴ describes two options for preoperative RT for rectal cancer: (1) a standard dose of 45–50.4 Gy, given in 1.8- to 2-Gy fractions, with concomitant use of fluoropyrimidines followed 6–8 weeks later by radical surgery, which is more commonly used in the United States and parts of Europe; and (2) short-course RT to a total dose of 25 Gy in five 5-Gy fractions over 1 week followed immediately by surgery (<10 days from the first radiation fraction); this regimen is more common in northern Europe.^{5,6}

We sought here to review and update the literature on the use of short-course RT for the treatment of rectal cancer and to clarify which procedure is the most appropriate when disease staging is based on findings from newer imaging techniques, such as magnetic resonance imaging (MRI).^{7,8}

2. Comparisons of surgery versus neoadjuvant RT plus surgery

2.1. Radiation dose

The dose and schedule of neoadjuvant RT, and the nature of the surgery itself, for rectal cancer have evolved since its earliest use in the 1970s. The first randomized comparison of radiation alone versus radiation followed by surgery, published by Stearns in 1974,⁹ used an RT dosage of 20 Gy given in 10 fractions of 2 Gy each. In that study, the addition of radiation before surgery did not increase overall survival but did reduce the rate of local recurrence. In 1975, the first results of a trial by the Veterans Administration Surgical Oncology Group¹⁰ suggested that preoperative RT to a dose of 20–25 Gy given in 10 fractions given over a 12-day period seemed to reduce both local recurrence (LR) and distant metastasis compared with surgery alone; however, those results could not be reproduced in a second study by the same group.¹¹ Similarly, a contemporaneous report of a large trial by the British Medical Research Council found that preoperative RT given as a single 5-Gy dose or as ten 2-Gy fractions did not affect LR, distant recurrence, or overall survival (OS) relative to surgery alone,¹² suggesting that if preoperative RT is to be effective, the dose should be at least 20 Gy. Indeed, a phase III study by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) reported by Gérard et al.^{13,14} showed that preoperative RT to a dose of

34.5 Gy, given in 15 fractions over 19 days, did not significantly improve OS, but it did lead to marked reductions in LR. The toxicity of this regimen was deemed acceptable, except when it was given to elderly patients (age ≥ 70 years) or to patients with pre-existing cardiovascular disease. The results of these studies suggest that the RT dose to be given as preoperative therapy should be at least 20 Gy.

2.2. Randomized comparisons of radiation schedules

A 1990 report of a large multicenter trial conducted by the Stockholm Rectal Cancer Study Group comparing an RT regimen of 25 Gy to be given over 5–7 days ("short-course" RT) versus surgery alone showed that at a median follow-up time of 53 months, preoperative short-course RT led to lower LR regardless of the stage of the tumor.¹⁵ However, again no difference was found among groups in distant control or OS. Postoperative morbidity was noted to be higher in the preoperative RT group, as was postoperative mortality (8% RT vs. 2% no-RT, $P < 0.01$) (Tables 1 and 2).

Another report that same year from Uppsala University¹⁶ compared preoperative short-course RT (25.5 Gy given over a 1-week period) with conventionally fractionated postoperative RT (60 Gy over 6–8 weeks) for rectal cancer. The LR rate was lower for the group receiving preoperative RT (12% vs. 21%, $P = 0.02$), but at a mean 6 years of follow-up, the OS rate was no different between groups (42% vs. 38%, $P = 0.5$).

A subsequent study by the Stockholm Rectal Cancer Study Group^{17–19} compared LR and OS for patients given surgery alone versus short-course RT followed by surgery 7 days later. The addition of preoperative RT led to a lower LR rate (12% vs. 27%, $P < 0.001$) and an improved 5-year OS rate (58% vs. 48%, $P = 0.004$). However, this study has been criticized for imbalances between groups (more patients with Dukes stage A and B in the RT + surgery group, which the authors attributed to downstaging after RT and for the "unacceptably high" LR rate for Dukes stage A tumors in the surgery group).²⁰ Indeed, pathologic review of findings from another trial conducted in the Netherlands (the Dutch TME + RT trial) revealed that short-course RT did not result in tumor downstaging.²¹ To date, few, if any, studies have replicated the finding of improved OS after preoperative RT.^{22,23}

2.3. Randomized studies of radiation schedules after the standardization of total mesorectal excision

The recognition that involvement of the circumferential resection margin (CRM) by tumor cells is important in LR has led to the general use of total mesorectal excision (TME), in which the entire mesorectum is enveloped and resected by precise, sharp dissection. In the time since TME became the recommended surgical technique for extirpation of rectal cancer,^{24–26} the question has been raised as to whether RT is necessary when this technique is used. To address this question, the Dutch Colorectal Cancer Group began a study in 1996 to compare surgery (TME) only with short-course preoperative RT (5 Gy given over 5 days) followed by TME.²² A total of 1805 eligible patients were randomly assigned to one of the two treatment groups; among the 1748 patients who underwent a macroscopically complete local resection, the LR rate

Table 1 – Studies of preoperative radiation therapy conducted before the total mesorectal excision era.

Study and reference	Total dose (Gy)	No. of fractions	Overall survival	Local recurrence	LR	
					Control group	Experimental group
Stearns, 1974 ⁷	20	10	No	Yes		
VASOG I, 1975 ¹⁰	20–25	12		Yes	37%	29%
VASOG II, 1986 ¹¹	31.5	18	No		22%	21%
EORTC, 1988 ^{13,14}	5/20	Unique/10	No	No		
Stockholm I, 1990 ¹⁵	25	5	No	Yes	28%	15%
Swedish I ^a , 1990 ¹⁶	25.5/60	7/30	No	Yes		
Swedish II ^b , 1993 ^{17,19}	25	5	Yes	Yes	27%	12%

Abbreviation: LR, local recurrence.
^a Comparison of preoperative RT versus postoperative RT.
^b Improvement in overall survival at 5 years only reached significance in those patients with Dukes' C stage disease.

at 2 years was 5.3%. The 2-year LR rates differed significantly according to treatment, being 2.4% in the RT plus surgery group and 8.2% in the surgery-only group ($P < 0.001$); however, neither the distant recurrence rate nor the OS rate were different between groups. Outcomes among the group treated with surgery only were compared with a subset of those from a previous Dutch trial, the Cancer Recurrence and Blood Transfusion (CRAB) trial,²⁷ to determine the effect of using TME versus conventional, non-standardized surgery for colorectal cancer. That comparison showed that the use of TME led to substantial reductions in LR rates at 2 years, from 16.6% in the CRAB trial versus 8.6% in the Dutch TME study.²⁸ These results agree with an analysis from the Stockholm Colorectal Cancer Study Group²⁹ comparing the Stockholm I and II randomized trials (which involved conventional surgery with or without RT) and the so-called "TME project," which involved the use of TME by surgeons who received training in the technique. In that analysis, the 2-year LR rates dropped from 14% to 15% for conventional surgery to 6% for TME.

Longer-term follow-up for the Dutch TME trial²³ showed that at a median 6 years of follow-up, the LR rates at 5 years for patients who had a macroscopically complete local resection were 5.6% among those receiving preoperative RT and 10.9% for those receiving TME alone ($P < 0.001$), but no difference was found in OS (5-year rates: 64.2% RT + TME vs. 63.5% TME only, $P = 0.902$). Subgroup analyses showed that the receipt of preoperative RT significantly reduced risk of LR among patients with nodal involvement, those with lesions 5–10 cm from the anal

vege, and those with uninvolved CRMs. At 12 years' follow-up,³⁰ the 10-year LR rates had remained roughly the same for each group (5% for RT + TME vs. 11% for TME only, $P \leq 0.001$), but neither OS rates (56% vs. 57%) nor distant failure rates (25% vs. 28%) differed between groups. Cancer-specific death rates, however, were different according to treatment (17% for the RT + TME group vs. 22% for the TME-only group, $P = 0.04$). Other findings from this important trial include the influence of TNM stage, tumor location, and CRM status: although RT was not associated with an increase in OS overall, among patients with stage III disease, tumors in the middle third of the rectum, and negative CRMs, the receipt of RT + TME led to longer OS than the receipt of only TME. The investigators concluded that RT can be most useful for patients with these characteristics.

A subanalysis of acute side effects and surgical complications after RT + TME in the Dutch study³¹ revealed very little RT-related toxicity. Patients in the RT + TME group lost slightly more blood during surgery (100 ml) than did the TME-only group ($P < 0.001$) and had more perineal complications in cases requiring abdominoperineal resection ($P = 0.008$). Although the total number of complications was slightly higher in the RT + TME group ($P = 0.008$), no differences were found in postoperative mortality rates (4.0% v 3.3%) or in the number of reinterventions needed. Another analysis of long-term functional outcomes from the Swedish Rectal Cancer Trial,³² however, indicated that RT after anterior resection may be associated with more bowel dysfunction and that this effect

Table 2 – Studies of preoperative radiotherapy conducted during the total mesorectal excision era.

Study and reference	Total dose (Gy)	No. of fractions	Overall survival	Local recurrence	LR	
					Control group	Experimental group
Dutch, 2001 ²³	25	5	No	Yes	2.4%	8.2%
Dutch, 2011 ^a 30	25	5	No	Yes	11%	5%
CR07, 2009 ^b 36	25/45	5/25	No	Yes	10.6%	4.4%

Abbreviation: LR, local recurrence.

^a 10-year follow-up.

^b Results showed that both local control and disease-free interval were positively affected by short-course radiation therapy.

Please cite this article in press as: Ciria JP, et al. Could preoperative short-course radiotherapy be the treatment of choice for localized advanced rectal carcinoma? *Rep Pract Oncol Radiother* (2014). <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpor.2014.06.003>

may persist for 5 years or more after treatment. The authors of that study concluded that predictors of LR should be sought so that some patients who may not need RT can be successfully treated without it.

The successor to the Dutch RT-TME trial, the PROCTOR ("Pre-operative Radiotherapy and/or adjuvant Chemotherapy combined with TME-surgery in Operable Rectal Cancer") study,³³ sought to determine if adding adjuvant chemotherapy after TME or RT+TME would provide any benefit in terms of OS. Preliminary analysis of this trial showed that chemotherapy consisting of fluorouracil and leucovorin given for 6 months after treatment to patients with stage II or III disease after a complete resection (R₀) had no survival benefit.^{34,35} A similar question was asked in the MRC CR07 trial,³⁶ which involved a comparison of preoperative short-course RT followed 7 days later by surgery versus initial surgery followed by postoperative chemoradiation (to 45 Gy in 25 fractions with concurrent fluorouracil, with or without leucovorin) for patients with residual tumor within ≤ 1 mm of the CRM. In that study, preoperative RT was associated with substantial reductions in risk of LR (relative reduction 61%, absolute difference at 3 years of 6.2%). Preoperative RT was also associated with improved disease-free survival (relative reduction 24% and 6.0% absolute difference at 3 years). Once again, however, OS did not differ between the two treatment groups. The benefit from preoperative short-course RT was similar regardless of the distance of the tumor from the anal verge or the TNM stage, although the absolute difference in local control was worse for patients with stage III disease. At 8 years of follow-up,³⁷ the benefit in LR reduction was still present in the preoperative RT group, but by that time no difference was apparent in disease-free survival or in OS (5-year rates 73% vs. 73.8%). Multivariate analysis indicated that the receipt of abdominoperineal resection, the presence of extravascular invasion, and staging of affected lymph nodes were statistically significant predictors of LR.

In less than complete resections, involvement of the CRM is a key predictor of LR and as such may be useful for identifying patients who may benefit from postoperative chemoradiation. Adam and colleagues at the Centre for Digestive Disease at Leeds (UK)³⁸ showed that involvement of CRM (defined as tumor located ≤ 1 mm from the CRM) conferred a higher risk of LR and had a negative effect on OS.

A recent meta-analysis by the Cochrane Colorectal Cancer Group³⁹ that included the CR07 and Dutch trials sought to compare OS and LR after preoperative RT followed by surgery versus surgery alone for patients with resectable stage II or III locally advanced rectal cancer. In the five randomized controlled trials (3211 patients) evaluated, the LR rate at 5 years was significantly lower in the combined-therapy group compared to surgery alone ($P < 0.001$), but no differences were noted in disease-free survival or OS.⁴⁰

Although the benefit in LR associated with preoperative RT is clear, it should be noted that this treatment is also associated with higher morbidity, after the RT or after surgery, and can affect bowel,⁴¹ small intestine, and sexual function.⁴² The effects tend to vary depending on the RT dosage used, the type of surgery, and the age of the patients. This topic is explored further in Section 2.6.

2.4. Randomized comparisons of short-course RT versus chemoradiation as preoperative therapy

To date, findings from two phase III studies, the French FFCD 9203 and EORTC 22921 trials,^{43,44} have shown significant reductions in LR from the use of preoperative short-course RT compared with preoperative conventionally fractionated RT given with fluorouracil and leucovorin. However, that experience has not been duplicated in other studies.

The two major studies to directly compare short-course RT and long-course chemoradiation before surgery were done by the Polish Colorectal Study Group⁴⁵⁻⁴⁷ and the Trans-Tasman Radiation Oncology Group.⁴⁸ In the Polish Group trial, 316 patients with T₃ and T₄ rectal carcinoma, without sphincter infiltration, and whose lesions were accessible to digital rectal examination were randomly assigned to receive either preoperative RT (25 Gy in five 5-Gy fractions) and surgery within 7 days or chemoradiation (50.4 Gy in 28 1.8-Gy fractions, with bolus 5-fluorouracil and leucovorin) and surgery 4-6 weeks later. The choice of surgical technique depended on the tumor status at the time of surgery and was made at the discretion of the surgeon. The initial report of this trial revealed that although tumor size was 1.9 cm smaller after chemoradiation than after short-course RT ($P < 0.001$), the sphincter preservation rates were no different between groups (61% in the RT group vs. 58% in the chemoradiation group, $P = 0.57$).⁴⁵ A subsequent report indicated that at a median 4 years of follow-up for patients alive at the time of analysis, chemoradiation showed no advantage in terms of survival, local disease control, or late-course toxicity compared with short-course RT.⁴⁷

The other direct comparison, conducted by the Trans-Tasman Radiation Oncology Group,⁴⁸ included 326 patients with T₃N₀₋₂M₀ disease (staged with endorectal ultrasonography or MRI) who were randomly assigned to either short-course RT (5 fractions of 5 Gy each) followed immediately by surgery and then 6 cycles of adjuvant chemotherapy or conventional chemoradiation (50.4 Gy given over 5.5 weeks concurrently with continuous-infusion fluorouracil) followed by surgery 4-6 weeks later and another 4 courses of chemotherapy. At a mean follow-up time of 5.9 years and with 163 patients per treatment group, the 3-year LR rates were no different at 7.5% for the short-course RT group vs. 4.4% for the chemoradiation group ($P = 0.24$). Chemoradiation may have been more effective at local control of distal tumors (those < 5 cm from the anal verge), but that difference was chemoradiation group ($P = 0.21$). No differences were also found in rates of distant recurrence (27% for short-course RT vs. 30% chemoradiation), OS at 5 years (74% vs. 70%), or late grade 3-4 toxicity (5.8% vs. 8.2%). The only baseline factor that independently predicted LR in multivariate analysis was a high carcinoembryonic antigen (CEA) level. In terms of post-treatment predictors, CRM positivity, nodal positivity, and baseline CEA level all independently predicted LR. However, the distance to the anal margin, analyzed as a continuous variable, did not predict LR.

Another phase III trial by the German Rectal Cancer Study Group (CAO/ARO/AIO-94)^{49,50} compared preoperative chemoradiation with postoperative chemoradiation in 799

patients and found that the preoperative therapy produced superior local control (10-year LR rates 7.1% vs. 10.1%, $P=0.048$), but again, neither treatment was different in terms of distant recurrence or OS. At 46 months' follow-up, preoperative chemoradiation was associated with better treatment compliance, toxicity, downstaging, sphincter preservation (in patients judged by the surgeon to require an abdominoperineal resection), and local control; by 11 years, multivariate analysis showed that an incomplete local resection, not receiving chemoradiation at all, stage III or IV disease, and having surgery that included intersphincteric or abdominoperineal resection were all associated with poorer local control.

2.5. Ongoing comparative trials

When this review was written, nine studies involving short-course RT were enrolling patients. These studies are evaluating the influence of several variables, including the timing and extent of surgery and the use of various types of chemotherapy, on standard outcomes such as local control, distant control, and OS as well as toxicity, tumor response, and quality of life.⁵¹ A few examples of such studies are described briefly below.

A multicenter randomized study by the Berlin Cancer Society group⁵² randomly assigned patients with T₂ N₀ or T₃ rectal cancer to receive short-course RT followed by TME 5 days later, or conventional-dose 50.4 Gy RT in 28 fractions with continuous-infusion fluorouracil, followed by surgery 5–6 weeks later. All patients were to receive 12 weeks of adjuvant continuous-infusion fluorouracil, and all were to be followed for up to 5 years. The hypothesis for this trial was that preoperative chemoradiation would be superior to short-course RT in terms of local control at 5 years; secondary objectives were rates of OS, disease-free survival, complete resection (R₀) and sphincter preservation, and acute and late toxicity. Data from this trial were to be subjected to an interim analysis in 2008, but no results had been published by the time this review was written.

Another phase II multicenter, non-randomized trial⁵³ is evaluating whether extending the interval between preoperative chemoradiation and TME, and giving additional mFOLFOX-6 chemotherapy during that period, will improve tumor response; other endpoints include toxicity and surgical complications. Preliminary analysis of 144 patients revealed that receipt of additional FOLFOX chemotherapy may have improved the tumor pathologic complete response rate (25% vs. 18%) and that chemoradiation-related toxicity and postoperative complications were comparable between groups.

A similar approach is being tested in the RAPIDO trial (NCT01558921; "Radiotherapy and Preoperative Induction Therapy followed by Dedicated Operation"),⁵⁴ which was to have begun in June 2011. That multicenter study compares two preoperative regimens for locally advanced rectal cancer: 6 weeks of standard chemoradiation (45 Gy in 25 1.8-Gy fractions with capecitabine) followed 6 weeks later by TME; and short-course RT (5 fractions of 5 Gy each, given in 5 days) followed by six cycles of capecitabine and oxaliplatin, followed 6 weeks later by TME. Endpoints of this trial include disease-free

survival, OS, LR, toxicity, pathologic response rate, completeness of resection, and quality of life.

Another ongoing trial, the PROCTOR study,^{33–35} was designed to compare the effects of adding fluorouracil and leucovorin chemotherapy after TME or after RT + TME.

The U.S./Canadian cooperative group PROSPECT trial ("Preoperative Radiation or Selective Preoperative Radiation and Evaluation before Chemotherapy and TME")^{55,56} is a phase II/III randomized trial to evaluate the selective use of radiation in contrast to consistent use in the neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer. Patients in the experimental group receive 6 cycles of FOLFOX chemotherapy followed by restaging with MRI and endoscopic ultrasonography. Those who respond to this therapy go on to receive TME followed by postoperative systemic therapy. Those who do not respond to this therapy are given preoperative chemoradiation (with fluorouracil or capecitabine) before surgery. Patients in the control group receive standard long-course chemoradiation (with fluorouracil or capecitabine) followed by TME and adjuvant systemic therapy.

2.6. Toxicity and quality of life after short-course RT or chemoradiation

Findings from the Dutch Colorectal Cancer Group trials^{30,31,46} suggest that the rate of total adverse events related to short-course RT was 26%, but only 7% were of grade 2 or 3 severity. Surgical mortality rates were 3.5% after RT + TME versus 2.6% for TME alone; the corresponding postoperative complication rates were 48% versus 41%, with the difference attributed mainly to differences in perineal wound healing. The frequencies of bleeding and anastomotic leakage were comparable between groups (13% and 11–12%). Notably, perineal wound complications were more common after abdominoperineal resection in the group that received RT (29% vs. 18%, $P=0.008$), but no difference was found in abdominal wound complications.

The Canadian MRC CR07/NCIC CTC C016 trial^{36,37} also included analyses of quality of life.⁴² All 1350 patients were asked to complete the 38-item EORTC Quality of Life Questionnaire–Colorectal questionnaire. Increased sexual dysfunction was noted among men immediately after surgery, with a difference in treatment groups emerging at 6 months and continuing on for up to 2 years. Fecal incontinence was also more common among patients who received short-course RT.

The Polish Group study⁴⁷ (Table 3) reported higher rates of acute toxicity for patients who received chemoradiation (18.2% vs. 3.2% who received short-course RT, $P \leq 0.001$). Rates of late toxicity were similar between groups at 10.1% versus 7.0% ($P=0.3$). That same group compared long-term toxicity in terms of sexual and anorectal function³⁸ and found no difference in rates of impairment between groups, though it was noted that about two-thirds of all patients had reported impairments in anorectal functions.

2.7. Distribution and etiology of local recurrences after treatment

The exact causes of local recurrence after resection of rectal cancer are not well understood but may reflect surgical

Table 3 – Randomized studies comparing short-course radiation therapy versus long-course chemoradiation therapy.

	Studies, references, and treatment regimens			
	Polish Colorectal Cancer Group ⁴⁷		Trans-Tasman Radiation Oncology Group ⁶⁵	
	Five 5-Gy fractions + TME	50.4 Gy with 5FU bolus + TME	Five 5-Gy fractions + TME 6 cycles adj CT	50.4 Gy with 5FU ci + TME 4 cycles adj CT
No. of patients	155	157	163	163
Follow-up time (years)	4	5.9		
Local failure rate	9%	14.2%	7.5%	4.4%
Disease-free survival rate	58%	55%	73%	70%
Overall survival rate	67%	62%	74%	70%
Grade 3-4 small or large bowel toxicity			3.2%	5.1%
Grade 3-4 late toxicity	10.1%	7.1%	5.8%	8.2%

Abbreviations: 5FU, fluorouracil; TME, total mesorectal excision; ci, continuous infusion; CT, chemotherapy.

techniques, tumor location, involvement of the CRM, tumor biology, and other variables.⁵⁷ Follow-up from the Dutch TME trial reported in 2010⁵⁸ indicated that 114 LRs had occurred among 1417 patients, 81 (11%) in the TME group and 36 (4.6%) in the short-course RT + TME group. The mean time until diagnosis of LR was 2–6 years in the RT-TME group and 1.5 years in the TME group. Presacral recurrences were most common in both groups, and occurred more often after abdominoperineal resections. Receipt of RT reduced the rates of anastomotic LR significantly, except when distal margins after low anterior resection were <5 mm. LR rates were high even among those with a negative CRM after surgery. Presacral and lateral LRs resulted in a poor prognosis, in contrast to anterior or anastomotic LRs with a relatively good prognosis. The rate of anastomotic recurrence at 5 years was higher among those who received TME only (2.7% vs. 0.7% RT + TME, $P=0.003$).

To assess if local recurrence was related to differences in tumor biology, tumors were considered as one of two hypothetical types: high risk, i.e., stage IV, T₄ N₂, or T₃-T₄ with positive CRM; or low risk, i.e., all other patients. Among the high-risk patients, LR rates were unacceptably high in both treatment groups, being 17.0% in the short-course RT + TME group and 24.6% in the TME-only group. For the low-risk group (48 of 114 recurrences, or 42%), the LR rate at 5 years was 5.1% versus 21% for the high-risk group ($P \leq 0.001$).

To summarize, receipt of short-course RT reduced LR in all locations, prevented anastomotic failure, and reduced recurrences caused by a narrow distal resection margin. Abdominoperineal resection mainly resulted in presacral local recurrences; even after resection with a negative circumferential resection margin, local relapse rate was high. Further, suboptimal selection and the inclusion of many 'advanced' tumors in the TME trial are likely to have affected these results.

With regard to salvage therapy, short-course RT can be useful for residual disease after surgery, but is often less effective for large disease volumes.⁵⁷ Predictors of success after salvage surgery vary considerably among studies.^{59–62} In any event, the development of distant disease after therapy for locally advanced rectal cancer is common, and indeed more patients are likely to die of complications from distant disease.

2.8. Biologically equivalent doses

The biologically equivalent dose of short-course RT, i.e., 5 fractions of 5-Gy each, can be derived from the following formula⁶³:

$$BED = Nd(1 + d/\alpha - \beta - K(T - T_{DRAY}))$$

For late-reacting tissues, for which $\alpha/\beta = 3$ and $K = 0$:

$$BED = 5 \times 5(1 + 5/3) = 50 \text{ Gy}$$

The equivalent dose for conventionally fractionated RT would be:

$$BED_2 = N \times 2(1 + 2/3) = 25 \times 8/3 = N \times 2 \times 5/3,$$

where N equals approximately 20 sessions.

Thus, this hypofractionated short-course regimen is biologically equivalent to a conventionally fractionated 40 Gy regimen. If acute effects for an α/β ratio of 10 Gy are considered, the final result would be 37.5 Gy.

2.9. Determining clinical tumor volumes

The radiation volumes to be treated in short-course RT are the standard rectal-tumor volumes, with accommodations made for the reproducibility of patient positioning.⁶⁴ The mesorectal and the posterior pelvic subsites should be included in the clinical target volume (CTV). Inclusion of the inferior pelvic subsite should be considered only if a sphincter-saving procedure is intended and the tumor is <6 cm from the anal margin, or when the tumor invades the anal sphincter and necessitates an abdominoperineal resection. Some investigators propose routine inclusion of the bilateral pelvic lymph nodes as well. The obturator nodes can be omitted only if the tumor is >10 cm from the anal margin. This includes the external iliac lymph nodes if there is an anterior organ involvement and the inguinal lymph nodes if the lower third of the vagina is involved. Some authors recommend lowering the upper margin, particularly for patients with N₀ disease.⁶⁵

To facilitate contouring of the treatment areas, the use of three reference points is mandatory: the proximal



Fig. 1 - Axial CT scan of a patient with rectal cancer. The red arrow indicates the proximal mesorectum, to be used as one of three reference points for contouring the tumor.



Fig. 3 - Axial CT scan, with the red arrow indicating the obturator artery, to be used as a reference point when contouring rectal tumors.

mesorectum (Fig. 1), the distal mesorectum at the insertion of the levator ani (Fig. 2), and the obturator artery (Fig. 3).

2.10. Dose-volume histogram limits

In our experience,⁶⁶ low toxicity has been observed when the following dose limits for critical organs are used: no more than 12.3 Gy to 150 cm³ of the small bowel; no more than 15–18 Gy to the femoral head; and no more than 15 Gy to <50% of the bladder. Although dose limits for treating cancer of the prostate or pancreas may also be useful, we were unable to find other published dose limits for this technique.

2.11. Contributions of diagnostic imaging

Reliable preoperative imaging is essential for disease staging and choice of treatment based on risk of LR. MRI can



Fig. 2 - Coronal CT scan of a patient with rectal cancer, with the red arrow indicating the insertion of the levator ani at the distal mesorectum, to be used as a reference point when contouring rectal tumors.

visualize the depth of the tumor, its relation to the CRM, and, to some extent, lymph node involvement. The MERCURY study ("Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence")⁶⁷ compared the use of MRI, computed tomography (CT), and histopathologic analysis for the preoperative staging of tumors. In one such analysis of extramural tumor depth and spread, the authors concluded that MR and histologic assessments of tumor spread were considered equivalent to within 0.5 mm. In another multicenter study,⁶⁸ high-resolution MRI was found to accurately predict involvement versus no involvement of surgical resection margins and, hence, the potential for a failure of surgery or curative resection, respectively. These findings would also be helpful in selection of patients for preoperative treatment with RT versus chemoradiation.⁶⁹

Members of the Dutch Colorectal Cancer Group classified risk of LR in their study of MRI-based staging as follows: Low-risk, CRM > 2 mm and N0 status; intermediate risk; and high-risk (close or involved CRM, N2 status, or distal tumors). This classification was then used to choose the treatment approach as follows: low-risk, TME or total excision; intermediate risk, short-course RT with TME; and high-risk, conventional long-course chemoradiation followed by surgery 6 weeks later.⁷ These investigators concluded that linking the imaging technology with the choice of therapy means that LR is no longer the main problem in treatment of locally advanced rectal cancer, but rather that it is early diagnosis and treatment, reducing treatment morbidity, and preventing metastatic disease that become major challenges.⁹

2.12. What is the optimal timing for surgery after neoadjuvant therapy?

Regardless of whether the neoadjuvant treatment is RT or chemoradiation, the question of what is the optimal interval between surgery after neoadjuvant therapy is still hotly debated. Theoretically, giving RT in larger fractions over a shorter period could result in more late side effects than a conventional, more protracted course of RT. A Dutch group⁷⁰ recently reported an analysis of whether the interval between

preoperative radiotherapy and surgery influences postoperative mortality and recurrence for two groups, the first being the patients who received RT in the Dutch TME trial ($n=642$) and the second (the verification set) all patients receiving short-course RT for resectable rectal cancer in two radiotherapy clinics in The Netherlands ($n=600$). Endpoints were OS, disease-free survival, LR-free survival and non-cancer-related survival. The results showed that patients in the TME trial aged ≥ 75 years had worse OS and non-cancer-related survival when the surgery took place 4–7 days after the last RT fraction as compared with 0–3 days. No differences in survival between the interval groups were found in the verification set, leading the investigators to conclude that an interval of 7 days is acceptable, but longer intervals should be avoided.

Another trial addressing the question of the optimum interval between RT and surgery with regard to both toxicity and pathologic response was the Stockholm III study,⁷¹ which compared complications after short-course RT and surgery given to 303 patients in one of three schedules: short-course RT (25 Gy in 5-Gy fractions) followed by surgery within 1 week (group 1); short-course RT to (25 Gy in 5-Gy fractions) followed by surgery 4–8 weeks later (group 2); or longer-course RT (50 Gy in 25 2-Gy fractions) followed by surgery 4–8 weeks later (group 3). Preliminary findings from that study showed that 8 patients (2.6%) developed radiation-induced acute toxicity and no differences were found among groups in postoperative complication rates (46.6% in group 1, 40% in group 2, 32% in group 3, $P=0.164$). However, postoperative complication rates were the highest for patients undergoing surgery within 11–17 days after the start of RT ($P=0.036$); patients who had surgery 3–5 days after beginning RT had fewer complications. This latter finding was also true of the Dutch experience for patients older than 60 years.³³ A more definitive answer to this question awaits mature follow-up from the Stockholm III trial. In the meantime, for practical purposes, surgery is recommended to take place either within about 5 days after the last RT fraction or be delayed for 4 weeks or more.

A slightly different question is the effect of RT-to-surgery interval for patients with high-risk rectal cancer who are not candidates for chemoradiation. A group in Leeds (UK)⁷² retrospectively evaluated the use of short-course RT followed by delayed surgery for patients for whom conventional chemoradiation was indicated but who could not tolerate chemotherapy because of advanced age, poor performance status, or the presence of comorbid conditions. Of the 43 patients (mean age 82 years) selected for short-course RT and delayed surgery, 41 had RT and 26 of those 41 went on to have surgery at a median 8 weeks later. R_0 was obtained in 22 patients, and R_1 and R_2 in 2 patients each. The treatment was relatively well tolerated, with two patients requiring hospitalization for diarrhea and one experiencing delayed small-bowel toxicity attributable to RT. At a mean follow-up interval of 18 months, no LRs were noted in the R_0 and R_1 groups. The mean OS time for the entire group was 23 months, but 44 months for patients who underwent surgery. The authors concluded that these findings confirm those of Radu et al.,⁷³ described below, and indicate that short-course RT, followed 6–8 weeks later by surgery, can be considered as an option for downstaging tumors when preoperative chemoradiation is contraindicated.

Increase in OS owing to improvements in chemotherapy in recent years have led to surgery being considered even for patients with disseminated disease.

In a retrospective study of 46 patients with non-resectable rectal cancer treated in 2002–2005 reported by Radu et al.,⁷³ Group A (mean age 79 years) had no metastases ($T_4N_0M_0$), whereas Groups B+C had metastases ($T_4N_1M_1$). Patients in group B (mean age 76 years) had predominantly locoregional disease and were not candidates for chemoradiation because of age or comorbid conditions; those patients received short-course RT followed by surgery after 4–8 weeks. For group C (mean age 63 years), long-course chemoradiation was given with the intent to perform surgery of both primary and secondary tumors if sufficient regression was seen at 4–8 weeks after the chemoradiation. The short-course treatment was well tolerated by most patients, with only 3 instances of grade 4 diarrhea. One patient in group C died of sepsis with fever and neutropenia. All patients underwent delayed surgery. R_0+R_1 was obtained in 22 patients in group A (92%), 4 in group B (44%), and 6 in group C (46%). Pathologic complete response was seen in 4 patients, 2 in group (A) and 2 in group (C). There were no postoperative deaths. The authors of this study concluded that short-course RT followed immediately by surgery tended to result in more postoperative complications than the other regimens, but the increase in risk was mainly among patients who had surgery more than 10 days after the start of RT.

3. Conclusions

Our conclusions from this review are as follows. First, short-course RT can be considered a standard treatment option for intermediate-risk locally advanced rectal tumors. Its ability to control LR does not seem to be different from that of conventional long-course chemoradiation therapy, although the latter may be associated with greater toxicity. Patients being considered for short-course RT should be evaluated with MRI, with or without endorectal ultrasonography, to determine their eligibility for this form of treatment. Short-course RT seems to produce the best results for tumors that are ≥ 5 cm from the anal margin, have uninvolved CRMs, and present with ≤ 4 involved lymph nodes. The best interval between short-course RT and surgery is still not clear, but current results suggest that surgery should be done either within 5 days after the initiation of SCRT or 4 weeks afterwards. Because evidence of tumor downstaging is usually not present when short-course RT is followed closely by surgery, it is useful to compare findings from imaging with findings from pathologic evaluations. When short-course RT is being considered for patients with disseminated disease, CRM involvement must be considered before choosing between immediate or delayed surgery. Radiation volumes to be used for SCRT are no different from those used for conventional RT. In elderly patients, short-course RT followed immediately by surgery can prevent some of the morbidity associated with more aggressive treatments, and the current short-term experience suggests that this approach can produce good results. The possibility of sequential administration of short-course RT and new, more active drugs for rectal cancer opens new opportunities for the application of short-course RT. Finally, from a

practical standpoint, short-course RT is less expensive than conventional long-course chemoradiation and thus may have a lower cost-benefit ratio.

Conflict of interest

None declared.

Financial disclosure

None declared.

REFERENCES

- Minsky BD, Rödel C, Valentini V. Short-course radiation versus long-course chemoradiation for rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10(October (10)):1223-31.
- Rödel C, Trojan J, Bechstein WO, Woeste G. Neoadjuvant short- or long-term radio(chemo)therapy for rectal cancer: how and who should be treated? *Dig Dis* 2012;30(Suppl. 2):102-8. <http://dx.doi.org/10.1159/000342038>.
- Phang PT, Wang X. Current controversies in neoadjuvant chemoradiation of rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2014;23(January (1)):79-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2013.09.008>.
- Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A, ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl. 6):vi81-8.
- Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Marijnen CA, Rödel C, Gambacorta MA, et al. EURECCA consensus conference highlights about rectal cancer clinical management: the radiation oncologist's expert review. *Radiother Oncol* 2014;110(1):195-8.
- Di Genesio Pagliuca M, Turri L, Munoz F, Melano A, Bacigalupo A, Franzone P, et al. Patterns of practice in the radiation therapy management of rectal cancer: survey of the Interregional Group Piedmont, Valle d'Aosta and Liguria of the "Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO)". *Tumori* 2013;99(January-February (1)):61-7. <http://dx.doi.org/10.1700/1248.13790>.
- Engelen SM, Maas M, Lahaye MJ, Leijtens JW, van Berlo CL, Jansen RL, et al. Modern multidisciplinary treatment of rectal cancer based on staging with magnetic resonance imaging leads to excellent local control, but distant control remains a challenge. *Eur J Cancer* 2013;49(10):2311-20.
- Sautter-Bühl ML, Hohenberger W, Fietkau R, Roedel C, Schmidberger H, Sauer R. MRI-based treatment of rectal cancer: is prognostication of the recurrence risk solid enough to render radiation redundant? *Ann Surg Oncol* 2014;21(January (1)):197-204. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-013-3236-7>.
- Stearns Jr MW, Deddish MK, Quan SH, Leaming RH. Preoperative roentgen therapy for cancer of the rectum and rectosigmoid. *Surg Gynecol Obstet* 1974;138:584-6.
- Higgins GA, Conn JH, Jordan PH, Humphrey EW, Roswit B, Keehn RJ. Preoperative radiation therapy for rectal cancer. *Ann Surg* 1975;181:624-31.
- Higgins GA, Humphrey EW, Dwight RW, Roswit B, Lee LE, Keehn RJ. Preoperative radiation and surgery for cancer of the rectum. Veterans Administration Surgical Oncology Group Trial II. *Cancer* 1986;58:352-9.
- Second report of the MRC Working Party. The evaluation of low dose preoperative X-ray therapy in rectal carcinoma: results of a randomly controlled trial. *Br J Surg* 1984;71:21-5.
- Gérard A, Berrod JL, Pene F, Laughier A, Bruckner R, Camelot G, et al. Interim analysis of phase III study on preoperative radiation therapy in resectable rectal carcinoma. Trial of the Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Cancer* 1985;55(10):2373-9.
- Gérard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J, Pène F, Kempf P, et al. Preoperative radiation therapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988;208:606-14.
- Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomised trial. *Cancer* 1990;66:49-55.
- Pahlman L, Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma: report from a randomized multicentric trial. *Ann Surg* 1990;211:187-95.
- Initial report from a Swedish multicentre study examining the role of preoperative irradiation in the treatment of patients with resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *Br J Surg* 1993;80:1333-7.
- Local recurrence rate in a randomized multicentre trial of preoperative radiotherapy compared to surgery alone in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *Eur J Surg* 1996;162:397-402.
- Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997;336(14):980-7 [Erratum in *N Engl J Med* 1997;336(21):1539].
- Lavery IC, Fazio VW, Lopez-Kostner F. Radiotherapy for rectal cancer. Comment on improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997;337(5):346-7 [author reply 347-8].
- Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Klein Kranenburg E, Hermans J, Van de Velde CJH, Leer JWH, et al. No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19:1976-84.
- Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-46.
- Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenburg EK, Putter H, Wiggers T, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007;246(5):693-701.
- Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1:1479-82.
- MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993;341:457-60.
- Heald RJ, Moran BJ, Ryall RDH, Sexton R, MacFarlane JK. The Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998;133:894-9.
- Houbiers JG, Brand A, van de Watering LM, Hermans J, Verwey PJ, Bijnen AB, et al. Randomized controlled trial comparing transfusion of leukocyte-depleted or buffy-coat-depleted blood in surgery for colorectal cancer. *Lancet* 1994;334:573-8.
- Kapiteijn E, Putter H, van de Velde CJ, Cooperative investigators of the Dutch ColoRectal Cancer Group. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands. *Br J Surg* 2002;89(9):1142-9.
- Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B. Effect of a surgical training programme on

Please cite this article in press as: Ciria JE, et al. Could preoperative short-course radiotherapy be the treatment of choice for localized advanced rectal carcinoma? *Rep Pract Oncol Radiother* (2014). <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpor.2014.06.003>

- outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet* 2000;356:93-6.
30. Van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenburg EM, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12 year follow-up of the multicenter, randomized controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12(6):575-82. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70097-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70097-3).
 31. Marijnen CA, Kapiteijn E, van de Velde CJ, Martijn H, Steup WH, Wiggers T, et al. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:817-25.
 32. Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, Pahlman L. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer. Results from a randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:543-51.
 33. Peeters KC, Kapiteijn E, van de Velde CJ, Dutch ColoRectal Cancer Group. Managing rectal cancer: the Dutch experience. *Colorectal Dis* 2003;5:423-5.
 34. Guimelius B. Adjuvant chemotherapy in rectal cancer: an issue or a nonissue? [Comment on Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomised trials (Ann Oncol 2010)]. *Ann Oncol* 2010;21(9):1739-41.
 35. Breugnot AJ, van den Broek CBM, van Gijn W, et al. The value of adjuvant chemotherapy in rectal cancer patients after preoperative radiotherapy or chemoradiation followed by TME-surgery: The PROCTOR/SCRIPT study. In: 2013 European Cancer Congress. Abstract 1. 2013.
 36. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373:811-20.
 37. Sebag-Montefiore D, Steele R, Monson J, Couture J, de Metz C, Pugh C, et al. The MRC C016 [MRC CR07/NCIC-CTG C016] trial after a median follow-up of 8 years (abstract OC-0219). *Radiother Oncol* 2012;103(Suppl. 1):S85.
 38. Adam JJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994;344:707-11.
 39. De Galuwé L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2(February):CD006041. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006041.pub3>.
 40. Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P, Steele R, Grieve R, Couture J, et al. Impact of short course preoperative radiotherapy for rectal cancer patients' quality of life: data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4233-9.
 41. Guckenberger M, Saur G, Wehner D, Thalheimer A, Kim M, Germer CT, et al. Long-term quality-of-life after neoadjuvant short-course radiotherapy and long-course radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 2013;108(August (2)):326-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2013.08.022>.
 42. Giammella P, Ruggieri MP, Galeandro M, D'Abbierno N, Giunta A, Iotti C. Short-course preoperative radiotherapy combined with chemotherapy in resectable locally advanced rectal cancer: local control and quality of life. *Radiol Med* 2013;118(December (8)):1397-411.
 43. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closson-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFC0 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620-5.
 44. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-23.
 45. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Pudelko M, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of randomised trial comparing short-term radiotherapy vs conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004;72:15-24.
 46. Pietrzak L, Bujko K, Nowacki MP, Kepka I, Oledzki J, Rutkowski A, et al. Quality of life, anorectal and sexual functions after preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial. *Radiother Oncol* 2007;84:217-25.
 47. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomised trial comparing short-course radiotherapy vs preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93:1215-23.
 48. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomized trial of short course radiotherapy versus long course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer. *Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01-04. J Clin Oncol* 2012;30(31):3827-33. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.42.9597> [Erratum in *J Clin Oncol* 2013;31(3):399].
 49. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-40.
 50. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1926-33.
 51. Yeo SG, Oh JH, Kim DY, Baek JY, Kim SY, Park JW, et al. Preoperative short-course concurrent chemoradiation therapy followed by delayed surgery for locally advanced rectal cancer: a phase 2 multicenter study (KROG 10-01). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(May (1)):34-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.11.018>.
 52. Siegel R, Burack S, Wernecke KD, Kretschmar A, Diemel M, Loy V, et al. Preoperative short-course radiotherapy versus combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a multi-centre prospectively randomised study of the Berlin Cancer Society. *BMC Cancer* 2009;9:50.
 53. Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K, Bergsland EK, Chu P, Krieg RM, for the Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, non-randomized phase II prospective trial. *Ann Surg* 2011;254(1):97-102.
 54. Nilsson PJ, van Etten B, Hospers GAP, Pahlman L, van de Velde CJH, Beets-Tan RGH, et al. Short-course radiotherapy followed by neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer—the RAPIDO trial. *BMC Cancer* 2013;13:279-87.
 55. Schrag D. Evolving role of neoadjuvant therapy in rectal cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2013;14:350-64.
 56. Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, Gonen M, Hollywood E, Cercak A, et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol* 2014;32(5):513-8.

57. Beets GL, Beets-Tan RGH, Lahaye M, Nagtegaal ID, van de Velde CJH, Marijnen CAM. Mechanisms of local recurrence after rectal cancer resection. What can we learn from the Dutch TME Trial? (abstract no. 011.04). Oral session presented at the European Multidisciplinary Colorectal Cancer Congress, 12–14 Feb 2006, Berlin, Germany. *Ann Oncol* 2006;17(Suppl. 1):iii4.
58. Kusters M, Marijnen CA, van de Velde CJ, Rutten HJ, Lahaye M, Kim JH, et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. *Eur J Surg Oncol* 2010;36(5):470–6.
59. López-Kostner F, Fazio VW, Vignali A, Rybicki LA, Lavery IC. Locally recurrent rectal cancer: predictors and success of salvage surgery. *Dis Colon Rectum* 2001;44:173–8.
60. García-Aguilar J, Cromwell JW, Marra C, Lee SH, Madoff RD, Rothenberger DA. Treatment of locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1743–8.
61. Yamada K, Ishizawa T, Niwa K, Chuman Y, Akiba S, Aikon T. Patterns of pelvic invasion are prognostic in the treatment of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 2001;88:988–93.
62. Asoglu O, Karanlik H, Musluoglu M, Igci A, Emek E, Ozmen V, et al. Prognostic and predictive factors after surgical treatment for locally recurrent rectal cancer: a single institute experience. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(10):1199–206.
63. Cox JD, Ang KK, editors. *Radiation oncology: rationale, technique, results*. 8th ed. St Louis, MO: Mosby; 2003. p. 27.
64. Roels S, Duthoy W, Haustermans K, Penninckx F, Vandecaveye V, Boterberg T, et al. Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):1129–42.
65. Nijkamp J, Kusters M, Beets-Tan RG, Martijn H, Beets GL, van de Velde CJ, et al. Three-dimensional analysis of recurrence patterns in rectal cancer: the cranial border in hypofractionated preoperative radiotherapy can be lowered. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(1):103–10.
66. Cerezo L, Ciria JP, Arbea L, Cafiero S, Cellini F. Current treatment of rectal cancer adapted to the individual patient. *Rep Pract Oncol Radiother* 2013;18(6):353–62.
67. Mercury Study Group. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer results of the MERCURY study. *Radiology* 2007;243:132–9.
68. Mercury Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *Br Med J* 2006;333:779.
69. Curvo-Semedo L, Lambregts DM, Maas M, Beets GL, Caseiro-Alves F, Beets-Tan RG. Diffusion-weighted MRI in rectal cancer: apparent diffusion coefficient as a potential noninvasive marker of tumor aggressiveness. *J Magn Reson Imaging* 2012;35(June (6)):1365–71. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.23589>.
70. Van den Broek CB, Vermeer TA, Bastiaannet E, Rutten HJ, van de Velde CJ, Marijnen CA. Impact of the interval between short-course radiotherapy and surgery on outcomes of rectal cancer patients. *Eur J Cancer* 2013;49(15):3131–9.
71. Pettersson D, Cedermark B, Holm T, Radu C, Pahlman L, Glimelius B, et al. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* 2010;97:580–7.
72. Hatfield P, Hingorani M, Radhakrishna G, Cooper R, Melcher A, Crellin A, et al. Short-course radiotherapy, with elective delay prior to surgery, in patients with unresectable rectal cancer who have poor performance status or significant co-morbidity. *Radiother Oncol* 2009;92(2):210–4.
73. Radu C, Berglund A, Pahlman L, Glimelius B. Short-course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer: a retrospective study. *Radiother Oncol* 2008;(87):343–9.