

UNIVERSIDAD PÚBLICA DE NAVARRA
Departamento de Ciencias de la Salud



TESIS DOCTORAL

**PARÁMETROS DOSIMÉTRICOS DE RADIOTERAPIA
CORRELACIONADOS CON LA FUNCIÓN DEL ESFINTER ANAL
EN EL TRATAMIENTO PREOPERATORIO DEL
CÁNCER DE RECTO**

Memoria para optar al grado de doctor

Clara Eíto Valdovinos

Pamplona, 2017

<https://doi.org/10.48035/Tesis/2454/42497>

Director:

Dr. Fernando Arias de la Vega
Especialista en Oncología Radioterápica
Doctor en medicina
Complejo Hospitalario de Navarra

Tutor:

Ignacio José Encío Martínez
Profesor Titular de Bioquímica y Biología Molecular
Departamento de Ciencias de la Salud
Coordinador de Programa de Doctorado Ciencias de la Salud
Universidad Pública de Navarra

Departamento de Ciencias de la Salud

Universida Pública de Navarra

Pamplona, 2017

AGRADECIMIENTOS

A quien debo la realización de esta tesis y la ayuda constante, el valioso aprendizaje, las palabras de ánimo y el impulso en momentos de flaqueza, es a mi director de tesis, Fernando Arias. Quien lo conoce sabe que se trata de un grandísimo profesional, con inquietudes firmes en la investigación y un interés continuo por su trabajo. Igualmente destaca, por su generosidad, su comprensión y su enorme corazón. Compañero y amigo. Me considero muy afortunada de haberle tenido como director.

Cuando conocí a Miguel Ángel Domínguez, no sabía nada de Oncología y nada de muchas cosas. Me transmitió su pasión por la medicina, por la Oncología y por la Radioterapia, desde la página uno del Pérez hasta los artículos científicos más recientes.

Crecí junto a él y me enseñó mucho del trabajo y otro tanto de la vida... Con el paso de los años sigo aprendiendo de él; es para mí, un ejemplo de lucha, de fuerza y de perseverancia pese a las adversidades. Siempre es y será el mejor jefe que pude tener.

Gracias a mis padres, Miguel Ángel y Trini, porque desde los *tuppers* de lentejas, garbanzos y espinacas, para que “estudiara mejor” hasta las veces que han tenido que escuchar mi tesis, asintiendo con la cabeza, demostrando que el apoyo de la familia es lo que más reconforta. Gracias a mi hermana María, un modelo de optimismo y positivismo, en quien encuentro siempre las palabras perfectas y la sonrisa fija. Ojalá el mundo estuviera lleno de Marías.

Gracias a mi amigo Eduardo Fumanal, quien tuvo la mala suerte, de padecer un tumor cerebral y fallecer hace casi 20 años. Por él, decidí especializarme en quien hoy me he convertido. Gracias compañero.

Gracias a Juan Ignacio Arrarás, Uxue Zarandona y a Itxaso Mora, por su colaboración y todo su empeño y a los compañeros del Servicio de Oncología Radioterápica del Complejo Hospitalario de Navarra, médicos, radiofísicos, enfermeras, auxiliares, técnicos y celadores,

de todos ellos aprendí. Ahí nací y siempre será mi hogar.

Gracias a la Unidad de Metodología de la Fundación Miguel Servet y gracias a Aleida Cobas, investigadora, econometrista y estadística de la Facultad de Economía de Universidad Pública del País Vasco, por su paciencia conmigo y por enseñarme que la Estadística es mucho más que números apilados y gráficas mas o menos bonitas.

Gracias a Pedro Ensunza y al Instituto Oncológico de la Clínica IMQ Zorrotzaurre, por todo el apoyo, la confianza y el cariño.

Y por supuesto, a los noventa y dos pacientes que accedieron a participar en este estudio, por soportar mis llamadas, mis cartas y mis “interrogatorios”; porque gracias a ellos, podemos, con este trabajo, aportar un granito más en la mejora de la práctica clínica diaria.

A Emilia, por su alegría contagiosa
y a mi futura sobrina, por su corazón valiente.

A Víctor, por los ciento venticuatro domingos
que le he robado.

A Miguel Ángel Domínguez, por tanto, tanto y tanto.

1.- INTRODUCCIÓN	Páginas
1.1.-Anatomía del recto	17
1.1.1.- Anatomía: estructura, irrigación, inervación	17
1.1.2.- Aparato esfinteriano	20
1.1.3.- Función intestinal y función anorectal	21
1.2.-Epidemiología del cáncer de recto	23
1.2.1.- Incidencia	23
1.2.2.- Supervivencia	25
1.2.3.- Mortalidad	26
1.3.-Etiología del cáncer de recto	26
1.3.1.- Factores ambientales	26
1.3.2.- Factores genéticos y moleculares	29
1.4.-Diagnóstico del cáncer de recto	32
1.4.1.- Signos y síntomas del cáncer de recto	32
1.4.2.- Estrategias diagnósticas	33
1.4.2.1.- Pruebas de laboratorio. Marcadores tumorales	33
1.4.2.2.- Técnica endoscópica y biopsia	34
1.4.2.3.- Técnicas radiológicas	36
1.5.-Histología del cáncer de recto	42
1.6.-Estadificación del cáncer de recto	45

1.7.-<u>Vías de diseminación</u>	52
1.8.-<u>Factores pronósticos y predictivos</u>	53
1.8.1.- Factores pronósticos y predictivos en enfermedad localizada	54
1.8.2.- Factores pronósticos y predictivos en enfermedad avanzada	55
1.9.-<u>Prevención y cribado</u>	58
1.10.-<u>Tratamiento del cáncer de recto</u>	61
1.10.1.- Cirugía	61
1.10.2.- Tratamiento neoadyuvante/preoperatorio	66
1.10.2.1 Radioterapia preoperatoria	66
1.10.2.2 Radioquimioterapia preoperatoria	68
1.10.3.- Tratamiento neoadyuvante versus adyuvante	71
1.10.4.- Tratamiento adyuvante/postoperatorio	74
1.10.4.1 Radioterapia intraoperatoria	75
1.10.5.- Radioterapia externa	78
1.10.5.1 Definición de volúmenes	78
1.10.5.2 Evolución del fraccionamiento en tratamiento preoperatorio	81
1.10.5.3 Escalada de dosis	84
1.10.5.4 Órganos a riesgo. Limitación de dosis	85
1.10.5.5 Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT)	86
1.10.6.- Quimioterapia	86
1.10.6.1 Antimetabolitos	87
1.10.6.2 Platinos	90
1.10.6.2.1 Oxalipatino (eficacia y mecanismo de acción)	92
1.10.6.3 Inhibidores de la topoisomerasa	95
1.10.6.4 Anticuerpos monoclonales	96

1.11.-<u>Respuesta patológica y downstaging</u>	97
1.11.1 Importancia de la respuesta patológica	102
1.12.-<u>Efectos secundarios del tratamiento</u>	104
1.12.1.- Derivados del tratamiento quirúrgico	104
1.12.2.- Derivados del tratamiento radioterápico	105
1.12.3.- Derivados del tratamiento quimioterápico	108
1.13.-<u>Calidad de vida tras el tratamiento</u>	109
2.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	
2.1.-<u>Hipótesis de trabajo</u>	113
2.2.-<u>Objetivos</u>	115
3.- MATERIAL Y MÉTODOS	
3.1.-<u>Diseño del estudio</u>	117
3.2.-<u>Ámbito</u>	117
3.3.-<u>Sujetos del estudio</u>	118
3.4.-<u>Criterios de inclusión y exclusión</u>	118
3.5.-<u>Período de estudio</u>	120

3.6.- <u>Descripción de variables</u>	120
3.7.- <u>Evaluación de los efectos secundarios y la calidad de vida</u>	127
3.8.- <u>Análisis estadístico</u>	129
3.9.- <u>Aspectos éticos</u>	130
4.- RESULTADOS	
4.1.- <u>Estadística descriptiva en relación a los parámetros dosimétricos y la función esfinteriana</u>	133
4.2.- <u>Estadística inferencial en relación a los parámetros dosimétricos y la función esfinteriana</u>	135
4.2.1 Correlación entre los parámetros dosimétricos y la función esfinteriana	135
4.2.2 Factores clínicos asociados a la función del esfínter	135
4.2.3 Regresión logística de los factores de riesgo	137
4.3.- <u>Estadística descriptiva en relación al Oxaliplatino y la función esfinteriana</u>	138
4.4.- <u>Estadística inferencial en relación al Oxaliplatino y la función esfinteriana</u>	139
4.4.1 Correlación entre el Oxaliplatino y la función esfinteriana	139
4.5.- <u>Estadística descriptiva en relación a la calidad de vida y la función esfinteriana</u>	141
4.6.- <u>Estadística inferencial en relación a la calidad de vida y la función esfinteriana</u>	141
4.6.1 Correlación entre la calidad de vida global y la función esfinteriana	141

4.6.2 Correlación entre la calidad de vida global en distintas áreas y la función esfinteriana	143
5.- DISCUSIÓN	
5.1.- Impacto de parámetros dosimétricos en la función esfinteriana	148
5.2.- Impacto del tratamiento adyuvante de Oxaliplatino en la función esfinteriana	149
5.3.- Impacto de la calidad de vida de los pacientes	151
5.4.- Limitaciones en el estudio	152
6.- CONCLUSIONES	156
7.- LÍNEAS FUTURAS	158
8.- SUMMARY	160
9.- BIBLIOGRAFÍA	162
10.- ACRÓNIMOS	194
11.- ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	198

12.- ANEXO

12.1 Test de Wexner	204
12.2 Cuestionario de valoración de calidad de vida EORTC-CR 29	205
12.3 Cuestionario de valoración de calidad de vida EORTC-C30	207
12.4 Artículo	211

RESUMEN DEL PROYECTO

EL cáncer colorrectal es un tumor importante desde el punto de vista epidemiológico con una alta incidencia en los países industrializados, suponiendo el 10-15% de todos los cánceres. Representa un excelente ejemplo por el manejo multidisciplinar (cirugía, radioterapia y quimioterapia) que requiere. El uso convencional de la escisión total de mesorecto en el tratamiento quirúrgico junto con la utilización de radioquimioterapia neoadyuvante/adyuvante ha conseguido disminuir la recaída local, aumentar la tasa de preservación de esfínter, mejorar la tolerancia a los tratamientos e incrementar la supervivencia.

Sin embargo, la terapia integral con intención curativa no deja de ser un tratamiento agresivo, que puede conferir secuelas físicas y alteraciones clínicas funcionales en nuestros pacientes y empeorar así su calidad de vida.

El presente estudio pretende identificar las variables dosimétricas de radioterapia administradas que puedan afectar negativamente en las alteraciones del esfínter anal, para poder limitarlas en futuros tratamientos. Conocer también si el uso de determinado agente quimioterápico: Oxaliplatino, pueda influir en las alteraciones anales y evaluar la calidad de vida que tienen los pacientes sometidos a estos tratamientos.

En nuestra opinión, los resultados de este proyecto pueden ser de gran utilidad para los profesionales implicados y resultar beneficioso a nuestros pacientes, quienes realmente, son los verdaderos protagonistas.

1.- INTRODUCCIÓN

1.1 ANATOMÍA DEL RECTO

1.1.1 Anatomía: estructura, irrigación, inervación.

El **recto** (del latín *rectum*) es el último tramo del intestino grueso, y a su vez, la última porción del tubo digestivo. El intestino grueso está constituido por ciego, colon (ascendente, transverso, descendente), colon sigmoideo, recto y conducto anal, con un calibre que va disminuyendo, de forma, que en el origen tiene un diámetro de 7 a 8 cm, en el colon transverso 5 cm y de 3 a 5 cm en el colon descendente. El intestino grueso vuelve a aumentar su calibre ligeramente en el colon sigmoideo y presenta a la altura del recto, una dilatación llamada ampolla rectal.

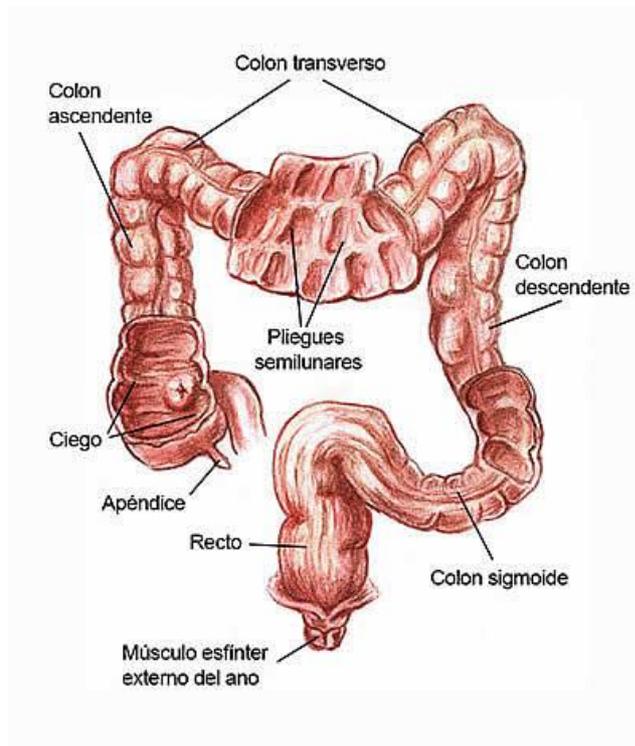


Figura 1: Anatomía del intestino grueso: ciego, colon ascendente, colon transverso, colon descendente, recto y ano.

El recto inicia a la altura de la tercera vértebra sacra y junto con el conducto anal, termina en el ano. Descienden anteriores al sacro y al cóccix. Enfrente del cóccix, el recto se acoda y se dirige oblicuamente en sentido inferior y posterior. Presenta, en resumen, dos curvaturas anteroposteriores, la *flexura sacra* que es superior y cóncava anteriormente, y la *flexura perineal* o *flexura anorrectal*, que es inferior y cóncava posteriormente.

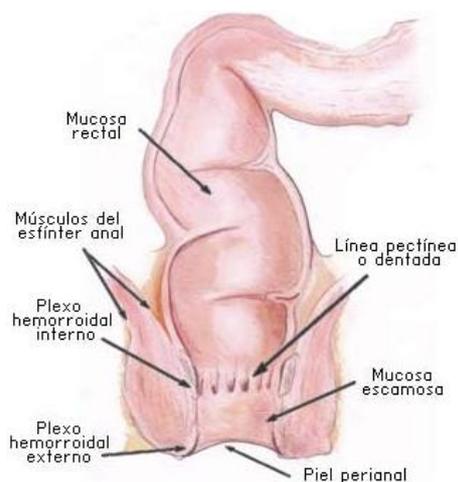


Figura 2: Flexuras del recto: flexura sacra y perineal

La longitud del recto es entre 12-15 cm desde la unión rectosigmoidea hasta la unión mucocutánea anal, y se divide en tres tercios de 5 cm cada uno: superior, medio e inferior.

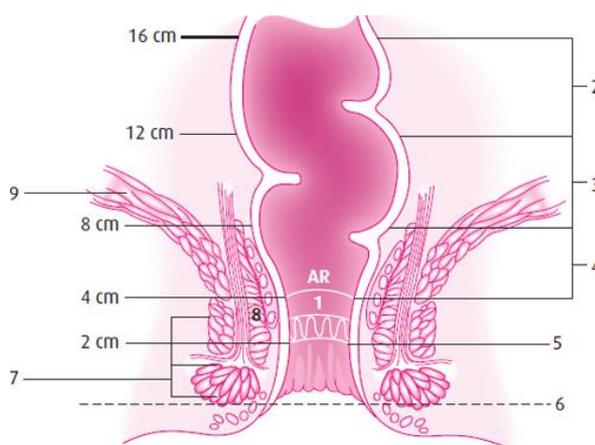


Figura 3: Longitud y divisiones del recto

La irrigación del recto depende de las arterias rectales superiores, medias e inferiores. Las arterias superiores nacen de la bifurcación de la arteria mesentérica inferior, en el extremo superior de la pared posterior del recto. Las dos arterias rectales superiores, derecha e izquierda, divergen y se dirigen hacia las paredes laterales derecha e izquierda. Dan origen a ramas destinadas a la mitad correspondiente del recto.

Las arterias rectales mediales, ramas de la arteria ílica interna, abordan la pared lateral del recto cerca del extremo inferior de la ampolla rectal; sus ramificaciones rectales se unen: por una parte, a las arterias rectales superiores por medio de finas anastomosis, unas superficiales, situadas en la capa muscular y otras intraparietales, situadas en la capa submucosa y por otra parte, a las arterias rectales inferiores.

Las arterias rectales inferiores son, de una a tres a cada lado y nacen de la arteria pudenda interna cuando ésta discurre por la pared lateral de la fosa isquioanal. Atraviesan este espacio y se distribuyen en el músculo esfínter externo del ano, la pared del conducto anal y la piel del margen del ano.

Las venas rectales siguen aproximadamente el mismo trayecto que las arterias. Las venas rectales superiores desembocan en la vena porta hepática por medio de la vena mesentérica inferior; las venas rectales mediales e inferiores se dirigen a la vena cava inferior por medio de las venas ílicas internas.

La existencia en el recto de un sistema venoso doble hace que los tumores rectales tengan dos posibles vías de diseminación sanguínea: la primera, hacia el hígado a través de la vena porta y la segunda, hacia el pulmón a través de la vena cava inferior.

Los vasos linfáticos del recto se dividen en tres grupos: superior, medio e inferior. Los vasos linfáticos superiores drenan en nódulos mesentéricos inferiores; los vasos linfáticos medios terminan en nódulos ílicos internos; los vasos linfáticos inferiores se dirigen a nódulos linfáticos inguinales superficiales superomediales.

En resumen, el drenaje linfático del recto se realiza fundamentalmente hacia los ganglios presacros y hacia los ganglios de las cadenas ílicas internas. El drenaje linfático del recto distal, por debajo de la línea dentada se realiza hacia las cadenas ganglionares inguinales y las ílicas externas.

En cuanto a la inervación, el recto está inervado por los plexos rectales superiores,

que son la terminación del plexo mesentérico inferior, por los plexos medios e inferiores, que nacen de los plexos hipogástricos inferiores y por el nervio rectal inferior o anal inferior, rama del plexo sacro; el nervio rectal inferior inerva el músculo esfínter externo del ano y la piel del margen del ano.

En cuanto a la estructura del recto, el epitelio presenta una transición, desde un epitelio prismático a un epitelio pluriestratificado no cornificado. Luego el epitelio se queratiniza. La lámina propia alberga glándulas anales a nivel de la unión recto-anal y glándulas circumanales a nivel del extremo distal del conducto anal. La capa muscular de la mucosa tiene una constitución prototípica. La submucosa alberga el plexo venoso hemorroidal interno y externo (1,2).

El recto es una estructura pélvica no cubierta de peritoneo. Esta característica confiere a los tumores rectales unas connotaciones especiales a tener en cuenta en el tratamiento; por un lado la morbilidad asociada a la cirugía y por otra parte el mayor riesgo de recidiva locorregional (3).

1.1.2 Aparato esfinteriano

El aparato esfinteriano comprende dos grupos musculares: esfínter anal externo y el esfínter anal interno.

El esfínter anal interno corresponde a un engrosamiento de la capa circular interna de la capa muscular, por lo que está conformada por músculo liso, es decir, músculo involuntario.

El esfínter anal externo está formado por músculos del suelo de la pelvis, se continua con los haces pubo-rectales del músculo elevador del ano y corresponde a músculo esquelético voluntario.

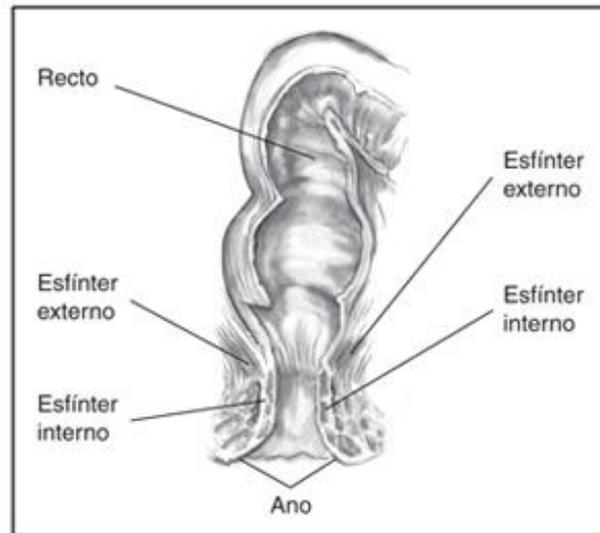


Figura 4: Aparato esfinteriano: externo e interno.

1.1.2.- Función intestinal y función anorectal

Función intestinal

Transcurridas unas dos horas desde la ingesta, el bolo alimenticio llega al intestino grueso, donde ya no es procesado en esta última etapa de la digestión. El intestino grueso se limita a absorber los minerales, el agua y las vitaminas (K y B12) que son liberadas por las bacterias que habitan en el colon. Aquí se libera metano en forma gaseosa cuando convierte el almidón y sus derivados en glucosa para ser absorbida. Gran parte del metano gaseoso es absorbido en forma de cadenas de ácidos grasos o expulsados en flatulencias por el recto y ano. También compacta las heces, y almacena la materia fecal en el recto hasta que es expulsada a través del ano.

Función anorectal

La función de la zona anorectal tiene dos aspectos importantes: mantener la continencia y producir la defecación. En la continencia participan dos componentes, la complianza rectal y la contracción esfinteriana. La pared rectal tiene una distensibilidad que le confiere la capacidad para contener heces y comportarse como un reservorio fecal. Por otra parte, la pared rectal tiene una sensibilidad por la que normalmente el recto

cuando está vacío y el llenado rectal induce una percepción. El canal anal está rodeado por un esfínter interno, compuesto de músculo liso, y que produce una contracción tónica prácticamente mantenida durante toda la vida, a excepción de breves relajaciones episódicas. Rodeando al esfínter interno se encuentra el esfínter externo, músculo estriado que permite realizar, en momentos críticos, una contracción voluntaria adicional.

El primer paso en la defecación es la percepción del llenado rectal, que produce sensación de tenesmo. A continuación, cuando las condiciones son apropiadas, el sujeto produce la maniobra defecatoria, que consiste en una compresión abdominal asociada a una relajación del canal anal, con lo que se consigue la expulsión del bolo fecal.

La función anorectal está controlada por unos sistemas de inervación relativamente complejos. La inervación intrínseca está provista por la continuación del plexo mientérico y controla específicamente la función del esfínter interno, que es, en realidad, también un engrosamiento de la musculatura lisa intestinal. La inervación extrínseca tiene una serie de vías eferentes motoras, que controlan la función del esfínter externo y del suelo perineal. Las vías sensitivas recogen información local y la conducen hasta los circuitos de integración. Como veremos a continuación, algunos de estos circuitos se encuentran dentro del mismo plexo mientérico, es decir no salen de la pared intestinal. Los centros de integración pueden localizarse también en la médula espinal, constituyendo reflejos multisinápticos, o bien a nivel cortical. En este último caso la información recogida a nivel anorectal desencadena maniobras aprendidas, bien una contracción esfinteriana para mantener la continencia, o bien una maniobra defecatoria para producir la expulsión fecal.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de recto es un tumor importante desde el punto epidemiológico, con alta incidencia en nuestra sociedad. En los últimos años hemos sido testigos de grandes avances en el manejo de dicho tumor tanto en el diagnóstico como en la mejora en las técnicas quirúrgicas, radioterápicas y aprobación de anticuerpos monoclonales. No obstante, el pronóstico de cáncer colorrectal en estadios avanzados sigue siendo pobre y se precisa de una constante investigación para continuar mejorando la supervivencia de estos enfermos (3).

1.2.1.- Incidencia

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer con mayor incidencia a nivel mundial en hombres (después del cáncer de pulmón y el de próstata) y el segundo, en mujeres (tras el cáncer de mama).

El cáncer de recto es menos frecuente que el cáncer de colon, suponiendo aproximadamente un 5% de los tumores malignos, siendo el 5º más común en adultos a nivel mundial (4,5). En Europa, alrededor de 140.000 casos nuevos son diagnosticados cada año, siendo su incidencia aproximadamente un 20-25% mayor entre los varones. La incidencia, ajustada a edad, es más frecuente en Japón, Este de Europa, y Norte del Europa (15 casos/100000/año). La incidencia es baja en África y Asia pero está aumentando en varias poblaciones en las que previamente había bajo riesgo (6). En general, ha habido un incremento en incidencia en países donde el riesgo global de afectación intestinal era bajo, mientras que en países con alto riesgo han experimentado una estabilización o cierta disminución en incidencia, particularmente en grupos de edad joven. Para el cáncer de recto, los países con mayor incidencia son Japón y Este de Europa.

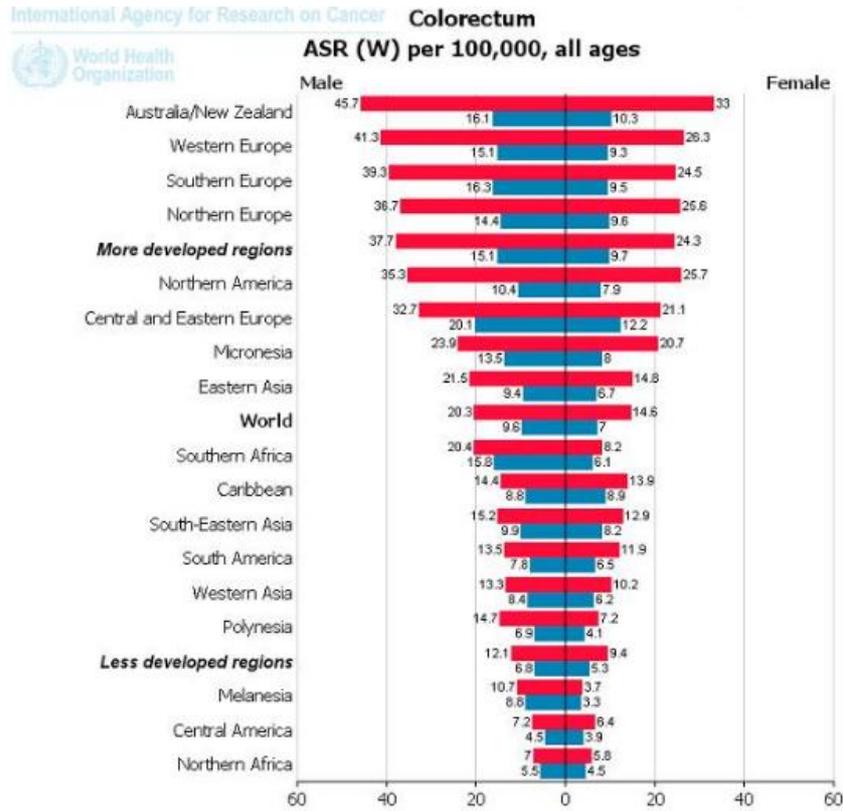


Tabla 1. Tasa de incidencia (rojo) y mortalidad (azul) de cáncer de recto en el mundo

En España, el CCR supone la segunda neoplasia más frecuente. Respecto a la incidencia de este tumor, se sitúa entre los países de tasas medias, según se desprende de la comparación de los datos publicados en los volúmenes V, VI, VII y VIII del *Cancer Incidence in Five Continents (CIFC)* (7).

Según los datos del Ministerio de Sanidad y Consumo publicados en 2005, la incidencia actual en nuestro país es de 14.204 casos nuevos en hombres y 11.461 casos nuevos en mujeres; la correspondiente tasa ajustada por edad es de 63,58 y 39,01 respectivamente, por cada 100.000 habitantes. Su incidencia es elevada en el País Vasco y Navarra, con 22 casos por cada 100.000 varones y 11 casos por cada 100.000 mujeres. Por el contrario, su incidencia es relativamente baja en Cuenca y Granada, con 12 casos por cada 100.000 varones y 8 casos por cada 100.000 mujeres.

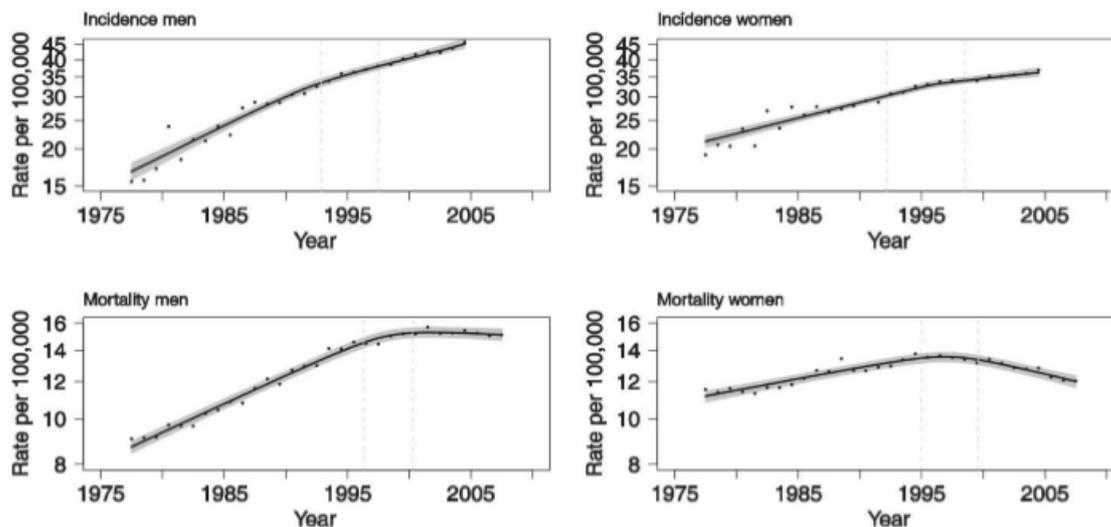


Tabla 2: Cáncer colorectal en España. Tendencia en incidencia y mortalidad.

1.2.2.- Supervivencia

En Europa, la supervivencia relativa para adultos diagnosticados con cáncer rectal durante 1995-1999, fue 78% al año y 54% a los 5 años (8). La supervivencia relativa a los 5 años decrece con la edad, desde aproximadamente un 60% en los más jóvenes (15-45 años) hasta un 46% en el grupo de mayor edad (75 años en adelante). También hay constatadas diferencias entre el cáncer de colon y el cáncer de recto, de forma que la supervivencia a un año, es mayor en el cáncer de recto que en el de colon (73% vs 78%) pero a los 5 años la supervivencia se equipara (54%) debido a un exceso de mortalidad en cáncer de recto que persiste después del primer año desde el diagnóstico. También existen diferencias en la supervivencia entre países. La supervivencia en cáncer de recto en países del este de Europa, Dinamarca y Reino Unido es más baja que la media en Europa. La supervivencia es mayor en países más nórdicos y países europeos más occidentales, pero incluso en los países con las tasas más altas de supervivencia, la supervivencia a los 5 años es aún menor del 60%.

1.2.3.- Mortalidad

Aunque las tasas de mortalidad para cáncer de colon y recto han experimentado un descenso gradual desde principios de 1990, el CCR sigue ocupando el segundo lugar en el *ranking* de causas de muerte por tumores en España, tanto en varones como en mujeres, y el primer lugar en el conjunto de ambos sexos (9).

En 1990, la tasa de mortalidad para hombres y mujeres con cáncer de colon y recto era 30.77 y 20.30 por 100000, respectivamente (10). Esta tasa disminuyó de 20.98 a 14.62, por 100000 para hombres y mujeres en 2005. Esto representa un decrecimiento absoluto de 9.79 y 5.68 en tasa de mortalidad atribuible a cáncer de colon y recto para hombres y mujeres durante ese período de tiempo. Alternativamente, estos datos demuestran una disminución de 32% en mortalidad para hombres y del 28% en mortalidad para mujeres. Aunque gran parte de este descenso en tasas de mortalidad en cáncer de colon y recto se debe a una mejora en programas de *screening*, el progreso en terapias neoadyuvantes, adyuvantes y técnicas quirúrgicas han jugado un papel muy importante (11).

1.3 ETIOLOGÍA

La etiología del CCR es muy compleja. Sabemos que están implicados en la aparición del CCR tanto factores ambientales como genéticos, y que es la combinación de estos factores lo que provoca la transformación de la mucosa intestinal en un CCR.

1.3.1.- Factores Ambientales

Entre los factores ambientales con reconocida implicación en la patogénesis de un CCR se encuentran los siguientes:

-DIETÉTICOS

El hecho de que los factores dietéticos puedan influir en el desarrollo del CCR viene determinado por las diferencias en la incidencia entre las diferentes áreas geográficas, siendo mayor en los países occidentales y desarrollados económicamente. Dentro de estos factores dietéticos, los que más influyen son la ingesta elevada de grasas, proteínas e hidratos de carbono refinados, unidos a una deficiente ingesta de fibras (12,13).

-Ingesta elevada de grasas: La evidencia sugiere que existe una relación directa entre el contenido total de grasas en la dieta y la incidencia y mortalidad del CCR. Las dietas ricas en ácidos grasos saturados de origen animal o poliinsaturados de origen vegetal tendrían un efecto inductor y promotor de crecimiento de CCR, mientras que los ácidos grasos monoinsaturados del pescado tendrían efecto protector. De hecho, varios estudios muestran que la dieta es el factor exógeno identificado más importante para la aparición de CCR estimando que el 70% de los CCR podrían haber sido prevenidos con un cambio nutricional (14,15).

En Octubre de 2015, el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC), el órgano de la Organización Mundial de la Salud (OMS) especializado en el cáncer, evaluó la carcinogenicidad del consumo de carne roja y de carne procesada. Tras una revisión exhaustiva de la literatura científica acumulada (más de 800 estudios que investigaron la asociación de la dieta con doce tipos de cáncer) un Grupo de Trabajo de 22 expertos de 10 países, convocados por el Programa de Monografías del CIIC, clasificó el consumo de carne roja como probablemente carcinógeno para los humanos (Grupo 2A), observada principalmente en el cáncer colorrectal, aunque también en el cáncer de páncreas y el cáncer de próstata.

La carne procesada se clasificó como carcinógena para los humanos (Grupo 1), basada en evidencia suficiente en humanos de que el consumo de carne procesada también es causa de cáncer colorrectal. Los expertos concluyeron indicando que aunque el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal por consumo de carne procesada seguía siendo pequeño, el riesgo aumenta con la cantidad de carne consumida, de forma que cada porción de 50 gramos de carne procesada ingerida diariamente aumenta el riesgo de presentar cáncer colorrectal en un 18% (16).

-Dieta pobre en fibras: El motivo fundamental de la relación entre la inducción de CCR a partir de una dieta pobre en fibra radica principalmente en el enlentecimiento del tránsito intestinal, lo que favorece un aumento en el tiempo de contacto entre la mucosa y los posibles agentes cancerígenos contenidos en dicha dieta.

EDAD

La edad es un factor de riesgo universal para toda la población. Más del 90% de los casos se diagnostican después de los 50 años. Debido a la elevada prevalencia de CCR, al crecimiento lento demostrado de las lesiones primarias, a la mejor supervivencia del paciente con lesiones en estadio inicial y a la relativa sencillez y exactitud de los exámenes de detección, se debería establecer un protocolo de cribaje sistemático rutinario para todos los adultos mayores de 50 años, especialmente para los que tienen parientes directos diagnosticados de CCR.

ESTILO DE VIDA

Un estilo de vida sedentario se ha asociado a un mayor riesgo de aparición de CCR, sin que se haya podido establecer el mecanismo por el que esto se produce. La presencia de hábito tabáquico mayor de 35 paquetes/año también se ha asociado a un mayor riesgo de aparición de CCR.

El consumo de antiinflamatorios no esteroideos: se ha relacionado con una disminución en el riesgo de adenomas y CCR. El uso de estos fármacos como estrategia terapéutica preventiva se ha desestimado, dada la incidencia de efectos secundarios recogida en diferentes estudios realizados.

ADENOMAS

Prácticamente, todos los cánceres colorrectales se originan a partir de un adenoma, siendo ésta la causa fundamental y predisponente más importante. Podemos definir como pólipo aquellas lesiones que protruyen desde la pared intestinal hacia la luz, pudiendo ser sésiles o pediculados. Existen varios tipos de pólipos colónicos según sus características histopatológicas; los más frecuentes son los adenomatosos (60-70%), hiperplásicos (10-

30%) y en menor cuantía una miscelánea donde se engloban los inflamatorios, hamartomatosos y mucosos.

De entre ellos, los pólipos adenomatosos constituyen lesiones premalignas. Su incidencia aumenta con la edad, y en el 30% de los casos suelen aparecer como lesiones múltiples. Pueden estar presentes en casi el 50% de la población. Están constituidos por una proliferación no invasiva de células epiteliales, y en función de las alteraciones citológicas y estructurales pueden presentar displasia de bajo o alto grado, a veces indistinguible del carcinoma in situ.

-Se distinguen tres tipos de pólipos adenomatosos: tubulares (85%), tubulovelloso (10%) y vellosos (5%); su tamaño es variable, pudiendo ir desde 1-2 mm hasta 5-10 cm.

La relación de los pólipos preneoplásicos con el CCR es tan estrecha, que en realidad se considera que la secuencia adenoma-cáncer es obligada y, por lo tanto, un paso necesario para la génesis tumoral.

COLITIS ULCEROSA Y COLITIS GRANULOMATOSA

El riesgo acumulado de desarrollar CCR en pacientes con pancolitis es aproximadamente del 30% a los 30 años, con incidencia de 0.5-1% anual. Estas cifras aumentan con respecto a la población general a partir de los 8 años de evolución y en función de la extensión.

1.3.2.- Factores genéticos y moleculares

En cuanto a los factores genéticos y moleculares en la etiología del CCR, conocemos que estos juegan un papel crucial durante el proceso de la carcinogénesis. Se han identificado mutaciones durante todo este proceso en distintos genes (APC, p53, DCC, SMAD2, KRAS, WNT, etc.), que condicionan paso a paso la progresión desde un adenoma de colon hasta el estadio final de CCR en los tumores esporádicos (17,18).

Asimismo, sabemos que alrededor del 15-20% de los casos de CCR presenta una

predisposición familiar y dentro de este grupo, un 5-10% puede explicarse por la identificación de una mutación de herencia autosómica dominante. Las entidades que debemos conocer dentro del CCR hereditario son el *Cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP) o síndrome de Lynch, la Poliposis adenomatosa familiar y la Poliposis atenuada*.

CANCER DE COLON HEREDITARIO NO POLIPÓSICO (CCHNP) O SÍNDROME DE LYNCH

Se caracteriza por la aparición temprana de un CCR asociado a la aparición de tumores en otras localizaciones: endometrio, estómago, ovario, uréter o pelvis renal, sistema nervioso central y adenomas sebáceos. La aparición de este síndrome se debe a una mutación de herencia autosómica dominante con elevada penetrancia en uno de los genes de reparación del ADN (*mismatch repair genes*): MSH2, MLH1, MSH6 o PMS2. Esto lleva a la aparición de múltiples errores en secuencias repetitivas de ADN, llamados microsatélites, que no pueden ser reparados y acaban provocando, con el tiempo, tumores en distintas localizaciones. El riesgo de padecer CCR a los largo de la vida de un paciente afecto de síndrome de Lynch es del 65-80% para hombres y 30-70% para mujeres. Actualmente podemos clasificarlo en dos grupos: el síndrome de Lynch tipo I y tipo II, diferenciándose entre ambos de la presencia de tumores extracolónicos en el grupo de pacientes afectados de Síndrome de Lynch tipo II (19).

Para la caracterización y el diagnóstico de estos pacientes, se definieron en 1990, los *Criterios de Ámsterdam I*; en años posteriores estos criterios se ampliaron para incluir los tumores de localización extracolónica. Actualmente disponemos para el diagnóstico de *Criterios de Ámsterdam II* y *Criterios de Bethesda modificados* (20), siendo éste último de especial utilidad para identificar a pacientes con CCR a quien se recomienda determinar la inestabilidad de microsatélites. El interés a nivel práctico de la identificación de estos pacientes y sus familiares es el poder realizar un seguimiento más estricto que el de la población general, para que un diagnóstico precoz pueda mejorar su pronóstico.

CRITERIOS DE AMSTERDAM II
- Al menos 3 familiares afectados de cáncer asociado a CCHNP (CCR, endometrio, estómago, ovario, uréter o pelvis renal, cerebral, intestino delgado, vía biliar o piel –tumores sebáceos)
-Al menos un familiar de primer grado de los tres familiares afectados
-Al menos dos generaciones sucesivas afectas
-Al menos uno de los familiares con cáncer asociado a CCHNP debe haber sido diagnosticado antes de los 50 años
-Poliposis adenomatosa familiar excluida
-Los tumores tienen que ser confirmados anatomopatológicamente

Tabla 3: Criterios de Amsterdam II para el diagnóstico de CCR hereditario

CRITERIOS DE BETHESDA MODIFICADOS
-Diagnóstico de cáncer colorrectal antes de los 50 años
-Aparición sincrónica o metacrónica de cáncer colorrectal u otro tumor relacionado con CCHNP (esto incluye estómago, vejiga, uréter, pelvis renal, tracto biliar, cerebro, glioblastoma, adenomas de glándulas sebáceas, queratoacantomas y carcinoma de intestino delgado)
-Cáncer colorrectal con morfología de alta inestabilidad de microsatélites antes de los 60 años
-Individuo con diagnóstico de cáncer colorrectal junto con diagnóstico de cáncer colorrectal o neoplasia relacionada con CCHNP en un pariente de primer grado antes de los 50 años (adenomas antes de los 40 años)
-Individuo con diagnóstico de cáncer colorrectal o neoplasia relacionada con CCHNP en al menos dos parientes sin importar la edad

Tabla 4: Criterios Bethesda modificados para el diagnóstico de CCR hereditarios

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

Es una enfermedad de herencia autosómica dominante que explica la aparición de un 0,5-1% del total del CCR. Es muy característica de esta entidad la aparición de cientos o miles de pólipos en el colon y en el recto a edades muy tempranas (entre los 10 y los 30 años). Si en estos pacientes no se realiza una colectomía profiláctica, casi el 100% acabará

desarrollando un CCR con el tiempo. Las manifestaciones extracólicas que nos pueden ayudar a la identificación de estos pacientes en la clínica son múltiples: aparición de osteomas, quistes epidermoides, tumores desmoides, pólipos gastroduodenales, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, tumores hepatobiliares en la infancia y tumores tiroideos o del sistema nervioso central. El identificar y remitir estos pacientes y a sus familiares a unidades especializadas de consejo genético es fundamental.

POLIPOSIS ATENUADA

Es un síndrome a tener en cuenta ante la aparición de menos de 100 pólipos y que se asocia a alteraciones terminales del gen APC o a una herencia autosómica recesiva con mutaciones bialélicas del gen MYC.

1.4 DIAGNÓSTICO

Resulta imprescindible realizar una historia clínica completa, prestando especial interés a los antecedentes personales del paciente, así como los antecedentes familiares de CCR y/o de otras neoplasias que pudieran estar relacionadas. La exploración física completa por sistemas, incluyendo el tacto rectal, también es necesaria, así como la determinación del grado funcional del paciente: grado ECOG y/o Índice de Karnofsky. El estado funcional del paciente constituirá un factor pronóstico de la enfermedad y será un elemento decisivo para la decisión terapéutica.

1.4.1.- Signos y síntomas

El cáncer colorrectal puede ser diagnosticado cuando un paciente presenta síntomas o como resultado de un programa de *screening*. Salvo los pacientes que presentan obstrucción o neoplasias perforantes, la duración de los síntomas no está correlacionada con el pronóstico. Dado que el CCR puede ser asintomático en fases

precoces y muchos de los síntomas que pueden aparecer en un CCR no son específicos (tales como alteraciones en el ritmo intestinal, molestias abdominales difusas, pérdida de peso sin causa aparente, o astenia), los programas de *screening* son esenciales.

Los síntomas de un cáncer colorrectal- dolor abdominal intermitente, náuseas o vómitos- son secundarios a sangrado, obstrucción o perforación. El sangrado puede ser agudo y comúnmente aparece como sangre roja mezclado con las heces (rectorragia). El sangrado oscuro (hematoquecia) es habitual que sea secundario a sangrado diverticular. El déficit de hierro crónico o anemia ocurre frecuentemente. El tenesmo e incluso síntomas urinarios o dolor perineal pueden aparecer en tumores de recto avanzados (21).

1.4.2.- Estrategias diagnósticas

1.4.2.1.- Pruebas de laboratorio. Marcadores tumorales

La realización de un hemograma puede mostrar un síndrome anémico y éste ser, el hallazgo inicial en el diagnóstico del CR. Un examen bioquímico nos permite ver la función renal y hepática antes de plantear la actitud terapéutica.

Ha sido mucho el esfuerzo empleado en el estudio de marcadores serológicos que pudieran permitir una detección precoz y diagnóstico de cáncer colorrectal. Una gran variedad de proteínas, glicoproteínas y sustancias celulares y humorales, ha sido analizada como marcadores tumorales potenciales pero no ha sido encontrado ninguno específico para cáncer colorrectal (22). El marcador más ampliamente estudiado, Antígeno Carcinoembrionario (CEA), debe determinarse de forma preoperatoria, ya que los niveles elevados del marcador CEA, de forma preoperatoria, son un factor de mal pronóstico, siendo éste insuficiente para la decisión terapéutica de un tratamiento adyuvante. Diversos estudios han definido el marcador CEA preoperatorio como un factor pronóstico independiente. Puede ser útil en el seguimiento postoperatorio de estos pacientes (23) pero tiene bajo valor predictivo para el diagnóstico en pacientes asintomáticos (24) debido a su baja sensibilidad y especificidad, lo que hace que su uso sea inadecuado para *screening*. Además se debe hacer énfasis en el hecho de que puede variar según

laboratorios y países. En el caso de pacientes con enfermedad avanzada, la determinación del marcador servirá para monitorizar la respuesta al tratamiento, estando indicada su realización cada 1-3 meses durante el tratamiento activo. El CEA también ha demostrado en diferentes estudios ser un factor pronóstico en pacientes sometidos a una metastasectomía, tanto hepática como pulmonar.

La determinación del marcador Ca 19.9 no puede ser actualmente recomendada previa al inicio del tratamiento, ya que los datos de los que disponemos son insuficientes.

1.4.2.2.- Técnica endoscópica y biopsia

Colonoscopia

Es necesaria la realización de una exploración endoscópica completa. La colonoscopia constituye la exploración más precisa para el diagnóstico de CCR y de sus lesiones precursoras: permite la visualización, la toma de muestras para estudio anatomopatológico, el tratamiento y marcaje de zonas de interés. Se considera apropiada en paciente con sospecha clínica (25).

La sensibilidad es del 95%, superior al enema opaco y colonografía-TAC (“Colonoscopia virtual”) (26,27), sin embargo, algunos estudios han manifestado infra-estadificación en lesiones planas o pequeñas (< 1 cm) (28, 29,30).

Los factores relacionados con una insuficiencia diagnóstica son: colonoscopia incompleta, inadecuada preparación e interpretación errónea de lesiones visualizadas y/o obtención inadecuada de biopsia (28). La colonoscopia, en efecto, es una exploración invasiva no exenta de complicaciones que, aunque poco frecuentes, pueden ser graves. Pueden ser secundarias a la preparación, a la propia exploración y/o a la pseudo-analgésia. Las más frecuentes e importantes son las derivadas de la técnica, fundamentalmente hemorragia y perforación. Si no es posible realizar una colonoscopia completa (por perforación, obstrucción, o estenosis), ésta debe realizarse en los primeros 3-6 meses tras cirugía con el objetivo de identificar lesiones sincrónicas (31,32). Los aspectos fundamentales en la

técnica de colonoscopia incluyen inflar el intestino lo mínimo posible para tener una adecuada visión y retirar el exceso de aire cuando sea posible. El médico endoscopista debe ser suave para evitar bucles innecesarios. La distancia de la inserción de la sonda debe ser apropiada a la localización anatómica.

En la actualidad, la sigmoidoscopia ha quedado en desuso, puesto que es decisiva la visualización del marco cólico completo.



Figura 5: Colonoscopia con lesión ulcerosa sangrante compatible con neoplasia

Enema opaco

El enema con doble contraste es una técnica de fácil realización. Tras la limpieza intestinal con enemas o administraciones de soluciones laxantes, se introduce aire en el colon después de que la mayoría de bario haya sido expulsado, no precisa sedantes y el riesgo de perforación es muy bajo. Permite detectar mejor las pequeñas lesiones mucosas, mientras que el enema simple es mejor para evaluar la obstrucción. El enema opaco con doble contraste sólo está indicado cuando la colonoscopia es incompleta. La sensibilidad del enema con doble contraste es de 89%, pero disminuye para la detección de pólipos. Otras técnicas como la colonografía por TAC tiene una sensibilidad del 78% mientras que ésta es casi del 100% en el caso de la colonoscopia y por ello no se utiliza como prueba de

elección en el diagnóstico de CCR (33-36).

Colonografía-TAC (“Colonoscopia virtual”)

Consiste en el estudio del colon y recto mediante la realización de estudios con secciones finas en el TAC y el análisis de estos datos mediante imágenes reconstruidas de 2D en 3D. Se trata de una exploración mínimamente invasiva que no requiere sedación ni analgesia. Los resultados de dos metanálisis indican que la especificidad y la sensibilidad para el diagnóstico de pólipos de entre 6-9 mm y mayores de 1 cm, es lo suficientemente elevada, como para plantearla como alternativa o complementaria a la colonoscopia. Así, en pólipos de entre 6-9 mm, la sensibilidad oscila entre 70-86% y la especificidad 86-93%, oscilando para los de más de 9 mm entre 85-93% y 97% respectivamente; en los de menos de 6 mm no se logran resultados fiables. Sin embargo, no puede sustituir a la colonoscopia en el CCR por la imposibilidad de toma de muestras para estudio anatomopatológico (37, 38). Se recomienda su uso en pacientes con sospecha o diagnóstico de CCR por colonoscopia convencional, o en los que no se ha podido alcanzar el ciego (39).

Biopsia

La biopsia permitirá el diagnóstico histológico preoperatorio del tumor. En caso de encontrarnos frente a una enfermedad metastásica no candidata a resección quirúrgica, la biopsia será imprescindible para obtener la confirmación de malignidad del tumor, determinación de factores predictores de respuesta a terapia biológica y poder iniciar un tratamiento con quimioterapia (QT).

1.4.2.3.- Técnicas radiológicas

Ecografía endorrectal (EER)

Consiste en la introducción transanal de una sonda ecográfica con un transductor giratorio de 360°. La adaptación a las paredes se realiza mediante un globo que se rellena de agua.

Permite la visualización y estadificación incluso en tumores de tercio superior. Ofrece las ventajas de ser una prueba accesible económicamente, fácilmente transportable y disponible en la mayoría de centros.

Muestra una fiabilidad para el diagnóstico del grado tumoral T (uT) del 67-93% al diagnóstico (40). La ecografía endorrectal permite no solo determinar la profundidad de la penetración tumoral, sino también la extensión longitudinal intramural, dato que resulta muy importante para preparar una resección quirúrgica con márgenes adecuados. . Es, por tanto, la técnica más sensible para evaluar estadios precoces (T1-T2), siendo menos útil en estadios avanzados, ya que no visualiza correctamente la fascia mesorrectal y, por tanto, no predice de modo adecuada el margen circunferencial. En un estudio randomizado, al menos el 20% de los tumores inicialmente clasificados ecográficamente como uT3-uT4, en la pieza de patología se correspondía a pT2. La ecografía 3D ha sido recientemente introducida y parece más prometedora en la determinación de la T (41).

La estadificación ganglionar (uN) mediante ecografía endorrectal es menos precisa con una fiabilidad del 63-83%. (42). Esta limitación en la estadificación ganglionar se debe a que ganglios menores de 4 milímetros todavía presentan un riesgo de afectación metastásica del 20% y que los ganglios alejados de la pared rectal no son accesibles a la ecografía endorrectal. La ecografía endorrectal presenta el inconveniente de ser una exploración explorador-dependiente por lo que puede conllevar posibles errores de interpretación. Se requiere adquirir experiencia, por lo que se necesita superar una curva de aprendizaje con una recomendación de al menos 50 exploraciones. Presenta limitaciones técnicas como son la imposibilidad de valorar tumores estenosantes, tumoraciones a más de 10 cm y errores de imagen causados por dificultad de posicionar correctamente la sonda respecto al tumor. La interposición de aire o heces o cambios anatómicos debidos a biopsias puede producir artefactos. Todo ello puede ser causante de la sobre-estadificación. Presenta una mayor limitación que la RMN en la evaluación de la afectación del margen circunferencial lateral y la fascia mesorrectal (43, 44, 45,46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56,).

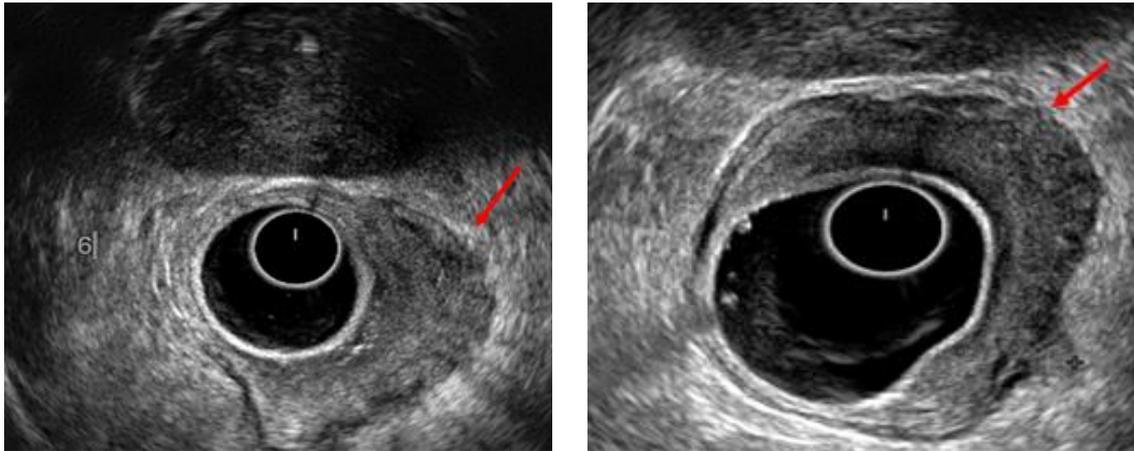


Figura 6: Ecoendoscopia rectal (EER) con tumor visible en pared posterolateral izquierda (flecha)

RMN

El uso de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) tiene una fiabilidad del 59-95% para el estadio tumoral T y del 72-79% para el estadio ganglionar N. En general, emplea bobinas de superficie (no endorrectales) para valorar la pelvis, que permiten visualizar y evaluar las paredes rectales y su relación con todas las estructuras pélvicas que la rodean, fundamentalmente con el mesorrecto y su fascia. No se precisa preparación especial, a lo sumo una limpieza previa mediante enema. Presenta una alta eficacia en la valoración de tumoraciones T3 voluminosas y T4, disminuyendo en estadios precoces. La reacción desmoplásica que se produce en torno al tumor conlleva un riesgo de sobre-estadificación del 38-62% en T2 y del 5-18% en T3 (57). Permite una evaluación completa del mesorrecto así como también identifica la afectación de la fascia mesorrectal.

En el metanálisis de Purkayastha (58) se confirma que la RMN de alta resolución predice la invasión del margen de resección circunferencial (CRM) con una sensibilidad y especificidad de 94% y 85%, respectivamente. Los resultados del estudio multicéntrico MERCURY (59) también lo confirman, con un 82% de concordancia entre RMN y los hallazgos anatomopatológicos, en la predicción de la extensión mural en la grasa mesorrectal y, por lo tanto, es una prueba imprescindible y definitiva para la estadificación, y en

consecuencia para la toma de decisiones terapéuticas. La evaluación radiológica de la estadificación ganglionar (N) es menos fidedigna que la T, siendo la precisión global en torno al 60-80%.

La profundidad de la invasión tumoral se correlaciona no sólo con el riesgo de afectación ganglionar positiva sino también con la precisión de la estadificación ganglionar. Los criterios de afectación nodal son el descenso de la ecogenicidad y presentar una forma redondeada en vez de oval (ecografía endorrectal, EER), incremento de la intensidad de señal o inhomogeneidad (RMN), e incremento del tamaño y contorno irregular en ambas técnicas (60, 61) Los límites actuales de resolución de RMN a nivel nodal son de unos 3 mm, aunque un 25% son ganglios positivos y mide menos de 3 mm.

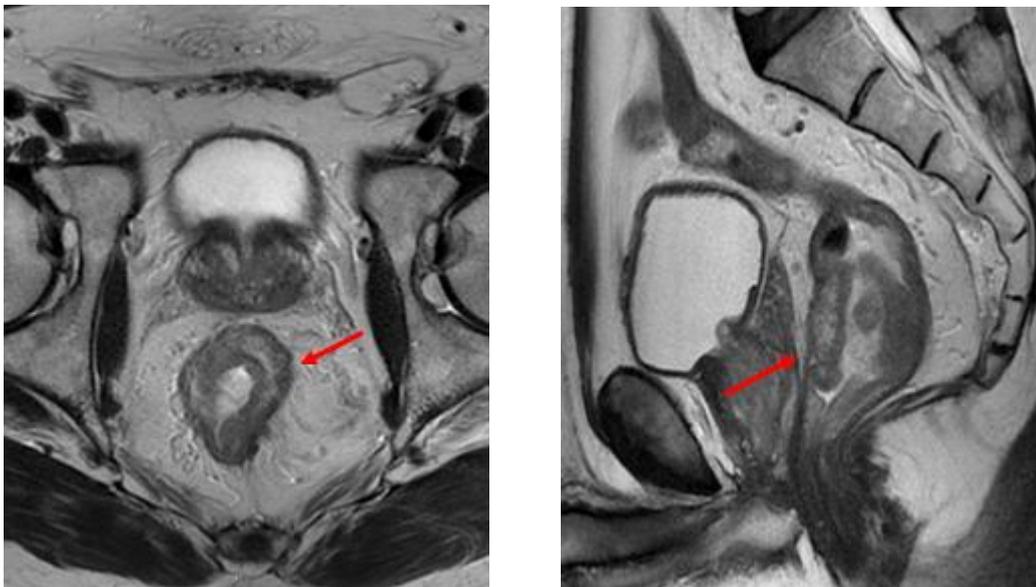


Figura 7: Resonancia magnética con tumor de recto visible en corte axial y sagital (flechas)

Tomografía axial computerizada (TAC) toraco-abdominal

La TAC alcanza un rendimiento diagnóstico tumoral del 33-77% y nodal del 22-73%. Es una prueba de imagen óptima para la valoración de metástasis a distancia (hepática y pulmonar) e invasión de órganos próximos, aunque poco específica para la valoración locorregional. Presenta una precisión del 55-65% para afectación metastásica (62). La principal limitación de la TC es que no permite diferenciar las distintas capas de la pared

rectal y en ocasiones discrimina inadecuadamente la afectación de la grasa perirrectal. Asimismo, la afectación ganglionar solo se puede identificar en caso de adenopatías con un cierto tamaño (>1 cm.), de manera que se asume una incertidumbre diagnóstica para ganglios más pequeños.

Un análisis comparativo de las tres técnicas muestra a nivel local que, especialmente en tumores precoces, la ecografía endorrectal obtiene los mejores resultados en la estadificación tumoral T y N, frente al TC y RMN, mientras que esta última es superior en el diagnóstico de la infiltración de órganos vecinos (40).

Para el diagnóstico de extensión sistémica, es recomendable realizar un TC tóraco-abdominal con el objeto de descartar enfermedad metastásica

Tomografía de emisión de positrones (PET)

La Tomografía de emisión de positrones (PET) es una prueba de limitada calidad para definir la profundidad de invasión y tiene escasa sensibilidad para establecer la clasificación T, por lo que no se recomienda de rutina, pero en ocasiones puede ser de gran utilidad en la práctica clínica (63) Comparado con la TAC, tiene mayor sensibilidad (87% frente 66%) y especificidad (68% frente a 59%) a la hora de localizar enfermedad oculta hepática o pulmonar.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Sanidad (AETS), recomienda su utilización en las siguientes situaciones:

- Re-estadificación con sospecha de recurrencia (recidiva vs fibrosis) susceptible de cirugía.
- Elevación progresiva de CEA con pruebas diagnósticas no concluyentes.
- Valoración de respuesta terapéutica previa a la cirugía de lesiones metastásicas ante técnicas de imagen no concluyentes.

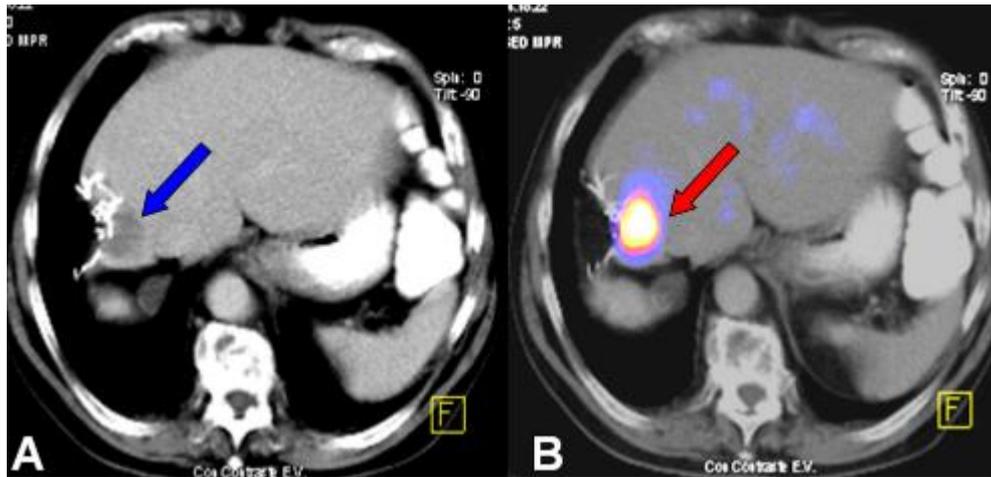


Figura 8: En la imagen de TC (A) se observa una zona hipodensa con clips quirúrgicos tras metastasectomía hepática por cáncer de recto. En la imagen PET/TC (B) se confirma sospecha de recurrencia de metástasis (flechas).

Gammagrafía ósea, TAC cerebral, etc.: sólo en presencia de sintomatología.

En resumen, se prefiere la ecografía endorrectal y la RMN para la valoración de la T y la N. Mientras que la ecografía ofrece ventajas en los estadios iniciales, la RMN lo hace en los avanzados ya que subestratifica mejor los T3 basándose en el nivel de invasión de grasa perirrectal e invasión vascular. Para estadificación sistémica, es suficiente con el empleo de TAC toraco-abdominal y pélvico.

En cuanto a la valoración de respuesta tras neoadyuvancia, ésta plantea problemas de interpretación con cada una de las pruebas descritas debido a la fibrosis reparadora y al edema radioinducido de los tejidos tratados: la ecografía sobreestadifica en un 20% de los casos, la TAC muestra pobres resultados en la evaluación de la respuesta a tratamiento por lo que no se recomienda de rutina en la práctica clínica. En efecto, la RMN evidencia mejor correlación pero en ocasiones tiene dificultad para diferenciar el edema-inflamación debido a la fibrosis del residuo tumoral. La re-estadificación debe realizarse entre las 4-6

semanas tras finalizar el tratamiento neoadyuvante. Aunque pueda estimarse la infraestadificación con dichos métodos, la descripción de los hallazgos quirúrgicos y la estadificación patológica definitiva serán imprescindibles.

1.5.- HISTOLOGÍA DEL CÁNCER DE RECTO

En el cáncer de recto, el tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma (ADC) (90-95% de casos). El ADC se origina del epitelio glandular de la mucosa rectal. Estas células invaden la pared, infiltrando la capa muscular (*muscularis mucosae*), la submucosa, la lámina *muscularis* propia y el tejido adiposo subseroso. Las células malignas describen estructuras tubulares, promoviendo una estratificación anómala con luces tubulares adicionales y reacción desmoplásica estromal. A veces, las células del tumor tienen un patrón de crecimiento discohesivo y secretan moco, el cual invade el intersticio, produciendo lagunas mucosas y coloides. Cuando el material mucinoide supone más del 50% del volumen tumoral, éste adenocarcinoma es llamado mucinoso o coloide. Si el moco permanece dentro de la célula maligna, empuja el núcleo hacia la periferia, formando la característica célula en anillo de sello.

Otras variantes de tumores rectales suponen aproximadamente el 5%: son carcinomas escamosos, carcinomas adenoescamosos, carcinomas en anillo de sello y carcinomas de células pequeñas etc.

Dependiendo del porcentaje de arquitectura glandular el carcinoma se clasifica en:

- Carcinoma de bajo grado: bien diferenciado y moderadamente diferenciado (50-100% del tumor constituido por glándulas)

- Carcinoma de alto grado: pobremente diferenciado (< 50% del tumor constituido por glándulas)

A pesar de la variabilidad inter e intra-observador en cuanto a la gradación, los pobremente diferenciados se asocian con un pronóstico adverso en los análisis multivariados.

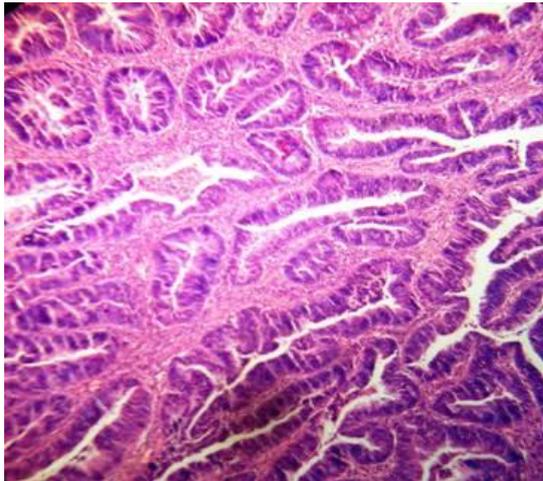


Figura 9: Tumor de recto bien diferenciado

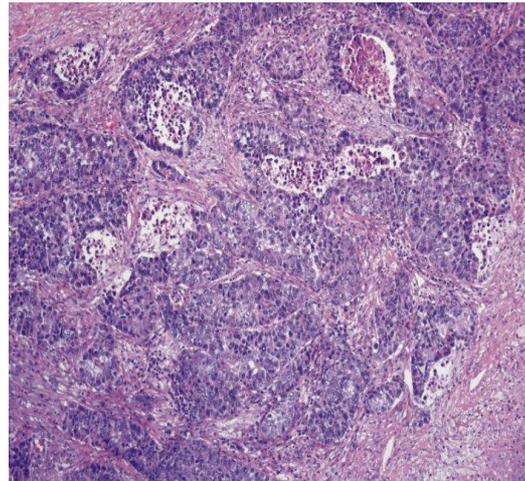


Figura 10: Tumor de recto mal diferenciado

El estadio patológico proporciona información decisiva sobre el espécimen quirúrgico. Mucha de esta información se detalla en el informe de anatomía patológica (64) que incluye los siguientes parámetros: descripción macro/microscópica de la muestra, así como diámetro tumoral, grado histológico, profundidad de invasión y extensión a estructuras adyacentes (T), número de ganglios evaluados, número de ganglios positivos para infiltración tumoral (N), presencia de metástasis a distancia a otros órganos incluyendo áreas ganglionares no regionales (M), margen circunferencial, proximal y distal, grado de regresión del tratamiento neoadyuvante (TRG) (65), invasión linfovascular (66) perineural (67, 68, 69) y número de depósitos tumorales (70).

El manual de la séptima edición incluye una sugerencia al cirujano para que marque en el espécimen quirúrgico el área más profundamente afectada por la infiltración tumoral y que la delimite mediante clips quirúrgicos para que el patólogo pueda evaluar directamente el estado de los márgenes de resección. Los márgenes quirúrgicos se estratifican atendiendo al estado patológico, en el que R0 es cuando se ha logrado una resección completa del tumor con márgenes quirúrgicos negativos, es decir, libres de infiltración tumoral; R1 cuando la resección es incompleta y existe afectación microscópica en los márgenes y por último R2, cuando, al igual que el previo, la resección es incompleta y existe residuo macroscópico postquirúrgico intrapélvico.

Los márgenes de resección circunferencial (CRM) son un importante parámetro patológico

en cánceres de recto (71). La identificación del CRM se determina a través de la evaluación del exterior de la circunferencia del espécimen resecado y mesorrecto, el cual requiere a menudo la tinción de las superficies externas y el corte-laminado de la muestra. Se considera positivo si el tumor se encuentra a 1 mm del margen seccionado (72, 73).

La precisión en su valoración es muy importante, ya que se ha comunicado que es un potente indicador, tanto de recurrencia local, como de supervivencia global (74, 75, 76).

En un estudio retrospectivo con 17.000 pacientes, CRM fue mejor indicador de recurrencia local en pacientes tratados con cirugía como primera opción terapéutica, respecto a aquellos que recibieron tratamiento preoperatorio (76).

El AJCC y el Colegio de Patólogos Americanos (CAP) recomiendan la evaluación de 10-14 y 12-18 ganglios para identificar con precisión el estadio colorrectal, respectivamente (64). Los expertos no alcanzan un consenso sobre el número de ganglios que se deben evaluar para identificar con precisión el estadio tumoral (77). Esto es debido a que no discriminan entre colon y recto y que reflejan en el caso de colon la cirugía como primer opción terapéutica. Si atendemos a dos estudios que evalúan exclusivamente tumores rectales, estos ponen de manifiesto que se precisan más de 10 o 14 como mínimo para identificar con precisión un estadio II rectal (78, 79). Se conoce que el número medio de ganglios aislados en los pacientes tratados con tratamiento neoadyuvante es significativamente menor que los tratados con cirugía exclusiva (13 vs 19, $p < 0,05$; 7 vs 10, $p \leq 0,0001$) (80, 81). Los expertos (NCCN) recomiendan examinar un mínimo de 12 ganglios.

Las guías recomiendan que se defina el grado de regresión experimentado por el tumor tras la administración de tratamiento preoperatorio (64). De acuerdo con las recomendaciones tanto de la NCCN como del Colegio de Patólogos Americanos, la respuesta tumoral debería cuantificarse en una escala que vaya del grado 0 (respuesta completa, no células tumorales viables) al grado 3 (pobre respuesta, mínimo o nula muerte de células tumorales, por tanto extenso cáncer residual) (64, 65, 82).

Múltiples estudios han demostrado que la presencia de invasión perineural (PNI) se asocia con un pronóstico comprometido (67, 68, 69). Un estudio retrospectivo con 269 pacientes describió una supervivencia cuatro veces mayor en pacientes sin invasión perineural en comparación con aquellos tumores que invadían estructuras neurales próximas (68).

Análisis multivariados de pacientes con estadio II rectal muestran que estos presentan invasión perineural, y una peor supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años, comparada con los que no presentan PNI (29% vs 82%; $p = 0,0005$) (67). Resultados similares se objetivaron en estadio III (67).

Los depósitos tumorales mesorrectales extranodales o “nódulos satélite”, son agregados tumorales presentes irregularmente en la grasa pericólica o perirrectal, los cuales no muestran evidencia de afectación ganglionar. Parecen ser debidos a la invasión linfovascular o perineural. El número de depósitos extranodales debe ser cuantificado, porque se asocia con una reducción tanto de la supervivencia global como la libre de enfermedad (70, 83, 84). Ueno y colaboradores (83) mostraron que los pacientes con pN0 sin nódulos satélites tenían una supervivencia a 5 años del 91,5% mientras que si presentaban enfermedad extranodal (pN1c), era de un 37% ($p < 0,0001$).

Durante los últimos años se ha añadido en el informe anatómico-patológico el estado de las proteínas reparadoras, especialmente MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, así como hallazgos patológicos sugestivos de inestabilidad de microsatélites tales como respuesta linfocitaria intratumoral, respuesta linfocitaria peritumoral (respuesta Crohn-like) y presencia de componente mucinoso medular o alto grado histológico.

En enfermedad metastásica, el informe debe incluir un análisis de biomarcadores como la presencia o no de mutaciones del gen KRAS, gen BRAF, gen NRAS, gen PIK3CA o gen PTEN, que puedan ayudar a una estrategia terapéutica óptima.

1.6.- ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE RECTO

En 1932, Dukes describió un sistema de estadificación basado en el grado de penetración del tumor en la pared del recto y en la presencia o ausencia de metástasis ganglionares. Este sistema tiene el inconveniente, sin embargo, de no mostrar el grado de penetración en la pared cuando hay afectación ganglionar (85).

ESTADÍOS DE DUKES	DESCRIPCIÓN
A	Tumor limitado a l pared (sin extenderse más allá de la muscular propia)
B	El tumor se extiende a través de la pared hasta la subserosa y/o serosa, o tejidos extrarrectales
C	El tumor metastatiza en los ganglios linfáticos
D	Metástasis a distancia (tumor más allá de los límites de resección quirúrgica)

Tabla 5: Sistema de estadificación de cáncer de recto de Dukes

El sistema de estadificación de Astler-Coller da especificaciones del grado de penetración y afectación ganglionar (86). La modificación de este sistema permite además diferenciar si existe afectación de órganos adyacentes (87).

ESTADÍOS MODIFICADOS DE ASTLER-COLLER	DESCRIPCIÓN
A	Tumor limitado a la mucosa
B1	El tumor infiltra la muscularis propia pero sin penetrarla totalmente
B2	El tumor penetra la muscularis propia, alcanzando la serosa
B3	El tumor invade las estructuras adyacentes
C1	El tumor infiltra la muscularis propia (sin penetrarla), con metástasis en los ganglios linfáticos regionales
C2	El tumor penetra la muscularis propia, alcanzando la serosa, con metástasis en ganglios linfáticos regionales
C3	El tumor invade las estructuras adyacentes, con metástasis en ganglios linfáticos regionales
D	Metástasis a distancia

Tabla 6: Sistema de estadificación modificado de cáncer de recto de Astler- Coller

Estos sistemas de estadificación son postoperatorios, a diferencia del sistema TNM del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) que puede hacerse preoperatoriamente o postoperatoriamente. La estadificación debe ser definida por la clasificación TNM (88-94).

El TNM es un sistema doble que incluye una clasificación clínica (pretratamiento) designada como cTNM, y otra patológica (histopatología postcirugía) con el prefijo pTNM. Este sistema clinicopatológico es el mejor indicador pronóstico para pacientes con cáncer rectal (2). Algunos autores postulan la conveniencia de añadir el método de imagen utilizado para la estadificación tumoral mediante un prefijo como en la ecografía endorectal (uTNM), y proponen añadir el prefijo “ct” o “mr” al estadio TNM si se ha utilizado la TC o la RM, respectivamente (95).

La “T” indica el grado de invasión tumoral en la pared intestinal.

-Tx: el tumor primario no puede evaluarse

-T0: no existe evidencia de tumor primario.

-Tis: carcinoma in situ: células tumorales en la membrana basal (intraepiteliales) o con invasión de lámina propia sin invasión a través de la muscularis mucosae de la submucosa (intramucosos).

-T1: tumor que invade la submucosa

-T2: tumor que invade la muscular propia

-T3: tumor que invade subserosa o tejidos pericolónicos o perirrectales con o sin peritoneo alrededor.

-T4a: el tumor penetra la superficie del peritoneo alrededor.

-T4b: el tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras

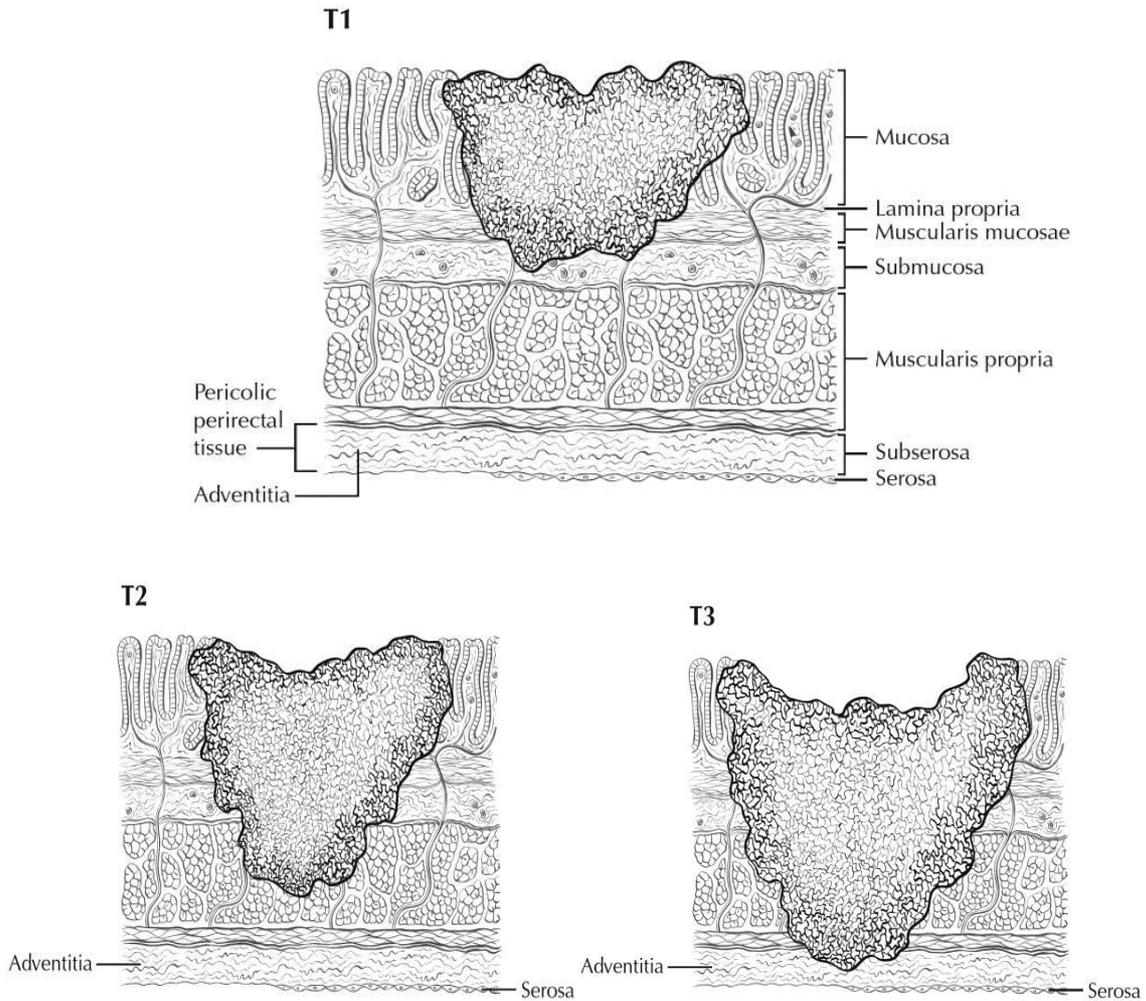


Figura 11: Capas del tubo digestivo: mucosa, muscular mucosae, subucosa, muscularis propia, subserosa y serosa

La “N” hace referencia a la afectación o no, de los ganglios linfáticos regionales. Los ganglios linfáticos regionales están constituidos por los grupos ganglionares pericólicos, perirrectales, y los de arterias ileocólica, cólica derecha, cólica media, cólica izquierda, mesentérica inferior, rectal superior (hemorrodial) e ílica interna.

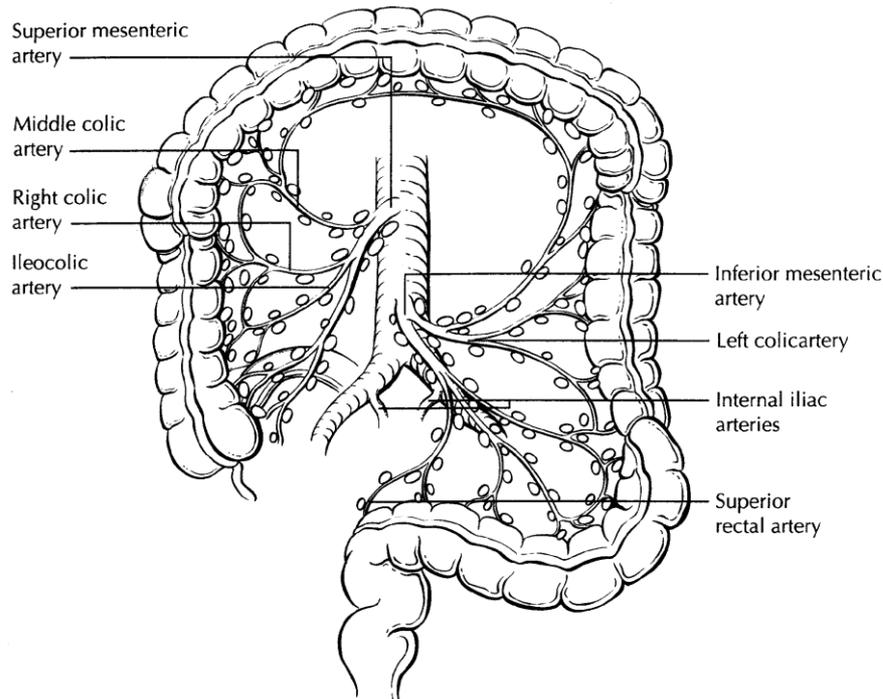


Figura 12: Áreas ganglionares pélvicas

La clasificación ganglionar comprende:

- Nx: los ganglios regionales no pueden evaluarse.
- N0: no existe evidencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
- N1: metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales.
- N1a: hay metástasis en 1 ganglio linfático regional.
- N1b: hay metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales.
- N1c: hay depósito tumoral en la subserosa o en tejidos mesentéricos o pericolónicos no peritonealizados o en los tejidos perirrectales, sin metástasis ganglionar regional.
- N2: metástasis en 4 o más ganglios regionales.
- N2a: hay metástasis en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales.
- N2b: hay metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales.

La AJCC y el College of American Pathologist (CAP) recomiendan la evaluación de un mínimo de 12 ganglios regionales para descartar afectación ganglionar (94). En la información que el patólogo remite al clínico para la toma de decisiones terapéuticas debe

por tanto, constar el número de ganglios extraídos y el número de ganglios afectados para poder considerar un pN0 como buen factor pronóstico real.

La técnica de ganglio centinela no se utiliza de forma sistemática en la estadificación de cáncer de recto. Sin embargo, en el cáncer de colon, recientemente se han publicado datos que demuestran que, en comparación con tratamiento quirúrgico convencional, esta técnica permite estadificar mejor a los pacientes y realizar un tratamiento más adecuado, reduciendo así de manera estadísticamente significativa la tasa de recurrencia de un 7,9% para los pacientes con ganglio centinela frente a un 22,2% para los pacientes tratados con cirugía convencional ($p=0,001$) (96).

La presencia de metástasis a distancia viene determinada por la “M”:

-Mx: las metástasis no pueden evaluarse.

-M0: no existe evidencia de metástasis a distancia.

-M1: metástasis a distancia.

M1a: metástasis confinada a un órgano o sitio (hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional)

M1b: metástasis en más de un órgano o sitio o el peritoneo.

STAGE	T	N	M	DUKES	MAC
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4b	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
IIIC	T1-T2	N2b	M0	C	C1
	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a	-	-
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b	-	-

Tabla 7: Clasificación clínico-patológica para el diagnóstico TNM de cáncer de recto.
AJCC 2009, 7th edition

1.7.- VÍAS DE DISEMINACIÓN

Las vías de diseminación del CCR don tres: por contigüidad, vía linfática o vía hematógena.

A través de la diseminación por contigüidad, infiltra en profundidad las distintas capas del intestino o las estructuras adyacentes u órganos vecinos como asas intestinales, vejiga, vagina, próstata etc. Está descrita también una infiltración longitudinal por las asas intestinales. También se puede producir una diseminación por arrastre, por descamación de las células tumorales en el mismo acto quirúrgico, lo que puede producir recidivas en la anastomosis o incluso, en la herida quirúrgica.

La diseminación linfática se produce por invasión de los ganglios hemorroidales hacia los ganglios aórticos; por los ganglios ilíacos internos y los ganglios inguinales. Habitualmente sigue un trayecto ascendente por los vasos cólicos. Es importante este punto de cara a establecer la resección quirúrgica más óptima y la linfadenectomía más adecuada.

La diseminación por vía hematógena se produce en los tumores de tercio medio y superior, a través de los vasos colorrectales a la mesentérica inferior y de ahí al drenaje portal del hígado (lugar más frecuente de metástasis) y del hígado a otras localizaciones como el pulmón (segundo lugar más frecuente de metástasis). En los tumores de tercio inferior, la diseminación se produce por la vena cava inferior con el riesgo de desarrollar metástasis pulmonares, cerebrales, óseas, etc.

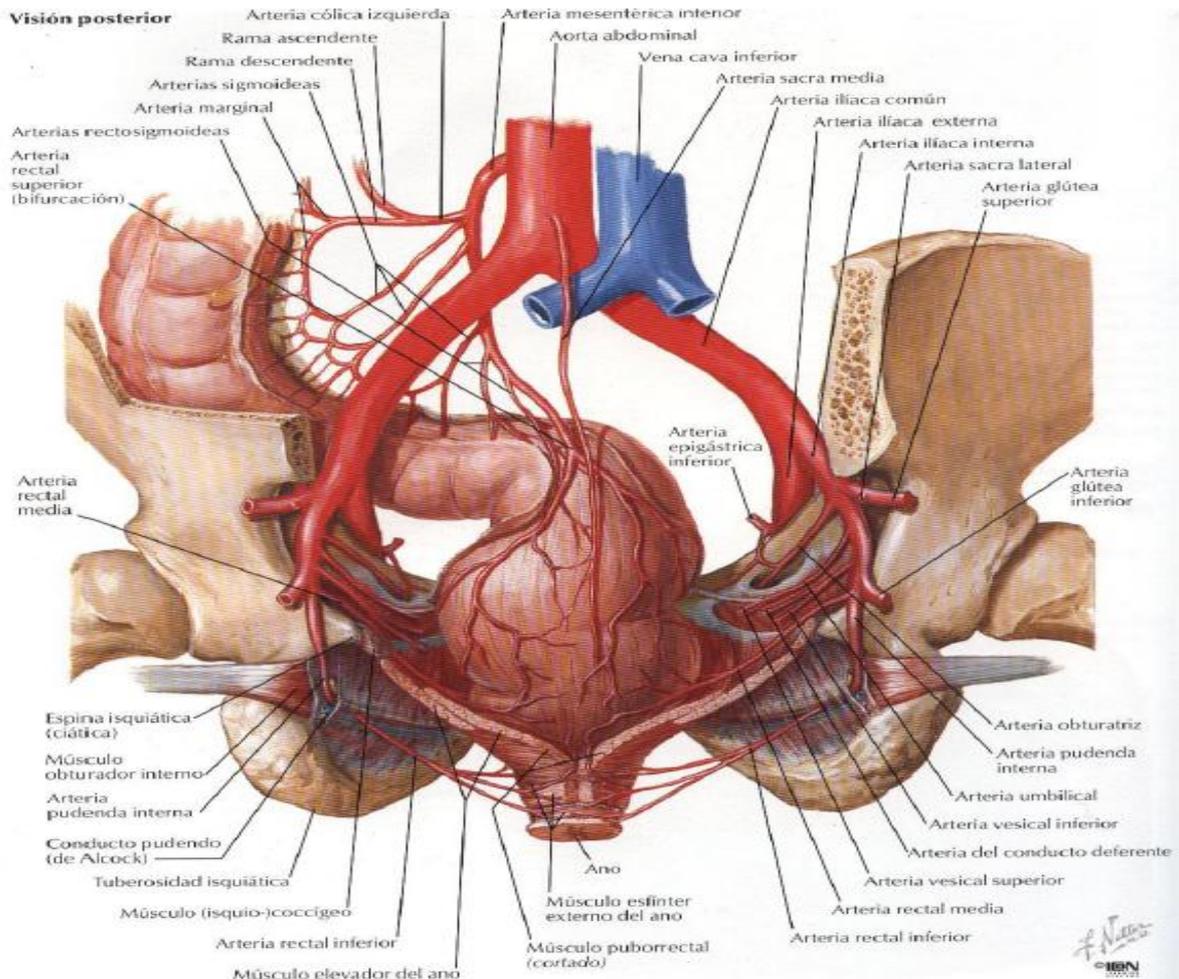


Figura 13: Irrigación vascular del recto, arteria y venas.

1.8.- FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

Un factor pronóstico es una característica que puede identificarse en el paciente o en el tumor y que intrínsecamente traduce un mejor o peor pronóstico de la enfermedad.

Un factor predictivo es una característica que puede identificarse en el paciente o en el tumor y que proporciona información sobre la probabilidad de respuesta tumoral a un agente terapéutico o a una combinación.

Ante cada paciente afecto de CCR se pueden definir infinidad de características

diferenciales, pero solo algunas de éstas han podido validarse en ensayos clínicos prospectivos y, por tanto, son válidas para su uso en la práctica clínica diaria como factores pronósticos o predictivos.

1.8.1.- Factores pronósticos y predictivos en enfermedad localizada

El cáncer rectal es todavía uno de los tumores más frecuentes en países desarrollados y existe un predominio evidente en varones (30-50% más alto que en mujeres). Los datos recientes muestran un decrecimiento en mortalidad; el cáncer de recto es frecuentemente curable cuando está localizado dentro del intestino. La resección radical representa la primera opción con resultados en curación de aproximadamente el 50% de los pacientes (21). El pronóstico del cáncer rectal está claramente relacionado con el grado de penetración del tumor a través de las capas de la pared intestinal, la presencia o ausencia de afectación ganglionar y la presencia o ausencia de metástasis (también es importante el número de ganglios afecto aunque nunca ha sido reconocido como indicador pronóstico).

Factores pronósticos adicionales relevantes también son:

- Tipo histológico: los tumores coloides o mucinosos y el carcinoma de células en anillo de sello tienen peor pronóstico y mayor riesgo de fallo local (97).
- Grado histológico: los tumores colorrectales pobremente diferenciados se asocian con tumores más avanzados (98).
- Invasión arterial o venosa, invasión perineural: su presencia incrementa el riesgo de recidiva local por 9 y un incremento de la mortalidad de 1,6 (99).
- La obstrucción intestinal y la perforación son indicadores clínicos de peor pronóstico (100).
- Los niveles elevados en sangre de carcinoma embrionario (CEA) pre-tratamiento y del antígeno CA 19.9 tienen un pronóstico negativo (101).
- Márgenes de resección tumoral, longitudinal y radial (102): En cáncer de recto la afectación tumoral en margen radial y la completa excisión del mesorecto puede predecir la recurrencia local. El mesorecto es más delgado en su parte anterior que en la parte posterior, por lo que existe más riesgo de margen afecto en la parte anterior además los

tumores anteriores tienen más riesgo de recurrencia local (21).

Existen muchos otros factores pronósticos como el gen p53, KRAS y expresión del gen bcl-2, alfa-TGF, EGFR, índice de proliferación y aneuploidías observadas en el tejido tumoral que están siendo evaluadas tanto de forma individual como combinada como valor predictivo de alto riesgo (92, 103-105).

- La edad al diagnóstico mayor de 70 años no es una contraindicación *per se* para los tratamientos radicales de estos pacientes (106, 107).

- Algunos estudios retrospectivos sugieren que las transfusiones sanguíneas perioperatorias empeoran el pronóstico de pacientes con CCR así como el número de unidades asociado con mortalidad postoperatoria y supervivencia global (108, 109) aunque es necesario más estudios para confirmar estos resultados.

1.8.2.- Factores pronósticos y predictivos en enfermedad avanzada.

En general, la mediana de supervivencia de pacientes con un cáncer colorrectal avanzado sin tratamiento está alrededor de 5-6 meses y con quimioterapia basada en 5-fluorouracil (5-FU), alrededor de 10-12 meses, con menos de 5% de supervivencia a los 5 años desde el diagnóstico.

Actualmente, la quimioterapia basada en 5-FU permite una tasa de respuesta de 20-30%, una mediana en duración de respuesta de aproximadamente 6 meses y una mediana de fallo local de 4-8 meses. Con el empleo de nuevo agentes quimioterápicos tales como capecitabina y Oxaliplatino, la eficacia de la quimioterapia ha aumentado claramente incrementando tanto las tasas de respuesta como la supervivencia a los 24 meses.

Los factores predictivos de respuesta se pueden dividir en:

Factores relacionados con el paciente:

-Edad: por sí solo no es un factor predictivo de resultado.

-Género: tiene un impacto en pronóstico general en la enfermedad; en las mujeres hay una supervivencia media más larga, pero este criterio no es un predictor de respuesta.

-El *performance status (PS)* del paciente influye mucho en el resultado al tratamiento (110). En estudios recientes, la tasa de respuesta para un agente quimioterápico común está en el rango de 30-60% para pacientes con ECOG performance

status of 0, y 10-30% y 0-10% para pacientes con ECOG performance status 1 y 2, respectivamente.

-Presencia de síntomas relacionados con el tumor: pacientes asintomáticos viven más y responden mejor que los pacientes con síntomas.

Factores relacionados con la enfermedad:

-La extensión de la enfermedad está relacionada con la respuesta y la supervivencia (110). La extensión puede estar asociada a número de lesiones, número de zonas/sitios de metástasis, afectación de hígado o afectación de niveles de LDH y/o recuento de leucocitos (WBC). Los pacientes con enfermedad avanzada o con tumores de recto inoperables y/o irresecables, tienen un pronóstico muy pobre, no tanto en términos de supervivencia sino como en calidad de vida (se debe ofrecer un manejo multidisciplinar para paliar lo más precoz posible, los síntomas que puedan presentar).

-Grado tumoral, está relacionado con la supervivencia global pero no hay datos para concluir que sea un factor predictivo de respuesta.

-CEA: el uso clínico de los niveles en plasma del CEA puede usarse en los pacientes postoperatorios para predecir la recurrencia.

Factores relacionados con el tratamiento:

-Respuesta a la quimioterapia: el análisis de la respuesta es un factor pronóstico independiente para la supervivencia (111).

-Radioterapia previa: la recurrencia local no es, en muchas ocasiones, resecable quirúrgicamente por el daño vascular y la fibrosis producida en los tejidos por una radiación previa. La re-irradiación en la zona confiere alto riesgo de toxicidad.

La sociedad Americana de Anatomía Patológica publicó en el año 2000, los resultados del consenso sobre factores pronósticos de control local y predictores de respuesta al tratamiento (112).

Las categorías que se utilizaron para clasificar estos factores fueron:

- Categoría I: factores definitivamente probados basados en la evidencia de

múltiples ensayos estadísticamente firmes y utilizados en práctica habitual.

- Categoría IIA: factores extensamente estudiados que han demostrado valor pronóstico pero pendientes de confirmación en ensayos estadísticos firmes.

-Categoría IIB: factores cuyo análisis ha resultado interesante y pendiente de ensayos estadísticamente firmes.

-Categoría III: factores insuficientemente estudiados.

-Categoría IV: factores bien estudiados que han demostrados no ser factores pronóstico.

CATEGORÍA	FACTORES
I	Estadio TNM
	Clasificación R de enfermedad residual
	Invasión vascular o linfática
	Elevador del marcador CEA
IIA	Grado histológico: alto y bajo grado
	Estado de márgenes radiales
	Estadio de enfermedad residual después de tratamiento preoperatorio
IIB	Tipo histológico
	Distinción entre infiltración linfocitaria intratumoral y peritumoral
	Inestabilidad de microsatélites
III	Contenido de DNA: diploide o aneuploide
	Variable moleculares: genes supresores, oncogenes, genes de síntesis etc.
	Invasión perineural
	Densidad de microvasculatura
	Proteínas celulares y carbohidratos
	Fibrosis peritumoral
	Reacción inflamatoria peritumoral
	Focos de diferenciación neuroendocrina
	Índices de proliferación
	IV
Configuración grosera del tumor	

Tabla 8: Factores pronósticos y predictivos de respuesta al tratamiento en el carcinoma colorectal

1.9.- PREVENCIÓN Y CRIBADO

Los estudios promovidos por el CIIC y OMS, hallaron una estrecha relación entre la dieta y diversos cánceres. Concretamente, el cáncer colo-rectal se ha asociado al consumo excesivo de carnes rojas y deficiente en frutal y hortalizas (16).

- Fibra: Mientras que en el estudio prospectivo europeo de *Bingham* se describía una reducción significativa del riesgo de CCR en individuos que consumían mayor cantidad de fibra (113), en otros recientes estudios y ensayos aleatorizados no se observaba reducción del riesgo de adenomas (114) o incluso determinaba aumento de dicho riesgo (115), por lo que aún queda pendiente esclarecer el papel de la fibra como agente preventivo.

- Calcio y vitamina D: El calcio podría tener papel quimiopreventivo debido a su acción quelante de ácidos biliares y grasos mutágenos en la luz del intestino, evitando el contacto con las células epiteliales y también inhibiendo la proliferación celular a través de la modulación de la actividad de la proteína C cinasa. Se ha llevado a cabo un estudio fase III con ingesta de calcio frente a placebo, observándose reducción de recurrencia de adenomas en grupos de riesgo aumentado de CCR. Sobre la reducción del riesgo de CCR, los resultados son contradictorios, aunque habría que esperar los resultados a largo plazo de estos estudios debido a la latencia de desarrollo de CCR. La capacidad de la vitamina D para alterar la expresión de algunos genes y para modular la absorción de calcio hace que pueda desempeñar un papel importante en la quimiopreención. En el estudio epidemiológico de *McCullough et al.*, se observa una reducción de riesgo de CCR del 29% en individuos con mayor ingesta de vitamina D (116).

- AINE: La acción preventiva de AINEs como aspirina, sulindaco, piroxicam, indometacina, nimesulida, diclofenaco, ibuprofeno, flurbiprofeno y ketoprofeno, se produce a través de la inhibición de enzimas COX y de inhibición de síntesis de prostaglandinas y otros metabolitos asociados a carcinogénesis. Se ha observado en ensayos clínicos que sulindaco induce la regresión de pólipos en pacientes con Poliposis Adenomatosa Familiar (117). Los inhibidores de COX-2 selectivos demostraron eficacia en

la prevención de CCR en individuos con adenomas familiares o esporádicos, aunque recientemente se ha descrito toxicidad cardiovascular con el consumo a largo plazo, motivo por el cual debe reevaluarse su utilización, sobre todo en pacientes de bajo riesgo de desarrollar CCR (118).

Dado que el 80% de los CCR son de presentación esporádica y tienen como lesión precursora el pólipo adenomatoso, de los cuales sólo un 5% progresará hacia carcinoma invasivo tras un tiempo medio de evolución de 10 años (119), es posible interferir y modificar su evolución natural. Las posibilidades de intervención se sitúan antes del desarrollo de los adenomas, en la secuencia adenoma-carcinoma, interrumpiendo su progresión (prevención primaria), o en el estadio preclínico del CCR (prevención secundaria).

Recomendaciones para prevención primaria en CCR

- Moderar el consumo de carne roja, carne procesada y carne muy hecha o en contacto con el fuego.
- Dieta rica en frutas, vegetales, fibra, leche y lácteos.
- No se recomiendan suplementos de folatos, calcio y vitamina D.
- No se recomienda administración de β carotenos, selenio, ni vitaminas A, B, C o E.
- Realización de ejercicio físico, evitar sobrepeso y obesidad.
- Evitar consumo de tabaco y alcohol.
- Aunque los AINE, incluida la aspirina a dosis bajas, puedan tener efecto beneficioso, no se recomiendan en la prevención de CCR.

Mediante el *screening* o cribado, se podría identificar la presencia de lesiones precursoras, en un estadio preclínico de CCR. Existen diferentes pruebas de *screening*:

-Sangre oculta en heces (SOH): es una prueba sencilla, barata e inocua pero con baja sensibilidad. Realizada anualmente reduce la incidencia de CCR en 20%, con disminución de la mortalidad en 16%. Se han realizado diferentes ensayos clínicos en los que se analiza el papel del test de SOH para el *screening* del CCR; en la mayoría existe una reducción del

riesgo de muerte por CCR en los brazos del test en torno al 16%. Posteriormente, se ha realizado un metanálisis con tres de estos estudios en que el riesgo relativo (RR) de muerte por CCR en el brazo del test es de 0,87 (IC 95%: 0,8-0,95) y el RR de muerte por otras causas fue de 1,02 (IC 95%: 1,00-1,04) (120).

-Enema de doble contraste: tiene sensibilidad del 60-80% para la detección de adenomas mayores de 1 cm. En un estudio comparativo con la colonoscopia, la sensibilidad para detectar pólipos con el enema fue diferente en función del tamaño del pólipo ($p = 0,009$), 32% en adenomas menores de 5 mm, 53% entre 6-10 mm, y 48% para los mayores de 10 mm (121).

-Sigmoidoscopia flexible: los estudios que analizan el papel de la sigmoidoscopia en el *screening* observan un incremento del diagnóstico en estadios más iniciales y un aumento en la supervivencia. Existen dos estudios caso-control que han evaluado la eficacia de la sigmoidoscopia en la prevención de la mortalidad por CCR, observando un descenso en el riesgo de cáncer en localización distal en el grupo en que se realizaron una o más sigmoidoscopias frente al grupo en que no se realizaron (122,123). La sensibilidad es alta (95%) para adenomas, reduce la incidencia de CCR al extirpar los pólipos estimada entre 34-66%, pero la duda surge cuando, al actuar sobre todos los pólipos de los cuales sólo un porcentaje bajo tiene riesgo de malignización, plantea dudas sobre exceso de intervencionismo, con el riesgo que conlleva la prueba.

-Colonoscopia: es la más sensible (95%) y específica (99%) de todas. Es la prueba de referencia para el cribado de CCR y la de elección para pacientes de alto riesgo, y para el estudio de los individuos que dan positivo en alguna de las anteriores técnicas. En un estudio realizado en el año 2000 utilizando la colonoscopia como cribado, se observó que en el 46% de los que presentaron tumores proximales no se había detectado la presencia de pólipos distales, lo que pone de manifiesto que es insuficiente la exploración exclusiva de colon distal (119).

-Colonoscopia virtual: detecta entre 75-100% de pólipos mayores de 1 cm; en menores de 1 cm la colonoscopia convencional es más sensible, con diferencias estadísticamente significativas, según se recoge en un reciente metanálisis con 30 estudios, por lo que no es una buena alternativa (124).

Recomendaciones para la prevención secundaria-cribado de CCR son:

-En la población general se recomienda a partir de los 50 años, mediante la detección de sangre oculta en heces anual, sigmoidoscopia cada 5 años o colonoscopia cada 10 años, dependiendo de la aceptabilidad y de los recursos.

-En individuos de riesgo, sangre oculta en heces anual, colonoscopia cada 3-5 años; en caso de FAP y síndrome de Gardner, a partir de los 20 años se hará anual, y en el síndrome de Lynch cada 2 años y anual a partir de los 40 años.

1.10.- TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO

La mejora en las técnicas de imagen ha permitido una mejor estratificación prequirúrgica en el CR, siendo básica para una correcta selección de pacientes óptimos para la realización de un tratamiento neoadyuvante.

1.10.1.- Cirugía

La resección quirúrgica es el tratamiento principal del cáncer de recto.

Las mejoras en la estadificación han ido paralelamente al desarrollo en las técnicas quirúrgicas en los estadios precoces. La resección abdominoperineal (APR) fue la primera técnica establecida, al inicio del siglo 20 como *gold standard* para cáncer de recto consiguiendo disminuir la recurrencia local del 100% al 30% (125, 126). La resección quirúrgica con conservación de esfínter fue el siguiente paso después, pero conllevó mayor fallo local al tratarse de un procedimiento menos radical. Este hecho llevó al desarrollo de la escisión total del mesorrecto (TME).

En la cirugía rectal, sigue teniendo un papel importante la experiencia del cirujano. Los dos

principios básicos de la cirugía de CR son la escisión total del mesorrecto y el correcto margen quirúrgico en la mucosa rectal.

Existen estudios que han demostrado qué diferencias en la técnica y pericia quirúrgica influyen en los resultados del tratamiento del cáncer de recto (127, 128). Por ello, se han creado unas guías de práctica quirúrgica con el objetivo de dotar a la cirugía de criterios de calidad y facilitar la evaluación de los resultados en los ensayos clínicos, donde se recogen los niveles de evidencia en los que se basa y su grado de recomendación (129).

RECOMENDACIÓN	NIVEL	GRADO
Margen distal de 2cm y proximal de 5cm en tejido fresco, en tumores a <5cm del margen anal , margen 1cm excepto en grado III, invasión vascular o linfática	III-IV	B
Resección linfovascular desde origen de la arteria nutricia, además todos los ganglios sospechosos sea cual fuera su nivel	II-III	C
Resección de mesorrecto amplia incluyendo al menos 4cm distal	III	C
No se recomienda la disección ganglionar linfática lateral extensa	IV	C
Resección en bloque con márgenes negativos en tumores adheridos a órganos próximos	III	B
La perforación tumoral durante el acto quirúrgico incrementa el riesgo de recidiva local y debe evitarse	III	B
El lavado de la luz rectal puede disminuir la recaída local	III	C

Tabla 9: Guías de recomendación práctica en la cirugía del cáncer de recto

El mesorrecto se define como un tejido que contiene la grasa perirrectal y el tejido linfático perirrectal. No existen estudios randomizados que comparen la escisión total del mesorrecto con la cirugía convencional, no obstante el resultado de estudios retrospectivos en los años 80, apoya el uso de dicha técnica. El objetivo de este tipo de

cirugía es el de obtener no solamente márgenes longitudinales adecuados, sino también radiales, ya que la afectación transversal del margen quirúrgico es un indicador de alto riesgo de recidiva local y sistémica (130), por lo que los márgenes distales de mucosa deben ser de 1cm o mayor; sin embargo, el margen del mesorrecto debe extenderse más allá del margen distal de la mucosa para asegurar un buen resultado quirúrgico (131, 132, 133).

El primero de ellos es un estudio retrospectivo (134) que reportó de un 32 a un 35% de recaídas locales en los pacientes sometidos a cirugía convencional, comparada con un 4 a un 9% en el grupo sometido a una escisión total del mesorrecto. El estudio también reportó un aumento de la SG del 30%, así como un aumento de la supervivencia específica por cáncer en el grupo de pacientes tratado con escisión total del mesorrecto.

Resultados similares se obtuvieron de un estudio realizado por el *Dutch Colorectal Cancer Group* (135). Este grupo analizó datos que provenían de dos estudios prospectivos. La introducción de la escisión total del mesorrecto disminuía la tasa de recurrencia entre un 16 y un 9%. Se consideró que la escisión total del mesorrecto era un factor predictivo de SG independiente. Algunos de los resultados publicados con esta técnica en relación con las tasas de fallo local oscilan entre el 4% y el 15% (136-139).

AUTOR	N	TÉCNICA	ESTADIO	SEG.	RL	MTS	SLE	SG
Enker ⁷⁸	246	RAB 69% AAP 31%	B 40% C 60%	5,9	7,3 %	23,6 %		74%
Heald ⁷⁹	115	RAB 89% AAP 11%	A 24% B 46% C 30%	4,5	4%		81,7%	87%
McFarlane ⁸⁰	135	RAB 94% AAP 6%	B 65% C 35%	7,9	4%	22%	78%	
Pocard ⁸¹	118	RAB 88% AAP 12%	A 12% B 56% C 32%	5	15% C 21%			

Tabla 10: Resultados de series quirúrgicas en relación a la cirugía del mesorrecto.

N: número de pacientes; SEG: seguimiento; RL: recaída local a los 5 años; MTS: metástasis a los 5 años; SLE: supervivencia libre de enfermedad a los 5 años; SG: supervivencia global a los 5 años; RAB: resección anterior baja; AAP: amputación abdominoperineal.

Estos resultados se han obtenido en series de pacientes con cáncer de recto que han incluido estadios precoces y avanzados. Un análisis más detallado nos permite observar que los pacientes con afectación ganglionar, tumores avanzados o una linfadenectomía inferior a 10 ganglios, tienen una tasa de fallo local del 20-30% (139).

En todas las series quirúrgicas descritas, la tasa de fallo sistémico del cáncer de recto oscila entre el 25% y el 35%, globalmente.

Para tumores en estadios precoces, la escisión transanal ha sido desarrollada como procedimiento más conservador para evitar la morbilidad de la resección abdominoperineal (APR) o la resección anterior. Pero debido a que las tasas de recurrencia local son superiores en la escisión transanal por presentar más casos de márgenes positivos, los pacientes deben ser cuidadosamente seleccionados. Los mejores candidatos para la escisión transanal son pacientes con tumores móviles, T1 o T2 y N0 por TRUS, con tumores a menos de 10 cm del margen anal, con afectación de menos del 40% de la circunferencia de calibre, con buena diferenciación histológica y sin invasión linfocelular (2). La escisión transanal puede facilitar realizar resecciones más bajas con anastomosis coloanal y puede resultar similar en supervivencia comparada con la APR sin la necesidad de tener estoma permanente.

La microcirugía endoscópica transanal ha sido desarrollado para abarcar el problema de los márgenes claros en la escisión transanal; parece estar indicada para tumores T1 y presenta tasas muy bajas de fallo local (140-142).

Otras prácticas usadas de forma esporádica para pacientes con cáncer de recto en estadio precoz han sido la radioterapia endocavitaria y la braquiterapia intraoperatoria. La primera ha sido usada en pacientes con similares criterios que en la escisión local: T1 o T2 tumores menores de 3cm, con buena diferenciación histológica, y sin evidencia de

afectación ganglionar. Los pacientes son tratados con energía de 50kVp generados por una máquina de Rayos X, a través de un aplicador rígido endoscópico a través del recto, directamente al tumor. Reciben 4 sesiones de 2,5-3Gy cada una, con separación de 2 o 3 semanas entre ellos para permitir la regresión tumoral. Aunque la dosis es extremadamente alta, la penetración de la radiación es mínima en los tejidos sanos, esto hace que los efectos secundarios sean menores. Los resultados de control local con esta técnica han sido buenos en pacientes debidamente seleccionados, pero es necesario un equipamiento específico y debemos tener en cuenta, que la información patológica es menor que tras una escisión quirúrgica, por lo que actualmente no es usada (2). Respecto a la braquiterapia intraoperatoria, puede ser una opción en los centros que dispongan de ella, para aquellos tumores localmente avanzados en los que la RM tras el tratamiento neoadyuvante aún presente una posible afectación del margen quirúrgico. Una vez confirmada la afectación del margen en la biopsia intraoperatoria y con el lecho tumoral aún visible, es posible administrar una dosis adicional sobre el margen afecto con el fin de reducir la tasa de recidiva en estos pacientes (143).

Es importante la disección ganglionar adecuada, definiéndose en el CR como una resección entre 10-14 ganglios, según la última edición de la AJCC (144). Un caso especial son los pacientes sometidos a un tratamiento de RTQT neoadyuvante siendo este tratamiento un factor de dificultad para asegurar la correcta disección ganglionar en el momento de la cirugía (3).

En definitiva, para pacientes con tumores de recto, estadio I (T1-T2 N0), el tratamiento estándar es la cirugía que en función de las características y localización del tumor, podrá ser amputación abdominoperineal (AAP), resección anterior baja (RAB) o escisión transanal. No obstante, en los pacientes con poca enfermedad, sin adenopatías, y cuya alternativa quirúrgica sea una AAP, la consolidación del tratamiento con braquiterapia endoanal o con cirugía transanal endoscópica puede ser una alternativa cada vez más consolidada.

1.10.2.- Tratamiento neoadyuvante/preoperatorio

La prevención de la recaída local va a ser uno de los principales retos en el tratamiento del CR. Disponemos de dos armas terapéuticas para disminuir la incidencia de la recaída local en el CR: mejorar la técnica quirúrgica mediante la escisión total del mesorrecto y la correcta disección ganglionar, así como el tratamiento adyuvante con RTQT pre o postoperatoria.

1.10.2.1.- Radioterapia preoperatoria

Desde los años 50 se han publicado numerosas series donde se incluyen el tratamiento adyuvante con radioterapia debido al alto riesgo de recaída local con cirugía exclusiva. La administración de radioterapia preoperatoria tiene las siguientes ventajas (145):

- La utilización de dosis moderadas de irradiación ha demostrado disminuir el tumor y mejorar la resecabilidad de tumores marginalmente resecables o irresecables. Incluso en tumores resecables, la estrechez de la pelvis hace difícil en ocasiones obtener amplios márgenes laterales.

- La esterilización de células tumorales presentes en los tejidos pararrectales disminuye el riesgo de contaminación durante la intervención quirúrgica.

- La irradiación preoperatoria tiene mayor eficacia que la postoperatoria a iguales dosis (146).

- La irradiación preoperatoria tiene menor morbilidad intestinal que la postoperatoria. Después de la intervención quirúrgica se forman adherencias intestinales en la pelvis, que aumentan el edema de las asas intestinales y el riesgo de enteritis.

Se han publicado estudios randomizados comparando la radioterapia pre o postoperatoria frente a la cirugía. Sólo existe un ensayo publicado que ha comparado radioterapia preoperatoria frente a radioterapia postoperatoria, sin brazo control de cirugía exclusiva (147). En este estudio el control local era significativamente mejor en el brazo de radioterapia preoperatoria con un 88% frente a 78% en el brazo de radioterapia postoperatoria.

Desde los años 70 múltiples ensayos randomizados han comparado cirugía frente a radioterapia preoperatoria seguida de cirugía, encontrando un incremento en control local, aunque resulta difícil compararlos porque estos estudios se han desarrollado con diferentes pautas de irradiación en relación con la dosis que oscila entre 5 y 45Gy, la dosis por fracción y los volúmenes de irradiación. Sólo un ensayo publicado hasta la fecha por el grupo *Swedish Rectal Cancer Treatment Group* (148) ha mostrado además, un incremento significativo en la supervivencia de los pacientes que reciben radioterapia preoperatoria con un ciclo corto (25Gy) respecto a cirugía sola. Posteriormente se publicaron los resultados sobre el valor de la radioterapia preoperatoria cuando se realiza cirugía del mesorrecto, encontrando, que a pesar de los resultados favorables de este procedimiento, la radioterapia preoperatoria disminuye significativamente la recidiva local (2,4% versus 8,2%) sin modificar la supervivencia (149).

En el año 2000, salió a la luz un metanálisis recogiendo 14 ensayos randomizados publicados hasta Diciembre de 1999, que incluía 6426 pacientes. Se trataban de pacientes con tumores localmente avanzados pero resecables. Sin embargo estos estudios no son homogéneos por su variabilidad de la dosis de irradiación, el fraccionamiento y el volumen incluido. En este metanálisis, los resultados apuntan a un beneficio significativo en la supervivencia (OR=0,4, p=0,03), que se mantiene a pesar de excluir el estudio más numeroso del *Swedish Rectal Cancer Treatment Group*. El beneficio en supervivencia se obtiene en pacientes con tumores estadios Dukes B y C pero no, en estadios Dukes A. Asimismo, existe una disminución significativa en la recidiva local (OR= 0,49, p<0.001), pero no en la supervivencia libre de metástasis (150). En relación a los diferentes fraccionamientos, los autores concluyen que, de este análisis, no pueden obtener

conclusiones acerca de cuál es el mejor esquema de fraccionamiento.

Respecto al esquema de fraccionamiento, los primeros resultados de estudios prospectivos publicados se basaron en el esquema de ciclo corto de RT, en el que se administra una dosis total de 25 Gy en 5 sesiones de 5 Gy y se completa con la cirugía en un plazo máximo de 1 semana (151). Desde entonces ha habido controversia sobre la verdadera influencia de la RT en la decisión sobre el tipo de cirugía, preservadora de esfínteres o no, que finalmente reciben estos pacientes. Con el fin de intentar responder a esta cuestión, el grupo de *Bujko et al* (152) publicó un estudio en el que se aleatorizaron 316 pacientes de 19 centros diferentes con el diagnóstico de cáncer de recto distal T3-4 y sin infiltración de los esfínteres anales, en 2 grupos diferentes de tratamiento: un grupo con un esquema de RT de ciclo corto (25 Gy en 5 sesiones) y cirugía en los siguientes 7 días, y un segundo grupo con RT larga (50,4 Gy en fracciones de 1,8 Gy), QT concomitante (2 ciclos de 5-fluorouracilo [5-FU] y leucovorin (LV) y cirugía tras 4-6 semanas. El índice de cirugía preservadora de esfínteres fue de 61% en el grupo de esquema corto y de 58% en el de QRT. La media de margen distal fue igual en ambos grupos (2 cm). *Bujko et al* concluyen que a pesar de que se observa una importante disminución del volumen tumoral con la QRT, ésta no aumenta el índice de cirugía conservadora de esfínteres cuando se compara con el esquema corto de RT.

Resulta importante mencionar que el tratamiento radioterápico preoperatorio persigue otro objetivo además de mejorar el control local y la supervivencia y que le diferencia del tratamiento postoperatorio, que es obtener una respuesta tumoral y una disminución de la estadificación del tumor (*downstaging*) que aumente la tasa de reseccabilidad y la conservación de esfínter.

1.10.2.2.- Radioquimioterapia preoperatoria

Existen multitud de series de pacientes estudiados con tumores localmente avanzados (T2, T3) tratados con radioterapia preoperatoria asociada a diferentes esquemas de quimioterapia neoadyuvante (tablas 11 y 12).

Autor	N	Estadio	RT (Gy)	pT0	Down	pN+	FL	SLE	SG
Azinovic ¹⁵³	72	85%T3	40-46	32%		26%	5%		77%
Bosset ¹⁵⁴	66	T3	75	15%	40%	25%	4% 5a		62%
Chan ¹⁵⁵	75	T3 76%	50	25%	68%	23%	7%	74%	83%
Chari ¹⁵⁶	43	T2-T3	45	27%		10%	15% 4a	70%	90%
Grann ¹⁵⁷	72	uT3	50,4	13%		13%	10% 3a	72%	88%
Minsky ¹⁵⁸	20	Irresec.	50,4	10%		30%	29% 3a	64%	69%
Valentini ¹⁵⁹	83	T3	37,5	9%	57%	22%	15% 5a	70%	78%
Valentini ¹⁶⁰	40	T	50,4	23%	68%	30%			

Tabla 11: Series de estudios de Radioterapia con 5-fluoracilo 1 y 5 semana.

N= número de pacientes. RT: dosis de radioterapia. pT0: tasas de pT0. Down: tasa de *downstaging*.

pN+: tasa de afectación ganglionar después del tratamiento. FL: fallo local.

SLE: Supervivencia libre de enfermedad a los 5 años. SG: supervivencia global.

Autor	N	Estadio	RT (Gy)	pT0	Down	pN+	FL	SLE	SG
Chen ¹⁶¹	31	Fijos	55,8	10%		23%	16% 3a		68%
Janjan ¹⁶²	117	uT3 96% uN+ 52%	45	27%	61%	22%	25% 3a	73%	97%
Janjan ¹⁶³	45	uT3 90%	52,5	31%	86%				
Mohiuddin ¹⁶⁴	77	Fijos 60%	55,8	15%	39%	40%	13%		85%
Movsas ¹⁶⁵	27	T3-T4	54,6-61,8	17%	57%		4% 3a	72%	82%
Videtic ¹⁶⁶	29	T4	54	13%	58%	15%	10%	25m	60%

Tabla 12: Series de estudios de Radioterapia con 5-fluoracilo en perfusión continua

N= número de pacientes. RT: dosis de radioterapia. pT0: tasas de pT0. Down: tasa de *downstaging*.

pN+: tasa de afectación ganglionar después del tratamiento. FL: fallo local.

SLE: Supervivencia libre de enfermedad a los 5 años. SG: supervivencia global.

El estudio francés *Federation Francophone de Cancerologie Digestive* (FFCD) 9203 (167) randomizó 723 pacientes con tumor de recto resecable a radiación preoperatoria o quimiorradiación preoperatoria. La radiación fue administrada en 5 semanas (45Gy) en ambos brazos. La quimioterapia recibida fue un bolo de 5-fluoracilo (5FU) a 350mg/m²/día con leucovorin (LV) diario durante la primera y la última semana de la radiación. Todos los pacientes recibieron quimioterapia postoperatoria con bolo de 5FU/LV a la misma dosis que en tratamiento preoperatorio, en 5 días cada 28 días durante 4 ciclos. La supervivencia global (SG) a los 5 años fue similar: 67,9% en el grupo de radiación sola versus 67,4% en el grupo de QTRT combinada. La toxicidad aguda fue mayor en el grupo de tratamiento combinado (14,6% versus 2,7%, p<0,5). La preservación del esfínter fue similar en ambos brazos. La respuesta patológica completa fue mayor en el grupo de QTRT combinada (11,4% versus 3,6%, p>0,5). La incidencia a los 5 años de recurrencia local fue más baja en el grupo de pacientes tratados con QTRT combinada (8,1% versus 16,5%, p<0,5).

El ensayo del grupo de Radioterapia de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) 22921 examinó una cuestión similar, añadiendo quimioterapia a la radiación preoperatoria (168). En este ensayo, 1011 pacientes fueron randomizados en 4 grupos: radiación preoperatoria exclusiva, quimiorradiación preoperatoria sola, radiación preoperatoria y quimioterapia postoperatoria, quimiorradiación preoperatoria y quimioterapia postoperatoria. La radiación y la quimioterapia fueron administradas con un esquema similar al del ensayo FFCD 9203. La supervivencia global combinada a los 5 años, de los 4 grupos, fue 65,2%. La supervivencia global fue similar entre los 2 grupos que recibieron quimioterapia preoperatoria (p=0,84) y los que recibieron quimioterapia postoperatoria (p=0,12). La recurrencia local a los 5 años fue 8,7%, 9,6% y 7,6% en los grupos que recibieron quimioterapia preoperatoria, postoperatoria o ambos, respectivamente, y 17,1% en el grupo que no recibió quimioterapia (p=0,002). Entre los pacientes con una resección quirúrgica R0, los que tenían un mayor *downstaging*, tenían una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global mayor cuando recibían quimioterapia adyuvante. Por otro lado, los pacientes con tumores que no experimentaron *downstaging* no tenían beneficio con quimioterapia adyuvante.

Estos dos últimos ensayos de quimiorradiación preoperatoria concluyen manifestando que la adición de un bolo de 5FU a la radiación preoperatoria de curso largo, mejora significativamente el control local pero no tienen efecto sobre la supervivencia global.

Una posible ventaja de la radioterapia de ciclo corto con cirugía diferida (como se comentará mas adelante) es que la quimioterapia puede ser administrada a pacientes con alto riesgo de metástasis a distancia durante el tiempo de espera tras la RT. Este concepto ha sido estudiado recientemente en el ensayo RAPIDO y en un ensayo polaco publicado en 2016 (169). Los resultados del ensayo RAPIDO aún no están disponibles, pero el ensayo polaco informó mejor tolerabilidad y mejoría de la supervivencia después de radioterapia de ciclo corto seguida de quimioterapia de consolidación en comparación con radioquimioterapia convencional (169).

1.10.3 Tratamiento neoadyuvante versus adyuvante

Basándose en los resultados positivos de la radioterapia preoperatoria y en las ventajas teóricas conocidas, se desarrollaron varios estudios que han intentado demostrar el beneficio del tratamiento combinado preoperatorio. Dos estudios se pusieron en marcha en el Norte de América: en 1997, el *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP R-03)* y en 2004, el estudio de *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 94-01*, en los cuales se comparó el tratamiento considerado estándar postoperatorio con RTQT respecto al tratamiento experimental preoperatorio. No obstante, los dos estudios se cerraron prematuramente por bajo reclutamiento.

El estudio *NSABP-R03* se diseñó comparando el tratamiento quimiorradioterápico postoperatorio con su utilización como preoperatorio, ya que este último tiene la ventaja de inducir disminución de estadificación y un incremento en la tasa de conservación de esfínter. El ensayo cerró, tras 6 años, con el reclutamiento de 267 pacientes de los 900 inicialmente previstos. EL ensayo randomizó pacientes con cáncer de recto resecables a

recibir quimiorradioterapia preoperatoria o tras la cirugía. Todos los pacientes recibieron 7 ciclos de quimioterapia con 5FU/LV. En los ciclos 1 al 4 y hasta el 7, se usaron altas dosis de 5FU semanal. En los ciclos 2y 3, se usó 5-FU a bajas dosis y baja dosis de LV, administradas durante la primera y quinta semana de radioterapia (50,4Gy). El brazo de tratamiento preoperatorio recibió los primeros 3 ciclos de quimioterapia y toda la radioterapia antes de la cirugía. EL brazo de tratamiento postoperatorio recibió toda la radiación y la quimioterapia después de la cirugía. Los resultados mostraron que el grupo de pacientes que recibieron quimiorradioterapia preoperatoria tenían mejor tasa de preservación de esfínter (44% versus 34%) aunque ligeramente mayor toxicidad grado 4 y 5 (34% versus 23%) y diarrea (24% versus 12%). La respuesta clínica completa fue 26% y la respuesta patológica completa (pCR) fue del 10% en el brazo de tratamiento preoperatorio. Los pacientes con respuestas completa tenían superior SG y supervivencia libre de enfermedad (170).

El ensayo definitivo que estableció la superioridad de la quimiorradiación neoadyuvante fue llevado a cabo por *German Rectal Cancer Group*. Los pacientes afectos con cáncer de recto cT3, cT4 y/o N positivos resecables quirúrgicamente fueron randomizados a recibir tratamiento pre o postquirúrgico. El tratamiento preoperatorio consistía en realizar RT (50.4 Gy) con 5-FU en infusión continua concomitante. La cirugía se realizaba 6 semanas después. Tras la cirugía se completaba un total de 4 ciclos de QT basada en 5-FU en bolo. El tratamiento con RTQT postoperatorio fue superponible al anterior, salvo porque la radiación fue administrada en 25 sesiones, 45Gy. El objetivo primario del estudio era analizar la supervivencia global (SG). Un total de 421 pacientes fueron randomizados a recibir tratamiento prequirúrgico y 402 pacientes a tratamiento postoperatorio. A pesar de la falta de beneficio en supervivencia, numerosas ventajas emergieron. La supervivencia global a los 5 años fue del 76% en el grupo de tratamiento prequirúrgico frente al 74% en el grupo de tratamiento postoperatorio ($p=0.80$). La incidencia acumulada de recaída local a los 5 años fue del 6% en los pacientes con tratamiento preoperatorio, y del 13% en el grupos de paciente tratados con RTQT postoperatorio ($p<0,0006$). La incidencia de toxicidades grado 3 y grado 4 según escala de toxicidad de *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* fue superior en el grupo tratado

tras la cirugía (27% versus 40%, $p=0,001$). La tasa de toxicidad a largo plazo fue igualmente superior en el grupo de tratamiento postquirúrgico (14% versus 24%, $p=0,1$). Los autores concluyeron que el tratamiento preoperatorio con RTQT, comparada con el tratamiento postoperatorio, aportaba mejor control local y menor toxicidad, aunque no una mayor supervivencia global (171).

Una revisión reciente evidencia que la mejoría en el control local persiste 10 años después del tratamiento, con una incidencia de recurrencia local del 7,1% en el brazo de tratamiento preoperatorio frente al 10,1% en el brazo del tratamiento postoperatorio ($p=0,048$). La supervivencia global a los 10 años se mantiene similar en los dos grupos (59,6% versus 59,9% respectivamente, $p=0,85$) (172).

Varios estudios fase II han demostrado la tolerancia y la eficacia de la capecitabina (CPC) asociada a la RT convencional. Los resultados del estudio fase III, en el que 401 pacientes con cáncer de recto estado II o III fueron aleatorizados a 5-FU o CPC concomitante a RT, muestran una eficacia similar (173). La supervivencia global a los 5 años en el grupo de CPC no fue inferior a la del 5FU (76% versus 67%, $p=0,0004$). La supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue del 75% versus 67% ($p=0,07$) y la tasa de recidiva local fue del 6% y 7%, respectivamente. Además, menos pacientes desarrollaron metástasis a distancia en el grupo de CPC (19% versus 28%, $p=0,04$).

Para intentar mejorar los resultados evidenciados con 5-FU/VL o CPC con RT, numerosos estudios aleatorizados fase III han intentado valorar la adición de Oxaliplatino (OXL) a este esquema de quimioterapia. En el estudio *STAR-01* (174) se evidenció un aumento de eventos adversos grado 3 y 4 en los pacientes tratados con 5FU/OXL con RT, frente a los tratados con 5FU/RT (24% versus 8%, $p<0,001$) y sin embargo, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a respuesta patológica (16% de respuesta patológica completa en ambos brazos de tratamiento). Recientemente la revisión del estudio *NSABP R-04* (175) ha demostrado que la adición de Oxaliplatino no incrementa el número de respuestas patológicas completas, sin embargo, condiciona una mayor toxicidad (diarreas grado 3 y grado 4 del 15,4% en el brazo con Oxaliplatino frente al 6,6% en el brazo sin Oxaliplatino con $p<0,0001$).

El estudio aleatorizado fase II *EXPERT-C* (176) evalúa el papel del cetuximab en 165

pacientes. Este estudio compara un tratamiento basado en CapeOX seguido de CPC/RT y finalmente cirugía seguida de CapeOX frente al mismo esquema de tratamiento con cetuximab (se administraba en todas las fases). Se evidenció un aumento estadísticamente significativo en SG en los pacientes *KRAS wild type* tratados con cetuximab (HR 0,27; 95%, IC 0,07-0,99; $p= 0,034$). Sin embargo, el objetivo primario que era evaluar la respuesta patológica completa no resultó estadísticamente significativo.

Actualmente, estudios clínicos fase II evalúan el efecto del irinotecan o bevacizumab en el tratamiento neoadyuvante o adyuvante (177-179). Sin embargo, en la actualidad no se puede recomendar el uso de irinotecan, bevacizumab, cetuximab, panitumumab u Oxaliplatino en combinación con radioterapia en pacientes con cáncer de recto.

1.10.4.- Tratamiento adyuvante/postoperatorio

Para prevenir la recurrencia a distancia y mejorar la supervivencia, la quimioterapia ha sido testada añadida a la radiación tanto pre- como postoperatoriamente. Un número de ensayos randomizados prospectivos han examinado el efecto en la adición de la quimioterapia al tratamiento radioterápico adyuvante.

El *Gastrointestinal Tumor Study Group* (GITSG) randomizó a 202 pacientes con cáncer de recto resecables, estadios Dukes B2 y C, en cuatro brazos: cirugía exclusiva, radiación postoperatoria, quimioterapia postoperatoria y quimiorradiación postoperatoria. La quimioterapia estaba basada en 5-FU y semustine. El brazo de tratamiento combinado se obtuvo un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad y una tendencia no significativa de beneficio en la supervivencia global respecto a brazo quirúrgico (180).

La *Clínica Mayo/North Central Cancer Treatment Group*, aprovechando los resultados del estudio previo, randomizaron 224 pacientes con tumor resecado T3, T4 o enfermedad con ganglios positivos a un brazo con radioterapia adyuvante (45Gy o 50,4 Gy) o quimiorradiación adyuvante. El brazo de la quimiorradiación recibió un ciclo de 5-FU con semustine antes y después de la radiación y bolo de 5-FU durante la radiación. Después de una mediana de seguimiento de 7 años, la supervivencia global y la recurrencia local era mejor en el brazo del tratamiento con QTRT frente el brazo de RT exclusiva (181).

Posteriormente, el estudio de *Gastrointestinal Intergroup 864751* en el que la quimiorradiación adyuvante con bolo de 5-FU fue comparada con infusión venosa prolongada (PVI) de 5-FU. En este ensayo, 660 pacientes con tumor rectal estadio II o III fueron randomizados a inyección de bolus de 5-FU o PVI de 5-FU durante la radiación postoperatoria. Los pacientes recibieron 5-FU más semustine o 5-FU solo a altas dosis antes y después de la radiación. Tras una mediana de seguimiento de 4 años, el tiempo de recaída fue significativamente menor en el grupo con PVI y además, la supervivencia global fue mejor en este grupo. La semustine no confirió ningún beneficio significativo (182).

Antes de este ensayo, el *Gastrointestinal Intergroup* diseñó el ensayo 0114 para testar diferentes combinaciones de quimioterapia con bolo de 5-FU como parte del tratamiento de quimiorradioterapia adyuvante (183). Ellos demostraron que no había ventaja de leucovorin o levamisole sobre bolo de 5-FU solo. Consecuentemente, el *Gastrointestinal Group 0144* probó diferentes pasos para administración de 5-FU para la quimiorradiación adyuvante. Todos los pacientes recibieron PVI de 5-FU durante la radiación. EL bolo de 5-FU fue equivalente a PVI de 5-FU más levamisole en este ensayo (184).

1.10.4.1.- Radioterapia intraoperatoria (RIO)

El análisis de la topografía de las recurrencias pélvicas ha identificado clásicamente la región presacra como el área anatómica dominante de recidiva local en el cáncer de recto: 67% en región presacra, 13% perineal, 18% peri-anastomóticas o pared lateral de la pelvis, 0.5% en la pared posterior de la vagina y 2% en área prostática o vejiga (185). El establecimiento del área presacra como la localización más frecuente de recidiva tumoral, ha llevado a estudiar formas de intensificación terapéutica selectiva en esta región de riesgo. Con la RIO se pretende hacer una sobreimpresión supraselectiva del área anatómica con mayor riesgo de recidiva postquirúrgica, sin detrimento en la tolerancia de los tejidos y órganos sanos circundantes, que son desplazados durante el acto quirúrgico.

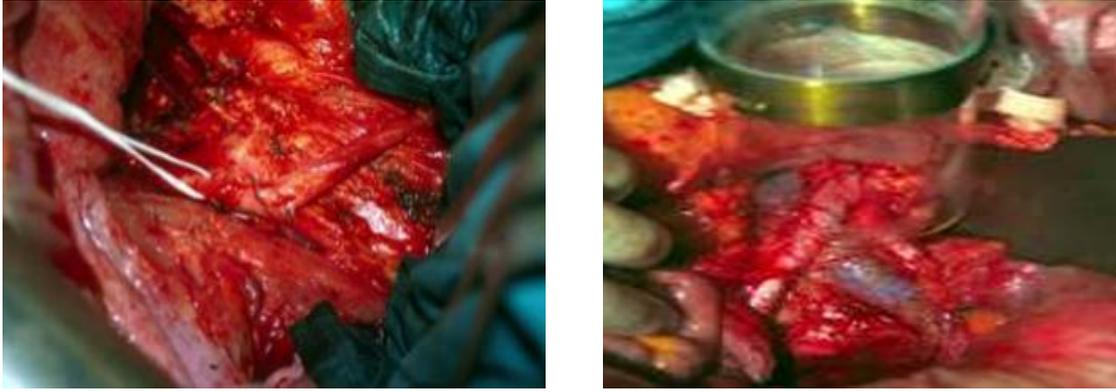


Figura 14: Colocación de aplicador sobre espacio presacro para tratamiento de IORT.

Se suele prescribir una dosis que se sitúa entorno a los 10-15 Gy, en función del tejido residual tumoral en el momento de la cirugía, que complementará la dosis recibida mediante tratamiento con radioterapia externa de forma pre- o postoperatoria.

Las instituciones con experiencia en programas activos de RIO han comunicado altas tasas de control local pélvico en el contexto tanto de irradiación externa postoperatoria, como también en programas de quimiorradiación neoadyuvante. Los datos preliminares indican resultados muy favorables en cuanto a la tasa de control local pélvico (0-4% recaídas locales), así como a la factibilidad y tolerabilidad de la técnica (186-188).

La experiencia institucional con RIO del *Massachusetts General Hospital (MGH)* ha sido revisada recientemente (189) en pacientes tratados con radioterapia preoperatoria junto con 5-FU en infusión continua y cirugía programada a las 4-6 semanas. La RIO se desestimó en presencia de metástasis en el momento de la cirugía, márgenes suficientes (>1 cm) o estadio inferior a T4. Se acordaron tres niveles de dosis de RIO: 10-12.5 Gy en caso de resección completa, 12.5-15 Gy si existía riesgo de enfermedad microscópica residual y 17.5-20 Gy para residuo macroscópico. El índice de control local a 5 años fue del 90%, 65% y 55% para los tres niveles de dosis, y la supervivencia cáncer-específica a 5 años fue del 65%, 45% y 15%, respectivamente. No se objetivaron recidivas dentro del área de irradiación con RIO. El riesgo de neuropatía periférica fue del 20% para las dosis superiores a 15 Gy.

Gunderson describió la experiencia de la Clínica Mayo, mostrando en su serie de 56 pacientes tratados con RIO y radioterapia externa pre o postoperatoria con o sin quimioterapia, que la tasa de recidiva local era del 13% y la supervivencia global 5 años era

del 46% (190).

Diversas instituciones europeas han integrado la RIO como un elemento terapéutico fundamental dentro de sus programas con quimioirradiación preoperatoria en el cáncer de recto localmente avanzado (187, 191-196).

Calvo y cols han señalado la importancia de la sobreimpresión con RIO tras la resección quirúrgica en el cáncer de recto, presentando una única recidiva dentro del campo de RIO en 62 pacientes tratados con quimioirradiación preoperatoria, cirugía diferida y radioterapia intraoperatoria con electrones sobre el espacio presacro (10- 12.5 Gy) (192). Una reciente actualización de esta serie institucional del H.G.U. Gregorio Marañón, con 281 pacientes tratados mediante quimioirradiación preoperatoria con o sin RIO, muestra como la sobreimpresión con electrones es determinante en el índice de control local pélvico (92.2% vs. 86.5%), presentando una supervivencia libre de recidiva presaca a los 10 años del 95.4% en el grupo tratado con RIO vs. 84% en el grupo sin RIO ($p=0.013$), aunque sin impacto en la supervivencia global y libre de enfermedad (197).

Pacelli actualizó los resultados de 113 pacientes tratados con o sin RIO (10 Gy), identificando una supervivencia cáncer-específica a 5 años del 81% vs. 58% y una tasa de control local del 93% vs. 77%, en las series de cirugía con RIO y cirugía exclusiva, respectivamente (196).

Roeder y cols. han publicado su experiencia con 243 pacientes con cáncer de recto tratados mediante quimioirradiación (pre o postoperatoria), TME y RIO (dosis media: 10 Gy). Con una mediana de seguimiento de 59 meses, el porcentaje de recurrencias pélvicas fue del 7%, y la supervivencia libre de recidiva local y de recidiva presaca (“in-field”) a 5 años fue del 92% y 97%, respectivamente (198).

Finalmente, señalar que *Rutten y cols* han comunicado recientemente los resultados preliminares de un ambicioso estudio multicéntrico, donde han colaborado cuatro instituciones europeas de reconocida experiencia en RIO, en el que se analizan más de 600 pacientes con cáncer de recto que han recibido tratamiento con quimioirradiación neoadyuvante, cirugía y radioterapia intraoperatoria con electrones (10 Gy) (199). Con un seguimiento de más de 120 meses, la supervivencia global a 5 y 10 años fue del 67% y 46%, respectivamente. La tasa de control local fue del 88% y 86% a los 5 y 10 años,

respectivamente. Los principales factores que influyeron en la aparición de recurrencia local fueron la positividad del margen quirúrgico circunferencial y la respuesta favorable al tratamiento neoadyuvante.

En resumen sobre el tratamiento del cáncer de recto, los estudios con irradiación preoperatoria exclusiva han mostrado una tasa de remisión completa patológica del 6-13%. La adición de la quimioterapia concomitante neoadyuvante mejora este resultado al 15-30% e incrementa la tasa de infraestadificación (*downstaging*).

En algunos estudios se puede observar que aquellos pacientes que obtienen un *downstaging* y pasan a ser un estadio patológico pT0-2N0 tiene un mejor control local y un incremento significativo en supervivencia (154, 164, 200).

Asimismo la conservación de esfínter mejora en aquellos pacientes que presentan *downstaging* (163).

1.10.5.- Radioterapia externa

1.10.5.1 Definición de volúmenes

El diseño de los campos de irradiación se basa en el conocimiento de los patrones de recurrencia locorregional después de la cirugía. La diseminación linfática es principalmente en dirección cefálica contenida dentro de la fascia mesorrectal y a lo largo del sistema mesentérico que frecuentemente es diseccionada con el tejido de TME. La dinámica de fluido intraquirúrgico pélvico potencialmente contaminado por células tumorales es un factor de riesgo apenas estudiado o mencionado respecto a la topografía de la recidiva pélvica cáncer de recto.

La frecuencia relativa y el sitio de fallo pélvico fueron definidos inicialmente por Gunderson (87) En esta experiencia, las localizaciones de fallo eran el tejido blando de la pelvis y la anastomosis (69%), en los ganglios pélvicos (42%) y periné (25%).

Hruby y colaboradores (201) afirmaron que la mayoría de las recaídas locales ocurrían en la pelvis central-posterior 47% o en la anastomosis 21%, mientras que las recurrencias

anteriores 11% correspondían a estadios T4. Las recurrencias perineales se constataban en el 16% de los pacientes que fueron sometidos a AAP.

Roels y colaboradores (202) definieron cinco áreas anatómicas basándose en la localización más frecuente de las recidivas y/o la afectación ganglionar:

1. El área mesorrectal abarca el mesorrecto, que comienza a la altura del promontorio (S1), en el origen de la arteria rectal superior y finaliza a nivel de la inserción del músculo elevador del ano; se incluyen los ganglios mesorrectales y los que se encuentran a lo largo de la arteria rectal superior.
2. El área de la pelvis anterior contiene los órganos pélvicos (vagina, útero, vejiga, uretra, próstata y vesículas seminales) localizados ventralmente en la zona mesorrectal.
3. El área de pelvis posterior abarca fundamentalmente el espacio presacro. Tiene forma triangular, limitada posteriormente por fascia presacra y anteriormente por la fascia mesorrectal. Contiene también los vasos sacros medios y laterales, los linfáticos de las cadenas presacras, ramas anteriores de nervios sacros y el plexo hipogástrico inferior.
4. El área de pelvis lateral engloba la cara lateral de la fascia mesorrectal, donde se sitúan los ganglios ilíacos internos y los obturadores.
5. El área de pelvis inferior contiene el aparato esfinteriano, junto con el espacio perineal y las fosas isquiorrectales.

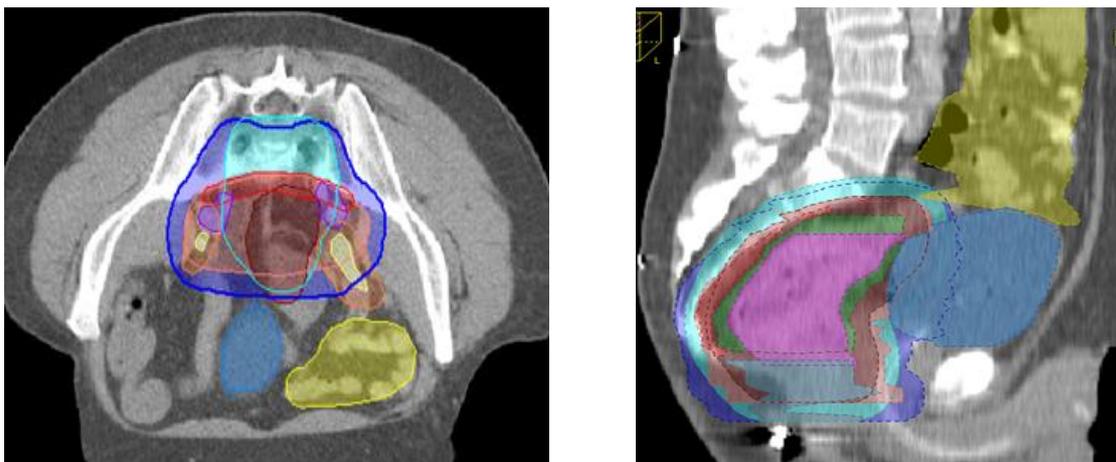


Figura 15: Contorneo volúmenes blanco y órganos a riesgo, vejiga (azul) e intestino delgado (amarillo)

En cuanto a la definición de volúmenes CTV/PTV, se recomienda que el CTV abarque el tumor rectal, el área mesorrectal y la pelvis posterior (espacio presacro) en todos los casos. Además, deben incluirse los ganglios laterales de la pelvis (iliacos internos) en todos los casos y abarcar los ganglios del obturador en tumores a menos de 10 cm del margen anal. Asimismo, se incluye la pelvis inferior (fosa isquiorrectal) cuando está afectado el aparato esfinteriano, cuando se planifica una resección abdominoperineal (AAP) o el tumor se encuentra a menos de 6 cm del margen anal. Deben considerarse los ganglios iliacos externos cuando el tumor sobrepasa la fascia mesorrectal e invade un órgano que drena en este grupo ganglionar, y los ganglios inguinales si existe afectación del canal anal o del tercio inferior de vagina. No se precisa extender el campo de irradiación para incluir ganglios de la arteria mesentérica inferior ni los iliacos primitivos. La inclusión o no de la fosa isquiorrectal ha sido motivo de debate. Bujko y colaboradores (203) manifiestan que no se observan recidivas en dicha localización excepto en AAP, y éstas pueden explicarse por contaminación durante el procedimiento quirúrgico. Los músculos elevadores del ano constituyen una barrera efectiva contra la diseminación hacia fosa isquiorrectal. Por tanto, recomiendan que la fosa se incluya sólo en tratamiento postoperatorio y en pacientes sometidos a AAP.

En un intento de homogeneizar los volúmenes blancos, se utilizan las guías del atlas de Myerson (204). Se recomienda un posicionamiento que minimice la presencia de intestino delgado en el cono pélvico, es decir, de cúbito prono, vejiga llena y sistemas de inmovilización con dispositivos tipo “belly-board” o “alpha cradle” con corcho protusor, etc.

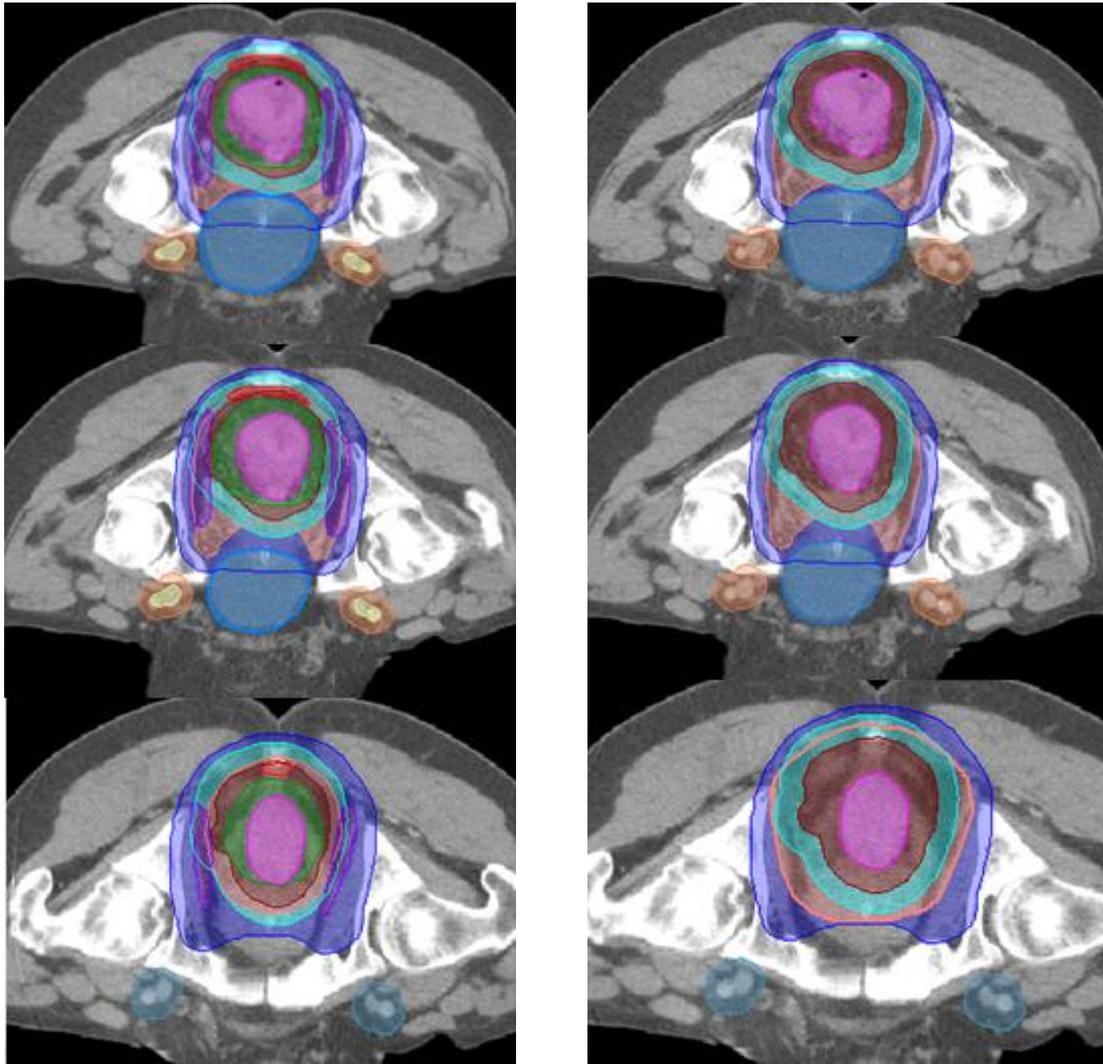


Figura 16: Contorneo de volúmenes blanco. Véase GTV recto (color fucsia), CTV 50 (rojo oscuro), CTV 45 (naranja), PTV 45 (azul fuerte), PTV 50 (azul claro), cadenas ganglionares laterales (púrpura), ganglios ilíacos externos (naranja) arterias ilíacas externas (amarillo), mesorecto (verde), vejiga (azul).

1.10.5.2.- Evolución del fraccionamiento en tratamiento preoperatorio

En los años 90, los investigadores europeos centraron sus estudios en regímenes de hipofraccionamiento, que administraban 5 fracciones consecutivas de 5 Gy/día seguidas de cirugía dentro de un periodo de 10 días desde el inicio de RTE. El Stockholm Rectal Cancer Study Group (205), se randomizó a RTE preoperatoria (fraccionamiento corto)

seguida de cirugía vs cirugía exclusiva, con un seguimiento medio de 53 meses. Se observó una reducción significativa de la recurrencia local a favor del tratamiento combinado en todos los estadios con un RR 0,47 (0,33-0,67; $p < 0,01$) pero sin diferencias tanto en la supervivencia global como en la metástasis a distancia.

Se objetivó un incremento en la mortalidad postquirúrgica en la rama que asociaba RT (8% vs 2%; $p < 0,01$), generalmente de origen cardiovascular, sobre todo en pacientes mayores de 75 años. El CTV estaba formado por: periné, ano, recto, adenopatías inguinales, obturadoras y paravertebrales hasta L2 aproximadamente. Dado el amplio volumen de irradiación se observó un mayor porcentaje de trombosis venosa profunda (TVP), fracturas de pelvis ósea y obstrucción intestinal.

Con un seguimiento más prolongado (107 meses) se publicó el Stockholm Rectal Cancer Study Group I (206), estudio randomizado, prospectivo en el que se objetivaba una reducción relativa de un 56% en la incidencia de recurrencia pélvica (12% vs 25%; $p < 0,001$), persistiendo la incidencia similar de metástasis a distancia. Como consecuencia del elevado porcentaje de complicaciones, se disminuyó el volumen de irradiación, situando el límite superior del CTV a la altura de L4. Se emplearon 4 campos en vez de los 2 campos AP/PA que se empleaban en el estudio previo. La diferencia de complicaciones postquirúrgicas entre ambos grupos fue significativa (41% vs 28%; $p < 0,01$), sobre todo debido a la incidencia de infección.

En cuanto a la mortalidad no se observaron diferencias con respecto al estudio previo a pesar de la limitación por edad establecida en los criterios de inclusión (2% vs 1%).

En contraposición, el Swedish Rectal Cancer Trial (148) mostró beneficio en la supervivencia global (58% vs 48%; $p = 0,004$) y una menor recurrencia local comparado con la cirugía exclusiva, y objetivó que la irradiación no incrementaba la mortalidad postoperatoria (4% vs 3%; $p = 0,03$).

Un estudio de actualización, publicado en 2005, muestra que los pacientes con fraccionamiento corto (hipofraccionamiento) presentan un mayor riesgo de hospitalización debido a obstrucciones intestinales y a complicaciones gastrointestinales (207). Nuevos análisis evaluaron su eficacia en estadios T1-3, señalando que las mejoras en el control local no se traducían en una supervivencia global superior (208,209).

En un reciente estudio multicéntrico, randomizado, de 1.350 pacientes se compara una primera rama con RT preoperatoria (hipofraccionamiento) sin adyuvancia con una segunda rama de no tratamiento con RT preoperatoria y QT-RT postoperatoria en pacientes seleccionados (CRM positivos) y no RT en pacientes sin evidencia de enfermedad residual tras cirugía (210). Los resultados de este estudio muestran que los pacientes que reciben RT preoperatoria presentan un descenso significativo en la recurrencia local y un incremento absoluto de un 6% en supervivencia libre de enfermedad a 3 años ($p = 0,03$), aunque no se observaron diferencias en supervivencia global entre los dos esquemas terapéuticos (210, 211).

Tras un seguimiento prolongado (12 años) del estudio holandés de fraccionamiento corto (212), se ha observado un incremento significativo de la supervivencia a 10 años en estadios III con CRM negativo en la rama de radioterapia seguida de cirugía (TME experta) comparada con el grupo al que se administra cirugía exclusiva (50% vs 40%; $p = 0,032$). Sin embargo, se detecta un incremento de causas de muerte en el grupo de radioterapia (14% vs 9%) en relación a segundas neoplasias, eliminándose cualquier beneficio en supervivencia en la subpoblación de ganglios negativos.

Son minoritarios los estudios que han comparado radioterapia preoperatoria hipofraccionada y quimioradioterapia preoperatoria con fraccionamiento convencional. Un estudio randomizado con 312 pacientes no comunica diferencias en recurrencia local, supervivencia (SG, SLE) ni toxicidad (196). Resultados similares han sido descritos por otros autores (199).

Finalmente, la revisión sistemática de Wong (213), sugiere que el empleo de QT-RT preoperatoria con fraccionamiento convencional debe ser considerado como tratamiento estándar en tumores localmente avanzados, siendo una opción terapéutica alternativa interesante el empleo de hipofraccionamiento en pacientes no candidatos a tratamiento combinado convencional.

En Febrero de 2017, fue publicado el estudio de Stockholm Rectal Cancer Study Group III, que reclutó 840 pacientes randomizados en tres brazos: 129 pacientes tratados con radioterapia de ciclo corto, 128 pacientes tratados con radioterapia de ciclo corto seguida de cirugía diferida (a las 4-8 semanas desde el fin de RT) y 128 tratados con radioterapia de

curso largo con cirugía diferida. Por otro lado, 455 pacientes fueron randomizados a recibir tratamiento de RT de ciclo corto y cirugía inmediata o tratamiento de RT de ciclo corto y cirugía diferida. Los resultados no mostraron diferencias para el momento de cirugía (inmediata/diferida) tras RT de ciclo corto. Tampoco encontraron diferencias en cuanto al fraccionamiento (curso largo/ciclo corto) aunque alarga la duración total del tratamiento. Las complicaciones postoperatorias fueron menores significativamente en el grupo de pacientes tratado con RT de ciclo corto y cirugía diferida comparado con RT de ciclo corto y cirugía inmediata por lo que tal y como concluyeron, podría ser una alternativa útil (214).

1.10.5.3 Escalada de dosis

Empleando esquemas preoperatorios basados en 5FU se alcanzan unas tasas de pCR en torno al 10-20%, con una tasa de control local a 5 años del 79% (171). Ante estos resultados, es cuestionable, si aumentar las dosis beneficiaría la evolución de la enfermedad, aunque se ha identificado mejor pronóstico en los pacientes que obtienen pCR en la neoadyuvancia (215).

En el cáncer de recto se ha identificado una relación dosis-respuesta. Una revisión de 3 estudios fase II en el Princess Margaret Hospital encuentra mayor tasa de pCR en pacientes que habían recibido 50 Gy frente a 46 y 40 Gy (216). El *RTOG R-0012* (217), estudio fase II, ha comparado la QT-RT preoperatoria a dosis de 60 Gy (BED 1,2-45,6 Gy, con sobreimpresión de 9,6-14,4 Gy) con un esquema de fraccionamiento convencional de 45 Gy, con sobreimpresión de 5,4-9 Gy concomitante a 5FU/irinotecán. La tasa de pCR es de las más altas publicadas, similar en ambas ramas del 28%, aunque con elevada e intensa toxicidad aguda no hematológica (G3-4, 38-45% respectivamente).

Es controvertido en la actualidad que aumentar la dosis total por encima de 50 Gy en combinación con QT consiga mejores resultados. Alternativamente, se evalúan estrategias como omitir la resección quirúrgica en los pacientes con respuesta patológica completa o explorar nuevas combinaciones de fármacos.

1.10.5.4 Órganos a riesgo. Limitación de dosis

Los órganos a riesgo en irradiación pélvica son fundamentalmente, el intestino delgado y la vejiga, pero se recomienda estimar las tolerancias de las cabezas femorales, los genitales, la piel y la médula ósea de los huesos pélvicos. Si la cirugía planificada contempla conservar el esfínter, es necesario minimizar y registrar la distribución de dosis en el aparato esfinteriano.

El esfínter y la parte superficial perineal de la fosa isquiorrectal es un elemento de riesgo tanto para efectos agudos, como crónicos. La afectación de la función anorrectal potencia el síndrome post-resección anterior y causa importante compromiso en la calidad de vida, al igual que muestra el retraso en la cicatrización y es motivo de intensas reacciones agudas en la piel perineal.

Los efectos secundarios en el intestino delgado son directamente proporcionales al volumen irradiado. Es una estructura que con frecuencia limita la dosis. Se ha identificado una relación directa entre el volumen de intestino delgado irradiado y el grado de toxicidad. Su contorneo es difícil y laborioso, y existe variabilidad en los criterios y en el modo de su delimitación. Este proceso requiere la ingesta de 300 cc de contraste baritado diluido previo a la adquisición de imágenes de la planificación.

Es recomendable limitar su delimitación a 3 cm cefálico al PTV. Por lo tanto, y dado que el órgano no suele contornearse en su totalidad, la dosis recibida se debe expresar sobre volumen, no sobre el porcentaje de un órgano.

Baglan y colaboradores (218) identificaron un volumen umbral para cada rango de dosis recibidas en el intestino delgado, por debajo de las cuales, la probabilidad de toxicidad grado 3 es nula, y que si se superan, presentaban toxicidad G3 en el 50-60% de sus pacientes. Se aprecia un claro punto de inflexión al nivel de dosis de 15 Gy. Con el objetivo de evitar toxicidad aguda G3, se recomienda que sea el $V_{15} \leq 150$ cc o el $V_{40} \leq 125$ cc Robertson (219) encontró el punto de inflexión en $V_{15} \leq 120$ cc; la toxicidad G3 aumentaba de un 9% a un 38%.

1.10.5.5 Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT).

Las innovaciones tecnológicas han permitido el empleo de tratamientos altamente adaptados al volumen blanco, permitiendo así que los OAR reciban menos irradiación. Un estudio randomizado que compara RT convencional versus conformada, muestra una reducción del volumen de tejido normal no afectado por tumor o en riesgo irradiado en el conformado (689 cc vs 792 cc) (220). Myerson y colaboradores (221) emplearon radioterapia adaptada para la administración de la sobreimpresión en torno a 4,5-9 Gy concurrentemente con la irradiación pélvica (45 Gy en 25 fracciones). Los histogramas dosis-volumen mostraron la correlación entre la toxicidad grado 3-4 y el volumen de intestino irradiado. Concluyen que se debe evitar que el intestino reciba más de 40 Gy a 1.290 cc.

Guerrero-Urbano y colaboradores (222), llevaron a cabo una comparación dosimétrica entre la radioterapia tridimensional conformada (3D-CRT) vs planificación inversa con IMRT. Se observó una reducción de un 6% en el volumen de intestino que recibía una dosis de 45 Gy. Al igual que, Duthoy y colaboradores (223), encontraron una reducción significativa en la dosis de intestino delgado (17 vs 12,4 Gy).

El empleo de IMRT optimiza la distribución dosimétrica y permite la reducción de los órganos en riesgo manteniendo la cobertura adecuada del volumen blanco (224).

1.10.6 Quimioterapia

Diversos estudios randomizados han evaluado la efectividad de la adicción de quimioterapia a la radioterapia tanto pre como postoperatoriamente (225). Los beneficios potenciales de la quimioterapia son: la sensibilización-sinergismo con la radioterapia, y el control de la enfermedad sistémica (erradicación de micrometástasis).

La quimioterapia y radioterapia están influenciadas por los estados biológicos de las células tumorales. Los citostáticos actúan en el núcleo celular durante el proceso de síntesis y

replicación del ADN. Algunos son dependientes del ciclo, pero la mayoría son específicos de la fase. Suelen actuar sobre la llamada “fracción de crecimiento” del tumor. Ésta la constituye la proporción de células tumorales en crecimiento, ya que las células en reposo (G0) son insensibles a su acción terapéutica. Los tumores con elevada fracción de crecimiento, es decir de rápido crecimiento, son más sensibles a la quimioterapia. La fracción proliferativa marca el tipo de crecimiento tumoral y el efecto de la quimioterapia. En la actualidad, hay trece fármacos activos aprobados por la FDA para pacientes de cáncer colorrectal metastásico, que se usan solos o combinados con otros fármacos.

Los agentes quimioterápicos se clasifican, según su dependencia del ciclo celular, y se subdividen en grupos de acción biológica: agentes alquilantes, cisplatino y análogos, antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa, agentes antimicrotúbulos y miscelánea. Se comentan selectivamente los que son activos en el cáncer colorrectal.

1.10.6.1 Antimetabolitos

Constituyen un grupo numeroso de citostáticos. El 5FU (fluorouracilo) desarrolla su acción mediante la incorporación de un uracilo en lugar de un hidrógeno en la posición 5 de un átomo de flúor.

Esto produce una afinidad para TS (timidilato sintetasa) mayor que el metabolito normal, lo que provoca la inhibición de la TS y como consecuencia la muerte celular. También puede ejercer su actividad citotóxica uniéndose al ADN y ARN o alternando su función, aunque este mecanismo es de menor relevancia.

Gerard y colaboradores (167) aleatorizaron los pacientes para recibir RT exclusiva versus QT (5FU)-RT preoperatoriamente, sin observar diferencias en supervivencia global ni preservación del esfínter, aunque los pacientes con tratamiento combinado presentaban mayor proporción de respuestas completas patológicas (11,4% vs 3,6%; $p < 0,05$), mayor toxicidad grado 3-4 (14,6% vs 2,7%; $p < 0,05$) y menor recurrencia local (8,1% vs 16,5%; $p < 0,05$). Estas observaciones han sido confirmadas por una revisión sistemática que incluye cuatro estudios randomizados (225).

Los resultados preliminares de un estudio fase III, demuestran que la adicción de 5FU/LV

incrementa el efecto tumoricida de la radioterapia cuando se administran conjuntamente (226). Se observó una reducción significativa del tamaño tumoral, en el estadio patológico (ypTN), así como una invasión linfática, vascular y perineal aplicando el tratamiento combinado en comparación con el uso de RT o cirugía sin quimioterapia (226). Resultados más maduros evolutivamente de este estudio, que incluye 4 grupos terapéuticos (RT preoperatoria; QT-RT preoperatoria; RT preoperatoria + QT postoperatoria; QT-RT preoperatoria + QT postoperatoria), no muestran diferencias significativas en supervivencia global cuando se añade quimioterapia basada en 5FU ya sea pre o postoperatoriamente (227). Aunque se aprecia una recurrencia local significativamente mayor en el grupo que recibe RT preoperatoria exclusiva, el añadir adyuvancia sistémica tras QT-RT concomitante no afecta significativamente a la recidiva local. El análisis exploratorio del subgrupo de pacientes que se sometieron a resección tumoral completa sin evidencia de enfermedad previa, o durante la cirugía (ypT0-2), identifica un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad y global con la aplicación conjunta de QT adyuvante (227). Estos datos indican, que los pacientes probablemente más beneficiados por la adyuvancia son los que se han infraestadificado tras la neoadyuvancia.

Con respecto al esquema de quimioterapia administrado junto con la radioterapia, el estudio del Intergrup 0114 (183) observa que la administración adyuvante de 5FU en bolo intravenoso directo, no es inferior a 5FU/LV. Tras un seguimiento de 4 años, ni el control local ni la supervivencia difieren. La equivalencia entre la administración en bolus y la infusión de 5FU fue ratificada en un estudio fase III, en la que no se observaron diferencias con respecto a la supervivencia global y libre de enfermedad, aunque sí se observó una mayor toxicidad hematológica en el grupo del bolus de 5FU (184).

Por otra parte, resultados iniciales del *NCCTG (North Central Cancer Treatment Group)* muestran que la administración postoperatoria de 5FU en infusión durante la irradiación se asocia a una supervivencia global más prolongada comparada con su administración en bolus (228).

La capecitabina es una fluoropirimidina oral, prodroga, que se absorbe intacta a través de la pared intestinal y se convierte en 5FU en tres reacciones secuenciales enzimáticas, con el último paso catalizado por la timidina fosforilasa. Teóricamente, este proceso imita la

administración intravenosa de la infusión continua (ICVI) 5FU sin el inconveniente de la administración intravenosa. Además, se asocia con unos índices terapéuticos mayores que ICVI debido a sus elevados niveles de timidina fosforilasa dentro de muchos tipos de células cancerosas (229). Estudios clínicos en cáncer de colon que comparan capecitabina con combinación de bolus de 5FU y leucovorin (LV) han demostrado eficacia equivalente y reducción de toxicidad en tratamientos metastásicos y adyuvantes (230, 231). La radiación sobrerregula la expresión en xeno-injertos de la timidina fosforilasa, induciendo un efecto sinérgico con capecitabina concomitante (232).

La incorporación de la capecitabina al tratamiento neoadyuvante en cáncer rectal localmente avanzado es un campo activo de investigación. Múltiples estudios fase II han descrito tasas de pCR en torno al 7-31%, generalmente con niveles aceptables de toxicidad (233-236). En un análisis donde se comparaban 89 pacientes no metastásicos de cáncer rectal tratados con capecitabina vs 89 con controles históricos tratados con 5FU en infusión continua (268), se encontró que los porcentajes de control local, a distancia y supervivencia global a 3 años eran equivalente, así como las tasas de infraestadificación y pCR (21% vs 12%; $p = 0,19$). El síndrome de mano-pie era más común en el grupo de capecitabina, así como de mucositis en el de infusión de 5FU. La toxicidad grado III-IV fue del 6% en ambos grupos (237) A pesar del corto periodo de seguimiento del uso de capecitabina, los autores concluyen que la capecitabina es una alternativa aceptable a la ICVI 5FU en combinación con radioterapia preoperatoria en pacientes con cáncer rectal no metastásicos (237).

Estudios recientes han mostrado la equivalencia de la capecitabina con 5FU en el tratamiento neoadyuvante (238,239). El estudio randomizado de la *NSABP R-04268* compara la infusión preoperatoria de 5FU versus capecitabina, ambas con o sin Oxaliplatino en 1.608 pacientes estadio II/III de cáncer rectal.

No se han apreciado diferencias en la respuesta patológica completa, preservación del esfínter e infraestadificación tumoral entre ambas opciones terapéuticas pero sí un incremento de la toxicidad si se añade Oxaliplatino. Datos similares se obtuvieron en un estudio randomizado fase III, en el que 401 pacientes con estadio II/III recibieron capecitabina o 5FU tanto pre o postoperatoriamente, en el que la capecitabina no era inferior considerando la supervivencia global a 5 años (capecitabina 75,7% vs 5FU 66,6%; p

= 0,0004) (239). El estudio concluye que, la capecitabina demuestra un incremento significativo de la supervivencia sin enfermedad a 3 años (75,2% vs 66,6%; $p = 0,034$). Estos datos orientan a que la capecitabina es una alternativa aceptable a la infusión de 5FU (nivel de evidencia 2A).

Otras fluoropirimidinas orales, incluyen tegafur-uracilo (UFT) y S1. El primero es una fórmula oral de fluoropirimidinas: combina uracilo y tegafur en una proporción fija 4:1. Se administra como fármaco proactivo y tras su paso por el hígado, se metaboliza a 5FU, presentando unos niveles plasmáticos máximos después de unas tres horas de administración y una biodisponibilidad del 100%. El Uracilo inhibe competitivamente la dihidropirimidina deshidrogenasa, que es la responsable principal del catabolismo de 5FU. Estudios farmacocinéticos han demostrado que UFT administrada oralmente alcanza concentraciones similares a 5FU administrado en infusión continua (240).

Calvo y colaboradores (241), publicaron una serie institucional, en la que se comparaba un esquema de quimiorradiación preoperatoria basado en 5FU ICVI con otro basado en Tegafur (Utefos®) a dosis altas (1.200 mg/día) todos los días (incluyendo los fines de semana). El índice de *downstaging* T fue del 46% en el grupo de 5FU y del 53% en el de Tegafur, mientras que la tasa de pCR fue del 2,3% vs 6,9%, respectivamente. En una reciente actualización, se ha comunicado un índice global de *downstaging* T del 68%, con un 8% de respuestas patológicas completas (ypT0) y un 47% de residuo tumoral microscópico (ypTmic) (191).

Otros autores han corroborado su experiencia con datos prometedores, con inducción de pCR en torno al 9-32% (242-244). Estos estudios sugieren que ICVI 5FU será sustituido por fluoropirimidinas orales en la práctica clínica en el tratamiento preoperatorio del cáncer rectal.

1.10.6.2 Platinos

Los derivados platinados se originan en el cis-diaminocloroplatino y el cis-diamminotetracloroplatino, que se observó, que eran capaces de detener el crecimiento bacteriano.

El cisplatino (CDDP) fue el más eficaz, aunque con importante toxicidad renal, lo que promovió la búsqueda de compuestos menos tóxicos.

El Oxaliplatino constituye la tercera generación de los platinos, que bloquea la replicación y transcripción del ADN mediante la formación de aductos (complejo que se forma cuando un compuesto químico se une a una molécula biológica, como ADN proteico) que se interconectan con la doble hélice de ADN. Se caracteriza por ocasionar toxicidad neurológica aguda, caracterizada por disestesias que se desencadenan en contacto con el frío y que pueden provocar un espasmofaringolaríngeo, y crónica, que aparece al superarse dosis de 780 mg/m², con parestesias en palmas y plantas. En la mayoría de los casos es reversible al suspender el uso del fármaco.

En combinación con 5FU-LV, el Oxaliplatino prolonga significativamente la supervivencia en pacientes metastásicos o estadio III de cáncer de colon (245, 246), demostrando propiedades radiosensibilizantes (247). Estudios fase II que combinan este agente con esquemas basados en fluoropirimidinas han aportado tasas de pCR entre el 14-30% (248-252). Ryan (251) constató una pCR del 25%, asociada a una toxicidad digestiva G3-4 en un 38% a pesar de haber empleado una dosis de 5FU de 200 mg/m².

En un intento de mejorar los resultados alcanzados en el tratamiento neoadyuvante, ya sea con 5FU o con capecitabina, numerosos estudios randomizados han valorado la aplicación de Oxaliplatino a los esquemas convencionales. Un análisis previo del estudio STAR-01, muestra un porcentaje superior de toxicidad grado 3-4 en la rama de Oxaliplatino (24% vs 8%; $p < 0,001$). No existen diferencias en respuestas patológicas entre ambas ramas (16% vs 16%) (174). Resultados similares se han observado en el estudio *ACCORD 12/0405*, en el que la capecitabina/RT se compara con CapeOx/RT. Tampoco se aprecian diferencias en cuanto a respuestas completas patológicas (19,2% vs 13,9%; $p = 0,09$) pero sí en toxicidad de grado 3-4 (25% vs 11%; $p < 0,001$) (253)

Finalmente, los resultados del *NSABP R-04* (238) indican que la aplicación de Oxaliplatino no mejora los resultados clínicos, en cuanto a respuesta patológica completa, infraestadificación tumoral y preservación de esfínter. En contraposición, se observó un incremento de la toxicidad. Por tanto, la administración de Oxaliplatino en los esquemas concomitantes de neoadyuvancia para enfermedad no metastásica no está recomendado

actualmente. No obstante, es interesante resaltar que los pacientes del *ACCORD285* tratados con Oxaliplatino mejoran la tasa de enfermedad residual mínima patológica (39,4% vs 28,9%; $p = 0,008$).

1.10.6.2.1 Oxaliplatino (eficacia y mecanismo de acción)

El uso combinado de cisplatino y radioterapia ha demostrado, tanto *in vitro* como *in vivo*, un efecto biológico sinérgico respecto al control tumoral cuando se administran ambos tratamientos de forma simultánea (254-256). Se ha investigado la identificación de nuevos fármacos derivados del platino buscando mejorar el índice terapéutico del tratamiento combinado, con una mayor eficacia, menor toxicidad, ausencia de resistencia cruzada y características farmacológicas más favorables, en comparación con el compuesto original cisplatino.

El Oxaliplatino (trans-1-diaminociclohexano oxalato platino II) es un fármaco antineoplásico sintetizado por primera vez en Japón por *Y. Kidani* y desarrollado posteriormente en Francia durante los años 80, que pertenece a una nueva generación de derivados del platino, en los que el átomo de platino está formando un complejo con un 1-diaminociclohexano y un grupo oxalato.

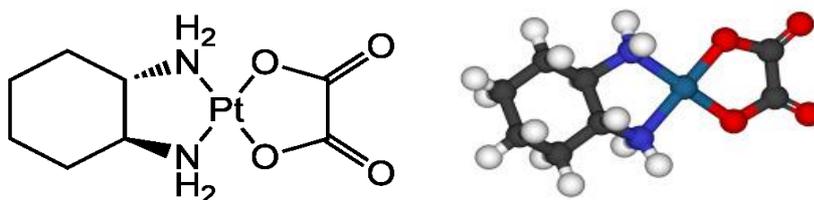


Figura 17: Representación 2D y 3D de la molécula de Oxaliplatino

En estudios sobre modelos *in vivo* e *in vitro*, el Oxaliplatino ha demostrado ser un potente radiosensibilizador, puesto que el efecto de combinar irradiación y Oxaliplatino es muy superior que el que se obtiene de la suma de sus efectos por separado (efecto sinérgico o supraditivo). Los mecanismos que originan esta radiosensibilidad no se han esclarecido definitivamente, pero se postula que el Oxaliplatino actúa formando puentes

entre las cadenas de ADN al parecer más sólidos e hidrofóbicos que el cisplatino, y así, consigue una inhibición más duradera de la síntesis y reparación del ADN.

En Europa, el Oxaliplatino fue aprobado por primera vez en 1996 y en E.E.U.U., la *Food and Drug Administration (F.D.A.)* lo autorizó en 2002 como tratamiento de primera elección en cáncer colorrectal metastásico tras demostrar en dos estudios randomizados un incremento significativo de la tasa de respuesta (de hasta el 50%), así como de la mediana de supervivencia libre de enfermedad (9 vs. 6 meses) cuando se utilizaba en asociación con 5-FU y Leucovorin (246, 258) presentando además una tendencia al aumento de la supervivencia global, aunque no de carácter significativo.

En contraste a los resultados obtenidos con otros citostáticos, como el irinotecan, dos estudios aleatorizados sí que han demostrado un aumento significativo en la supervivencia libre de enfermedad cuando se asocia Oxaliplatino al 5-FU Leucovorin como tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal (259, 260).

Tanto el estudio *MOSAIC (Multicenter International Study of Oxaliplatin / Fluorouracil/ Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer)* como el *NSABP C-07*, cuyos resultados han sido publicados recientemente, señalan una disminución de hasta el 20% en la tasa de recurrencia con la utilización de Oxaliplatino en el segmento adyuvante del tratamiento, con un incremento significativo de la supervivencia libre de enfermedad a 3 años, que oscila entre el 75-80% en el grupo tratado con Oxaliplatino y el 70-75% en el tratado con 5-FU-Leucovorin exclusivamente ($p=0.002$). Con una mediana de seguimiento de más de 6 años, el estudio *MOSAIC* ha establecido además un incremento significativo del 4.4% en la supervivencia global en el subgrupo de pacientes con afectación ganglionar (estadio III), 73% vs. 68.6% (261), no apareciendo este beneficio en los pacientes con estadio II. Los pacientes tratados con Oxaliplatino presentaron un incremento en la incidencia de neutropenia y neurotoxicidad, persistiendo neuropatía sintomática en un 10% de ellos después de 2 años tras la finalización del tratamiento (261, 262).

Mecanismo de acción de Oxaliplatino

El Oxaliplatino es un antineoplásico, un platino de tercera generación cuyo mecanismo de acción se basa en una biotransformación en un derivado hidratado que

tiene capacidad de interactuar con el ADN formando puentes intra e intercatenarios que interrumpen la síntesis de esta biomolécula, lo cual resulta en su actividad citotóxica y antitumoral (263).

La neurotoxicidad (NT) producida por Oxaliplatino resulta de especial interés, ya que es un factor limitante en la terapia adyuvante del paciente, donde la NT a largo plazo no puede ser aceptada y podría limitar la exposición del tumor al fármaco antineoplásico.

La NT aguda se caracteriza por ser una neuropatía sensorial periférica manifestada fundamentalmente por disestesias y/o parestesias de las extremidades que se pueden acompañar de calambres, normalmente exacerbadas por el frío y que habitualmente desaparecen entre ciclos de tratamiento.

La NT crónica aparece tras una exposición prolongada al fármaco y se relaciona con las dosis acumuladas. Se presenta en forma de pérdida sensorial profunda, ataxia e impedimento funcional (264). Otros efectos adversos relacionados con el Oxaliplatino que pueden presentarse con menor frecuencia son las náuseas, los vómitos y la mielosupresión. El mecanismo de acción asociado a la NT de este fármaco todavía no está bien definido. La mayoría de autores atribuyen este efecto adverso a los canales iónicos de sodio dependientes de voltaje (265.) Algunos autores concluyen que tiene un papel fundamental en la NT aguda el oxalato resultante del metabolismo del Oxaliplatino (266). Otros afirman que la NT crónica podría ser causada por la acumulación de derivados del platino en las células ganglionares de la raíz dorsal. Esta área, a diferencia de otras zonas del sistema nervioso central, queda desprotegida de barrera hematoencefálica y, por lo tanto, más accesible a la difusión del fármaco desde la sangre. Una vez en las células ganglionares de la raíz dorsal, el fármaco formaría aductos con el ADN, lo cual podría suponer la apoptosis neuronal (267). Por otro lado, algunos estudios indican que ciertos polimorfismos en la reparación del ADN dañado o bien en la eliminación del fármaco se relacionan con una mayor probabilidad de sufrir NT por Oxaliplatino (264, 268). Finalmente, ciertos autores relacionan la NT asociada a Oxaliplatino con la afectación de algunos factores de crecimiento neuronal (250) y también con el daño mitocondrial producido (269,270).

1.10.6.3 Inhibidores de topoisomerasa

Las topoisomerasas controlan y modifican los estados topológicos del ADN. Son enzimas que provocan roturas transitorias de ADN mediante la unión de la enzima a las cadenas, y permiten el paso a través de la zona lesionada y posteriormente la formación del enlace para religar la cadena rota con el resultado de eliminar la torsión. Las topoisomerasas de tipo I producen la rotura de una sólo cadena, mientras que las de tipo II ocasionan la rotura de ambas cadenas. La inhibición de la topoisomerasa evitará que se vuelvan a unir las cadenas, quedando el ADN fragmentado.

El Irinotecan es un derivado de la campotecina que inhibe la topoisomerasa I. Actúa en fase S y estabiliza el complejo ADN-topoisomerasa, provocando inhibición de la síntesis de ADN. El irinotecán requiere la degradación de su metabolito activo, el SN-38 para ser citotóxico, y es eliminado por la bilis.

Se aconseja una reducción de dosis cuando la función hepática está alterada. La vía de desactivación es la misma, por glucuronidación, en la bilis mediante la UGT1A1, lo que hace que cuando esta no funcione, su toxicidad sea muy importante. Los efectos secundarios más importantes de los análogos de la campotecina son la mielotoxicidad y la diarrea. En los esquemas semanales predomina la mielotoxicidad, mientras que en los trisemanales es la diarrea. También puede provocar de forma aguda un síndrome colinérgico que se controla fácilmente con atropina. Producen alopecia, náuseas y vómitos. Tiene propiedades radiosensibilizantes²⁸⁶. Estudios randomizados han demostrado actividad en cáncer colorrectal metastásico como agente único o combinado con 5FU-LV (271-273).

Numerosos estudios fase I y II han investigado la combinación de irinotecán con fluoropirimidinas, con radioterapia con un porcentaje de pCR entre el 0-38% (237, 243, 274-276). Navarro y colaboradores (276) reportan una pCR del 14% con una toxicidad aceptable.

El único estudio randomizado que informa del irinotecan, es el realizado por el *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 0012)*. Se empleó hiperfraccionamiento con 5FU-ICVI versus fraccionamiento estándar con ICVI 5FU-irinotecán (217) La pCR fue de 28% en ambos grupos, sugiriendo por tanto no beneficio en la adicción de irinotecan. La toxicidad grado 3-

4 hematológica y no-hematológica fue del 12% y 45% respectivamente. Por tanto, el beneficio de la asociación de irinotecán a fluoropirimidinas permanece incierto.

1.10.6.4 Anticuerpos monoclonales

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal parcialmente humanizado contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Es importante anotar que los pacientes con tumores que tienen una mutación en gen *KRAS*, pueden experimentar desenlaces más precarios cuando el cetuximab se agrega a regímenes de quimioterapia multifarmacológica que contienen bevacizumab. Para los pacientes cuya enfermedad avanzaba con regímenes que contenían Irinotecán, se llevó a cabo un estudio aleatorizado de fase II de cetuximab o irinotecán/cetuximab, en el cual, la mediana del tiempo a la progresión de los pacientes que recibieron cetuximab fue de 1,5 meses comparada con 4,2 meses de los pacientes que recibieron irinotecán y cetuximab. A partir de este estudio, el cetuximab se aprobó para su uso en pacientes de cáncer colorrectal metastásico resistente al tratamiento con 5-FU e irinotecán (218).

Igualmente el panitumumab es también un anticuerpo completamente humanizado que actúa contra el EGFR. La FDA aprobó el panitumumab para usarlo en pacientes de cáncer colorrectal metastásico resistente a la quimioterapia. En ensayos clínicos, el panitumumab mostró eficacia como fármaco único o en tratamiento combinado, lo que fue congruente con sus efectos en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global con el cetuximab (219).

En cuanto a terapia dirigida a factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el bevacizumab se puede añadir de manera razonable al FOLFIRI o al FOLFOX en pacientes sometidos a tratamiento de primera línea para el cáncer colorrectal metastásico. En la actualidad no hay estudios aleatorizados controlados completos que evalúen si el uso continuo de bevacizumab para el tratamiento de segunda o tercera línea después de la progresión con el tratamiento de primera línea con bevacizumab, mejore la supervivencia. Después de la aprobación del bevacizumab, se desarrolló el ensayo BICC-C y se asignó al azar a otros 117 pacientes para recibir el régimen FOLFIRI/bevacizumab o el régimen

mIFL/bevacizumab. Aunque el criterio principal de valoración de la supervivencia libre de progresión, no fue significativamente diferente, los pacientes que recibieron FOLFIRI/bevacizumab tuvieron una supervivencia global significativamente mejor (28,0 meses vs. 19,2 meses; $P = 0,037$; CRI para la muerte = 1,79, IC 95 % 1,12–2,88) (220).

Existen otros anticuerpos monoclonales como el ramucirumab, moléculas como la aflibercept o combinaciones de análogos de nucleósidos como el TAS-102, que están siendo testados clínicamente con resultados prometedores.

1.11.- RESPUESTA PATOLÓGICA Y *DOWNSTAGING*

Históricamente, siempre ha existido un problema de interpretación y cuantificación del grado de respuesta tumoral patológica objetivada tras el análisis histológico de la pieza quirúrgica en el cáncer de recto tratado mediante quimiorradiación preoperatoria. Se han propuesto múltiples definiciones y escalas de evaluación a este respecto, pero ninguna de ellas ha conseguido, por el momento, el consenso de la comunidad científica. Aproximadamente el 40-60% de los pacientes con cáncer rectal localmente avanzado (LARC) tratados preoperatoriamente presentan algún nivel de infraestadificación. La capacidad de alcanzar una infraestadificación patológica completa, se relaciona con un incremento de la supervivencia, un descenso de la recurrencia local y una mayor conservación del esfínter (65, 164, 280, 281).

La respuesta patológica completa (pT0) se definiría como la ausencia total de células tumorales viables en el espécimen quirúrgico tras un análisis histopatológico minucioso. Se trata de un índice de eficacia del tratamiento relativamente rápido de obtener y sencillo de estimar, y correspondería al máximo grado de respuesta evidenciable.

El residuo tumoral microscópico (pTmic) consistiría en la persistencia de pequeños nidos de células tumorales viables, en el contexto de abundante tejido fibrótico y sustancia mucoide circundantes, independientemente de su localización en profundidad dentro de la pared rectal. Identificaría aquellos tumores con una sensibilidad muy acusada a los

tratamientos con radio-quimioterapia, en contraposición a los que presentan una manifiesta resistencia a los mismos, persistiendo en el espécimen quirúrgico un residuo tumoral macroscópico (pTmac) con nula o escasa respuesta morfológica e histológica.

En los últimos años, se han acuñado otros términos que han tratado de describir la existencia o no de efecto terapéutico a través de categorías de respuesta según el estadio patológico definitivo y su migración desde el estadio clínico inicial. El *downstaging* indicaría la existencia de un descenso de estadificación patológica (T y/o N) en comparación con el estadio clínico establecido previamente al tratamiento preoperatorio. En sentido similar, el *downsizing* describiría la disminución del tamaño original (dimensión máxima medible) establecido mediante técnicas diagnósticas endoscópicas y/o de imagen (CT, EER, RNM, PET) respecto al residuo tumoral inducido por la neoadyuvancia evaluado en la pieza quirúrgica. Estas definiciones de categorías de respuesta están sujetas a factores de confusión, como son la variabilidad en el rigor, exhaustividad y minuciosidad del estudio histopatológico, pruebas diagnósticas de estadificación clínica o parámetros relevantes del tipo de tratamiento neoadyuvante empleado (intervalo entre radioterapia y cirugía, tipo de quimioterapia, etc.). La variabilidad de criterios hace incierta la comparación entre distintos estudios que expresen sus resultados en términos de respuesta tumoral con terminología ambigua.

Por otro lado, en la actualidad, no existe un método predictivo efectivo que indique los pacientes que responderán a tratamiento. La identificación de los pacientes que responden favorablemente tiene gran importancia clínica, porque se podría disminuir la toxicidad derivada del tratamiento a aquellos pacientes que en una primera instancia no se beneficiarían de la neoadyuvancia y sí de la actuación quirúrgica. Así, la capacidad de predecir la respuesta y evolución a los tratamientos es una contribución relevante para el proceder clínico. Los factores pronósticos postquirúrgicos son ampliamente reconocidos (282-284) pero la respuesta a QT-RT no puede ser clínicamente anticipada. La identificación de marcadores de resistencia debe ofrecer valor en este sentido.

Según varios estudios, sólo entre un 15-20% de los pacientes alcanzan respuesta patológica completa (285-287) asociado a un riesgo de recurrencia de sólo un 1,2% (288). Un grupo significativo, no obstante, experimentará una respuesta intermedia con variación

en la infiltración tumoral residual o grado de regresión celular.

Los datos comunicados sugieren, que la respuesta completa (pCR) se asocia al incremento del control local y de supervivencia. Esta evolución confirma una correlación entre los porcentajes de pCR y los criterios de valoración que incluyen supervivencia libre de metástasis (SLM), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) (65, 289- 292).

En el estudio de Park (293), se observaron diferencias significativas en cuanto a parámetros de supervivencia en el grupo de pacientes con respuesta completa (ypT0N0) vs intermedia (ypT1-2N0) o pobre (ypT3-4 o N+). La respuesta tumoral (completa vs intermedia vs pobre) se asociaba significativamente con supervivencia libre de recaída a 5 años (90,5% vs 78,7% vs 58,5%; $p < 0,001$), tasa metástasis a distancia (7% vs 10,1% vs 26,5%; $p < 0,001$) y recaída local (0% vs 1,4% vs 4,4%; $p = 0,002$).

En la actualidad, el estadio patológico TNM (tumor, ganglios, metástasis), y el estado del margen de resección circunferencial son los factores pronósticos más importantes, pero los cambios histopatológicos producidos como resultado del tratamiento preoperatorio deben ser tenidos en cuenta, por lo que han adquirido una importancia creciente.

Existen sistemas que cuantifican la respuesta al tratamiento preoperatorio mediante el grado de regresión tumoral (TRG). Fue descrito por primera vez por Dworak (294). El valor de TRG es un factor pronóstico independiente de supervivencia libre de enfermedad, que ha sido confirmado en numerosos estudios (65, 295-297).

La escala de re-clasificación TRG propuesta por Rödel fue determinante, introduciendo el análisis de la proporción entre el tumor viable y la fibrosis, que va desde TRG 4 cuando no hay células viables tumorales, hasta TRG 0, cuando no existe fibrosis. TRG 3 se define como regresión $> 50\%$ con áreas de fibrosis que superan la masa tumoral, TRG 2 es cuando hay una regresión $< 50\%$ y TRG 1 se define básicamente como masa tumoral morfológicamente inalterada (65). TRG 0 Ausencia de respuesta TRG 1 Tejido tumoral dominante y escasos signos de fibrosis $< 25\%$ TRG 2 Fibrosis dominante (25-50%) y pequeños grupos celulares tumorales TRG 3 Escasas células tumorales en tejido fibrótico ($> 50\%$) \pm sustancia mucoide TRG 4 No existen células tumorales, sólo tejido fibrótico (pT0).

TRG 0 Ausencia de respuesta

TRG 1 Tejido tumoral dominante y escasos signos de fibrosis < 25%

TRG 2 Fibrosis dominante (25-50%) y pequeños grupos celulares tumorales

TRG 3 Escasas células tumorales en tejido fibrótico (> 50%) ± sustancia mucoide

TRG 4 No existen células tumorales, sólo tejido fibrótico (pT0)

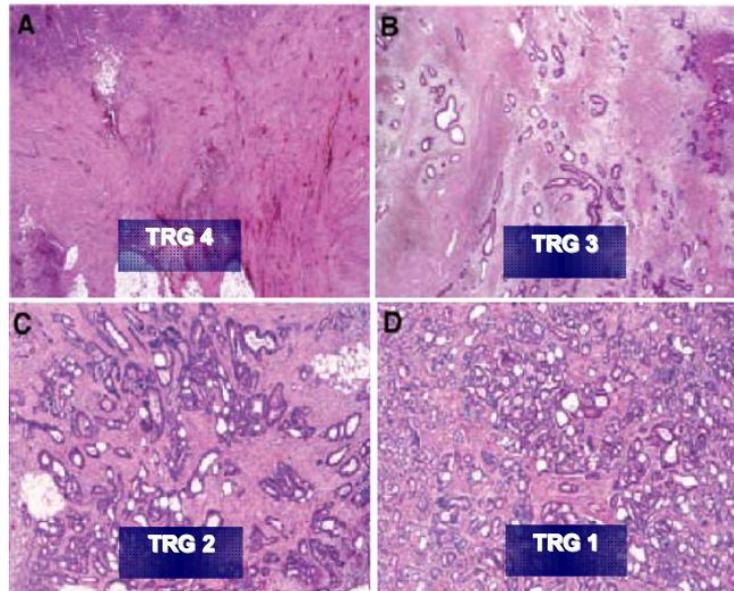


Figura 18: Clasificación patológica de respuesta tumoral según el grado de regresión (TRG)

La estrategia de agrupar las categorías TRG 2-3 grados intermedios permite añadir valor al análisis, porque, de manera aislada, no se relacionan con el pronóstico, probablemente porque la diferencia entre ambos es semicuantitativa, lo que añade cierta subjetividad por parte del patólogo evaluador. De hecho, otros sistemas de gradación han sido propuestos para intentar categorizar mejor la regresión tumoral, donde se unifican las respuestas intermedias (267, 298, 299).

La supervivencia libre de enfermedad (SLE), a 5 años, en el grupo TRG 4 fue de un 86%, comparado con un 75% en TRG 2-3, y un 63% en TRG 0-1 ($p = 0,006$). La supervivencia libre de metástasis (SLM), a 5 años, fue de 86%, 75% y 66% respectivamente ($p = 0,009$). Es interesante observar que, aunque la infraestadificación patológica se asocia con un

incremento en el control local así como SLE y SLM, no se observa correlación entre pCR y recurrencia pélvica ($p = 0,33$). Los datos sugieren que la pCR es un marcador útil en la erradicación de micrometástasis sistémicas (65).

Sin embargo, los datos de estudios randomizados que comparan tratamiento neoadyuvante con “esquema corto o hipofraccionado” (5x5 Gy), no muestran diferencias en SLE ni OS a 4 años, a pesar de alcanzar porcentajes elevados de pCR (16,1% vs 0,7%) (270). Así, el valor de pCR como indicador de resultados a largo plazo es controvertido.

Otro sistema de gradación de regresión fue el establecido por Mandard (300), que los estratificaba en cinco grupos: TRG 1 (regresión completa) se define como ausencia de tumor residual y fibrosis extensa, TRG 2 se caracteriza por la presencia de células tumorales residuales dispersas por las zonas fibroticas, TRG 3 muestra un incremento en el número de células residuales, pero la fibrosis todavía predomina, TRG 4 muestra tumor residual que supera las áreas de fibrosis y TRG 5 se caracteriza por la ausencia de cualquier regresión tumoral. Los agrupó a su vez en dos grandes grupos: buen respondedor que incluían los TRG 1-2 y pobre respondedor, que contienen TRG 3-5.

Bouzourene (301), también estratificó los grados de regresión siguiendo una clasificación similar a la de Mandard, sólo difiere en que los subclasifica en tres grandes grupos: buenos respondedores a TRG 1-2, TRG 3 como respondedor intermedio y TRG 4-5 como pobre respondedor. Scheider (302) también elaboró un sistema de gradación atendiendo al grado de regresión. Se divide en cuatro categorías: grado 1, > 50% células residuales vivas (VRTC); grado 2, 10%-50% de células residuales; grado 3, próximo a la regresión completa con < 10% VRTC; grado 4, regresión completa (remisión patológica completa y ypT0). Se considera regresión mayor al grado 3 y menor 1-2.

La respuesta mayor fue definida por Dworak (294) cuando la muestra resecada contenía menos del 50% de células viables en contraposición a la de Schneider (302), que es menos del 10% de células viables. Por último, existe una clasificación de origen japonés (303). Se subdivide en cuatro categorías: TRG (B)0, sin necrosis ni cambios regresivos; TRG (B)1a, presenta una masa tumoral dominante sin necrosis obvia, degeneración y/o cambios en una de las tres partes de la lesión; TRG (B)1b, muestra células tumorales viables con necrosis obvia, degeneración y/o cambios en una o dos de las tres partes; TRG (B)2,

presenta células tumorales viables con necrosis prominente, degeneración y/o cambios en más de dos de las tres partes; TRG (B)3, sin células tumorales viables.

El *College American Pathologist* ha recomendado recientemente, de acuerdo a la última estadificación de AJCC 7th edition, el esquema modificado de *Ryan*, para la interpretación del grado de regresión tumoral (304), publicado en el protocolo de Enero 2016, basado actualmente en cuatro grados:

DESCRIPTION	TUMOR REGRESSION SCORE
No viable cancer cells (complete response)	0
Single cells or rare small groups of cancer cells (near complete response)	1
Residual cancer with evident tumor regression, but more than single cells or rare small groups of cancer cells (partial response)	2
Extensive residual cancer with no evident tumor regression (poor or no response)	3

Tabla 13: Esquema modificado de Ryan para el grado de regresión tumoral

1.11.1 Importancia de la respuesta patológica

Tanto metanálisis como ensayos clínicos randomizados publicados hasta ahora, indican que el esquema preoperatorio más eficaz en términos de respuesta consiste en la combinación de radioterapia externa fraccionada (45-50.4 Gy) con quimioterapia concomitante basada en fluoropirimidinas (5-FU, infusión continua). El índice de respuestas patológicas completas utilizando este tipo de quimio-irradiación oscila entre el 6-15%, significativamente superior con respecto a la radioterapia exclusiva (3-5%).

Un reciente metanálisis (305), señala como únicos factores que parecen actuar de forma independiente sobre el grado de respuesta patológica la utilización de 5-FU en infusión continua, una dosis total de radioterapia de al menos 45 Gy y la inclusión de un segundo agente citostático simultáneamente con el 5-FU.

Además, diversos estudios randomizados apuntan insistentemente que un intervalo de 6-8

semanas desde la finalización del tratamiento neoadyuvante hasta la cirugía es decisivo para obtener una mayor respuesta patológica en el espécimen quirúrgico (306,307).

En los últimos años, han aparecido numerosas publicaciones en las que se analizan nuevos esquemas de quimiorradiación concomitante, explorando vías de administración alternativas (fluoropirimidinas orales: capecitabina, cegafur, UFT), evaluando fraccionamientos alterados de radioterapia (hiperfraccionamiento: 55-60 Gy / 31-34 fracciones), o añadiendo al 5-FU un segundo agente citostático eficaz en cáncer colorrectal metastásico (Oxaliplatino, irinotecan). Metodológicamente se trata de ensayos fase I-II o de series prospectivas institucionales que tienen como objetivo principal establecer la tasa de respuestas patológicas completas, que se describen en el rango del 15-40% (253, 308-310).

La aparición de nuevos fármacos con actividad específica sobre ciertas dianas biológicas presentes en las células tumorales (EGFR, VEGFR), ha propiciado la inclusión de estos bio-fármacos en los protocolos de neoadyuvancia para el cáncer de recto.

Los resultados preliminares de distintos ensayos fase I y II comunicados hasta ahora son prometedores, presentando tasas de respuesta de hasta un 70%, con porcentajes de esterilización tumoral o de mínimo residuo microscópico próximos al 50%. No obstante, persiste la controversia sobre alto grado de respuesta patológica y tasa de cirugía conservadora de esfínter. Un metanálisis publicado recientemente (311) cuestiona con los datos disponibles que una respuesta tumoral satisfactoria implique un aumento significativo en las posibilidades de preservación esfinteriana.

En términos de pronóstico clínico, los resultados publicados tras analizar el subgrupo de pacientes tratados con quimiorradiación preoperatoria en el estudio alemán CAO/ARO/AIO-94 (312) sugieren que la obtención de una respuesta patológica completa (TRG 4) estaría relacionada con un aumento significativo en la supervivencia libre de enfermedad (SLE 5 años 86%), en comparación con aquellos casos que presentaron una respuesta moderada (TRG 2-3) o nula (TRG 0-1), con una SLE a 5 años del 75% y 63%, respectivamente (p=0.006).

En una reciente publicación, se analizaron 785 de los 1011 pacientes randomizados del ensayo EORTC 22921 (230) sometidos a resección radical (R0) tras radio ± quimioterapia preoperatoria, con la intención de evaluar el papel de la quimioterapia

adyuvante en el contexto del cáncer de recto. Se identificó el *downstaging* o descenso de estadificación (ypT0-2 vs. ypT3-4) como el único factor que influía de forma significativa en la magnitud del efecto de la quimioterapia adyuvante sobre el pronóstico de los pacientes, tanto en supervivencia libre de enfermedad (HR 0.64 [0.45-0.91]) como en supervivencia global (HR 0.64 [0.42-0.96]).

No obstante, todavía no existe suficiente evidencia científica para afirmar que la tasa de respuestas patológicas completas se comporte como un factor pronóstico independiente en términos de supervivencia y control de la enfermedad.

1.12.- EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO

En cuanto a los efectos secundarios del tratamiento del cáncer de recto, conviene saber, que aunque la resección quirúrgica sigue siendo el pilar fundamental en el tratamiento curativo para estos pacientes, puede aparecer una morbilidad gastrointestinal y genitourinaria significativa, dado que los regímenes de tratamiento oncológico multimodal se han implantado en la medida en que los ensayos y estudios recientes han mostrado beneficio en control local y tasas de respuesta patológica completa cuando los pacientes son tratados con radiación neoadyuvante con o quimioterapia concomitante (171, 208, 210).

1.12.1.- Derivados del tratamiento quirúrgico

Los efectos secundarios derivados de la cirugía dependen, inicialmente, de la técnica quirúrgica realizada; desde que a principios del siglo XVIII, Morgagni realizó la primera resección del recto; en 1908, Miles describió la resección abdominoperineal radical y en 1970, Parks planteó la resección anterior baja, los efectos secundarios han variado notablemente, y a medida, que la resección quirúrgica se ha definido y la

preservación de los nervios pélvicos autónomos, se ha implantado, los efectos secundarios han ido mermando.

Las complicaciones o los efectos tras la cirugía, pueden ser la dehiscencia o fuga anastomótica, cuando los puntos de sutura en la unión se abren; las fístulas anales, la hemorragia, la suboclusión intestinal, la incontinencia fecal, la disfunción sexual o lesión en uréter/s o vejiga, y la eventración.

Además, pueden aparecer posibles complicaciones, comunes a otras cirugías, como la infección en la sutura, el sangrado de la herida, infecciones respiratorias u urinarias o la flebitis.

Pietsch et al, pretendían analizar el impacto del tratamiento quimiorradioterápico neoadyuvante seguido de cirugía con preservación de esfínter, frente a cirugía sola (con preservación de esfínter). Los resultados demostraron que la neoadyuvancia en sus pacientes, no dañó la función anorectal ni la continencia fecal, y concluyeron, explicando que el deterioro en la función anal en sus pacientes, había sido causado por la cirugía (313). En la serie de Williams y Johnston, donde se compararon los efectos secundarios de pacientes tratados con resección abdominoperineal (APR) y resección baja con preservación de esfínter (SSR), un 66% de los pacientes tratados con APR presentó fugas, además en este grupo, un 67% mostró una alteración en la función sexual, frente a 30% del grupo tratado con SSR, además hubo más prevalencia de depresión en el grupo de pacientes tratado con APR, que se traducía en peor calidad de vida (314).

1.12.2.- Derivados del tratamiento radioterápico

La irradiación pélvica puede conllevar morbilidad gastrointestinal y urinaria, disfunción sexual y alteraciones en la piel.

En 1998, se publicaron los resultados sobre efectos secundarios del estudio randomizado sueco, liderado por Dahlberg en relación a la dosis altas de RT preoperatoria (5 Gy x 5) seguido de resección anterior baja. La incontinencia con deposiciones blandas y la dificultad de vaciado, fueron los síntomas más comunes en el grupo de pacientes

irradiados; un 30% de los mismos, reconoció tener una vida social peor, debido a la disfunción intestinal (315).

En el estudio holandés, Peeters evaluó a 597 pacientes durante 5 años randomizados a recibir radioterapia preoperatoria en ciclo corto seguido de TME versus TME sola. Los resultados mostraron mayor morbilidad en forma de incontinencia fecal (62% vs 38%), pérdida de sangre (11% vs 3%) y pérdida de moco (27% vs 15%), en el grupo de pacientes irradiados (316). Del mismo modo, Pollack analizó 252 pacientes, randomizados de los dos ensayos de Estocolmo, vivos 15 años después de la cirugía. Sus datos demostraron que los pacientes tratados con ciclo corto de RT preoperatoria seguido de cirugía, presentaban mayor incontinencia fecal y urinaria (317).

Marijnen et al. estudiaron en un ensayo randomizado prospectivo de 1861 pacientes, la calidad de vida relacionada con la salud (HRQL) y la disfunción sexual en pacientes tratados con RT preoperatoria, encontrando que en pacientes irradiados existe mayor disfunción sexual (problemas de eyaculación, disminución de interés sexual y peor funcionamiento) y necesidad de más tiempo de recuperación del ritmo intestinal en comparación con pacientes no irradiados, aunque no supone diferencias en calidad de vida relacionada con la salud (318). Tampoco existe un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes irradiados, evaluados en el estudio de Thong, pero sí una peor imagen corporal, alteraciones gastrointestinales, defecatorias y disfunción sexual (319).

Gran parte del conocimiento actual sobre efectos adversos de la radioterapia en cáncer de recto, está principalmente basado en estudios como los comentados anteriormente, de RT preoperatoria de ciclo corto. Hay pocos reportes de morbilidad tras el curso largo de RT preoperatoria (2 Gy x 25 ó 1,8 Gy x 28) y TME. Un estudio alemán comparó toxicidad tras RT preoperatoria o postoperatoria (50 Gy) y encontró mayor morbilidad tras RT postoperatoria; sin embargo, el estudio no evaluó la función anorectal y la QoL (171). Otros estudios sobre resultados funcionales y calidad de vida tras la radioterapia de curso largo y TME, han sido pequeñas series, de una sola institución y con tiempo de seguimiento relativamente corto (313,320).

El deterioro de la función anorectal en pacientes irradiados, fue recogido en un estudio danés con un seguimiento de 20 años (321) y randomizado a curso largo de RT (50 Gy)

versus cirugía sola.

En 2010 fue publicado el estudio de Bruheim et al. en el cual se evaluaron los pacientes tratados desde 1993 a 2003 en Noruega (datos extraídos del Registro Nacional Noruego). Los resultados mostraron que los pacientes que habían recibido RT presentaban efectos secundarios tardíos a nivel de intestino delgado y ano, en términos de mayor frecuencia defecatoria, urgencia e incontinencia fecal. Además dichas alteraciones alteraban su vida social y empeoran su calidad de vida (322). En la misma muestra, pero evaluando a las mujeres, se demostró que las pacientes irradiadas presentaban además un incremento de riesgo de dispareunia y sequedad vaginal (323).

Los efectos secundarios derivados de la radioterapia fueron analizados en una revisión sistemática dirigida por Birgisson en donde examinaron ensayos, estudios de cohortes, estudios de caso control y metanálisis, y sus datos sobre efectos adversos tardíos. La disfunción intestinal fue el efecto secundario más frecuentemente estudiado, y en general, hay acuerdo en que los pacientes irradiados tienen mayor incontinencia fecal, urgencia o problemas en la defecación que en pacientes tratados sólo con cirugía (324).

Hay varias razones por las que la disfunción intestinal aumenta en pacientes irradiados. La irradiación directa sobre el intestino delgado y grueso puede causar inflamación de la mucosa con mayor secreción y menor absorción y puede provocar rigidez en el recto (325). El músculo esfinteriano puede afectarse conllevando menor estatus de relajación y dificultad para sostener las heces y finalmente, los nervios sacros y pudendos o el plexo mesentérico del esfínter anal interno pueden dañarse disminuyendo el control sobre movimientos intestinales (326).

Los síntomas tardíos del tracto urinario raramente han sido vistos tras cirugía rectal con o sin RT (171, 327-330).

Las fracturas en la pelvis y de cuello femoral y los eventos tromboembólicos fueron comúnmente vistos en el largo seguimiento de los ensayos de Estocolmo (327), pero estos resultados no fueron reproducibles en el estudio sueco (324) o en el estudio alemán (316).

1.12.3.- Derivados del tratamiento quimioterápico

Los agentes citotóxicos comúnmente usados para el tratamiento de cáncer de recto, son las Fluorpirimidinas, el Oxaliplatino y el irinotecan.

Los efectos secundarios pueden ser tanto hematológicos (mielosupresión de médula hemotopoyética con disminución de glóbulos blancos, glóbulos rojos o plaquetas) o no hematológicos, como la diarrea, la mucositis, o el síndrome de mano-pie, en el caso 5-FU y capecitabina, o aparición de neurotoxicidad en el caso de Oxaliplatino, o fatiga y alopecia en el caso de Iritnotecan (331).

Como se ha descrito anteriormente (capítulo 1.10), la adición de la quimioterapia a la radioterapia aumenta significativamente la tasa de control local, el índice de respuestas patológicas completas, la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global y la probabilidad de preservación de esfínter, sin embargo, puede existir un aumento de toxicidad. En el estudio francés FFCD-9203 donde se comparaba RTQT preoperatoria versus RT preoperatoria, se observó mayor tasa de toxicidad aguda en el grupo de tratamiento combinado (14.6% vs 2.7%) (167).

En el estudio que Kollmorgen llevó a cabo en la Clínica Mayo de Minnesota, para evaluar los efectos a largo plazo de la quimioradioterapia adyuvante, se analizaron a 41 pacientes tratados con QTRT adyuvante frente a 59 sin tratamiento adyuvante atendidos en el centro 5 años antes. Encontraron que en el grupo tratado con adyuvancia había más datos de heces líquidas, irritación dérmica perineal, necesidad de defecación cada 30 minutos (332).

En el metaanálisis de Ceelen, donde se analizan cuatro grandes ensayos clínicos para comparar QTRT preoperatoria seguida de cirugía versus RT preoperatoria más cirugía, la toxicidad a grado 3 y grado 4, fue mayor en el grupo de QTRT (15% vs 5%) (228).

Braendengen et al, publicaron en 2011 los resultados del estudio fase III que realizaron en Noruega para comparar pacientes tratados QTRT preoperatoria versus RT. Se trataba del primer registro sistemático de evaluación de toxicidad tardía en un ensayo randomizado, centrándose en la adición de la QT. Los resultados demostraron que aunque había clara tendencia de tener mayor toxicidad en el grupo de tratamiento combinado, no había diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, en toxicidad

gastrointestinal ni en urinaria y que la tendencia podía ser originada por el hecho de que el grupo tratado con QTRT, tenían mejor supervivencia (66% vs 53% a los 5 años) (333).

1.13.- CALIDAD DE VIDA TRAS EL TRATAMIENTO

La mejora en la supervivencia de los pacientes ha fomentado la conciencia sobre los efectos secundarios tardíos y su posible impacto negativo sobre la calidad de vida de los mismos. Sin embargo, la literatura sobre QoL en los supervivientes de cáncer de recto, es escasa. Pocos estudios han usado cuestionarios cáncer-específicos y el impacto sobre disfunción anorectal y urogenital es infrecuentemente reportada.

En el estudio de Gruman et al, al relacionar pacientes con cáncer de recto sometidos a resección anterior (AR) frente a resección abdominoperineal (APR) mediante cuestionarios validados, los pacientes tratados con APR no presentaban peor score en QoL (334), similar a la serie de Koller, donde incluso se mostró que los pacientes tratados con AR tenían peor calidad de vida (335). En contraste, en el estudio de Guren, con 319 pacientes, se evidenció mejor QoL en el grupo de pacientes tratados con AR frente a APR (336).

Pietrzak et al, publicaron en 2007, la primera comparación de QoL y aspectos funcionales en pacientes que habían recibido RT preoperatoria en ciclo corto frente a quienes habían sido tratados con QTRT de curso largo. Se analizaron 316 pacientes mediante cuestionarios validados y las conclusiones del estudio, fueron que no había diferencias entre ambos grupos de pacientes en QoL ni en alteraciones funcionales anorectales o sexuales (337). En el estudio prospectivo que desarrolló el grupo suizo encabezado por Allal, al año de finalizar el tratamiento, los pacientes presentaban mejora en su QoL global, estado emocional y perspectiva de futuro, a pesar de tener cierta disminución en función sexual e imagen corporal (338).

Recientemente, se ha publicado el estudio holandés dirigido por Couwenberg donde de forma similar, se comparaba la QoL en pacientes tratados con QTRT neoadyuvante frente a RT de ciclo corto, no encontrando diferencias entre ambos grupos. Aunque comparada la muestra con una muestra de población de referencia, los pacientes

del estudio tenían un deterioro de su vida social (339).

En el estudio de Guckenberger, tras 5 años y medio de seguimiento, tampoco se encontraron diferencias en términos de empeoramiento de QoL en pacientes tratados con QTRT de ciclo corto versus QTRT de curso largo (340).

Por otro lado y tal y como describió Herman en su serie prospectiva de pacientes tratados con QTRT neoadyuvante (45 Gy -50,4 Gy), estos experimentan peor QoL en relación a la morbilidad gastrointestinal y genitourinaria durante el tratamiento, aunque la mayoría con síntomas son transitorios (341).

Jansen et al, realizaron una revisión sistemática incluyendo diez estudios independientes. Encontraron que a pesar de que los pacientes supervivientes declaraban tener una aceptable calidad de vida, padecían disfunciones intestinales y alteraciones psicológicas como la depresión (342).

En 1980, en respuesta a una necesidad expresa en la EORTC, de una política coherente sobre la calidad de vida (QoL), se creó el Grupo de Calidad de Vida (QLG) para asesorar a la sede de la EORTC y a los diversos grupos cooperativos en el diseño, implementación y análisis de los estudios de QoL dentro de los ensayos clínicos seleccionados de fase III.

En la actualidad, 15 países europeos están representados dentro del Grupo, así como Australia, Canadá y Estados Unidos.

Desde su creación, el QLG ha incluido una amplia gama de profesionales: oncólogos médicos y oncólogos radioterápicos, cirujanos, psiquiatras, especialistas en cuidados paliativos, psicólogos, trabajadores sociales y metodólogos de investigación.

Esta unión multidisciplinar, definida tanto por su formación profesional como por el lenguaje y la geografía, ha demostrado ser muy valiosa para dar forma al enfoque del QLG y la evaluación de la calidad de vida.

El EORTC QLQ-C30 es un cuestionario desarrollado para evaluar la calidad de vida de los pacientes con cáncer. Es un instrumento con derechos de autor, que ha sido traducido y validado en más de 100 idiomas y se utiliza en más de 3.000 estudios en todo el mundo. Actualmente, la versión 3.0 de QLQ-C30 es la versión más reciente y debe utilizarse para todos los nuevos estudios.

Se complementa con módulos específicos para la enfermedad, por ejemplo, cáncer colorrectal, que son distribuidos por el Departamento de Calidad de Vida del EORTC. El Grupo de Calidad de Vida del EORTC ha desarrollado un cuestionario -el EORTC QLQ-CR29- para evaluar la QoL en el cáncer colorrectal, validado por nuestro grupo para pacientes españoles (343).

Por tanto, resulta imperativo que los médicos evaluemos con precisión la morbilidad aguda y tardía derivada de los tratamientos y su impacto en la QoL de los pacientes, con el fin de estudiar los perfiles de riesgo-beneficio y proporcionar indicaciones terapéuticas de forma precisa, así como intentar disminuir el daño en tejidos sanos en la medida de lo posible para poder mejorar en lo posible, la calidad de vida.

2.- JUSTIFICACIÓN CLÍNICA Y OBJETIVOS

2.1.- HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los pacientes diagnosticados de cáncer de recto localmente avanzado se benefician de un tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia neoadyuvante y de una escisión total adecuada de mesorrecto así como una correcta disección ganglionar y en algunos pacientes, de un tratamiento adyuvante.

Las ventajas teóricas del tratamiento preoperatorio en el CR están bien establecidas:

- Aumenta la preservación de esfínter anal
- Disminución de la toxicidad del tratamiento
- Provoca reducción del tamaño tumoral, facilitando la cirugía posterior.
- Mejor oxigenación de los tejidos y por tanto, mayor efectividad teórica de la RT.

El interés de esta investigación parte de la hipótesis de que la dosis de radioterapia administrada sobre el esfínter anal está relacionada con la función anal y la incontinencia fecal en los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado tratados con radioterapia preoperatoria y cirugía conservadora, con el fin de, siempre que no sea en detrimento del control local, poder limitar la dosis de radioterapia administrada y mejorar así, las alteraciones esfinterianas.

Además el empleo adyuvante de algunos agentes quimioterápicos como el Oxaliplatino podrían agravar las alteraciones clínicas en el aparato esfinteriano y todo ello, suponer una peor calidad de vida en nuestros pacientes.

No existen apenas publicaciones hasta la fecha que hayan evaluado los factores dosimétricos que alteran la función esfinteriana en LARC ni estudios que hayan analizado la implicación de los parámetros dosimétricos y su relación con la alteración de la función esfinteriana en este grupo de pacientes.

Por otro lado, a medida que mejora la supervivencia, el control local y el aumento del número de respuestas patológicas completas, los efectos a largo plazo de los tratamientos, son de mayor importancia. Los resultados de varios ensayos aleatorizados indicaron que el la RT preoperatoria se asocia con peor función urinaria, intestinal y sexual,

5 años después del diagnóstico (316-318). Esto hace que debamos enfocar nuestra atención en las secuelas clínicas y en los efectos secundarios tardíos que padecen los pacientes una vez finalizado el tratamiento. Gran importancia merece igualmente, la calidad de vida que tienen años después de haber finalizado el tratamiento oncológico y en los factores que influyen en la misma, especialmente la función esfinteriana. La literatura también es escasa sobre la evaluación de calidad de vida y sus efectos secundarios.

Creemos que el resultado de este estudio puede ser de importancia y tener gran valor científico para el manejo y la planificación de la radioterapia en este tipo de tratamiento, con el objetivo de que mejoren las alteraciones funcionales del esfínter y consecuentemente, la calidad de vida de nuestros pacientes.

Basándonos en nuestra hipótesis de trabajo, el presente estudio plantea qué parámetros dosimétricos tienen mayor impacto sobre la función anal en los pacientes con LARC tratados con tratamiento quimioterápico neoadyuvante y posterior cirugía conservadora.

Para evaluar esta hipótesis se ha diseñado un estudio analítico, observacional, retrospectivo y transversal que analiza en una muestra de pacientes consecutivos incluidos en un programa institucional para el tratamiento de cáncer de recto localmente avanzado y cuya cirugía incluya la preservación del esfínter, los parámetros dosimétricos de radioterapia recibidos y mediante un test clínico, las alteraciones clínicas esfinterianas que presentan, para establecer una correlación.

Por tanto, esta teoría se puede sintetizar de la siguiente forma:

-Hipótesis nula (H_0): ciertos parámetros dosimétricos tienen correlación en la función anal.

-Hipótesis alternativa (H_1): no existe correlación entre parámetros dosimétricos y función anal.

2.2 OBJETIVOS

El presente proyecto de investigación se llevó a cabo para dar respuesta a los siguientes objetivos:

-OBJETIVO PRINCIPAL:

1) Establecer qué variables dosimétricas de radioterapia tienen mayor significación clínica en las alteraciones esfinterianas de los pacientes con CRLA tratados con radioquimioterapia preoperatoria seguida de cirugía conservadora del esfínter.

-OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1) Determinar si la aplicación de Oxaliplatino adyuvante empeora la función esfinteriana.

2) Evaluar la calidad de vida de los pacientes tras finalizar el tratamiento oncológico y los factores que más influyen en la misma.

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1.-DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha diseñado un estudio analítico, observacional, retrospectivo y transversal realizado sobre una muestra de pacientes dentro de una población.

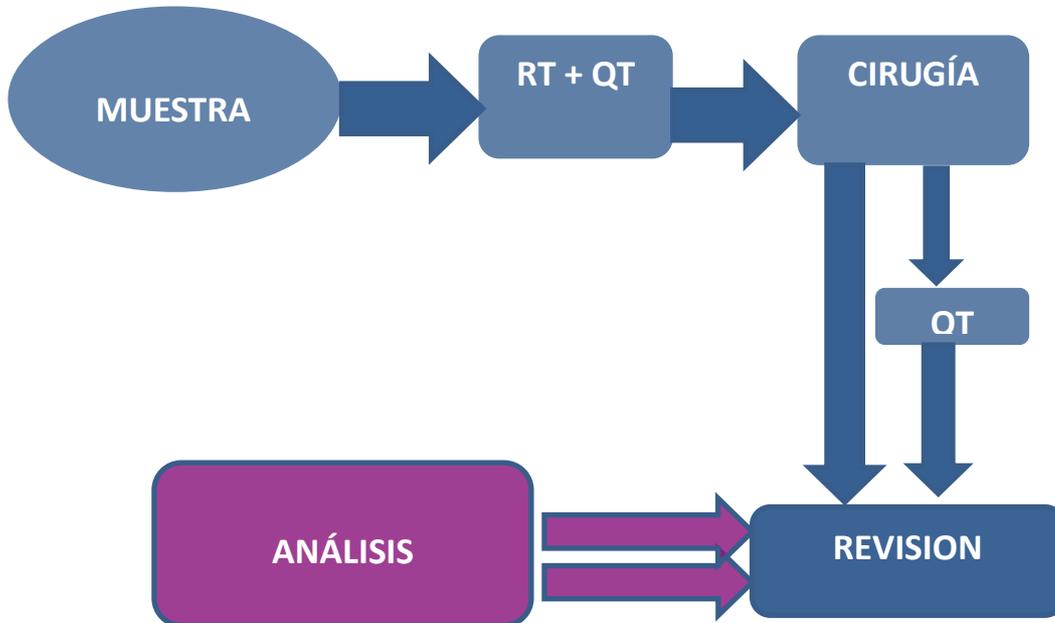


Figura 19: Diseño y cronología del estudio

3.2.- ÁMBITO

Institución:

Complejo Hospitalario de Navarra de Pamplona.

Comité específico de Tumores de Aparato Digestivo:

Con carácter semanal y de forma multidisciplinar tiene lugar el comité como órgano de trabajo para la aportación de conocimientos y experiencias en los casos presentados entre los asistentes.

Departamentos y Servicios médico-quirúrgicos colaboradores

Oncología Radioterápica

Radiofísica Médica

Oncología Médica

Cirugía General y del Aparato Digestivo

Radiología e Imagen Médica

Anatomía Patológica

3.3.- SUJETOS DEL ESTUDIO

La población objetivo del estudio incluyó pacientes con el diagnóstico histológico confirmado de adenocarcinoma de recto localmente avanzado (cT3-4 N0/+M0) remitidos al Complejo Hospitalario de Navarra (Servicio de Oncología Radioterápica), que fueran potencialmente candidatos a un tratamiento radical con componente neoadyuvante, resección quirúrgica con conservación del esfínter y seguida de quimioterapia adyuvante.

3.4.-CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión para los pacientes de la muestra fueron:

- Edad mayor a 18 años.
- Diagnóstico histológico de adenocarcinoma de recto obtenido mediante biopsia del tumor del recto.
- Estadificación clínica mediante ecografía transrectal y TC abdomino-pélvica de cáncer de recto localmente avanzado sin evidencia de diseminación a distancia; estadios T3, T4 con o sin afectación ganglionar o Tx con afectación ganglionar, según el sistema de estadificación TNM de AJCC 7^º edición.
- Buen estado general medido según escala *Eastern Cooperative Oncology Group*

(ECOG 0-2) o mediante la escala de Karnofsky igual o superior a 60%.

-Pacientes que fueron tratados con radioquimioterapia neoadyuvante y posterior cirugía conservadora mediante resección anterior baja.

-Pacientes que siguen revisiones clínicas periódicas en Consultas Externas de Oncología Radioterápica y Oncología Médica durante al menos dos años de la finalización del tratamiento .

-Firma de consentimiento informado.

Se consideraron criterios de exclusión para participar en el estudio los siguientes:

- Histología distinta a adenocarcinoma.

- Presencia de metástasis a distancia en el momento de diagnóstico.

- Pacientes tratados quirúrgicamente mediante amputación abdominoperineal con colocación de colostomía de descarga, a excepción de los pacientes que debido a complicaciones quirúrgicas precisaran colostomía de descarga transitoria.

- Pacientes con antecedentes oncológicos previos que hubieran recibido un tratamiento quirúrgico en aparato esfinteriano, tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia pélvica.

-Incapacidad social, psíquica o geográfica para cumplir con el tratamiento.

-No fueron considerados criterios absolutos de exclusión los pacientes de edad avanzada ni la presencia de comorbilidad severa, siempre que no contraindicara una intervención quirúrgica oncológica con intención radical ni un tratamiento radioquimioterapico. La comorbilidad se definió como la presencia de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, broncopatía u otras enfermedades sistémicas no oncológicas con tratamiento farmacológico activo e indicación de seguimiento y control médico estrecho.

3.5.- PERÍODO DE ESTUDIO

El estudio inició en Marzo de 2010 con la definición de los objetivos, la descripción de las variables, del tamaño muestral y la recogida de datos.

Los pacientes incluidos en el estudio cumplen los criterios de inclusión establecidos, y fueron tratados desde Enero de 2006 hasta Diciembre de 2010, en el Complejo Hospitalario de Navarra, con excepción de cinco pacientes que recibieron idéntico tratamiento radioquimioterápico preoperatorio en la Clínica Universitaria de Navarra por motivos de sobrecarga asistencial y con el fin de evitar demora en el inicio de los tratamientos

3.6.- DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Se definieron 33 variables para cada paciente incluido en el estudio, con información clínica, diagnóstica, terapéutica y evolutiva. Los parámetros requeridos fueron revisados sobre la historia clínica registrada del paciente en formato papel o a través del programa informático para pacientes "Historia Clínica Informatizada" del Complejo Hospitalario de Navarra.

Según la influencia de las variables, éstas fueron la mayoría, independientes. En función del valor asignado, hubo variables cualitativas y variables cuantitativas. Entre las variables cualitativas, se establecieron dos tipos, ordinales o nominales. Y entre las variables cuantitativas, variables discretas o variables continuas, según el valor numérico expresado.

Para la mayoría de variables, se estableció un atributo o categoría en formato numérico para homogeneizar la recogida de datos y evitar posibles errores en la descripción de variables:

Historia clínica y exploración física

Los pacientes con signos o síntomas de sospecha de patología intestinal o colorectal fueron remitidos desde Atención Primaria (la mayoría) o desde Atención Especializada a Consultas Externas de Servicio de Aparato Digestivo de Complejo Hospitalario de Navarra. En la primera visita médica, se recogió información sobre antecedentes personales, antecedentes familiares de patología colorrectal y se realizó una anamnesis completa. Se hizo exploración física total con auscultación cardiopulmonar, abdominal y tacto rectal.

En pacientes con diagnóstico diferencial de tumor colorrectal, se solicitó pruebas complementarias con análisis de sangre con marcadores tumorales (CEA y Ca19.9) y prueba de imagen con colonoscopia para tomar muestra en pólipos o lesiones aparentemente malignas.

ECOG

El estado general de los pacientes fue medido por la *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* con una puntuación entre 0-4.

Diagnóstico anatomo-patológico

Las muestras de lesiones de pacientes sospechosos de patología tumoral, fueron enviadas al Departamento de Anatomía Patológica de Complejo Hospitalario de Navarra para su análisis. Las biopsias con diagnóstico histológico de carcinoma rectal fueron presentadas en el Comité de Tumores Digestivos.

Diagnóstico clínico

A los pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma rectal, se completó el diagnóstico clínico con ecografía endorectal y/o RMN y TAC tóraco-abdominal-pélvico. A los pacientes que no tuvieran analizado los niveles séricos de marcadores tumorales CEA y CA 19.9, se pidió nueva analítica de sangre.

Estadificación clínica tumoral

Los pacientes fueron clasificados según el sistema de estadificación internacional TNM desarrollado por la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* en su 7^º edición, estableciendo como cáncer de recto localmente avanzado los tumores T3-T4 con afectación o no ganglionar y los Tx con afectación ganglionar, sin presencia de metástasis a distancia.

Los criterios de regresión tumoral para evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante, fueron los *Criterios de Mandard* establecidos en grado 1, grado 2, grado 3 y grado 4.

Esquema de tratamiento

Los pacientes diagnosticados de cáncer de recto localmente avanzado recibieron tratamiento neoadyuvante con radioquimioterapia para un posterior cirugía.

Tratamiento radioterápico

Una vez visto al paciente en consulta, tras la exploración física y considerándose candidato a tratamiento de radioterapia neoadyuvante, se explicó el tratamiento así como los posible efectos secundarios. El proceso del tratamiento de radioterapia comprendió los siguientes pasos:

TAC de planificación

Los límites anatómicos de los campos de tratamiento y las referencias de posicionamiento se estimaron y diseñaron en un simulador de manera individualizada.

Los pacientes ingirieron entre 400ml-500ml de agua junto con contraste iodado hidrosoluble (*Gastrografin*) una hora antes de la realización del TC de planificación.

Se administró a cada paciente 100ml de contraste endovenoso (*Optiray 320 inyectable*) y 20cc de contraste rectal (para definir la morfología de la luz rectal) asociado

con contraste iodado hidrosoluble.

El sistema de inmovilización consta de sistema *Belly Board* indexado a la mesa y reposa pies. La colocación de los pacientes fue en decúbito prono con los brazos alrededor del sistema de inmovilización, con el paquete intestinal recogido en la cavidad hueca del sistema, y con la cabeza girada a alguno de los lados.

Se realizaron las referencias fijas con tinta china en ambas cabezas femorales y colocando marcador radiopaco metálico en margen anal y se hizo el TAC con distancia entre cortes de 2,5mm desde L5 hasta mitad de fémur.

Contorneo de OAR y volúmenes blanco

Una vez adquirido el TAC de planificación se exporta al planificador PCRT versión 3.0 (*Técnicas Radiofísicas*) o Eclipse (*Varian*) y se contornean los órganos de riesgo: vejiga, cabezas femorales, intestino delgado, esfínter anal, bulbo peneano. Posteriormente se contornean los volúmenes blancos usando criterios estándar para definir los volúmenes de tratamiento (GTV, CTV, y PTV) idénticos para todos los pacientes incluidos en el estudio, según normativa internacional ICRU-62 y según guía de contorneo *International Consensus guidelines on Clinical Target Volume delineation in rectal cancer*:

- GTV (Gross Tumor Volumen): Tumor macroscópico demostrable.
- CTV (Clinical Target Volume): GTV + Enfermedad subclínica.
- SM (Set up Margin): Margen de seguridad por incertidumbres en el tratamiento.
- PTV: CTV + SM.
- OR: Órganos de riesgo.

El PTV resultante del proceso de contorneo y delimitación del volumen blanco, debía incluir la enfermedad rectal primaria, las áreas de drenaje linfático regional pélvico, el mesorrecto, la región presacra y perineal. Tiene una expansión de 1cm para las tres

dimensiones.

Dosis de prescripción

La dosis de radioterapia prescrita fue de 45 Gy para el PTV inicial, y 50,4 Gy sobre la tumoración rectal macroscópica con margen de seguridad, administrada en 28 fracciones, durante 6 semanas de tratamiento, utilizando un fraccionamiento diario de 1,8 Gy al día, 5 días a la semana, de lunes a viernes.

Planificación

La planificación dosimétrica fue llevada a cabo por el Departamento de Radiofísica y se ajustó a la normativa ICRU-62, prescribiéndose la dosis terapéutica en el punto de normalización o ICRU.

En la planificación se empleó una técnica con RT conformada en 3 dimensiones con 3 campos isocéntricos: un campo postero-anterior y dos campos laterales opuestos, con cuñas dinámicas para suplir la falta de campo antero-posterior. Las cuñas dinámicas suelen ser de 45°. Los campos fueron conformados con bloques de aleación metálica de bajo punto de fusión (MCP70) de *General Electric* y posteriormente y en la actualidad, son conformados con MLC 120 (*Multileaf collimator*) de *Varian Systems Medical*, láminas de 0,5cm en la parte central y 1cm en la periferia. La energía utilizada en todos los campos es de 15MV en ambos casos.

Se permitió una inhomogeneidad de dosis dentro del volumen de tratamiento (PTV) entre -5% y +7% del total de la dosis prescrita. Se adjuntó informe del Histograma Dosis-Volumen resultante tanto del PTV como de todos los órganos de riesgo con significación clínica.

Revisión y aprobación de dosimetría

Una vez realizada la planificación del tratamiento, el oncólogo radioterápico responsable, revisó la planificación, la dosimetría y el histograma de los órganos de riesgo y

los volúmenes blanco. Aprobación de la planificación.

Administración de radioterapia

El tratamiento radioterápico fue administrado al inicio, en un Acelerador lineal modelo Saturno de *General Electric* y desde 2007, en un Acelerador lineal de fotones Clinac21EX de *Varian Systems Medical*, instalados en el pabellón de Oncología Radioterápica.

Durante el tratamiento radioterápico, se llevaron a cabo verificaciones de posicionamiento con carácter semanal a todos los pacientes mediante la realización de Imagen Portal (IP) con la comparación de las placas radiográficas obtenidas en la unidad de tratamiento (*Set up*) y la radiografía digital reconstruida a partir de las imágenes TC (*DRR: Digital Reconstructed Radiograph*).

Tratamiento quimioterápico

EL tratamiento quimioterápico consistió en ingerir capecitabina 825mg/m², vía oral cada 12 horas de forma diaria, los siete días de la semana, durante el tiempo que duró la radioterapia (5.5-6 semanas).

Tratamiento quirúrgico

Una vez terminado el tratamiento neoadyuvante, entre la cuarta y la sexta semana posterior, los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente mediante resección anterior baja (RAB) con escisión total del mesorecto.

Evaluación de respuesta patológica

La pieza extraída en la cirugía fue enviada al Departamento de Anatomía Patológica para su procesado y revisión definiendo el grado de regresión tumoral según el esquema internacional de Mandard et al, el tamaño tumoral (pT), el grado de diferenciación celular, la distancia del tumor al margen quirúrgico radial, infiltración o no del mismo y el número

de ganglios extirpados y el de infiltrados (pN).

Seguimiento y revisión

Según el resultado de anatomía patológica, cada caso clínico fue comentado en el comité multidisciplinar para valorar la necesidad de tratamiento oncológico adyuvante o por el contrario dar por finalizado el tratamiento, e iniciar revisiones de control.

Test clínico de Wexner

Existen varias escalas para determinar el grado de incontinencia fecal. Por su simplicidad y facilidad de uso, la escala de Wexner es uno de los cuestionarios comúnmente usado para los pacientes. La escala evalúa el tipo de incontinencia (diferenciando entre incontinencia para heces sólidas, heces líquidas, incontinencia para gas, alteración en el estilo de vida y necesidad de usar pañal o compresa). El test contiene 5 preguntas sobre la función esfinteriana con 5 posibles respuestas en cada una de ellas. Para cada respuesta se asocia una puntuación siendo 0= nunca, 1= rara vez, 2= a veces, 3= semanalmente, 4= siempre. La puntuación total puede variar de 0 a 20 puntos, siendo la mayor puntuación indicador de peor función esfinteriana con más síntomas de incontinencia fecal. En este estudio, se ha considerado una buena función esfinteriana, tener una puntuación en el test de Wexner ≤ 5 .

El test de Wexner fue proporcionado por una enfermera especializada de Oncología Radioterápica.

Re-contorneo de esfínter anal

El contorneo del esfínter anal fue realizado por un único observador (para evitar sesgo interobservador) y con ayuda de radiólogos especialistas en área gastrointestinal para su correcta delimitación. El límite superior fue contorneado 1 cm por debajo del último corte axial con contraste rectal visible.

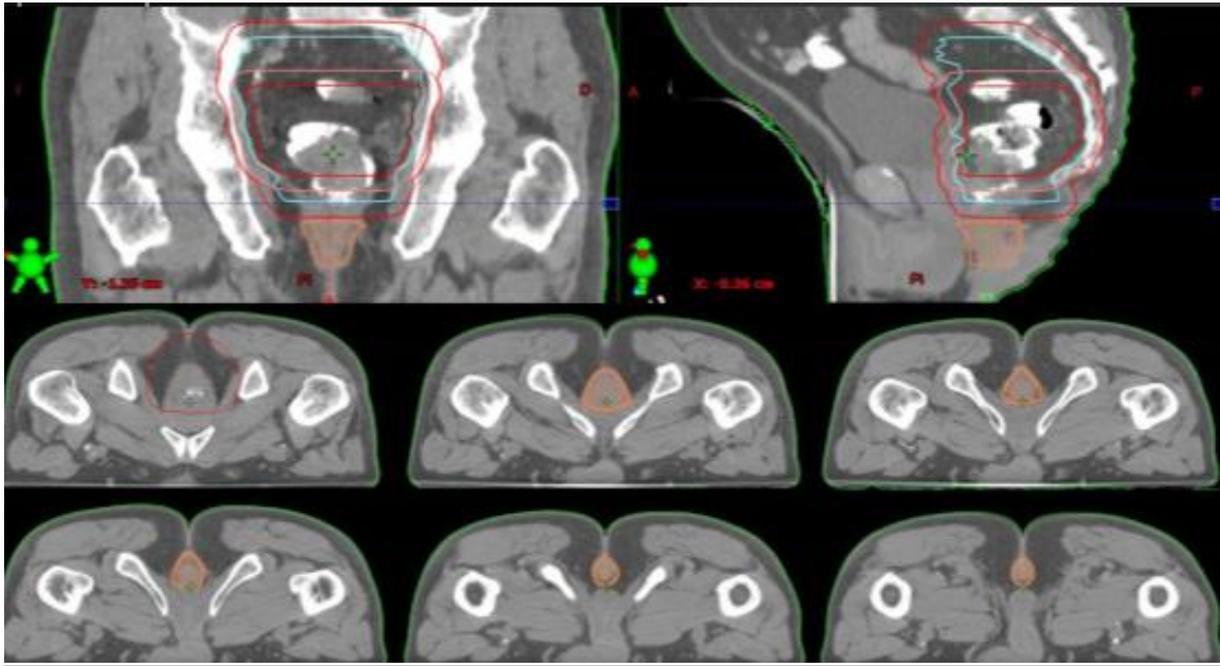


Figura 20: Ejemplo de contorneo de esfínter. Esfínter anal (línea naranja) fue contorneado, 1cm por debajo del último corte axial en el TC con contraste en la ampolla rectal. CTV 50 y PTV 45 en líneas roja, CTV 45 en línea azul y PTV 50,4 en línea rosa.

Parámetros dosimétricos de radioterapia

Los parámetros dosimétricos analizados en cada uno de los pacientes para evaluar la radiación que recibe el esfínter anal fueron la dosis media y la dosis mínima; el D90 y el D98 (dosis en Gy que recibe el 90% o 98% del volumen del esfínter anal, respectivamente); el V20, V30, V40, V50 (porcentaje de volumen de esfínter anal que recibe 20Gy, 30Gy, 40Gy, 50Gy, respectivamente).

3.7.- EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS Y LA CALIDAD DE VIDA

De forma previa al inicio del tratamiento oncológico y semanalmente durante el mismo, todos los pacientes fueron atendidos por el oncólogo responsable mediante anamnesis y exploración física y analítica de sangre; para poder determinar la presencia de

toxicidad relacionada con el tratamiento, incluyendo toxicidad vesical determinada por polaquiuria, nicturia, incontinencia urinaria, espasmos de la vejiga, cistitis etc. o toxicidad intestinal establecida por alteración de la consistencia de las heces, del ritmo intestinal, flatulencia, incontinencia fecal, proctitis o toxicidad dermatológica o mucosa con presencia de mucositis vaginal o dermatitis perianal y la aparición de náuseas, vómitos o deshidratación.

La exploración física se realizó atendiendo sobretodo y de forma específica a la zona del abdomen, la pelvis y la zona perianal.

Además, en aquellos casos especiales que requerían mayor control, eran atendidos en la consulta de Enfermería por la enfermera especializada en RT.

Una vez completado el tratamiento, los pacientes fueron controlados cada tres meses durante el primer año, cada seis meses en los siguientes cuatro años, y posteriormente, cada año.

En cada revisión se recogieron datos obtenidos de la anamnesis y de la exploración física, de la valoración de la morbilidad subaguda y tardía, así como de los resultados analíticos (hemograma, bioquímica y marcadores tumorales). La realización de otras exploraciones complementarias, tales como rectoscopia, ecografía abdominal, TC de abdomen y pelvis, y RX de tórax, se ajustó a las recomendaciones internacionales para el seguimiento.

La toxicidad aguda atribuible al tratamiento de radioterapia y quimioterapia fue clasificada de acuerdo con la escala de *Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE)*, versión 4.03 (344) en la cual el *National Cancer Institute (NCI)* describe la terminología y su gradación (grado 1 al grado 4) en los efectos adversos.

La calidad de vida en general, relacionada con el cáncer, fue evaluada mediante el cuestionario de *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30* versión femenina/masculina. El QLQ-C30 es un instrumento general de 30 ítems que evalúa 5 ámbitos de la vida (física, rol, cognitiva, emocional y social), 9 escalas de síntomas (fatiga, náuseas/vómitos, dolor, disnea, trastornos del sueño, pérdida de apetito, estreñimiento, diarrea, y el impacto económico), y una puntuación global sobre calidad de vida. Cada dominio se evalúa con 2 a 5 preguntas y las respuestas se puntúan en una escala de Likert de 4 puntos, en la que la puntuación más alta representa una mejor QOL.

Las puntuaciones más altas en los ítems sobre síntomas representan peor morbilidad.

La validez y fiabilidad del QLQ-C30 está bien documentado (ver ANEXO).

Para el reporte de datos sobre la calidad de vida específica del cáncer colorrectal, se utilizó el cuestionario EORTC QLQ-CR29. Consta de 6 escalas y 11 elementos individuales con preguntas sobre la función anorrectal, la función urinaria, disfunción sexual y disfrute, efectos secundarios de la quimioterapia e imagen corporal. La puntuación mayor confiere síntomas más graves (apéndice).

Los 2 cuestionarios de EORTC -QLQ, se completaron entre 2 años y 4 años tras haber finalizado el tratamiento oncológico. Estos cuestionarios fueron proporcionados por una psicóloga que colabora con estudios de calidad de vida de la EORTC.

3.8.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La base de datos fue creada en el programa informático *Microsoft Access Database* versión 14.0.6112.5000 (parte de Microsoft Office Professional Plus 2010) y para su análisis estadístico completo se usó el programa estadístico *IBM SPSS Statistics*, versión 20.

Para el contraste de hipótesis, se consideró resultado estadísticamente significativo un valor de p bilateral $< 0,05$.

Inicialmente, se realizó una exploración preliminar de la homogeneidad de las características presentes en los pacientes incluidos para detectar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre cohortes que pudieran generar errores sistemáticos.

El análisis estadístico comprende una primera parte descriptiva, en la que se detalla las características y la distribución de frecuencia que adoptan las distintas variables incluidas en la base de datos. Para las características de la muestra se utilizaron las medias y desviaciones estándar, las medianas y los rangos intercuartiles (IQR), y las frecuencias y porcentajes, dependiendo de la naturaleza de las variables (cuantitativas/cualitativa). Dado que los pacientes fueron elegidos en el estudio atendiendo a las pesquisas de los criterios

de inclusión, se trata de una única muestra, no probabilística.

En la segunda parte analítica, se aplicaron test estadísticos paramétricos y no paramétricos, en función del grado de simetría de las variables. Se analizó la asociación entre la variable dependiente continua (funcionalidad del esfínter) y los diferentes parámetros dosimétricos, mediante el coeficiente de Correlación de Spearman, y para variables categorizadas, se usó el Test de Fisher y Test Chi-Cuadrado.

Para identificar los factores asociados con la funcionalidad del esfínter, las comparaciones de la escala de Wexner entre los grupos de variables categorizadas se realizaron con la prueba de Mann-Whitney y, a continuación, se representó gráficamente utilizando box-plots. La prueba paramétrica T de Student fue empleada para la comparación entre valores medios entre pacientes que presentaban buen control (escala de Wexner ≤ 6) o mal control esfinteriano (escala de Wexner > 6).

Se utilizó el test Chi-cuadrado de Pearson para estudiar la asociación entre la variable independiente (parámetros dosimétricos dicotomizados en haber recibido o no la dosis) y la función del esfínter, (variable dependiente dicotomizada definida como Buena (escala de Wexner < 6) vs Pobre (escala de Wexner > 6).

Estos datos se complementaron con un modelo de regresión logística y lineal multivariante para ajustar los factores que fueron significativos en los análisis univariante.

3.9.- ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación fue llevada a cabo de acuerdo a las normas de buena práctica clínica con plena aceptación de las normas éticas vigentes (Declaración de Helsinki, revisión de Edimburgo 2000) y respetando todos los aspectos establecidos en la legislación vigente en materia de investigación clínica:

- Convenio para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina. (Aprobado por el Comité de Ministros el 19 de noviembre de 1996. Firmado el día 4 de abril de 1997, publicado en el BOE de 20-X-99 y

corregido según BOE de 11-XI-99).

- Ley Orgánica 15/99 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Este protocolo ha sido revisado, aprobado y tutelado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Complejo Hospitalario de Navarra.

Se solicitó a todos los pacientes consentimiento informado por escrito, mediante formulario, donde se explicaba detalladamente en qué consistía el estudio, siendo condición *sine qua non* para poder ser incluidos en el mismo.

Este estudio se realizó con la ayuda de una Beca de Investigación otorgada por la Fundación Mutua Madrileña.

4.- RESULTADOS

4.1- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA EN RELACIÓN A LOS PARÁMETROS DOSIMÉTRICOS Y LA FUNCIÓN ESFINTERIANA

La muestra consistió en n = 92 pacientes; La mayoría eran varones (65,3%) con una edad media de 75 años. En las tablas 14 y 15 se presenta una descripción de las principales características clínicas y demográficas de la muestra. La mayoría de los casos fueron estadio cT3 (90%) con 78% con afectación nodal; 74,92 (81,31%) de los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante, entre 4 y 6 ciclos. El 50% de los casos se localizaron en el recto mediano (5-10 cm del margen anal). La mayoría de los casos fueron estadio cT3 (90%) con 78% con afectación nodal. Treinta y nueve pacientes (42,4%) tuvieron Grado de Regresión Tumoral (*Mandard*) Grado 1-2; 74,92 pacientes (81,31%) recibieron quimioterapia adyuvante, entre 4 y 6 ciclos. Se incluyeron los cuatro pacientes operados por resección anterior baja (RAB), pero con una colostomía permanente, debido a complicaciones locales que pueden estar relacionadas, en parte, con la dosis al esfínter.

Características	
Sexo	
Varón	60 (65%)
Mujer	32 (35%)
Edad	
Media	64 años (39-85)
Distancia del MAE (cm)	
0-5	12 (13%)
5-10	46 (50%)
>10	35 (37%)
Estadio clínico	
T1	0 (0%)
T2	7 (8%)
T3	82 (89%)
T4	3 (3%)
N0	26 (28%)
N1	47 (51%)

N2	19 (21%)
Estadio patológico	
T0	13 (14%)
T1	7 (8%)
T2	30 (33%)
T3	38 (41%)
T4	4 (4%)
N0	65 (71%)
N1	24 (26%)
N2	3 (3%)
Grado de regresión tumoral (criterios Mandard)	
1	16 (17,4%)
2	23 (25%)
3	34 (37%)
4	17 (18,5%)
5	2 (2,2%)
Colostomía permanente	
No	88 (96%)
Sí	4 (4%)

Tabla 14: Características clínicas y demográficas de pacientes (N =92)

Variable	Estadística	Estimado
Calidad de vida (1-7)	Mediana (IQR)	6.0 (4.75-7.0)
Escala de Wexner	Mediana (IQR)	5.0 (1.0-10.0)
Distancia en cm	Mediana (IQR)	8.0 (6.0-10.0)
Medidas de dosis		
V20	Mediana (IQR)	34.9 (4.5-85.2)
V30	Mediana (IQR)	23.4 (0.0-69.5)
V40	Mediana (IQR)	6.9 (0.0-58.1)
V50	Mediana (IQR)	0.0 (0.0-0.0)
Dmedia	Mediana (IQR)	16.3 (6.4-32.7)
Dmin	Mediana (IQR)	2.5 (1.9-4.9)

Tabla 15: Análisis en rango intercuartílico de diferentes variables cuantitativas

4.2 ESTADÍSTICA INFERENCIAL EN RELACIÓN A LOS PARÁMETROS DOSIMÉTRICOS Y LA FUNCIÓN DE ESFINTERIANA

4.2.1 Correlación entre los parámetros dosimétricos y la función esfinteriana

La correlación entre los parámetros de dosis y la función del esfínter fue moderada. El valor más alto fue encontrado para la dosis media (índice de correlación de Spearman 0.190, con un nivel de significación $p = 0.036$) (Tabla 16).

		V20	V30	V40	V50	Dmedia	D90	D98
Spearman	Correlación	0,146	0,130	0,157	0,168	0,190	0,163	0,154
	Significación	0,083	0,110	0,068	0,056	0,036	0,068	0,080

Tabla 16: Coeficiente de Correlación de Spearman entre parámetros dosimétricos y función esfinteriana

4.2.2 Factores clínicos asociados a la función esfinteriana

Se proporcionan los resultados del estudio de factores asociados con la función del esfínter (SF), medida con la escala de Wexner en la Tabla 17, y muestran que ni la edad ni el sexo tuvieron una relación significativa con SF. En contraste, la puntuación media de Wexner fue 5 puntos más alta en aquellos pacientes para quienes el tumor estaba cerca del esfínter (<7 cm) que en los que la distancia era mayor ($p = 0,027$). Además, la puntuación media de Wexner fue 5,5 puntos más alta en aquellos pacientes con $V20 > 0$ en comparación con aquellos para los que $V20 = 0$ ($p = 0,008$), y ninguna otra comparación entre los grupos de acuerdo con las otras variables de dosis resultó ser significativa. Los resultados de las comparaciones significativas encontradas se pueden comprobar visualmente en la Figura 21.

	Escala media Wexner Score Wexner (IQR)	Valor <i>p</i>
Edad (años)		
≤70	5.0 (3.0-10.0)	
<70	6.0 (1.0-11.0)	0.865
Sexo		
Varón	5.50 (1.0-11.0)	
Mujer	5 (0.25-9.0)	0.387
Distancia (cm)		
≥7	9.0 (5.0-13.0)	
<7	4.0 (1.0-10.0)	0.027
V20		
0	1.0 (0.0-8.0)	
>0	6.5 (4.0-10.75)	0.008
V30		
0	3.0 (0.0-10.0)	
>0	6.0 (4.0-10.75)	0.082
V40		
0	4.0 (0.0-11.0)	
>0	7.0 (4.0-10.0)	0.071
V50		
0	5.0 (1.0-10.25)	
>0	8.0 (4.5-10.5)	0.121
Dmedia		
≤20	5.0 (1.0-10.00)	
>20	6.0 (4.0-11.25)	0.186
Dmin		
≤5	5.0 (1.0-10.5)	
>5	6.5 (3.25-10.75)	0.720

Tabla 17: Efecto de los factores clínicos en la función esfinteriana

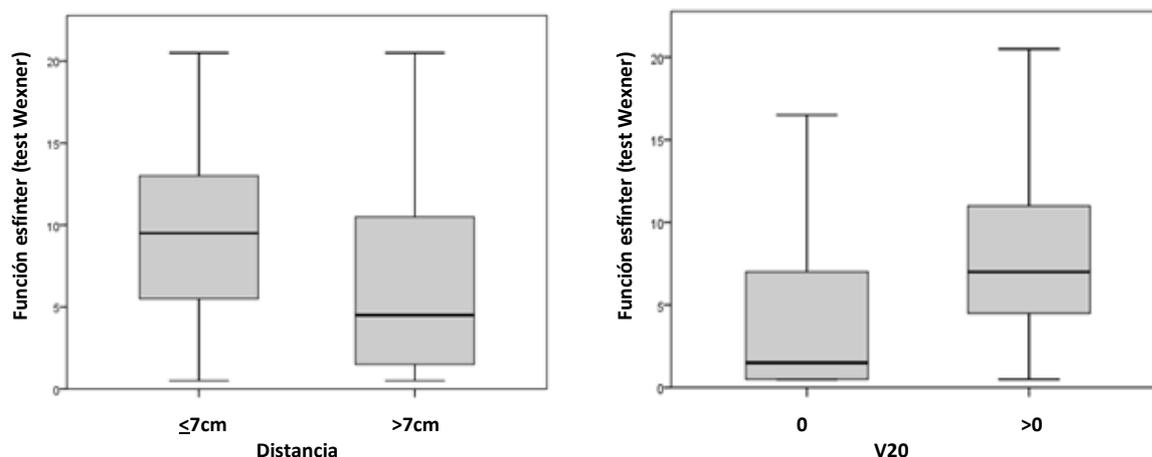


Figura 21: Box-plots de las variables significativas en las comparaciones univariantes (distancia a MAE y V20)

4.2.3- Regresión logística de factores de riesgo

Los resultados obtenidos de la regresión logística ajustada para evaluar el efecto de los factores de riesgo previamente identificados en el control deficiente (función del esfínter, escala de Wexner superior a 5) son visibles en la tabla 18. El riesgo de tener un bajo control de la función del esfínter se ha demostrado que es aproximadamente tres veces mayor en pacientes con V20 >0 que en pacientes que tenían V20 = 0, mientras que es 12% menor para cada centímetro añadido a la distancia desde el tumor hasta el esfínter. Además, si consideramos ambas variables simultáneamente en un modelo de regresión multivariante, los resultados sugieren que el efecto de V20 sobre el control deficiente del esfínter anal es independiente del efecto de la distancia, con un OR ajustado de 3,42 (1,09, 10,72).

	Resultados univariantes		Resultados multivariantes	
	OR (95% IC)	Valor <i>p</i>	OR ajustada (95% IC)	Valor <i>p</i>
Distancia (cm)	0.88 (0.77, 0.99)	0.044	0.87 (0.77, 0.99)	0.035
V20				
0	Referencia		Referencia	
>0	3.50 (1.14, 10.75)	0.029	3.42 (1.09, 10.72)	0.043

Tabla 18: Regresión logística en la evaluación de los factores clínicos identificados con el peor control de esfínter

4.3.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA EN RELACIÓN AL OXALIPLATINO Y LA FUNCIÓN ESFINTERIANA

Una vez completado el tratamiento preoperatorio y tras la cirugía, en función de los resultados de la pieza quirúrgica, del estadio clínico y del riesgo de recaída local, 75 pacientes (69%) de la muestra, recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante, de los cuales el 37% fue tratado con esquemas basados en Fluoropirimidinas (FUFA y Xeloda) y un 32% de los pacientes recibieron tratamientos basados en Oxaliplatino (Xelox y Folfox); el análisis estadístico fue realizado en estos últimos pacientes. En las Tabla 19 y 20 se aprecian los distintos agentes quimioterápicos empleados en los pacientes de la muestra.

QT adyuvante	N=92
FUFA	17 (16%)
XELODA	23 (22%)
XELOX	34 (31%)
FOLFOX	1 (1%)
NO QT	17 (16%)

QT adyuvante	N=92
Oxaliplatino	35 (32%)
No Oxaliplatino	40 (37%)
No QT	17 (18%)

Tabla 19 y Tabla 20: Tratamiento sistémico adyuvante recibido en los pacientes

4.4.- ESTADÍSTICA INFERENCIAL EN RELACIÓN AL OXALIPLATINO Y LA FUNCIÓN ESFINTERIANA

4.4.1 Correlación entre el Oxaliplatino y la función esfinteriana

Para los estudiar la relación del Oxaliplatino (OXL) y su impacto en la función esfinteriana en la muestra, tras procesar los casos, hemos evaluado la asociación entre las variables, para la estadística descriptiva, mediante el uso de percentiles en nuestra cohorte (tabla 21) y lo hemos representado visualmente en el boxplot (figura 22).

		OXL	Percentiles						
			5	10	25	50	75	90	95
Promedio ponderado	Control	0	0,00	0,00	1,00	6,0	11,25	19,10	20,00
	SF	1	0,00	0,00	1,00	5,00	10,00	12,00	16,50
Bisagras de Tukey	Control	0			1,00	6,00	11,00		
	SF	1			1,00	5,00	10,00		

Tabla 21: Percentiles para ver la asociación entre el uso de Oxaliplatino y la función esfinteriana

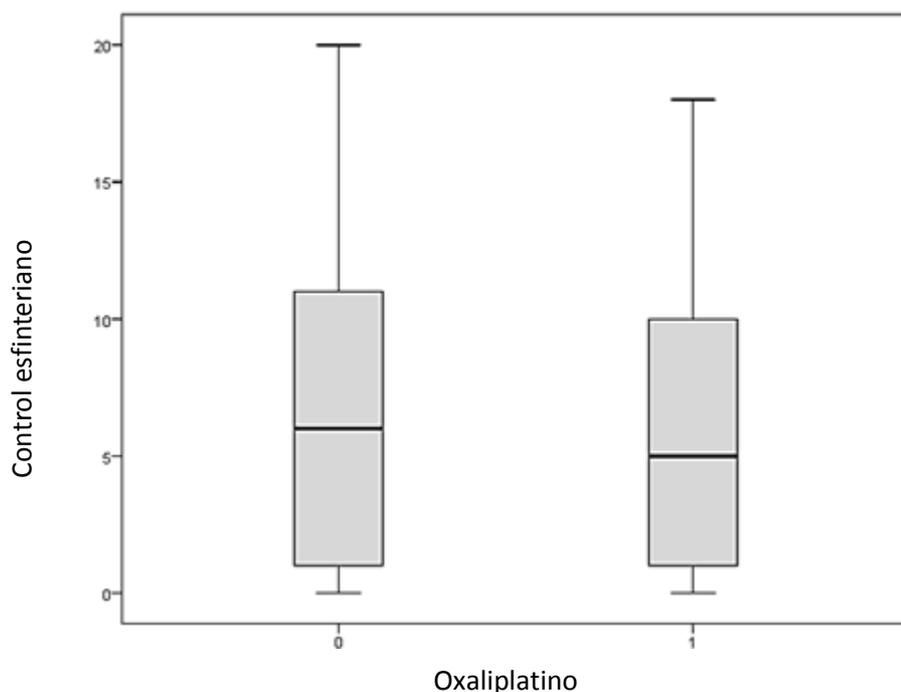


Figura 22: Box-plot de la relación entre Oxaliplatino y la función esfinteriana

En el estudio analítico, comparando la mediana de rangos intercuartiles del control de función esfinteriana con el uso o no de Oxaliplatino, no se observan diferencias estadísticamente significativas con un valor $p=0.450$ (tabla 22).

		Mediana control de función esfinteriana (IQR)	Valor p
Uso de oxaliplatino	No	6.0 (1.0-11.25)	
	Sí	5.0 (1.0-10.0)	0.450

Tabla 22: Efecto de OXL sobre la función esfinteriana (no diferencias estadísticamente significativas)

(Los resultados del análisis sobre el impacto del Oxaliplatino en la función esfinteriana están pendientes de publicación tras su aceptación en la revista *Colorectal Cancer: Open Access*).

4.5 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA EN RELACIÓN A LA CALIDAD DE VIDA Y LA FUNCIÓN ESFINTERIANA

Todos los pacientes completaron los cuestionarios de la EORTC QLQ-CR29 para cáncer colorectal (anexo 12.2) y los cuestionarios de la EORTC QLQ-C30 versión 3.0 (anexo 12.3), que nuestro grupo ha validado para uso en nuestro país (343) y fueron traducidos al español siguiendo el procedimiento de traducción del Grupo de Estudio EORTC QL. La estructura de estos cuestionarios se muestra en la Tabla X. El cuestionario QLQ-C30 evalúa áreas comunes a diferentes sitios y tratamientos tumorales, mientras que QLQ-CR29 evalúa las áreas asociadas con el cáncer colorrectal y sus tratamientos.

Se describieron las características de las muestras y las puntuaciones sobre calidad de vida utilizando frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, y las medias y desviaciones estándar para las continuas.

4.6 ESTADÍSTICA INFERENCIAL EN RELACIÓN A LA CALIDAD DE VIDA Y LA FUNCIÓN ESFINTERIANA

4.6.1 Correlación entre la calidad de vida global y la función esfinteriana

En cuanto a los efectos de la función del esfínter sobre la calidad de vida (QoL) autoreferenciada de los pacientes sobre los cuestionarios validados, primeramente calculamos la asociación entre las dos variables (calidad de vida y control de esfínter) en la misma muestra, mediante la correlación paramétrica de Pearson (Tabla 23) encontrando una correlación significativa para el nivel 0.05 bilateral ($p=0.040$).

		Calidad de Vida	Control función esfinteriana
	Correlación de Pearson	1	-0.222
Calidad de vida	Significación (bilateral)		0.040
	N	86	86
	Correlación de Pearson	-0.222	1
Control función esfinteriana	Significación (bilateral)	0.040	
	N	86	92

Tabla 23: Coeficiente de Correlación de Spearman entre calidad de vida y función esfinteriana

En segundo lugar, los resultados mostraron que la correlación entre la escala de Wexner y la QoL fue baja (Spearman $r = -0,156$) tal como figura en Tabla 24 y sin diferencias significativas ($p = 0,150$). Análogamente y en un primer análisis, la comparación de la QoL entre los pacientes con control de esfínter anal categorizados con $Q \leq 5$ vs pobre control del esfínter $Q > 5$, no mostraron diferencias significativas, con valor $p=0.089$.

			Buen Control ($Q \leq 5$)	Mal Control ($Q > 5$)	Valor p
	Spearman	Valor p	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	
Calidad de vida	-0.156	0.150	6.0 (5.0-7.0)	6.0 (4.0-6.0)	0.089

Tabla 24: Coeficiente de Correlación de Spearman entre calidad de vida y función esfinteriana ($Q \leq 5$)

Sin embargo, en el segundo análisis de comparación entre QoL y control de esfínter, categorizada la variable independiente entre buen control esfinteriano $Q \leq 6$ y mal control esfinteriano $Q > 6$, los resultados mostraron diferencias significativas, con valor $p=0.035$ (Tabla 25).

	Buen Control (Q≤6)		Mal Control (Q>6)	Valor p	
	Spearman	Valor p	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	
Calidad de vida	-0.156	0.150	6.0 (5.0-7.0)	5.0 (4.0-7.0)	0.035

Tabla 25: Coeficiente de Correlación de Spearman entre calidad de vida y función esfinteriana (Q≤>6)

4.6.2 Correlación entre la calidad de vida en distintas áreas y la función esfinteriana

Sobre la correlación entre calidad de vida y distintas áreas de la calidad de vida, en las tablas 26 y 27 se muestran que las puntuaciones medias fueron altas en la mayoría de las áreas estudiadas (>80 puntos en funcionamiento; <20 puntos en áreas relacionadas con síntomas). Se encontraron limitaciones moderadas en frecuencia urinaria, y flatulencia; ligera afectación (20-29 puntos) en QoL global, insomnio, estreñimiento, boca seca, incontinencia y frecuencia defecatoria. Limitaciones mayores (>30 puntos) aparecieron en el área de la sexualidad fundamentalmente impotencia en varones y funcionamiento sexual en ambos sexos.

QLQ-C30 Areas	Media (DS)
Física⁽¹⁾	88.2 (16.6)
RoI⁽¹⁾	89.8 (24.5)
Emocional⁽¹⁾	80.0 (24.1)
Cognitivo⁽¹⁾	87.4 (18.1)
Social⁽¹⁾	83.7 (22.8)
Global⁽¹⁾	72.7 (22.2)
Fatiga⁽²⁾	16.9 (22.1)
Nauseas⁽²⁾	0.9 (4.6)

Dolor⁽²⁾	12.4 (21.7)
Disnea⁽²⁾	6.2 (16.6)
Alteración del sueño⁽²⁾	21.5 (30.5)
Pérdida de apetito⁽²⁾	8.1 (20.3)
Estreñimiento⁽²⁾	24.1 (27.7)
Diarrea⁽²⁾	13.8 (21.3)
Impacto financiero⁽²⁾	8.1 (21.1)

Tabla 26: Scores medios en distintas áreas de QL

(1) Rango de score de 0 a 100, donde un alto score representa alto nivel funcional

(2) Rango de score de 0 a 100, donde un alto score representa mayor grado de síntomas

QLQ-CR29 Areas	Media (DS)
Frecuencia urinaria⁽²⁾	39.6 (27.5)
Sangre y moco en heces⁽²⁾	3.8 (9.5)
Frecuencia deposicional⁽²⁾	23.8 (26.2)
Imagen corporal⁽¹⁾	88.8 (15.1)
Incontiencia urinaria⁽²⁾	12.4 (22.3)
Disuria⁽²⁾	4.3 (12.3)
Dolor abdominal⁽²⁾	7.4 (18.0)
Dolor en glúteos⁽²⁾	14.3 (27.8)
Sensación de hinchazón⁽²⁾	11.4 (19.6)
Sequedad de boca⁽²⁾	23.1 (30.0)
Pérdida de pelo⁽²⁾	5.4 (14.3)
Alteración del gusto⁽²⁾	6.6 (19.7)
Ansiedad⁽¹⁾	81.9 (26.5)
Peso⁽¹⁾	83.5 (27.1)
Flatulencia⁽²⁾	37.9 (32.8)
Incontinencia fecal⁽²⁾	20.4 (24.1)
Dolor en piel⁽²⁾	9.1 (22.6)
Avergonzado por función intestinal⁽²⁾	6.2 (18.2)

Problemas con los cuidados del estoma⁽²⁾	6.7 (14.9)
Impotencia⁽²⁾	48.6 (39.1)
Dispareunia⁽²⁾	11.1 (28.5)
Función sexual en hombres⁽¹⁾	34.9 (34.1)
Función sexual en mujeres⁽¹⁾	11.59 (12.6)

Tabla 27: Scores medios en distintas áreas de QL

(1) Rango de score de 0 a 100, donde un alto score representa alto nivel funcional

(2) Rango de score de 0 a 100, donde un alto score representa mayor grado de síntomas

Con respecto al efecto del nivel de incontinencia en la QoL de los pacientes, el análisis univariante identificó seis aspectos significativos: uno en funcionamiento - función sexual en los hombres- y cinco áreas de síntomas - diarrea, incontinencia fecal, incontinencia urinaria, flatulencia y vergüenza debido a los movimientos intestinales. Para la diarrea, la incontinencia fecal, la incontinencia urinaria, y la flatulencia, hubo diferencias significativas entre los pacientes con incontinencia más baja o media (<10) y entre el nivel medio a más alto de incontinencia. En todos los casos, un nivel más alto de incontinencia se relacionó a un menor nivel de QoL.

En el análisis multivariante se encontraron diferencias significativas en la diarrea, la incontinencia fecal, la flatulencia y la vergüenza por el movimiento intestinal. Para la diarrea, la incontinencia fecal y la flatulencia, hubo diferencias significativas entre los pacientes con menor grado de incontinencia (<10) y los de nivel más alto. En todos los casos un mayor nivel de incontinencia se relacionó con un menor nivel de QL.

En el área de “vergüenza por los movimientos intestinales” aparecieron diferencias significativas justo entre los 2 niveles mayores de incontinencia, con más “vergüenza” en los pacientes con mayor incontinencia (tabla 28).

QoL Areas	Nivel de incontinencia	Univariante		Multivariante	
		OR (IC 95%)	Valor p	ORadj (IC 95%)*	Valor p
Función sexual en hombres			0.029		0.075
	Bajo a medio	8.75 (1.39-54.79)	0.026		
	Medio a alto	11.25 (1.61-78.56)	0.012		
Diarrea			0.002		0.014
	Bajo a medio	5.10 (1.53-16.94)	0.008	5.89 (1.62-21.45)	0.007
	Medio a alto	10.69 (2.82-40.56)	0.001	6.07 (1.39-26.45)	0.021
Incontinencia fecal			0.001		0.002
	Bajo a medio	5.14 (1.61-16.43)	0.006	5.59 (1.51-20.64)	0.010
	Medio a alto	44.57 (4.93-402.7)	0.001	43.49 (4.24-445.7)	0.001
Incontinencia urinaria			0.024		0.089
	Bajo a medio	3.23 (1.01-10.41)	0.049		
	Medio a alto	5.50 (1.55-19.57)	0.008		
Flatulencia			0.001		0.004
	Bajo a medio	8.91 (2.19-36.05)	0.002	8.94 (1.86-43.13)	0.006
	Medio a alto	15.79 (1.83-135.9)	0.012	22.89 (2.01-261.3)	0.012
Vergüenza por movimientos intestinales			0.007		0.028
	Bajo a medio	2.64 (0.22-30.97)	0.445	19.3 (0.61-609.1)	0.092
	Medio a alto	21.75 (2.28-207.8)	0.007	511.8 (5.01-52345.2)	0.008

*Ajustada a la edad de la evaluación QoL, el sexo, la dosis de RT media y el tiempo desde final del tratamiento

Tabla 28: Resultados univariantes y multivariantes del efecto del nivel de incontinencia en la calidad de vida

5.- DISCUSIÓN

5.1 IMPACTO DE PARÁMETROS DOSIMÉTRICOS EN LA FUNCIÓN ESFINTERIANA

El presente estudio, aunque retrospectivo, es una muestra de 92 pacientes consecutivos tratados con resección anterior baja después de quimiorradioterapia, entre Enero de 2006 y Diciembre de 2010. EL objetivo principal del estudio ha sido evaluar si existe relación entre la dosis recibida en el esfínter anal y el control esfinteriano a los dos años mínimo de la cirugía. La evaluación se ha realizado con el testo clínico de Wexner y el re-contorneo del esfínter anal en el TAC de planificación de cada paciente.

Tras una exhaustiva revisión en la literatura científica y aunque hay estudios que han correlacionado dosis en el esfínter anal con la función esfinteriana en los pacientes con cáncer de próstata irradiados (345), este es el primer estudio publicado que correlaciona los parámetros dosimétricos en el esfínter anal con la función del esfínter en pacientes con cáncer de recto localmente avanzados tratados con quimiorradioterapia preoperatoria.

Sin embargo, algunos estudios a largo plazo mostraron que la dosis media absorbida a la región del esfínter anal se asociaba con la aparición de incontinencia fecal a largo plazo entre los supervivientes irradiados de cáncer de próstata. En este sentido, y tras investigar otros trabajos en tumores en la pelvis pequeña. Alsadius et al. (345) por ejemplo, han escrito sobre los trastornos intestinales inducidos por radioterapia en los sobrevivientes de cáncer de próstata, Dunberger (346) ha documentado 28 trastornos intestinales diferentes inducidos por radioterapia en supervivientes de cáncer ginecológico. Sobre este aspecto, no se han descrito en el cáncer de recto, modelos sobre probabilidad de complicaciones de tejido normal (NTCP) en relación a la incontinencia fecal tardía después de la radioterapia; recientemente, estos modelos se han publicado en pacientes con cáncer de próstata (347). En este estudio, Schaake evaluó la toxicidad anorrectal de forma prospectiva, utilizando un programa de seguimiento estandarizado. Se delinearon diferentes subregiones anatómicas dentro y alrededor del ano-recto. Se utilizó un análisis de regresión logística (LASSO) para analizar los efectos del volumen de dosis sobre la toxicidad. En este análisis, la incontinencia fecal se asoció con el esfínter externo (V15) y el músculo iliococcígeo (V55). Los autores concluyen que diferentes efectos secundarios anorrectales están asociados con

diferentes subestructuras anatómicas dentro y alrededor del ano-recto. Los parámetros dosimétricos asociados con estos efectos secundarios, pueden utilizarse para optimizar la planificación del tratamiento de radioterapia.

Otro aspecto de interés es el contorno del esfínter anal. Efectivamente, aunque el esfínter anal está bien definido en la RM, en ocasiones, en la TC pélvica puede ser difícil, especialmente en el límite craneal. En los últimos años, el registro de imágenes deformable (DIR) se ha comercializado en el campo de la radioterapia. DIR es una emocionante e interesante tecnología para la multi-modalidad de imagen y fusión, la segmentación de imagen anatómica, y en este sentido, sería útil para el contorno del esfínter anal (348).

Los resultados estadísticos sugieren que existe relación entre la dosis de RT en el esfínter y la función del esfínter, lo cual implica no rechazar la hipótesis nula. Sin embargo, sólo el parámetro dosimétrico V20 ha alcanzado significación estadística. Estos datos parecen ser lo suficientemente relevantes como para ser confirmados y expandidos en futuros estudios prospectivos que completen y demuestren que al limitar la dosis al esfínter anal, la función del esfínter puede mejorar (sin aumentar la tasa de recaída local) y disminuir el riesgo de incontinencia fecal.

5.2 IMPACTO DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE DE OXALIPLATINO EN LA FUNCIÓN ESFINTERIANA

El segundo objetivo del estudio, ha sido evaluar en la muestra de pacientes, si existe un impacto negativo del uso de Oxaliplatino adyuvante sobre el esfínter anal.

El mecanismo de acción asociado a la neurotoxicidad (NT) de este fármaco todavía no está bien definido. La mayoría de autores atribuyen este efecto adverso a los canales iónicos de sodio dependientes de voltaje (268). Algunos autores concluyen que tiene un papel fundamental en la NT aguda el oxalato resultante del metabolismo del Oxaliplatino (269). Otros afirman que la NT crónica podría ser causada por la acumulación de derivados del platino en las células ganglionares de la raíz dorsal. Esta área, a diferencia de otras zonas del sistema nervioso central, queda desprotegida de barrera hematoencefálica y, por lo

tanto, más accesible a la difusión del fármaco desde la sangre. Una vez en las células ganglionares de la raíz dorsal, el fármaco formaría aductos con el ADN, lo cual podría suponer la apoptosis neuronal (270).

El Oxaliplatino se diferencia de los otros análogos de platino (cisplatino y carboplatino) en tres aspectos importantes. En primer lugar, presenta una estructura química muy voluminosa y mayor citotoxicidad; en segundo lugar, es el único que tiene indicación en el tratamiento de CCR y, por último, tiene como efecto adverso, dosis limitante una toxicidad en el sistema nervioso periférico, que puede manifestarse de forma aguda o crónica.

Aunque la mayoría estudios en la literatura científica al respecto, relacione la neurotoxicidad derivada del Oxaliplatino con alteraciones neuronales asentadas en manos y pies, uno de los propósitos de este estudio es determinar si en la muestra existe relación, con la afectación neuronal y/o muscular del esfínter anal.

Todos los pacientes incluidos en la muestra recibieron el mismo tratamiento preoperatorio, por lo que no es posible evaluar el efecto de la capecitabina sobre la función anal, de una forma aislada. Tras la cirugía la mayoría de los pacientes, fueron tratados con quimioterapia postoperatoria en función de la respuesta tumoral, del estadio clínico y del riesgo de recaída local. En este sentido, 34 pacientes (38%) recibieron Oxaliplatino como parte del tratamiento adyuvante y pudimos evaluar los efectos del Oxaliplatino postoperatorios sobre la función anal. Los valores medianos de la prueba de Wexner no cambiaron significativamente entre los pacientes tratados con OXL y los no tratados (valor de $p = 0,450$), por lo que indica que no hay impacto negativo en la función anal en términos de incontinencia fecal por alteraciones neurológicas en los pacientes estudiados en la muestra.

5.3 IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES

A pesar de la importancia de los criterios de valoración de calidad de vida informados por los pacientes para conocer las perspectivas del paciente sobre los efectos secundarios del tratamiento, la literatura actual sobre los efectos de calidad de vida de la CRT para cáncer rectal es limitado (177). Pocos estudios han usado cuestionarios cáncer-específicos y el impacto sobre disfunción anorectal y urogenital es infrecuentemente reportada. Por ello, realizamos un estudio retrospectivo para analizar la calidad de vida tras QTRT neoadyuvante, cirugía y QT adyuvante en el cáncer de recto localmente avanzado.

La relación moderada entre la función del esfínter y la calidad de vida general percibida por los pacientes ha sido analizada previamente en diferentes series comparando distintos tipos de cirugía o distintos fraccionamientos de radioterapia encontrando cierta controversia en sus resultados.

En nuestro estudio, la relación entre ambas variables mostró una correlación baja (Coeficiente de Correlación de Spearman $r=0.156$, $p= 0.150$) y al analizar el impacto del control esfinteriano sobre la calidad de vida, categorizando esta variable en Buen control ($Q\leq 6$) y Mal control ($Q>6$), los resultados mostraron que los pacientes con buen control esfinteriano tenían mejor calidad de vida ($p=0.035$).

Sin embargo, cuando categorizamos la variable predictora de CV, en Buen control ($Q\leq 5$) y Mal control esfinteriano ($Q>5$), los datos obtenidos muestran que, no existe una calidad de vida estadísticamente mejor en los pacientes con buen control esfinteriano ($p= 0.089$).

Tales diferencias en cuanto a la categorización de la CV, probablemente sean debidas al tamaño muestral de forma que con un número de sujetos más amplio, los resultados sobre este aspecto, podrían ser más homogéneos.

El test clínico de Wexner empleado para evaluar el grado de incontinencia de los pacientes, es comúnmente usado. Se trata de un cuestionario de cinco preguntas en relación a la fuga de heces involuntaria que admite cuatro posibles preguntas (0=Nunca: 1= menos de una vez al mes, 2= una o más veces al mes, pero menos de una vez por semana,

3= una o más veces por semana pero menos de una vez por día, 4= una o más veces al día), de forma que la puntuación más baja se corresponde con un buen control de esfínter y la puntuación más alta con un mal control, la puntuación individual se asienta en un rango de 0 a 20 puntos.

Por tanto, en referencia al impacto en la calidad de vida de los pacientes del estudio, podemos concluir que en función de la puntuación que consideremos como buen control o mal control esfinteriano ($Q_{\leq}5$ o $Q_{\leq}6$), en el cuestionario de incontinencia de Wexner, puede haber buena calidad de vida en pacientes si consideramos buen control esfinteriano $Q_{\leq}6$ o no existir impacto de CV si consideramos buen control esfinteriano $Q_{\leq}5$.

Si bien es cierto, que la función del esfínter puede tener más impacto en algunas áreas específicas, como la social, que en áreas en general. Y después de algún tiempo (en nuestro estudio el tiempo mínimo de la cirugía a la evaluación del esfínter fue de 2 años, más que la mayoría de otros estudios similares) los pacientes se están adaptando mejor a su función esfinteriana, aunque no sea adecuada. Análogamente, existen estudios que comparan la CV de los pacientes tratados con LARC en función del tipo de cirugía realizada (sin colostomía definitiva) y no se han observado diferencias significativas entre los dos grupos, lo que sugiere que con el tiempo los pacientes con colostomía aceptan y se adaptan a su nueva situación (192).

5.4 LIMITACIONES EN EL ESTUDIO

Se aceptan como limitaciones de este trabajo las propias del tipo de estudio científico que se ha realizado. Se trata de un estudio observacional, analítico, no aleatorizado, retrospectivo y con un único brazo experimental, desarrollado en una institución. Los pacientes incluidos en el estudio, han sido seleccionados de entre la totalidad de pacientes atendidos en el Departamento de Oncología Radioterápica del Complejo Hospitalario de Navarra, por lo que se trata de un muestreo no probabilístico.

Aunque el Test de Wexner es comúnmente usado para evaluar el grado de

incontinencia fecal y fue la escala recomendada por el Departamento de Cirugía Colo-rectal de nuestro centro, tiene varias debilidades. En primer lugar, la escala no tiene en cuenta la urgencia fecal, que puede estar presente sin incontinencia fecal manifiesta. En segundo lugar, la necesidad de usar compresas puede estar presente, exista o no, la incontinencia. Sin embargo, el uso de compresa puede no ser una medida de la gravedad de la incontinencia fecal, sino que refleja el grado de molestia del paciente. El uso de compresas a menudo se relaciona con la presencia de incontinencia urinaria coexistente. Por otro lado, el test de Wexner no es suficiente para la valoración objetiva de la función del esfínter anal y el uso de otras mediciones como la ecografía endoanal (EUS) (349) o la manometría anorrectal (350) podrían complementar la información. En nuestro caso decidimos no incluirlas podrían haber causado cierto rechazo o malestar en los pacientes, y muchos de ellos se habrían negado a participar en este estudio.

Otra debilidad que presenta este estudio es la de no disponer de información sobre la función esfinteriana en cada paciente de forma previa al tratamiento y su posible ingesta de medicación antidiarreica; al tratarse de un estudio retrospectivo, no es posible tener dicha información.

Tal y como se explica en el estudio, la función del esfínter se ve afectada por muchos factores: la cirugía, la radioterapia, el margen de invasión del tumor, los hábitos alimenticios diarios, etc. En este sentido, todos los pacientes fueron operados por el mismo equipo quirúrgico (con cirugía preservadora del esfínter). De hecho, todos los pacientes recibieron el mismo tratamiento preoperatorio; tras la cirugía, la mayoría de los pacientes recibieron quimioterapia postoperatoria según la respuesta del tumor, el estadio clínico y el riesgo de recaída.

Para evitar en lo posible errores en la medición, cuantificación y/o registro de los valores de las distintas variables (sesgo de información), la mayoría de ellas han sido sistemáticamente divididas en variables categóricas, lo que disminuye las posibilidades de error y facilita tanto el proceso de recogida de datos como el posterior análisis estadístico.

Cabe insistir en que la totalidad de los pacientes han recibido un tratamiento oncológico de características equivalentes, puesto que al ser un estudio unicéntrico, los elementos profesionales del proceso asistencial médico-quirúrgico y los medios y la

infraestructura hospitalaria utilizada han sido los mismos.

Por último, se ha realizado un control absoluto de la evolución clínica de todos los pacientes mediante supervisión y recogida de datos de las sucesivas revisiones médicas realizadas por los distintos estamentos profesionales médico-quirúrgicos hospitalarios para reducir al máximo el porcentaje de pérdidas de pacientes en el seguimiento y garantizar el cumplimiento de los cuestionarios (y evitar así sesgos de información por la pérdida de casos no justificada).

6.- CONCLUSIONES

1.- Los pacientes diagnosticados de cáncer de recto localmente avanzado (T3-4/N0-1, estadio II/estadio III) tratados de forma preoperatoria con radioterapia externa y capecitabina, seguidos de cirugía con preservación de esfínter y en la mayoría de casos, con tratamiento quimioterápico posterior, presentan relación entre la dosis de radioterapia recibida en el esfínter anal y la función esfinteriana.

1.1 La relación que existe entre la dosis de radioterapia recibida en el esfínter anal y el impacto en la función esfinteriana, es estadísticamente significativa para la administración de 20Gy en el volumen del esfínter anal, por lo que limitar la dosis máxima en el esfínter anal a 20Gy siempre que sea posible, puede disminuir el mal control en la función esfinteriana.

2.- Los pacientes diagnosticados de cáncer de recto localmente avanzado tratados de forma preoperatoria con radioterapia externa y capecitabina, seguidos de cirugía con preservación de esfínter y que reciben tratamiento adyuvante con Oxaliplatino, no presentan relación estadísticamente significativa con la función esfinteriana.

2.1 No existe influencia negativa del Oxaliplatino en el control de la función esfinteriana.

3.-En este estudio, los resultados arrojan una correlación baja entre la función esfinteriana (Wexner) y las medidas de la QL (EORTC). La QL de los pacientes diagnosticados de cáncer de recto localmente avanzado tratados de forma preoperatoria, cirugía con preservación de esfínter y posterior quimioterapia adyuvante, tras un seguimiento mínimo de dos años, es buena en general, lo que indica una progresiva adaptación a los efectos tardíos de esta enfermedad.

4.- Son necesarios estudios prospectivos que confirmen estos hallazgos.

7.- LINEAS FUTURAS

Es posible que en un futuro cercano otros datos distintos de los referidos puedan contribuir a la toma de decisiones sobre estos pacientes. En este sentido se están haciendo esfuerzos en distintos campos. La utilización del PET/TAC para medir la actividad metabólica en relación con la respuesta al tratamiento neoadyuvante y poder discriminar qué pacientes se beneficiarán del tratamiento y cuáles no, es uno de ellos.

El análisis de marcadores moleculares que permitan identificar a los pacientes que presenten tumores con mayor agresividad y riesgo incrementado de recidiva, o bien a aquellos tumores que responderán mejor a la radioterapia, es sin duda un área interesante que resulta atractiva para poder mejorar nuestra práctica clínica y poder individualizar los tratamientos en función de las necesidades de cada paciente. Sin embargo, la aplicabilidad clínica de estos esfuerzos no está contrastada, y no se pueden recomendar aún líneas de actuación siguiendo criterios emanados de estos esfuerzos. También es probable que en un futuro las técnicas de administración de la radioterapia evolucionen facilitando la protección del esfínter. Un mejor conocimiento de los factores de riesgo local permitirán en un futuro próximo y de forma generalizada la selección de los pacientes que realmente se van a beneficiar del tratamiento radioterápico, del mismo modo que aquéllos con respuesta completa en los que se podrá evitar una cirugía y por tanto sus secuelas. El papel de la radioterapia intraoperatoria y la braquiterapia endorrectal tendrán probablemente un papel mayor en esta evolución. Sin duda serán necesarios nuevos estudios dirigidos a dirimir las dudas que actualmente nos surgen sobre cuál es el tratamiento ideal en función de las características de cada paciente. Nuevas herramientas, como insinuamos, acudirán en nuestro auxilio. Pero hoy por hoy debemos asumir la limitación de los estudios de que disponemos y ser conscientes de que sea cual sea la decisión que tomemos, habrá siempre un margen para el error. Nuestro objetivo será que ese margen sea mínimo y esperamos que el análisis de los datos y nuestras reflexiones sobre el tema puedan ayudar a ello.

8.- SUMMARY

Background

The objective of the study is to determine the correlations among the variables of dose and the sphincter function (SF) in patients with locally advanced rectal cancer treated with preoperative capecitabine/radiotherapy followed by low anterior resection (LAR) + total mesorectal excision (TME). In the same sample, we analyzed the effects of adjuvant Oxaliplatin and the relationship between the sphincter function and overall quality of life.

Methods

We retrospectively reviewed 92 consecutive patients with LARC treated at our center with LAR from 2006 and more than 2 years free from disease. We recontoured the anal sphincters (AS) of patients with the help of the radiologist. SF was assessed with the Wexner scale (0–20 points, being punctuation inversely proportional to anal sphincter functionality). All questionnaires were filled out between January 2010 and December 2012. Dosimetric parameters that have been studied include V20, V30, V40, V50, mean dose (Dmean), minimum dose (Dmin), D90 (dose received by 90% of the sphincter) and D98. Statistical analysis the correlations among the variables of dose and SF were studied by the Spearman correlation coefficient. Differences in SF relating to maximum doses to the sphincter were assessed by the Mann–Whitney test.

Results

Mean Wexner score was 5.5 points higher in those patients with V20 =0 compared to those for which V20 = 0 ($p = 0.008$). In a multivariate regression model, results suggest that the effect of V20 on poor anal sphincter control is independent of the effect of distance, with an adjusted OR of 3.42.

Wexner test median values did not change significantly between OXA-treated and untreated patients with p value 0.450.

Conclusions

In order to improve the SF in rectal cancer treated with preoperative radiotherapy/capecitabine followed by conservative surgery, the maximum radiation dose to the AS should be limited, when possible, to <20 Gy.

9.- BIBLIOGRAFIA

- 1. -Rouvière H. Delmas, A. Anatomía humana: Órganos de abdomen, aparato digestivo. Ed

Masson, 11 edición, 2005. Pág. 375-460.

- 2. -De Vita V.T, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer of the rectum. In: Lippincott Williams and Wilkins, edotro. Cancer: principles and practice of oncology. 8th Edition. 2008. Pag 1286-1302.
- 3. -Tabernerero J. Oncología: Cáncer colorrectal, Ed Aran. (2013) 2º edición.
- 4. -Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in five continents. Lyon: International Agency for Research on Cancer, vol. VIII. IARC Scient. Publ. No 155, 2002.
- 5. -Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Parkin. GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0 IARCPress, Lyon, 2004.
- 6. -Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. Eur J Cancer 2001-, 37 (Suppl. 8):S4-66.
- 7. -Parkin DM, Muir CS. Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data. IARC Scient Publ. 1992; (120):45-173.
- 8. -Berrino F, De AR, Sant M, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-1999: results of the EURO CARE-4 study. Lancet Oncol 2007;8:773-83.
- 9. -Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Storm H. Cancer incidence in five continents. Vols. I-VIII. Lyon: IARC Cancer Base N. 7; 2005. *Disponible en:* <http://www-dep.iarc.fr>.
- 10. -Jemal A, Siegel R, Ward E et al: Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009; 59: 225-249.
- 11. -Lucas A, Julien and Alan G. Thorson. Current Neoadjuvant Strategies in Rectal Cancer. J Surgical Oncol. 2010; 101:321-326.
- 12. -Chao A, Thun MJ, Connell CJ, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. JAMA, 2005; 293: 172-82.
- 13. -Willet WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. N Engl J Med 1990; 323: 1664-72.
- 14. -Stewart BW, Kleihus P, editors. Worl Cancer Report. Lyon: IARC Press: 2003.

- 15. -Norat T, Bingham S, Ferrari P, et al. Meat fish and colorectal cancer risk. The European Prospective Investigation into a cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst*, 2005; 97: 906-76.
- 16. -Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Mattock H, Straif K. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *The Lancet Oncology*. Volume 16, Issue 16, December 2015, Pages 1599–1600.
- 17. -Wang JY, Wang YH, Jao SW et al. Molecular mechanisms underlying the tumorigenesis of colorectal adenomas: correlation to activated KRAS oncogene. *Oncol Rep*. 2006. Dec; 16 (6): 1245-52.
- 18. -Horst D, Chen J, Morikawa T et al. Differential WNT activity in colorectal cancer confers limited tumorigenic potential and is regulated by MAPK signaling. *Cancer Res*. 2012 Mar 15; 72 (6): 1547-56. Epub 2012 Feb 8.
- 19. -Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116:1453-6.
- 20. -Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:261-8.
- 21. -Zampino MG, Labianca R, Beretta GD et al. Rectal cancer. *Crit Rev in Oncology hematology*, 2008.
- 22. -Bresalier RA, Boland CR, Itzkowitz SH, Kim YS. Basic gastrointestinal oncology. In: Kern JR F, Blum AI, editors. *The gastroenterology annual/2*. Amsterdam: Elsevier/North Holland. Book; 1989. Pag. 271-319.
- 23. -Moertel CG, O'Fallon JR, Go VL, O'Connell MJ, Thynne GS. The preoperative carcinoembryonic antigen test in the diagnosis, staging and prognosis of colorectal cancer. *Cancer* 1986; 58: 603-10.
- 24. -Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1986; 104: 66-73.
- 25. - Davila RE et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis, staging, and management of colorectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2005; 61(1):1-7.
- 26. -Banerjee S et al. CT colonography for colon cancer screening. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(1):121-133.

- 27. -Isenberg GA et al. Virtual colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003; 57(4):451-454.
- 28. -Rex DK et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(4):s16-s28.
- 29. -Postic G et al. Colonoscopic miss rates determined by direct comparison of colonoscopy with colon resection specimen. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(12):3182-3185.
- 30. -Leaper M et al. Reasons for failure to diagnose colorectal carcinoma at colonoscopy. *Endoscopy* 2004; 36(6):499-503.
- 31. -Wexner SD et al. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and endoscopic Surgeons (SAGES). *Surg Endosc* 2006; 20(7):1147-1160.
- 32. -Australian Cancer Network Colorectal cancer Guidelines revision Committee. Guidelines for the Prevention, Early detection and Management of Colorectal cancer. The Cancer Council and Australian Cancer Network, Sydney 2005.
- 33. -Rockey DC et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005; 365(9456):305-311.
- 34. -Rockey DC et al. Prospective comparison of air-contrast barium enema and colonoscopy in patients with fecal occult blood: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(6):953-958.
- 35. -Ciatto S et al. Role of double contrast barium enema in colorectal cancer screening based fecal occult blood. *Tumori* 2002; 88(2):95-98.
- 36. -Winawer SJ et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000; 342(24):1766-1772.
- 37. -Halligan S et al. CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting. *Radiology* 2005; 237(3):893-904.
- 38. -Mulhall BP et al. Meta-analysis: computed tomographic colography. *Ann Intern Med* 2005; 142(8):635-650.
- 39. -Taylor SA et al. *European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology*

- (ESGAR): consensus statement on CT colonography. *Eur Radiol* 2007; 17(2):575-579.
- 40. -Heriot AG, Grundy A, Kumar D. Preoperative staging of rectal carcinoma. *Br J Surg* 1999; 86: 17-28.
 - 41. -Kim JC et al. Efficacy of 3-dimensional endorectal ultrasonography compared with conventional ultrasonography and computed tomography in preoperative rectal cancer staging. *Am J Surg* 2006; 192:89-97
 - 42. -Barbaro B, Schulsinger A, Valentini V, Marano P, Rotman M. The accuracy of transrectal ultrasound in predicting the pathological stage of low-lying rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy- *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1999; 43: 1043-1047.
 - 43. -Bali C et al. Assessment of local stage in rectal cancer using endorectal ultrasonography (EUS). *Tech Coloproctol* 2004; 8:s170-s173.
 - 44. -Brown G et al. Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging? *Br J cancer* 2004; 91(1):23-29.
 - 45. -Chun HK et al. Preoperative staging of rectal cancer: comparison of 3-T-high-field MRI and endorectal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187(6):1557-1562.
 - 46. -Glancy DG et al. The role of colonoscopic endoanal ultrasound scanning (EUS) in selecting patients suitable for resection by transanal endoscopic microsurgery (TEM). *Colorectal Dis* 2005; 7(2):148-150.
 - 47. -Kim JC et al. Source of errors in the evaluation of early rectal cancer by endoluminal ultrasonography. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(9):1302-1309.
 - 48. -Mackay SG et al. Assessment of the accuracy of transrectal ultrasonography in anorectal neoplasia. *Br J Surg* 2003; 90(3):346-350.
 - 49. -Manger T et al. Accuracy of endorectal ultrasonography in the preoperative staging of rectal cancer. *Tech Coloproctol* 2004; 8:s14s15.
 - 50. -Maor Y et al. Endoscopic ultrasound staging of rectal cancer: diagnostic value before and following chemoradiation. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21(2):454-458.
 - 51. -Ptok H et al. Feasibility and accuracy of TRUS in the pr-treatment staging for rectal carcinoma in general practise. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(4):420-425.
 - 52. -Santoro GA et al. The use of a dedicated rectosigmoidoscope for ultrasound staging of

- tumours of the upper and middle third of the rectum. *Colorectal Dis* 2007; 9(1):61-66.
- 53. -Skandarajah AR et al. Preoperative loco-regional imaging in rectal cancer. *ANZ J Surg* 2006; 76(6):497-504.
 - 54. -Starck M et al. Rectal endosonography can distinguish benign rectal lesion from invasive early rectal cancers. *Colorectal Dis* 2003; 5(3):246-250.
 - 55. -Worrell S et al. Endorectal ultrasound detection of focal carcinoma within rectal adenomas. *Am J Surg* 2004; 187(5):625-629.
 - 56. -Zammit M et al. A technically difficult endorectal ultrasound is more likely to be inaccurate. *Colorectal Dis* 2005; 7(5):486-491.
 - 57. -Poon FW et al. Accuracy of this section magnetic resonance using phased-array pelvic coil in predicting the T-staging of rectal cancer. *Eur J Radiol* 2005; 53(2):256-262.
 - 58. -Purkayastha S et al. Diagnostic precision of magnetic resonance imaging for preoperative prediction of the circumferential margin involvement in patients with rectal cancer. *Colorectal Dis* 2007; 9(5):402-411.
 - 59. -Brown G et al. Preoperative staging of rectal cancer: the MERCURY research Project. *Recent results Cancer Res* 2005; 165:58-74.
 - 60. -Brown G et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 2003; 227:371-377.
 - 61. -Kim JH et al. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol* 2004; 52:78-83.
 - 62. -Siddiqui AA et al. The role of endoscopic ultrasound in the evaluation of rectal cancer. *Int Semin Surg Oncol* 2006; 3:36.
 - 63. -Buijsen J et al. FDG-PET provides the best correlation with the tumor specimen compared to MRI and CT in rectal cancer. *Radiother Oncol* 2011; 98:270-276.
 - 64. -Washington MK et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133:1539-1551.
 - 65. -Rödel C et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:8688-8696.
 - 66. -Nissan A et al. Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0

- adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone. *J Clin Oncol* 2006; 241:4078-4084.
- 67. -Fujita S et al. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* 2003; 84:127-131.
 - 68. -Liebig C et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5131-5137.
 - 69. -Quah HM et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:503-507.
 - 70. -Lo DS et al. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer* 2008; 112:50-54.
 - 71. -Compton CC et al. Key issues in reporting common cancer specimens: problems in pathologic staging of colon cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:318-324.
 - 72. -Wibe A et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89:327-334.
 - 73. -Glynne-Jones R et al. The clinical significance of the circumferential resection margin following preoperative pelvic chemo-radiotherapy in rectal cancer: why we need a common language. *Colorectal Dis* 2006; 8:800-807.
 - 74. -Adam IJ et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344:707-711.
 - 75. -Mawdsley S et al. Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:745-752.
 - 76. -Nagtegaal ID et al. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:303-312.
 - 77. -Wong SL et al. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. *JAMA* 2007; 298:2149-2154.
 - 78. -Pocard M et al. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer: prognostic value of the number of lymph nodes found in resected specimens. *Dis Colon rectum* 1998; 41:839-845.
 - 79. -Tepper JE et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:157-163.

- 80. -Baxter NN et al. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:426-431.
- 81. -Wichmann MW et al. Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg* 2002; 137:206-210.
- 82. -Gavioli M et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:1851-1857.
- 83. -Ueno H et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *Am J Clin Pathol* 2007; 127:287-294.
- 84. -Ueno H et al. Clinical significance of extrabowel skipped cancer infiltration in rectal cancer. *Surg Today* 1997; 27:617-622.
- 85. -Dukes C. Cancer of the rectum: An analysis of 1000 cases. *J Pathol Bacteriol* 1940; 50: 527-539.
- 86. -Astler V. Collier F. The prognostic significance of direct extensión of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954; 139: 846-852.
- 87. -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.
- 88. -Cohen AM. Minsky BD, Schilsky RL. Colon cáncer. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company. Book; 1993. Pag. 929-77.
- 89. -Eisenberg B, DeCosse JJ, Harford F. Michalek J. Carcinoma of the colon and rectum: the manual history reviewed in 1704 patients. *Cancer* 1982; 49:1131-4.
- 90. -Newland RC, Chapuis PH, Phels MT, MacPherson JG. The relationship of survival to staging and grading of colorectal carcinoma: a prospective study of 503 cases. *Cancer* 1981; 47:1424-9.
- 91. -Olson RM, Perencevich NP, Malcolm AW, Chaffey JT, Wilson RE. Patterns of recurrence following curative resection of adenocarcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1980; 45:2969-74.

- 92. -UICC. UICC (International Union Against Cancer). TNM classification of malignant tumours. Sobin LH, Wittekind Ch, editors. 6th ed. New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto: Wiley-Liss, Book, 2002.
- 93. - Zinkin LD. A critical review of the classifications and staging of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1983; 26:37-43.
- 94. -Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer. An analysis of 50.042 patients. *Ann Surg* 2002; 236 (4): 416-21: discussion 21.
- 95. -Moran B, Brown G, Cunningham D et al. Clarifying the TNM staging of rectal cancer in the context of modern imaging and neo-adjuvant treatment: “y” “u” and “p” need “mr” and “ct”. *Colorectal Dis* 2008; 10:242-3.
- 96. -Mohammed SS, Mohammed NK, et al. Comparison of incidence and patterns of recurrence in colon cancer treated by sentinel lymph node mapping versus conventional surgery. *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl): abstr 3619.
- 97. -Symonds DA, Vickery AL. Mucinous carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1976; 37:1891-1900.
- 98. -Jessup JM, Loda M, Bleday R. Clinical and molecular prognostic factors in sphincter-preserving surgery for rectal cancer. *Semin Radiat Oncol* 1998; 8:54-69.
- 99. -Freedman LS, Macaskill P, Smith AN. Multivariate analysis of prognostic factors for operable rectal cancer. *Lancet* 1984; 2:733-736.
- 100. -Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer* 1986; 57:1866-70.
- 101. -Filella X, Molina R, Grau JJ, et al. Prognostic value of CA 19.9 levels in colorectal cancer. *Ann Surg* 1992; 216:55-9.
- 102. -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; 344:707-711.
- 103. -Bell SM, Scott N, Cross D, et al. Prognostic value of p53 overexpression and c-Ki-ras gene mutations in colorectal cancer. *Gastroenterology* 1993; 104:57-64.
- 104. -Deans GT, Parks TG, Rowlands BJ, Spence RA. Prognostic factors in colorectal cancer.

Br J Surg 1992; 79:608-13.

- 105. -Watson AJ, Merritt AJ, Jones LS, et al. Evidence of reciprocity of bcl-2 and p53 expression in human colorectal adenomas and carcinomas. Br J Cancer 1996; 73:889-95.
- 106. -Fitzgerald SD, Longo WE, Daniel GL, Vernava AM. Advanced colorectal neoplasia in the high-risk elderly patient: is surgical resection justified? Dis Colon Rectum 1993; 36:161-6.
- 107.- Lorchel F, Peignaux K, Crehange G, et al. Preoperative radiotherapy in elderly patients with rectal cancer. Gastroenterol Clin Biol 2007; 31:436-41.
- 108. -Stephenson KR, Steinberg SM, Hughes KS, et al. Perioperative blood transfusions are associated with decreased time to recurrence and decreased survival after resection of colorectal live metastases. Ann Surg 1988; 208:679-87.
- 109. -Voogt PJ, van d V, Brand A, et al. Perioperative blood transfusion and cancer prognosis. Different effects of blood transfusion on prognosis of colon and breast cancer patients. Cancer 1987; 59:836-43.
- 110. -Kohne CH, Cunningham D, Di CF, et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastasic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. Ann Oncol 2002; 13:308-17.
- 111. -Buyse M, Thirion P, Carlson RW, et al. Relation between tumour response to first.line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. Meta-analysis Group in Cancer. Lancet 2000; 356:373-8.
- 112. -Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologist Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000; 124:979-994.
- 113. -Bingham S. The fiber –folate debate in colorectal cancer. Proc Nutr Soc. 2006; 65: 19-23.
- 114. -Schatzkin A, Lanza E, Corle D, et al. Lack of effect of a low-fat high fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. N Engl J Med, 2000; 342: 1149-55.
- 115. -Bonithon- Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, et al. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomized intervention trial. European

- Cancer Prevention Organisation Study Group. Lancet, 2000. 356: 1300-6.
- 116. -McCulloough ML, Robertson AS, Rodríguez C, et al. Calcium, vitamin D, dairy products and risk of colorectal cáncer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort (Unites States). Cancer causes control. 2003. 14:1-1.
 - 117. -Labayle D, Fischer D, Vielh P, et al. Sulindac causes regresión of rectal polyps in familial adenomatous. Gastroenteroloy 1991; 101: 635-9.
 - 118. -Baron JA, Cole BF, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. N Engl J Med 2003; 348:891-9.
 - 119. -Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. N Engl J Med 2000; 343: 169-74.
 - 120. -https://www.cancer.gov/espanol/tipos/colorrectal/pro/deteccion-colorrectal-pdq#link/_342_toc. (National Cáncer Institute, web oficial).
 - 121. -Winawer SJ, Stewart ET, Sauer AG, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. N Engl J Med 2000; 342: 1766-72.
 - 122. -Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. N Engl J Med. 1992; 326:653-7- 63.
 - 123. -Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Surawicz TS, Marcus PM. Screening sigmoidoscopy and colorectal cáncer mortality. J Nalt Cancer Inst. 1992; 84:1572-5.
 - 124. -Rosman AS, Korsten MA. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. Ann J Med, 2007; 120:203-10.
 - 125. -Miles WE. A method for performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and the terminal portion of the pelvic colon. Lancet 1908; ii: 1812-3.
 - 126. -Miles WE. Cancer of the rectum. London; Harrisons; 1926.
 - 127. -Holm T, Johansson H, Cedermarck B, Ekelund G, Rutqvist LE. Influence of hospital - and surgeon- related factor son outcome after treatment of rectal cáncer with or without preoperative radiotherapy. Br J Surg 1997; 84:657-663.
 - 128. -Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B. Effect of a surgical

training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. Lancet 2000; 356:93-96.

- 129. -Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. J Natl Cancer Inst 2001; 93:583-596.
- 130. -Hall NR, Finan PJ, al-Jaberi T, Tsang CS, Brown SR, Dixon MF, et al. Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal cancer with curative intent. Predictor of survival but not local recurrence? Dis Colon Rectum 1998;31:979-983.
- 131. -Moore HG, Riedel E, Minsky BD, et al. Adequacy of 1cm distal margin after restorative rectal cancer resection with Sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. Ann Surg Oncol 2003; 10 (1): 80.
- 132. -Dehni N, McFadden N, McNamara DA, et al. Oncologist results following abdominoperineal resection for adenocarcinoma of the low rectum. Dis Colon Rectum 2003; 46 (7): 867; discussion 874.
- 133. -Kuvshinoff B, Maghfoor I, Miedema B, et al. Distal margin requirements after preoperative chemoradiation for distal rectal carcinomas: are < or =1cm distal margins sufficient? Ann Surg Oncol 2001; 8 (2): 163.
- 134. -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(4): 368-74.
- 135. -Kapiteijn E, Putter H, van de Velde CJ. 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.
- 136. -Enker WE. Sphincter-preserving operations for rectal cancer. Oncology (Huntingt) 1996; 10:1673-84, 1689.
- 137. -Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. Lancet 1986; 1:1479-1482.
- 138. -MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. Lancet 1993; 341:457-460.
- 139. -Pocard M, Panis Y, Malassagne B, Nemeth J, Hautefeuille P, Valleur P. Assessing th

effectiveness of mesorectal excision in rectal cáncer: prognostic value of the number of lymph nodes found in resected specimens. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:839-845.

- 140. -Stamos MJ, Murrell Z. Management of early rectal T1 and T2 cancers. *Clin Cancer Res* 2007; 13 (suppl 22):6885-90.
- 141. -Stipa F, Burza A, Lucandri G et al. Outcomes for early rectal cáncer managed with transanal endoscopic microsurgery. *Surg Endos* 2006; 20:541-5.
- 142. -Maslekar S, Pillinger SH, Monson JRT. Transanal endoscopic microsurgery for carcinoma of the rectum. *Surg Endosc* 2007; 21:97-102.
- 143. -Lashkari M, Mir A, Aghili M et al. The effect of neoadjuvant intraluminal brachytherapy and chemotherapy after conventional neoadjuvant chemoradiation on pathologic response in patients with locally advanced rectal cancer: A Phase 2 nonrandomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90: 383.
- 144. -American Joint Committee on Cancer. <https://cancerstaging.org/Pages/default.aspx>. AJCC 7th Edition Staging Critical Clarifications for Registrars.
- 145. -Myerson R, Mohiuddin M, Rich TA. Rectal Cancer. In: Gunderson LL, Tepper JE, editors. *Clinical Radiation Oncology*. 1st ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:728-747.
- 146. -Glimelius B, Isacson U, Jung B, Pahlman L. Radiotherapy in addition to radical surgery in rectal cáncer: evidence for a dose-response effect favoring preoperative treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:281-287.
- 147. -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.
- 148. -Swedish Rectal Cancer trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cáncer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-987.
- 149. -Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cáncer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646.
- 150. -Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cáncer: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 284:1008-1015.
- 151. -Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiation therapy in

- operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1990; 66:49-55.
- 152. -Bujko K, Nowacki M, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004; 72:15-24.
 - 153. -Azinoniv I et al. Descenso de estadificación después de carboplatino y 5-fluoracilo simultáneo durante la radioterapia preoperatoria en carcinoma de recto. *Rev Cancer* 1998; 12:125-129.
 - 154. -Bosset JF et al. Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer; long term results of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:323-327.
 - 155. -Chan AK et al. Preoperative chemotherapy and pelvic radiation for tethered or fixed rectal cancer: a phase II dose escalation study. *Int J Oncol Biol Phys* 2000; 48:843-856.
 - 156. -Chari RS et al. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1995; 221:778-786.
 - 157. -Grann A et al. Preoperative combined modality therapy for clinically resectable uT3 rectal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:987-995.
 - 158. -Minsky BD et al. Enhancement of radiation-induced *downstaging* of rectal cancer by fluoracil and high dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992; 10:79-84.
 - 159. -Valentini V et al. Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response and sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:1067-1075.
 - 160. -Valentini V et al. Preoperative chemoradiation with cisplatin and 5-fluoracil for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, sphincter preservation. *Int J Oncol Biol Phys* 1999; 45:1175-1184.
 - 161. -Chen ET et al. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30:169-175.
 - 162. -Janjan NA et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the MD Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44:1027-1038.

- 163. -Janjan NA et al. Prospective trial of preoperative concomitant boost radiotherapy with continuous infusion 5-fluoracil for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:713-718.
- 164. -Mohiuddin M et al. Prognostic significance of postchemoradiation stage following preoperative chemotherapy and radiation for advanced/recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:1075-1080.
- 165. -Mosvass B et al. Phase I dose escalating trial of hyperfractionated pre-operative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:43-50.
- 166. -Videtic GM et al. Preoperative radiation with concurrent 5-fluoracil continuous infusion for locally advanced unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:319-324.
- 167. -Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203- *J Clin Oncol* 2006; 24:4620-5.
- 168. -Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Eng J Med* 2006; 335: 1114-23.
- 169. -Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. 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 study. *Ann Oncol* 2016; 27: 834–42.
- 170. -Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, Rockette H, Jones L, Wieand HS et al. 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.
- 171. -Sauer R, Hohenberger W, Rödel C, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Eng Med* 2004; 351: 1731-40.
- 172. -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 a median follow up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012; 30:1926-33.

- 173. -Hofheinz R, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluoracil for locally advanced rectal cancer: a randomized, multicenter, non-inferiority, phase III trial. *Lancet Oncol* 2012 Jun;13 (6):579-88. Doi: 10.1016/S1470-2045 (12)70116-X. Epub 2012 Apr 13.
- 174. -Aschele C, Cienini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:2773-80.
- 175. -Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al: Neoadjuvant therapy for rectal cancer: Mature results from NSABP protocol R-04. 2014 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 390. Presented January 18, 2014.
- 176. -Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol* 2012;30:1620-7.
- 177. -Chiorean EG, Sanghani S, Schiel Ma, et al. Phase II and gene expression analysis trial of neoadjuvant capecitabine plus irinotecan followed by capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Hoosier Oncology Groups G103-53. Cancer Chemother Pharmacol* 2012;70:25-32.
- 178. -Kim SY, Hong YS, Kim DY, et al. Preoperative chemoradiation with cetuximab, irinotecan and capecitabine in patients with locally advanced resectable rectal cancer: a multicenter phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;82:677-83.
- 179. -Spiegel DR, Bendell JC, McCleod M, et al. Phase II Study of bevacizumab and chemoradiation in the preoperative or adjuvant treatment of patients with stage II/III rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11:45-52.
- 180. -Gastrointestinal Tumor Study Group: Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985; 312:1465-72.
- 181. -Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1986; 315:1294-5.
- 182. -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; 331:502-7.

- 183. -Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, et al Adjuvant therapy in rectal cáncer: analysis of stage, sex, and local control- final report of Intergroup 0114. J Clin Oncol 2002; 20:1744-50.
- 184. -Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, et al. Phase III trial of fluorouracil based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cáncer. GI INT 0144. J Clin Oncol 2006; 24:3542-7.
- 185. -Hoffman, J.P., et al., Isolated locally recurrent rectal cancer: a review of incidence, presentation, and management. Semin Oncol, 1993. 20(5): p. 506-19.
- 186. -Azinovic, I., et al., Intense local therapy in primary rectal cancer: multiinstitutional results with preoperative chemo-radiation therapy plus IORT. Spanish Group of IORT. Front Radiat Ther Oncol, 1997. 31: p. 196-9.
- 187. -Eble, M.J., et al., IORT as adjuvant treatment in primary rectal carcinomas: multi-modality treatment. Front Radiat Ther Oncol, 1997. 31: p. 200-3.
- 188. -Valentini, V., et al., Chemoradiation therapy and IORT in locally advanced rectal cancer: preliminary results in 36 patients. Front Radiat Ther Oncol, 1997. 31: p. 213-6
- 189. -Nakfoor, B.M., et al., 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(2): p. 194-200.
- 190. -Gunderson, L.L., et al., Locally advanced primary colorectal cancer: intraoperative electron and external beam irradiation +/- 5-FU. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. 37(3): p. 601-14.
- 191. -Diaz-Gonzalez, J.A., et al., Preoperative chemoradiation with oral tegafur within a multidisciplinary therapeutic approach in patients with T3-4 rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. 61(5): p. 1378-84.
- 192. -Calvo, F.A., et al., Intraoperative presacral electron boost following preoperative chemoradiation in T3-4Nx rectal cancer: initial local effects and clinical outcome analysis. Radiother Oncol, 2002. 62(2): p. 201-6.
- 193. -Huber, F.T., et al., Locally advanced rectal cancer: resection and intraoperative radiotherapy using the flab method combined with preoperative or postoperative

- radiochemotherapy. *Dis Colon Rectum*, 1996. 39(7): p. 774-9.
- 194. -Mannaerts, G.H., et al., Feasibility and first results of multimodality treatment, combining EBRT, extensive surgery, and IOERT in locally advanced primary rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 47(2): p. 425-33.
 - 195. -Mannaerts, G.H., et al., Comparison of intraoperative radiation therapy containing multimodality treatment with historical treatment modalities for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 2001. 44(12): p. 1749-58.
 - 196. -Pacelli, F., et al. Preoperative radiotherapy combined with intraoperative radiotherapy improve results of total mesorectal excision in patients with T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 2004. 47(2): p. 170-9.
 - 197. -Serrano, J., et al., Neoadjuvant chemoradiation with or without presacral IOERT boost in rectal cancer: local impact in long-term outcomes. *Rev Cancer*, 2008(22): p. 46-47.
 - 198. -Roeder, F., et al., Patterns of failure and local control after intraoperative electron boost radiotherapy to the presacral space in combination with total mesorectal excision in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 67(5): p. 1381-8.
 - 199. -Rutten, H., et al., Treatment of locally advanced rectal cancer by intraoperative electrobeam radiotherapy containing multimodality treatment, results of an european pooled analysis. *Rev Cancer*, 2008(22): p. 45-46.
 - 200. -Kaminsky-Forret MC, Conroy T, Luporsi E, Peiffert D, Lapeyre M, Boissel P, et al. Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3-T4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:935-941.
 - 201. -Hruby G et al. 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(1):138-143.
 - 202. -Roels S et al. Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2006; 65(4):1129-1142.
 - 203. -Bujko K et al. Clinical target volume for rectal cancer: in regard to Roels et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(1):313.
 - 204. -Myerson RJ 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(3):824-830.

- 205. -Cedermark B et al. Preoperative short-term Radiation Therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Rectal Cancer Study Group. *Cancer* 1990; 66:50-55.
- 206. -Cedermark B et al. The Stockholm I trial of preoperative short-term Radiotherapy in operable rectal carcinoma. *Cancer* 1995; 75:2269-2275.
- 207. -Birgisson H et al. Adverse effects of preoperative radiation therapy for Rectal Cancer: long-term follow-up of the Swedish rectal cancer Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:8697-8705.
- 208. -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; 246:693-701.
- 209 -Siegel R 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; 9:50-55.
- 210. -Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, 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; 373:811-820.
- 211. -Stephens RJ et al. Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients 'quality of life: data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trial group C016 randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:4233-4239.
- 212. -Van Gijn W et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:575-582.
- 213. -Wong RK et al. Preoperative or postoperative therapy for stage II or III rectal cancer: an updated practice guideline. *Clin Oncol* 2010; 22:265-271.
- 214. -Erlandsson J et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stokholm III): a multicenter, randomized, non blinded, phase 3, non inferiority trial.

- 215. -Valentini V et al. Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(3):664-674.
- 216. -Wiltshire KL et al. Preoperative radiation with concurrent chemotherapy for resectable rectal cancer: effect of dose escalation on pathologic complete response, local recurrence free survival, disease-free survival, and overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(3):709-716.
- 217. -Mohiuddin M et al. Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. *J Clin Oncol* 2006; 24:650-655.
- 218. - Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al.: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351 (4): 337-45, 2004.
- 219. -Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al.: Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 25 (13): 1658-64, 2007.
- 220. -Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al.: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 25 (30): 4779-86, 2007.
- 221. -Baglan KL et al. The dose-volume relationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5FU-based chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(1):176-183.
- 222. -Robertson JM. The dose-volume relationship of small bowel irradiation and acute grade 3 diarrhea. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:413-418.
- 223. -Tait DM et al. Acute toxicity in pelvic radiotherapy: a randomized trial of conformal versus conventional treatment. *Radiother Oncol* 1997; 42:121-136.
- 224. -Myerson RJ et al. A phase I/II trial of three-dimensionally planned concurrent boost radiotherapy and protracted venous infusion of 5FU chemotherapy for locally advanced rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:1299-1308.
- 225. -Guerrero- Urbano MT 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; 65:907-916.

- 226. -Duthoy W et al. Clinical implementation of intensity-modulated arc therapy (IMAT) for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:794-806.
- 227. -Patel S et al. Phase II trial of pelvic intensity-modulated radiotherapy (IMRT) with concurrent chemotherapy for patients with rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:s424-s425.
- 228. -Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006041.
- 229. Bosset JF et al. Enhanced tumoricidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results—EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; 23:5620-5627.
- 230. -Collette, L., et al., Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2007. 25(28): p. 4379-86.
- 231. -O'Connell MJ et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331:502-507.
- 232. -Ishikawa T et al. Positive correlation between the efficacy of capecitabine and doxifluridine and the ratio of thymidine phosphorylase to dihydropyrimidine dehydrogenase activities in tumours in human cancer xenografts. *Cancer Res* 1998; 58:685-690.
- 233. -Twelves C et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2696-2704.
- 234. -Van Cutsem E 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; 19:4097-4106.
- 235. -Sawada N et al. X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the

efficacy of capecitabine (xeloda) in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 1999; 5:2948-2953.

- 236. -Bazarbashi S et al. A modern regimen of pre-operative concurrent chemo-radiation therapy in locally advanced rectal cancer. *J Surg Oncol* 2008; 98:167-174.
- 237. -Craven I et al. Preoperative radiotherapy combined with 5 days per week capecitabine chemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer* 2007; 97:1333-1337.
- 238. -Dupuis O et al. Preoperative treatment combining capecitabine with radiation therapy in rectal cancer: a GERCOR Phase II study. *Oncology* 2007; 73:169-176.
- 239. -Kim JS et al. Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:403-408.
- 240. -Das P et al. Preoperative chemoradiotherapy with capecitabine versus protracted infusion 5-fluorouracil for rectal cancer: a matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:1378-1383.
- 241. -Roh MS et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04 (abstract). *J Clin Oncol* 2011; 29(suppl):3503.
- 242. -Hofheinz R et al. Capecitabine (Cape) versus 5-fluorouracil (5FU)-based (neo) adjuvant chemoradiotherapy (CRT) for locally advanced rectal cancer (LARC): long-term results of a randomized, phase III trial (abstract). *J Clin Oncol* 2011; 29:3504s.
- 243. -Ho DH et al. Comparison of 5-fluorouracil pharmacokinetics in patients receiving continuous 5-fluorouracil infusion and oral uracil plus N1-(2'tetrahydrofuryl)-5 fluorouracil. *Clin Cancer* 1998; 4:2085-2088.
- 244. -Calvo FA et al. Pathologic downstaging of T3-4Nx rectal cancer after chemoradiation: 5-fluorouracil vs. Tegafur. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001. 51(5):1264-1270.
- 245. -Choi HJ et al. Phase I trial of neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy with S1 and weekly irinotecan in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 2008; 87:361-366.
- 246. -Fernandez-Martos et al. Preoperative uracil, tegafur, and concomitant radiotherapy in operable rectal cancer: a phase II multicenter study with 3 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2004; 22:3016-3022.

- 247. -Sato T et al. Phase I trial of neoadjuvant preoperative chemotherapy with S-1 and irinotecan plus radiation in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:1442-1447.
- 248. -André T et al. 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; 27:3109-3116.
- 249. -de Gramont, A., et al., Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2000. 18(16): p. 2938-47.
- 250 -Cividalli A et al. Radiosensitization by oxaliplatin in a mouse adenocarcinoma: influence of treatment Schedule. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:1092-1098.
- 251. -Gérard JP et al. 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* 2003; 21:1119-1124.
- 252. -Machiels JP et al. Phase II study of preoperative oxaliplatin, capecitabine and external beam radiotherapy in patients with rectal cancer: the radio-xCape study. *Ann Oncol* 2005; 16:1898-1905.
- 253. -Rodel, C., et al., Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. *J Clin Oncol*, 2007. 25(1): p. 110-7. 66(3): p. 762-71.
- 254. -Ryan DP et al. Phase I/II study of preoperative oxaliplatin, fluorouracil, and external beam radiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: Cancer and Leukemia Group B 89901. *J Clin Oncol* 2006; 24:2557-2562.
- 255. -Valentini V et al. Randomized, multicenter, phase IIb study of preoperative chemoradiotherapy in T3 mid-distal rectal cancer: ralitrexed+oxaliplatin+radiotherapy versus cisplatin+5 fluorouracil+radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:403-412.
- 256. -Gérard JP 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; 28:1638-1644.
- 257. -Caney, C., et al., Combined gamma-irradiation and subsequent cisplatin treatment in human squamous carcinoma cell lines sensitive and resistant to cisplatin. *Int J Radiat Biol*, 2004. 80(4): p. 291-9.

- 258. -Deutsch, E., et al., New strategies to interfere with radiation response: “biomodulation” of radiation therapy. *Cancer Radiother*, 2005. 9: p. 69–76.
- 259. -Dewit, L., Combined treatment of radiation and cis-diamminedichloroplatinum (II): A review of experimental and clinical data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987. 13: p. 403–26.
- 260. -Leblanc, J.M. and P. Raaphorst, Evaluation of cisplatin treatment given concurrently with pulsed irradiation in cisplatin sensitive and resistant human ovarian carcinoma cell lines. *Int J Radiat Biol*, 2005. 81(6): p. 429-35.
- 261. -Giacchetti, S., et al., Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2000. 18(1): p. 136-47.
- 262. -Andre, T., et al., Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*, 2004. 350(23): p. 2343-51.
- 263. -Kuebler, J.P., et al., Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol*, 2007. 25(16): p. 2198-204.
- 264. -de Gramont, A., et al., Oxaliplatin/5-FU/LV in adjuvant colon cancer: updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. *J Clin Oncol*, 2007. 25: p. 165s.
- 265. -Land, S.R., et al., Neurotoxicity from oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: NSABP C-07. *J Clin Oncol*, 2007. 25(16): p. 2205-11.
- 266. -Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Oxaliplatino Stada® polvo para solución para perfusión [actualizado Ene 2008] [consultado Oct 2010]. Disponible en: <http://www.agemed.es>
- 267. -Pasetto L, D’Andrea M, Rossi E, et al. Oxaliplatinrelated neurotoxicity: how and why? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006; 59:159---68.
- 268. -Krishnan A, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan M. Oxaliplatin and axonal Na⁺ channel function in vivo. *Clin Cancer Res*. 2006; 12:4481---4.
- 269. -Gamelin L, Capitain O, Morel A, Dumont A, Traore S, Anne LB, et al. Predictive factors of oxaliplatin neurotoxicity: the involvement of the oxalate outcome pathway. *Clin Cancer*

Res. 2007; 13:6359---68.

- 270. -Grothey A, Goldberg R. A review of oxaliplatin and its clinical use in colorectal cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2004; 5:2159---70.
- 271. - McWhinney S, Goldberg R, McLeod H. Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. *Mol Cancer Ther.* 2009; 8:10---6.
- 272. -Cavaletti G, Petruccioli M, Marmioli P et al. Circulating nerve growth factor level changes during oxaliplatin treatment-induced neurotoxicity in the rat. *Anticancer Res.* 2002; 22:4199---204.
- 273. -Argyriou A, Polychronopoulos P, Iconomou G et al. A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage. *Cancer Treat Rev.* 2008; 34:368---77.
- 274. -Cunningham D et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352:1413-1418.
- 275. -Douillard JY et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355:1041-1047.
- 276. -Saltz LB et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:905-914.
- 277. -Klautke G et al. Intensified irinotecan-based neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: 4 consecutive designed studies to minimize acute toxicity and to optimize efficacy measured by pathologic complete response. *Radiother Oncol* 2007; 85:379-384.
- 278. -Mehta VK et al. Phase II trial of preoperative 3D conformal radiotherapy, protracted venous infusion 5-fluorouracil, and weekly CPT-11, followed by surgery for ultrasound-staged T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:132-137.
- 279. -Navarro M et al. Phase II study of preoperative radiotherapy and concomitant weekly irinotecan in combination with protracted venous infusion 5-fluorouracil, for resectable locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:201-205.
- 280. -Crane CH et al. Response to preoperative chemoradiation increases the use of sphincter-preserving surgery in patients with locally advanced low rectal carcinoma. *Cancer* 2003; 97:517-524.

- 281. -Janjan NA et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001; 24:107-112.
- 282. -Nagtegaal ID et al. Combinations of tumor and treatment parameters are more discriminative for prognosis than the present TNM system in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:1647-1650.
- 283. -Quirke P et al. 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.
- 284. Smith FM et al. Pathological and molecular predictors of the response of rectal cancer to neoadjuvant radiochemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:55-64.
- 285. -Das P et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer* 2007; 109:1750-1755.
- 286. -Silverfein EJ et al. Long-term survival and recurrence outcomes following surgery for distal rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2863-2869.
- 287. -Smith KD et al. Clinical significance of acellular mucin in rectal adenocarcinoma patients with a pathologic complete response to preoperative chemoradiation. *Ann Surg Oncol* 2010; 251:261-264.
- 288. -Capirci C 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; 72:99-107.
- 289. -García-Aguilar J et al. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:298-304.
- 290. -Guillem JG et al. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 2005; 241:839-836.
- 291. -Chang GJ et al. Lymph node status after neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer is a biologic predictor of outcome. *Cancer* 2009; 115:5432-5440.
- 292. -Maas M et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: A pooled analysis of individual patient data. *Lancet*

Oncol 2010; 11:835-844.

- 293. -Park IA et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. J Clin Oncol 2012; 30(15):1770-1776.
- 294. -Dworak O et al. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. Int J Colorectal Dis 1997; 12:19-23.
- 295. -Dhadda AS et al. Prognostic importance of Mandard tumor regression grade following pre-operative chemo/radiotherapy for locally advanced rectal cancer. Eur J Cancer 2011; 47(8):1138-1145.
- 296. -Suarez J et al. Pathologic response assessed by Mandard grade is better prognostic factor than down staging for disease-free survival after preoperative radiochemotherapy for advanced rectal cancer. Colorectal Dis 2008; 10(6):563-568.
- 297. -Vecchio FM et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62(3):752-760.
- 298. -Beddy D et al. A simplified tumor regression grade correlates with survival in locally advanced rectal carcinoma treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. Ann Surg Oncol 2008; 15:3471-3477.
- 299. -Wheeler JM et al. Preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision surgery for locally advanced rectal cancer: correlation with rectal cancer regression grade. Dis Colon Rectum 2004; 47:2025-2031.
- 300. -Mandard AM et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. Cancer 1994; 73(11):2680-2686.
- 301. -Bouzourene H et al. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. Cancer 2002; 94(4):1121-1130.
- 302. -Schneider PM et al. Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer: implications for response classification. Ann Surg 2005; 242:684-692.
- 303. -Japanese Society for Cancer of Colon and Rectum. Japanese Classification of

Colorectal Carcinoma. 2nd English ed. Tokyo: Kanehara & Co. Ltd; 2009.

- 304. -Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*. 2005; 47 (2): 141-146.
- 305. -Hartley, A., et al, Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. *Br J Radiol*, 2005. 78(934): p. 934-8.
- 306. -Francois, Y. et al, Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol*, 1999. 17(8): p. 2396.
- 307. -Bujko, K., et al., 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(10): p. 1215-23.
- 308. -Krishnan, S., et al., Phase II study of capecitabine (Xeloda) and concomitant boost radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006 Nov 1;66(3):762-71.
- 309. -Chau, I., et al., Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24(4): p. 668-74.
- 310. -Calvo, F.A., et al., Improved incidence of pT0 downstaged surgical specimens in locally advanced rectal cancer (LARC) treated with induction oxaliplatin plus 5- fluorouracil and preoperative chemoradiation. *Ann Oncol*, 2006. 17(7): p. 1103-10.
- 311. -Bujko, K., et al., Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio (chemo) therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol*, 2006. 80(1): p. 4-12.
- 312. -Rodel, C., et al., Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23(34): p. 8688- 96.
- 313. -Pietsch AP, Fietkau R, Klautke G et al. Effect of neoadjuvant chemoradiation on postoperative fecal continence and anal sphincter function in rectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis*.2007; 22(11):1377-7.

- 314. -Williams N.S, Johnston D. The quality of life after rectal excision for low rectal cancer. Br J Surg 70: 460-462.
- 315. -Dahlberg M, Glimelius B, Graf W et al. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: results from a randomized study. Dis Colon Rectum. 1998; 41 (5): 543-9.
- 316. -Peeters K.C. M.J, van de Velde C.J.H, Leer J.W.H, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: Increased bowel dysfunction in irradiated patients- A Dutch Colorectal Cancer Group Study. Journal of Clinical Oncology, Vol 23, No 25, 2005: 6199-6206.
- 317. -Pollack J, Holm T, Cedermarck B, et al. Late adverse effects of short-course preoperative radiotherapy in rectal cancer. Br J Surg, 93: 1519- 1525. Doi:10.1002/bjs.5525.
- 318. -Marijnen C, Cornelis J.H, van de Velde H.P, et al. 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. Journal of Clinical Oncology, Vol 23, No 9, 2005: 1847-1858.
- 319. -Thong M, Mols F, Lemmens V et al. Impact of preoperative radiotherapy on general and disease-specific health status of rectal cancer survivors: A population-based study. Int J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol 81, No 3, pp e49-e58, 2011.
- 320. -Gervaz P, Rotholtz N, Wexner SD, et al. Colonic J-pouch function in rectal cancer patients: Impact of adjuvant chemoradiotherapy. Dis Colon Rectum 2001; 44: 1667-1675.
- 321. -Lundby L, Krogh K, Jensen VJ, et al. Long-term anorectal dysfunction after postoperative radiotherapy for rectal cancer. Dis Colon Rectum 2005; 48: 1343-1349.
- 322. -Bruheim K, Guren M, Skovlund E, et al. Late side effects and quality of life after radiotherapy for rectal cancer. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol 76, No 4 pp 1005-1011, 2010.
- 323. -Bruheim K, Tveit K.M, Skovlund E, et al. Sexual function in females after radiotherapy for rectal cancer. Acta Oncologica, 2010; 49:6, 826-832.
- 324. -Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, et al. Late adverse effects of radiation therapy for rectal cancer- a systematic overview. Acta Oncologica, 2007; 46: 504-516.
- 325. -Lewis WG, Williamson ME, Kuzu A, Stephenson BM, Holdsworth PJ, Finan PJ, et al.

Potential disadvantages of post-operative adjuvant radiotherapy after anterior resection for rectal cancer: A pilot study of sphincter function, rectal capacity and clinical outcome. *Int J Colorectal Dis* 1995; / 10: / 133-137.

- 326. -Pollack J, Holm T, Cedermark B, Holmstrom B, Mellgren A. Long-term effect of preoperative radiation therapy on anorectal function. *Dis Colon Rectum* 2006; / 49: / 345-352.
- 327. -Holm T, Singnomklao T, Rutqvist LE, Cedermark B. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long term follow-up of two randomized trials. *Cancer* 1996; / 78: / 968-976.
- 328. -Frykholm GJ, Glimelius B, Paahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: Final treatment results of a randomized trial and evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993; / 36: / 564-572.
- 329. -MRC-2. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1605-1610.
- 330. -MRC-3. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. *Lancet* 1996; 348: 1610-1614.
- 331. -Bogaert J, Cuyle P-J, and Van Cutsem E. *Gastrointestinal Cancer: Selection of clinically relevant drug-induced toxicities encountered in gastrointestinal cancer treatment. Side Effects of Medical Cancer Therapy.* Edition Springer, 2013.
- 332. -Kollmorgen C.F, Meagher A.P, Wolff B.G et al. The long-term effect of adjuvant postoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma on bowel function. *Annals of Surgery.* Vol 220, No 5, 676-682. 1994.
- 333. -Braendengen M.D, Tveit K.M, Bruheim K et al. Late patient-reported toxicity after preoperative radiotherapy or chemoradiation in nonresectable rectal cancer: results from a randomized phase III study. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.,* Vol 81, No 4, pp. 1017-1024, 2011.
- 334. -Grumann M, Noack E, Hoffman I et al. Comparison of quality of life in patients undergoing abdominoperineal extirpation or anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg.*

2001. 233 (2): 149-156.

- 335. -Koller M, Kubmann J, Lorenz W et al. Die messung von lebensqualität in der chirurgischen tumornachsorge. Methoden, problem und einstazmöglichkeiten.
- 336. -Guren, MG, Eriksen MT, Wiig JN et al. Quality of life and functional outcome following anterior or abdominoperineal resection for rectal cancer. Eur J Surg Oncol, 2005; 31 (7): 735-42.
- 337. -Pietrzak L, Bujko K, Nowacki M et al. Quality of life, anorectal and sexual functions after preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomized trial. Radiotherapy and Oncology 84 (2007) 217-225.
- 338. -Allal A, Gervaz P, Gertsch P et al. Assessment of quality of life in patients with rectal cancer treated by preoperative radiotherapy: a longitudinal prospective study.
- 339. Couwenberg AM, Burbach JPM, Van Vulpen M et al. Similar quality of life afer short-course radiation versus chemoradiation in rectal cancer patients. OC-0244. ESTRO 35.
- 340. -Guckenberger M, Saur G, Wehner D et al. Long-term quality of life after neoadjuvant short-course radiotherapy and long course radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer.
- 341. -Herman JM, Narang AK, Griffth KA et al. The quality of life effects of neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer. Int. J Radiation Oncol Biol Phys, vol 85, No 1, pp e15-e19, 2013.
- 342. -Jansen L, Koch L, Brenner H et al. Quality of life among long-term (≥ 5 years) colorectal cancer survivors-systematic review. Eur J of Cancer, vol 46, No 16, 2010, pages 2879-2888.
- 343. -Arraras JI, Suárez J, Arias de la Vega F et al. The EORTC Quality of Life questionnaire for patients with colorectal cancer: EORTC QLQ-CR29 validation study for Spanish patients. Clin Trans Oncol 2011 Jan; 13(1):50-6.
- 344. -Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE version 4.03). <http://www.eortc.org/investigators/guidelines/ctc/>.
- 345. -Alsadius D, Hedelin M, Lundstedt D et al. Mean abserved dose to the anal-sphincter region and fecal leakage among irradiated prostatic cancer survivors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 84: 181-5.
- 346. -Dunberger G, Lind H, Steineck G et al. Self- reported symptoms of faecal incontinence

among long-term gynaecological cancer survivors and population-based controls. *Eur J Cancer*. 2010; 46 (3): 606-15.

- 347. -Schaake W, van der Schaaf A, van Dijk L et al. Normal tissue complication probability (NTCP) models for late rectal bleeding, stool frequency and fecal incontinence after radiotherapy in prostate cancer patients. *Radiother and Oncol*. 2016; 119: 381-7.
- 348. -Kadoya N. Use of deformable image registration for radiotherapy applications. *J Radiol Radiat Ther*. 2014; 2: 1042.
- 349. -Albuquerque A. Endoanal ultrasonography in fecal incontinence: current and future perspectives. *World J Gastrointest Endosc*. 2015; 7:575-81.
- 350. -Parangama C, Anu E, Sukria N. Endoanal ultrasound assessment of sphincter defects and thinning- correlation with anal manometry. *Arab J Gastroenterol*. 2014; 15 (1):27-31.

Redacción y citación de referencias según normas APA

10. - ACRÓNIMOS

3D-CRT: Radioterapia Tridimensional Conformada

5-FU: 5-fluoracilo

ADC: Adenocarcinoma

AJCC: American Joint Committee on Cancer (Comité Conjunto Americano de Cáncer)

APR: Resección Abdomino-Perineal

AR: Resección Anterior

CCR: Cáncer colorrectal

CEA: Antígeno Carcinoma Embrionario

CIIC: Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer

CPC: Capecitabina

CapeOX: Capecitabina-Oxaliplatino

CRLA: Cáncer de Recto Localmente Avanzado

CRT: Chemoradiotherapy (Quimioradioterapia)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Criterios Comunes de Terminología de los Eventos Adversos)

CTV: Clinical Tumor Volume (Volumen Tumoral Clínico)

CV: Calidad de Vida

DIR: Registro de Imágenes Deformables

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (Grupo Oncológico Cooperativo Oriental)

EER: Ecografía Endorectal

EORTC: European Organisation for Research Treatment of Cancer (Fundación Benéfica Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer)

FDA: Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos)

FUFA: 5-Fluoracilo y Ácido folínico.

GTV: Gross Target Volume (Volumen Tumoral Macroscópico)

HRQL: Health-related Quality of Life (Calidad de Vida Relacionada con Salud)

IMRT: Intensity-Modulated Radiotherapy (Radioterapia de Intensidad Modulada)

IQR: Interquartile Range (Rango Intercuartílico)

LARC: Locally Advanced Rectal Cancer (Cáncer de Recto Localmente Avanzado)

LV: Leucovorín

MAE: Margen Anal Externo

NTCP: Probabilidad de complicaciones en tejido normal.

RAB: Resección Anterior Baja.

RIO: Radioterapia Intraoperatoria

RT: Radioterapia

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group (Grupo Oncológico de Radioterapia)

OAR: Órganos A Riesgo.

OXL: Oxaliplatino

pCR: Respuesta patológica completa

PET: Tomografía de emisión de positrones

pT0: Respuesta patológica tumoral completa

pTmic: Residuo tumoral microscópico

pTmac: Residuo tumoral macroscópico

PNI: Invasión perineural

PVI: Infusión venosa prolongada

QoL: Quality of Life (Calidad de Vida)

QLG: Quality of Life Group (Grupo de Calidad de Vida)

QT: Quimioterapia

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

SF: Sphincter Function (Función esfinteriana)

SM: Set up Margin

SG: Supervivencia Global

SSR: Sphincter Saving Resection (Resección con preservación de esfínter)

TC: Tomografía Computarizada

TME: Total Mesorecto Excision (Escisión Total del Mesorecto)

TRG: Tumor Regression Grade (Grado de Regresión Tumoral)

uT: Estadificación tumoral T utilizando ecografía endorectal

uN: Estadificación ganglionar N utilizando ecografía endorectal

Vs: Versus

11.- ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Tasa de incidencia y mortalidad de cáncer CCR en el mundo. Obtenido de

Jurado et al. Rev Univ. Salud. Vol 13, no 2. Pasto July/dec 2011.

Tabla 2: Cáncer colorectal en España. Tendencia en incidencia y mortalidad. Obtenido

de López-Abente G et al. Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. Ann Oncol 2010; 21(3):76-82.

Tabla 3: Criterios de Amsterdam III para el diagnóstico de CCR hereditario.

Tabla 4: Criterios de Bethesda modificados para el diagnóstico de CCR hereditario.

Tabla 5: Sistema de estadificación de cáncer de recto de Dukes.

Tabla 6: Sistema de estadificación modificado de cáncer de recto de Astler-Coller.

Tabla 7: Clasificación clínico-patológica para el diagnóstico TNM de cáncer de recto.

Obtenido de AJCC 2009, 7th edition.

Tabla 8: Factores pronósticos y predictivos de respuesta al tratamiento en el carcinoma
Colorectal.

Tabla 9: Guías de recomendación práctica en la cirugía de cáncer de recto.

Tabla 10: Resultados de series quirúrgicas en relación a cirugía de mesorecto.

Tabla 11: Series de estudios de Radioterapia con 5-fluoracilo 1 y 5 semana.

Tabla 12: Series de estudios de Radioterapia con 5-fluoracilo en perfusión continua.

Tabla 13: Esquema modificado de Ryan para el grado de regresión tumoral.

Tabla 14: Características clínicas y demográficas de los pacientes (N=92).

Tabla 15: Análisis en rango intercuartílico de diferentes variables cuantitativas.

Tabla 16: Coeficiente de Correlación de Spearman entre parámetros dosimétricos y
función esfinteriana.

Tabla 17: Efecto de los factores clínicos en la función esfinteriana.

Tabla 18: Regresión logística en la evaluación de los factores clínicos identificados con el peor control esfinteriano.

Tabla 19 y Tabla 20: Tratamiento sistémico adyuvante recibido en los pacientes.

Tabla 21: Percentiles para ver la asociación entre el uso de Oxaliplatino y la función esfinteriana.

Tabla 22: Efecto de Oxaliplatino sobre la función esfinteriana (no diferencias estadísticamente significativas).

Tabla 23: Coeficiente de Correlación de Pearson entre calidad de vida y función esfinteriana.

Tabla 24: Coeficiente de Correlación de Spearman entre calidad de vida y función esfinteriana ($Q_{\leq 5}$).

Tabla 25: Coeficiente de Correlación de Spearman entre calidad de vida y función esfinteriana ($Q_{\leq 6}$).

Tabla 26 y Tabla 27: Scores medios en distintas áreas de QL.

Tabla 28: Resultados univariantes y multivariantes del efecto del nivel de incontinencia sobre la calidad de vida.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Anatomía del intestino grueso: ciego, colon ascendente, colon transverso, colon descendente, recto y ano. Obtenida de Asociación Española Contra el Cáncer: www.aecc.es/sobreElCancer/anatomia.aspx.

Figura 2: Flexuras del recto: flexura sacra y perineal. Copyright Patricia Sádaba Alcaraz.

Figura 3: Longitud y divisiones del recto. Obtenida de Abel Archundia García, copyright McGraw-Hill Education.

Figura 4: Aparato esfinteriano: externo e interno. Obtenida por National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney diseases. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-digestivas/control-intestinal>.

Figura 5: Colonoscopia con lesion ulcerosa y sangrante sospechosa de neoplasia. Obtenida por Departamento de Oncología Radioterápica. Complejo Hospitalario de Navarra.

Figura 6: Ecoendoscopia rectal (EER) con imagen de tumor de recto. Obtenida por Departamento de Oncología Radioterápica. Complejo Hospitalario de Navarra.

Figura 7: Resonancia magnética con tumor de recto visible en pared posterolateral izquierda. Obtenida por Departamento de Oncología Radioterápica. Complejo Hospitalario de Navarra.

Figura 8: PET-TC que muestra recurrencia de metástasis hepática por cáncer de recto. Obtenida por Sociedad Argentina de Coloproctología (SACP) revista, 2014, Vol 25, No 3.Cap 12.

Figura 9: Tumor de recto bien diferenciado. Obtenida por Departamento de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Navarra.

Figura 10: Tumor de recto mal diferenciado. Obtenida por Departamento de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Navarra.

Figura 11: Capas del tubo digestivo: mucosa, muscular mucosae, submucosa, muscularis propia, subserosa y serosa. Obtenida por Chapter Colon and Rectum, pp 185-201, 2012. AJCC Cancer Staging Atlas.

Figura 12: Áreas ganglionares pelvicas. Obtenida por Chapter Colon and Rectum, pp 185-201, 2012. AJCC Cancer Staging Atlas.

Figura 13: Irrigación vascular del recto, arterias y venas. Atlas Netter, 2ª Ed. 2000.

Figura 14: Colocación de aplicador sobre espacio presacro para tratamiento RIO. Obtenida de Tesis doctoral de Dra. Virginia Morilla Macías. “Valoración e impacto del tiempo quirúrgico tras el tratamiento neoadyuvante en cáncer rectal avanzado”, 2014.

Figura 15: Contorneo de volúmenes blanco y órganos a riesgo para cáncer de recto. Guía de delimitación de tumores Digestivos. 2013. Sociedad Española de Oncología Radioterápica.

Figura 16: Contorneo de volúmenes blanco para cáncer de recto. Guía de delimitación de tumores Digestivos. 2013. Sociedad Española de Oncología Radioterápica.

Figura 17: Representación 2D y 3D de la molécula de Oxaliplatino. Obtenido de blog Química inorgánica: http://inorq.blogspot.com.es/2010/07/cisplatino_03.html.

Figura 16: Clasificación patológica de regresión tumoral según el grado de regresión tumoral (TRG). Obtenido de Rödel et al. J Clin Oncol 2005.

Figura 19: Diseño y cronología del estudio.

Figura 20: Ejemplo de contorneo de esfínter. Esfínter anal (línea naranja) fue

contorneado, 1cm por debajo de último corte axial en el TAC con contraste en la ampolla rectal. CTV 50 y PTV 45 en líneas rojas, CTV 45 en línea azul y PTV 50.4 en línea rosa.

Figura 21: Box-plots de las variables significativas en las comparaciones univariantes (Distancia a MAE, y V20)

Figura 22: Box-plot de la relación entre Oxaliplatino y función esfinteriana

12.- ANEXO

12.1 Test Wexner

1. *¿Con qué frecuencia se le escapan sin querer los gases (ventosidades)?*

- 0 - Nunca
- 1 - Menos de una vez al mes
- 2 - Una o más veces al mes, pero menos de 1 vez por semana
- 3 - Una o más veces por semana pero menos de 1 vez por día
- 4 - Una o más veces al día

2. ¿Con qué frecuencia se le escapan sin querer las heces líquidas?

- 0 - Nunca
- 1 - Menos de una vez al mes
- 2 - Una o más veces al mes, pero menos de 1 vez por semana
- 3 - Una o más veces por semana pero menos de 1 vez por día
- 4 - Una o más veces al día

3. ¿Con qué frecuencia se le escapan sin querer las heces sólidas?

- 0 - Nunca
- 1 - Menos de una vez al mes
- 2 - Una o más veces al mes, pero menos de 1 vez por semana
- 3 - Una o más veces por semana pero menos de 1 vez por día
- 4 - Una o más veces al día

4. ¿El tener incontinencia ha afectado su vida?

- 0 - Nunca
- 1 - Menos de una vez al mes
- 2 - Una o más veces al mes, pero menos de 1 vez por semana
- 3 - Una o más veces por semana pero menos de 1 vez por día
- 4 - Una o más veces al día

5. ¿Utiliza un protector de la ropa interior (compresa, gasa, pañal etc)?

- 0 - Nunca
- 1 - Menos de una vez al mes
- 2 - Una o más veces al mes, pero menos de 1 vez por semana
- 3 - Una o más veces por semana pero menos de 1 vez por día
- 4 - Una o más veces al día

12.2 Cuestionario de calidad de vida EORTC-CR29



SPANISH (EUROPE)

EORTC OLO – CR29

Las pacientes a veces dicen que tienen los siguientes síntomas. Por favor, indique hasta qué punto ha experimentado usted estos síntomas o problemas durante la semana pasada. Responda rodeando con un círculo el número que mejor se corresponde con su caso.

Durante la semana pasada:	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
31. ¿Orinó con frecuencia durante el día?	1	2	3	4
32. ¿Orinó con frecuencia durante la noche?	1	2	3	4
33. ¿Alguna vez se orinó sin querer?	1	2	3	4
34. ¿Tuvo dolor al orinar?	1	2	3	4
35. ¿Tuvo dolor de barriga o de estómago?	1	2	3	4
36. ¿Tuvo dolor en las nalgas/región anal/recto?	1	2	3	4
37. ¿Tuvo una sensación de hinchazón en el abdomen?	1	2	3	4
38. ¿Había sangre en las heces?	1	2	3	4
39. ¿Ha observado la presencia de mucosidad en las heces?	1	2	3	4
40. ¿Tuvo la boca seca?	1	2	3	4
41. ¿Ha perdido pelo como consecuencia de su tratamiento?	1	2	3	4
42. ¿Ha sufrido algún problema relacionado con el sentido del gusto?	1	2	3	4

Durante la semana pasada:	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
43. ¿Ha estado preocupado/a por su salud futura?	1	2	3	4
44. ¿Se ha sentido preocupado/a por su peso?	1	2	3	4
45. ¿Se sintió menos atractivo/a físicamente a consecuencia de su enfermedad o tratamiento?	1	2	3	4
46. ¿Se sintió menos varonil/femenina a consecuencia de su enfermedad o tratamiento?	1	2	3	4
47. ¿Se sintió desilusionado/a con su cuerpo?	1	2	3	4
48. ¿Lleva Vd. una bolsa de colostomía/ileostomía? (Por favor, rodee con un círculo la respuesta correcta)		sí		no

Durante la semana pasada:

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
Responda estas preguntas SOLO SI TIENE UNA BOLSA DE COLOSTOMÍA; en caso contrario, siga más adelante:				
49. ¿Ha sufrido alguna pérdida involuntaria de gases/flatulencias a través del recto o de la bolsa colectora?	1	2	3	4
50. ¿Ha sufrido alguna pérdida de heces a través de la bolsa colectora?	1	2	3	4
51. ¿Ha sufrido alguna inflamación de la piel situada alrededor de la bolsa colectora?	1	2	3	4
52. ¿Tuvo que cambiar la bolsa frecuentemente durante el día?	1	2	3	4
53. ¿Tuvo que cambiar la bolsa frecuentemente durante la noche?	1	2	3	4
54. ¿Sintió vergüenza a causa de su bolsa?	1	2	3	4
55. ¿Tuvo problemas con el cuidado de su bolsa?	1	2	3	4

Responda estas preguntas SOLO SI NO TIENE UNA BOLSA DE COLOSTOMÍA:				
49. ¿Ha tenido alguna pérdida de gases/flatulencia involuntaria a través del recto?	1	2	3	4
50. ¿Ha sufrido alguna pérdida de heces a través del recto?	1	2	3	4
51. ¿Ha sufrido alguna inflamación de la piel situada alrededor de la región anal?	1	2	3	4
52. ¿Fue de vientre con frecuencia durante el día?	1	2	3	4
53. ¿Fue de vientre con frecuencia durante la noche?	1	2	3	4
54. ¿Sintió vergüenza por tener que hacer de vientre?	1	2	3	4

Durante las últimas cuatro semanas:

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
Sólo para varones:				
56. ¿Hasta qué punto estuvo interesado en el sexo?	1	2	3	4
57. ¿Le costó alcanzar o mantener la erección?	1	2	3	4

Sólo para mujeres:				
58. ¿Hasta qué punto estuvo interesada en el sexo?	1	2	3	4
59. ¿Tuvo dolor o molestias durante el coito?	1	2	3	4

SPANISH ♀

Durante la semana pasada:	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
15. ¿Ha vomitado?	1	2	3	4
16. ¿Ha estado estreñida?	1	2	3	4
17. ¿Ha tenido diarrea?	1	2	3	4
18. ¿Estuvo cansada?	1	2	3	4
19. ¿Interfirió algún dolor en sus actividades diarias?	1	2	3	4
20. ¿Ha tenido dificultad en concentrarse en cosas como leer el periódico o ver la televisión?	1	2	3	4
21. ¿Se sintió nerviosa?	1	2	3	4
22. ¿Se sintió preocupada?	1	2	3	4
23. ¿Se sintió irritable?	1	2	3	4
24. ¿Se sintió deprimida?	1	2	3	4
25. ¿Ha tenido dificultades para recordar cosas?	1	2	3	4
26. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su actividades <u>sociales</u> ?	1	2	3	4
28. ¿Le han causado problemas económicos su estado físico o el tratamiento médico?	1	2	3	4

Por favor en las siguientes preguntas, ponga un círculo en el número del 1 al 7 que mejor se aplique a usted

29. ¿Cómo valoraría su salud general durante la semana pasada?

1	2	3	4	5	6	7
Pésima			Excelente			

30. ¿Cómo valoraría su calidad de vida en general durante la semana pasada?

1	2	3	4	5	6	7
Pésima			Excelente			

© Copyright 1995 EORTC Study Group on Quality of Life. Reservados todos los derechos. Version 3.0

12.4 Artículo

Clin Transl Oncol
DOI 10.1007/s12094-017-1627-0



RESEARCH ARTICLE

Fecal incontinence and radiation dose on anal sphincter in patients with locally advanced rectal cancer (LARC) treated with preoperative chemoradiotherapy: a retrospective, single-institutional study

F. Arias¹ · C. Eito¹ · G. Asín¹ · I. Mora¹ · K. Cambra² · F. Mañeru³ · B. Ibáñez² · L. Arbea⁴ · A. Viudez⁵ · I. Hernández⁵ · J. I. Arrarás⁴ · M. Errasti⁴ · M. Barrado¹ · M. Campo¹ · I. Visus¹ · S. Flamarique⁴ · M. A. Ciga⁶

Received: 22 September 2016 / Accepted: 2 February 2017
© Federación de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO) 2017

Abstract

Background The objective of the study is to determine the correlations among the variables of dose and the sphincter function (SF) in patients with locally advanced rectal cancer treated with preoperative capecitabine/radiotherapy followed by low anterior resection (LAR) + TME.

Methods We retrospectively reviewed 92 consecutive patients with LARC treated at our center with LAR from 2006 and more than 2 years free from disease. We re-contoured the anal sphincters (AS) of patients with the help of the radiologist. SF was assessed with the Wexner scale (0–20 points, being punctuation inversely proportional to anal sphincter functionality). All questionnaires were filled out between January 2010 and December 2012. Dosimetric parameters that have been studied include V_{20} , V_{30} , V_{40} , V_{50} , mean dose (D_{mean}), minimum dose (D_{min}), D_{90} (dose received by 90% of the sphincter) and D_{98} .

Statistical analysis The correlations among the variables of dose and SF were studied by the Spearman correlation

coefficient. Differences in SF relating to maximum doses to the sphincter were assessed by the Mann–Whitney test.

Results Mean Wexner score was 5.5 points higher in those patients with $V_{20} > 0$ compared to those for which $V_{20} = 0$ ($p = 0.008$). In a multivariate regression model, results suggest that the effect of V_{20} on poor anal sphincter control is independent of the effect of distance, with an adjusted OR of 3.42.

Conclusions In order to improve the SF in rectal cancer treated with preoperative radiotherapy/capecitabine followed by conservative surgery, the maximum radiation dose to the AS should be limited, when possible, to <20 Gy.

Keywords Rectal cancer · Anal function · Sphincter dose · Radiotherapy

Introduction

According to data of World Health Organization (WHO), colorectal cancer is the second cause of cancer mortality after lung cancer in men and breast cancer in women. Colorectal cancer is the third most common cancer in the world, with nearly 1.4 million new cases diagnosed yearly [1].

Standard treatment of locally advanced rectal cancer (LARC) is curative and it consists of preoperative radiochemotherapy followed by surgery with TME, with/without adjuvant chemotherapy. The advantages of preoperative versus postoperative chemoradiotherapy were demonstrated in the Sauer study published in NEJM in 2004 [2]. To confirm the effect of preoperative radiotherapy and curative surgery for the treatment of local rectal cancer, Cochrane published his review in 2007 [3]. After analyzing data from more than 10,000 patients, Cochrane

✉ F. Arias
fariasde@cfnavarra.es; farias.de.la.vega@outlook.es

- ¹ Radiation Oncology Department, Complejo Hospitalario de Navarra, Irunlarrea 3, Pamplona 31008, Spain
- ² Department of Statistics, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain
- ³ Department of Physics, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain
- ⁴ Radiation Oncology Department, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, Spain
- ⁵ Medical Oncology Department, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain
- ⁶ Department of Surgery, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain

Published online: 13 February 2017

Springer

concluded that preoperative radiotherapy of rectal cancer may provide a slight improvement in overall survival, a definite improvement in local recurrence (about 50%) and a moderate increase in the proportion of patients undergoing curative surgery. The combination of chemoradiotherapy provides additional improvement in local recurrence.

Concerning late toxicity, long-term results were described in only four studies [4–7]. As for the quality of life (measured with the questionnaire on quality of life of the American Society of Colon and Rectal Surgeons), the results were not significantly worse in patients preoperatively irradiated than in non-irradiated patients. The maximum pressure on the sphincter at rest and peak pressure when pressing were other results described, being significantly lower in the irradiated group. Swedish RCT 1997 [8] provided data on long-term rectal function. More patients with increased frequency of defecation (20 versus 8%) and continence problems (50 versus 24%) were detected in the irradiated group. The impact of preoperative radiotherapy on the quality of life and defecation function of patients with rectal cancer included in the MRC CR-07 randomized trial ($N = 1350$ patients) has also been assessed in the most recent study by Stephens et al. [9]. Although, again, the results obtained with the preoperative treatment have been the best compared to local control of the disease, the differences in the quality of life are not significant. However, it does show a higher proportion of fecal incontinence at 2 years in patients treated with preoperative radiation therapy compared to those non-irradiated. There are factors related to this fact, some related to the tumor and the patient, and others related to treatment.

After reviewing the medical literature, the number of articles found studying factors that affect medical incontinence in these patients was surprisingly low. As of date there is no publication that relates the dose and dosimetric parameters of the anal sphincter to the sphincter function in patients treated with sparing surgery for LARC.

On the other hand, existing scales for the assessment of fecal incontinence correlate well with careful clinical impression of severity, and serve as useful and reproducible measures for comparison of patients and treatments [10].

Since 2006, patients with diagnosis of LARC have been treated with preoperative chemoradiation based on capecitabine (825 mg/m² [2] day during all treatment time, and radiotherapy, at our center (Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarre, Spain). A radiation dose of 45 Gy was given to the posterior part of the pelvis to include the tumor, the mesorectum, and the internal iliac nodes (clinical target volume 1 or CTV1) followed by a boost of 5.4 Gy limited to the tumor and corresponding mesorectum with a 2 cm margin (clinical target volume 2, CTV2) for a total dose of 50.4 Gy. For some T4 tumors,

external iliac nodes were also included in CTV1. A conventional fractionation of 1.8 Gy/day, 5 days a week, was used for an overall planned treatment time of 5.5 weeks. Patients were treated in the prone position using a dedicated device to minimize exposure of the small bowel. A three- or four-shaped field box-technique with high-energy photons (≥ 6 MV) was used. A computed tomography-based treatment planning system was mandatory to define the planning target volume (CTV + 1 cm margin). Six to eight weeks after CRT, all patients were operated at TME with a preservation of anal sphincter rate about 70%. Most patients received postoperative chemotherapy according to tumor response, clinical stage and hypothetical relapse risk.

The purpose of the study is to determine the correlations between the variables of dose and the sphincter function (SF) in patients with LARC treated with preoperative capecitabine/radiotherapy followed by LAR with TME.

Materials and methods

Rectal database of the “Complejo Hospitalario de Navarra” includes all LARC cases treated at our institution with the same preoperative and surgery treatment since 2006.

For this study we selected only consecutive patients with sphincter-preserving surgery and more than 2 years free of local or distant relapse at the time of the study. Most patients were contacted in the follow-up visits or by telephone and 95% agreed to participate in the study. In all cases they were provided with the on overall quality of life of the EORTC (QLQ C30) [11] and Wexner scale [12]. The patients filled them out at home—some of them preferred to fill them out in situ, with the help of a psychologist who participated in the study—and subsequently the questionnaires were mailed in an envelope that had been previously provided and prepared. The study was approved by the Institutional Review Board (IRB) of Navarra (Spain) and all patients signed the IC before entering the study.

The sample includes a total of 92 consecutive patients with LARC treated at our center from 2006.

Fecal continence outcomes were measured using the validated Wexner incontinence score [10]. The Wexner Continence Grading Scale is widely used for the assessment of severity of fecal incontinence. It is simple to use and easily understood by patients. The Scale evaluates the type of incontinence (discerning between incontinence for solid stool, incontinence for liquid stool, incontinence for gas, alteration in lifestyle and lastly need to wear a pad or plug), by assigning a number in relation to its frequency (0 = never, 1 = rarely, 2 = sometimes, 3 = weekly, 4 = always). A higher Wexner score indicates more symptoms of fecal incontinence on a scale from 0 to 20. We

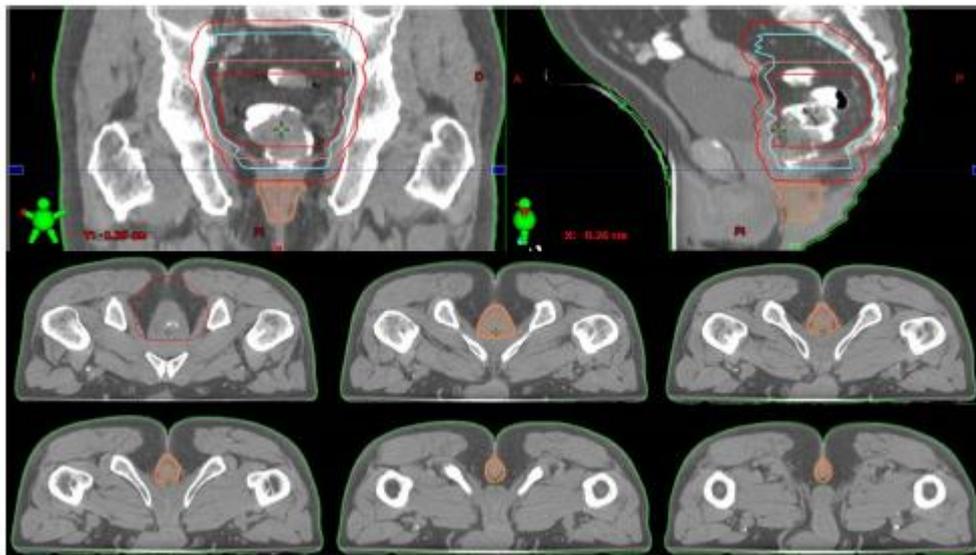


Fig. 1 Example of anal sphincter contouring. AS (orange line) was contoured, when there were doubts, about 1 cm under the last contrast in the rectal ampulla. See also CTV 50 and PTV45 in red lines, CTV 45 in blue line and PTV50.4 in pink line

considered a good SF if the Wexner score was ≤ 5 . All questionnaires were filled between January 2010 and December 2012. Mean time from LAR to fecal function assessment was 58 months (25–96 months).

The dosimetric parameters over the sphincter that have been studied include V_{20} , V_{30} , V_{40} , V_{50} , mean dose (D_{mean}), minimum dose (D_{min}), D_{90} (dose to the 90% sphincter) and D_{98} . We re-contoured all the anal sphincters (AS) in CT with the help of the expert radiologist and then the research physicist calculated these parameters using the Eclipse™ Treatment Planning System. Effectively, in pelvic CT it may be difficult, especially in the cephalic slides and we did not find any atlas or guide for contouring the AS. In our series, the AS was contoured, when there were doubts, about 1 cm under the last contrast in the rectal ampulla (Fig. 1).

Statistical analysis

Sample characteristics were summarized using means and standard deviations, medians and interquartile ranges (IQR), and frequencies and percentages, depending on the nature of the variables. To identify factors associated with sphincter functionality, comparisons of Wexner scale between groups of categorized variables were conducted with the Mann-Whitney test, and then represented graphically using box-plots. A logistic univariate model was fitted to assess the relationship between “dosage” and ‘sphincter function’ defined as Good (Wexner scale ≤ 5) vs Poor (Wexner scale >5) sphincter control, which was

complemented with a multivariate regression model to adjust for those factors that were significant in the univariate analyses. All statistical analyses were conducted using IBM SPSS Statistics, version 20.

Results

The sample consisted of $n = 92$ patients; the majority were males (65.3%) with a mean age of 75 years. A description of the main clinical and demographic characteristics of the sample is given in Tables 1 and 2.

Most cases were cT3 stage (90%) with 78% with nodal involvement; 74/92 (81.31%) of patients received adjuvant chemotherapy, between 4 to 6 cycles. 50% of the cases were located in medium rectum (5–10 cm from anal margin). Most cases were cT3 stage (90%) with 78% with nodal involvement. Thirty-nine patients (42.4%) had Tumor Regression Grade (Mandard) Grade 1–2; 74/92 patients (81.31%) received adjuvant chemotherapy, between 4 to 6 cycles. We included the four patients operated upon by LAR but with a permanent colostomy in the study because it was due to local complications and it may be related in part with the sphincter dose.

The correlation between dose parameters and the sphincter function was moderate. The highest was found for the mean dose (Spearman correlation index 0.190, $p = 0.036$).

Results of the study of factors associated with sphincter function (SF) as measured with Wexner scale are provided

Table 1 Patients' characteristics (N = 92)

Sex	
Male	60 (65%)
Female	32 (35%)
Age	
Median	64 years (39–85)
Distance from anal verge (cm)	
0–5	12 (13%)
5–10	46 (50%)
>10	34 (37%)
Clinical staging	
T1	0 (0%)
T2	7 (8%)
T3	82 (89%)
T4	3 (3%)
N0	26 (28%)
N1	47 (51%)
N2	19 (21%)
Pathological staging	
T0	13 (14%)
T1	7 (8%)
T2	30 (33%)
T3	38 (41%)
T4	4 (4%)
N0	65 (71%)
N1	24 (26%)
N2	3 (3%)
Tumor regression grade (Mandard criteria)	
1	16 (17.4%)
2	23 (25%)
3	34 (37%)
4	17 (18.5%)
5	2 (2.2%)
Permanent colostomy	
No	88 (96%)
Yes	4 (4%)

in Table 3, and show that neither age nor sex was found to have significant relation with SF. In contrast, mean Wexner score was 5 points higher in those patients for whom tumor was near the sphincter (≤ 7 cm) than in those for whom the distance was larger ($p = 0.027$). Additionally, mean Wexner score was 5.5 points higher in those patients with $V_{20} > 0$ compared to those for whom $V_{20} = 0$ ($p = 0.008$), and no other comparison between groups according to the other variables of doses was found to be significant. Results of the significant comparisons found can be visually inspected in Fig. 2.

Results obtained from the logistic regression fitted assessing the effect of previously identified risk factors on poor control (sphincter function, Wexner scale over 5) are

Table 2 Table of different variables analyzed

Variable	Statistics	Estimate
Quality of life (1–7)	Median (IQR)	6.0 (4.75–7.0)
Wexner scale	Median (IQR)	5.0 (1.0–10.0)
Distance (cm)	Median (IQR)	8.0 (6.0–10.0)
Measurements of doses		
V_{20}	Median (IQR)	34.9 (4.5–85.2)
V_{30}	Median (IQR)	23.4 (0.0–69.5)
V_{40}	Median (IQR)	6.9 (0.0–58.1)
V_{50}	Median (IQR)	0.0 (0.0–0.0)
D_{mean}	Median (IQR)	16.3 (6.4–32.7)
D_{min}	Median (IQR)	2.5 (1.9–4.9)

Table 3 Effect of clinical factors on sphincter function

	Wexner scale mean Wexner score (IQR)	p value
Age (years)		
≤ 70	5.0 (3.0–10.0)	
> 70	6.0 (1.0–11.0)	0.865
Sex		
M	5.50 (1.0–11.0)	
F	5 (0.25–9.0)	0.387
Distance (cm)		
≥ 7	9.0 (5.0–13.0)	
< 7	4.0 (1.0–10.0)	0.027
V_{20}		
0	1.0 (0.0–8.0)	
> 0	6.5 (4.0–10.75)	0.008
V_{30}		
0	3.0 (0.0–10.0)	
> 0	6.0 (4.0–10.75)	0.082
V_{40}		
0	4.0 (0.0–11.0)	
> 0	7.0 (4.0–10.0)	0.071
V_{50}		
0	5.0 (1.0–10.25)	
> 0	8.0 (4.5–10.5)	0.121
D_{media}		
≤ 20	5.0 (1.0–10.0)	
> 20	6.0 (4.0–11.25)	0.186
D_{min}		
≤ 5	5.0 (1.0–10.5)	
> 5	6.5 (3.25–10.75)	0.720

provided in Table 4. The risk of having poor control of the sphincter function has been shown to be about three times higher in patients with $V_{20} > 0$ than in patients that had $V_{20} = 0$, whereas it is 12% lower for each centimeter added to the distance from the tumor to the sphincter.

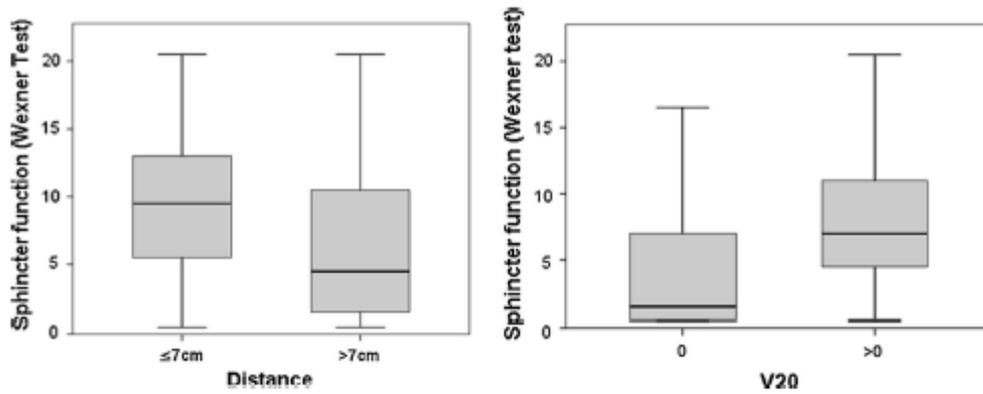


Fig. 2 Box-plots for variables that resulted significant in the univariate comparisons

Table 4 Logistic regression fitted assessing the effect of previously identified risk factors on poor control

	Univariate results		Multivariate results	
	OR (95% CI)	p value	OR _{adjust} (95% CI)	p value
Distance (cm)	0.88 (0.77, 0.99)	0.044	0.87 (0.77, 0.99)	0.035
V ₂₀				
0	Reference		Reference	
>0	3.50 (1.14, 10.75)	0.029	3.42 (1.09, 10.72)	0.043

Table 5 Association between anal sphincter and quality of life

Spearman	p value	Good control (Q ≤ 5) Median (IQR)	Poor control (Q > 5) Median (IQR)	p value ^a
Quality of life	-0.156	6.0 (5.0–7.0)	6.0 (4.0–6.0)	0.089

^a Mann–Whitney

Furthermore, if we consider both variables simultaneously in a multivariate regression model, results suggest that the effect of V₂₀ on poor control of anal sphincter is independent of the effect of distance, with an adjusted OR of 3.42 (1.09, 10.72).

With regard to the effects of sphincter function on auto-referred quality of life (QoL) of the patients, our results showed that the correlation between the Wexner scale and QoL was low (Spearman $r = -0.156$) and not significant ($p = 0.150$). Similarly, comparing QoL between those patients with Good ($Q \leq 5$) vs Poor sphincter control ($Q > 5$) shows no significant differences (see Table 5).

Discussion

To our knowledge, although there are studies that have correlated dosage in the SA with the SF in irradiated prostate cancer patients [13], this is the first published study that correlates the dosimetric parameters on the anal

sphincter with sphincter function in patients with LARC treated with preoperative chemoradiotherapy. Nevertheless, some long-term studies in prostate cancer showed that mean absorbed dose to the anal sphincter region was associated with the occurrence of long-term fecal leakage among irradiated prostate cancer survivors. In this sense, we have had to review the literature from other tumors in the small pelvis. Alsadius et al. [13], for example, has written about radiotherapy-induced bowel disorders in prostate cancer survivors, Dunberger [14] has documented 28 different radiotherapy-induced bowel disorders in gynecological cancer survivors.

Our study, although retrospective, is a sample of 92 consecutive patients treated with LAR after chemoradiotherapy, between January 2006 and December 2010.

Despite being one of the most widely used tests, the Wexner scale shows several weaknesses [15]. Firstly, the scale does not take account of fecal urgency, which can be present without overt fecal incontinence. Secondly, the need to wear a pad is given equal weighting to the

occurrence of incontinence. However, the use of a pad may not be a measure of the severity of fecal incontinence, but rather reflects the patient's degree of fastidiousness. The use of a pad often relates to the presence of coexistent urinary leakage. Finally, comparing the degree of incontinence preoperatively and postoperatively, the use of antiarrheal drugs should be taken into account. Regarding this topic, it would have been more accurate to have obtained other complementary measurements of the sphincter function, such as endoanal ultrasonography (EUS) [16] or anorectal manometry (ARM) [17] but it would have caused some rejection and discomfort in patients and many of them would have refused to participate in this pilot study.

Sphincter function is also affected by many factors, such as surgery, radiation therapy, the margin of tumor invasion, daily eating habits, and so on. In this sense, all patients were operated upon by the same surgery team with sphincter-preserving surgery. Indeed, all patients received the same preoperative treatment, so we cannot evaluate the effect of concomitant capecitabine on anal function. After surgery, most patients received postoperative chemotherapy according to tumor response, clinical stage and hypothetical risk of relapse. In this sense, 34 patients (38%) received oxaliplatin as part of the adjuvant treatment and we could evaluate the effects of adjuvant oxaliplatin on anal function. Effectively, Wexner test median values did not change significantly between OXA-treated and untreated patients with p value 0.450.

Another focus of interest is the contouring of the anal sphincter. Effectively, although the AS is well defined in MRI, in pelvic CT it may be difficult, especially in the cephalic slides. In recent years, deformable image registration (DIR) has become commercially available in the field of Radiotherapy. DIR is an exciting and interesting technology for multi-modality image and fusion, anatomic image segmentation, and in this regard it would be useful for AS contouring [18].

The moderate relationship between the sphincter function and overall quality of life perceived by the patients has been an unexpected finding and contrary to other studies [19]. This may be because the sphincter function may have more impact on some specific areas, such as society, than in general. And after some time (in our study the minimum time from surgery to sphincter evaluation was 2 years, more than most other similar studies) patients are adapting better to their sphincter function, even if not adequate. Similarly there are studies comparing the QL of patients treated for LARC depending on the type of surgery performed (with/out definitive colostomy) and no significant differences between the two groups have been observed, suggesting that over time the colostomy patients are getting adapted and accepting their new situation [20].

Although normal tissue complication probability (NTCP) models for late fecal incontinence after radiotherapy has not been reported in rectal cancer, it has been described recently in prostate cancer patients [21]. In this study, anorectal toxicity was prospectively assessed using a standardized follow-up program. Different anatomical subregions within and around the anorectum were delineated. A LASSO logistic regression analysis was used to analyze dose volume effects on toxicity. In this study, fecal incontinence was associated with the external sphincter (V_{15}) and the iliococcygeal muscle (V_{55}). Authors conclude that different anorectal side effects are associated with different anatomical substructures within and around the anorectum. The dosimetric variables associated with these side effects can be used to optimize radiotherapy treatment planning.

The study has several limitations: it is a retrospective study, our findings must not be extrapolated to other centers because all patients have been operated upon by the same surgical team and this can affect the results, and we do not have any measure of pretreatment fecal function. Finally, Wexner scale shows several weaknesses as we pointed out in the text. Nevertheless, our study suggests some relationship between the dose of RT in the sphincter and sphincter function. However, only V_{20} parameter has reached statistical significance. This data appears to be relevant enough to be confirmed and expanded in future prospective studies that complete and prove that when limiting the dose to the AS, the sphincter function can improve and without being the rate of local relapse increased.

Acknowledgements This work has been done thanks to a grant from the "Mutua Madrileña Foundation". All patients signed the informed consent before entering the study.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest No conflict of interest.

References

1. U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999–2013 Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; 2016. <http://www.oac.gov/uscs>.
2. 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.
3. Wong RKS, Tandan V, De Silva S, Figueiredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochr Datab Syst Rev*. 2007, Issue 2. Art. No.: CD002102. doi:10.1002/14651858.CD002102.pub2.
4. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N. The Stockholm I Trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. *Cancer*. 1995;75:2269–75.
5. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggem T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(9):690–2.

6. Stockholm Colorectal Cancer Study Group & Cedermark B. Ann Surg Oncol. 1996;3:423.
7. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. J Clin Oncol. 2005;23:5644-50.
8. Marijnen CAM, van de Velde CJH, Putter H, van den Brink M, Maas CP, Marijn H, et al. 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. 2005;23:1847-58.
9. Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P, Steele R, Grieve R, Couture J, et al. Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on 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.
10. Yen-TingChen T, Emmertsen KJ, Laurberg S. What are the best questionnaires to capture anorectal function after surgery in rectal cancer? Curr Colorectal Cancer Rep. 2015;11:37-43.
11. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85:365-76.
12. Jorge JMN, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. Dis Colon Rectum. 1993;36:77-97.
13. Alsadius D, Hedelin M, Lundstedt D, Petersson N, Wilderäng U, Steineck G. Mean absorbed dose to the anal-sphincter region and fecal leakage among irradiated prostate cancer survivors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84:181-5.
14. Dunberger G, Lind H, Steineck G, Waldenström AC, Nyberg T, Al-Ahany M, et al. Self-reported symptoms of fecal incontinence among long-term gynaecological cancer survivors and population-based controls. Eur J Cancer. 2010;46(3):606-15.
15. Maeda Y, Putsis D, Notton C, Vainey CJ, Kamm MA. Does the St. Mark's incontinence score reflect patients' perceptions? A review of 390 patients. Dis Colon Rectum. 2008;51:436-42.
16. Albuquerque A. Endoanal ultrasonography in fecal incontinence: current and future perspectives. World J Gastrointest Endosc. 2015;7:575-81.
17. Parangama C, Ann E, Sukria N. Endoanal ultrasound assessment of sphincter defects and thinning—correlation with anal manometry. Arab J Gastroenterol. 2014;15(1):27-31.
18. Kadoya N. Use of deformable image registration for radiotherapy applications. J Radiol Radiat Ther. 2014;2:1042.
19. Emmertsen KJ, Laurberg S, Rectal Cancer Function Study Group. Impact of bowel dysfunction on quality of life after sphincter-preserving resection for rectal cancer. Br J Surg. 2013;100(10):1377-87.
20. Engel J, Kerr J, Schlessinger-Raab A, Eckel R, Sauer H, Hölzel D. Quality of life in rectal cancer patients. A four-year prospective study. Ann Surg. 2003;238(2):203-13.
21. Schaake W, van der Schaaf A, van Dijk L, Bongaerts A, van den Bergh A, Langendijk J. Normal tissue complication probability (NTCP) models for late rectal bleeding, stool frequency and fecal incontinence after radiotherapy in prostate cancer patients. Radiother and Oncol. 2016;119:381-7.

