

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Radiología y Medicina Física



**NEOADYUVANCIA CON OXALIPLATINO EN
CÁNCER DE RECTO: CONTRIBUCIÓN EN
RESPUESTA PATOLÓGICA Y PRONÓSTICO.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Francisco Javier Serrano Andreu

Bajo la dirección del doctor

Felipe Ángel Calvo Manuel

Madrid, 2011

ISBN: 978-84-694-2285-4

© Francisco Javier Serrano Andreu, 2009



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA

PROGRAMA DE CIENCIAS RADIOLÓGICAS

**NEOADYUVANCIA CON OXALIPLATINO EN CÁNCER DE RECTO:
CONTRIBUCIÓN EN RESPUESTA PATOLÓGICA Y PRONÓSTICO.**

TESIS PRESENTADA POR EL DOCTORANDO

FRANCISCO JAVIER SERRANO ANDREU

PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

DIRECTOR: FELIPE ANGEL CALVO MANUEL.

A mis padres, que me dieron todo.

A Elia, a quien le debo todo.

A Javier y Ángela, que lo son todo.

▪ PRÓLOGO:

"Ser médico es hacer de la ambición nobleza; del interés, generosidad; del tiempo, destiempo y de la ciencia, servicio al hombre que es el hijo de Dios".

Gregorio Marañón

Así contemplaba Don Gregorio Marañón nuestra profesión, y sólo desde esta grandeza de miras puede concebirse nuestra cotidiana actividad. Todos estamos cerca de esa peligrosa tentación de hacer de la ambición nuestro motivo principal; del saber dominio, sin afán de ayudar; de volvernos egoísta e interesados, y en momentos en los que esto es tan fácil, tan próximo, tener el privilegio de introducir esta tesis me ha devuelto a la realidad de lo que nuestra profesión tiene que ser.

He trabajado años con su autor: noble, generoso, profundo en su ciencia y dedicado a los demás, le he visto sacar días de treinta horas, preocuparse por los enfermos, estar en la última publicación científica, y ser un colega excepcional siempre dispuesto a las necesidades de todos. Sé que detrás siempre están Elia, Javier y Ángela, y con esto quiero rendirles mi especial homenaje.

Con un trabajo como este, no me refiero solo al papel -de alta calidad científica-, se demuestra que Gregorio Marañón sigue teniendo discípulos, que sus palabras son una realidad hoy y que es bello dar lectura a tesis como esta en una Institución que lleva su nombre.

Gracias.

Madrid, 14 de Marzo de 2009.

*Dra. Rosa Meiriño Seoane
Especialista en Oncología Radioterápica.
Doctora en Medicina.*

▪ AGRADECIMIENTOS:

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento en primer lugar a mi director de Tesis, el Profesor Felipe Calvo. Sólo él sabe cuándo se inició esta aventura, y cuánto esfuerzo y empeño ha supuesto poder llevarla a cabo. Quiero agradecerle su constancia, su paciencia, su capacidad de trabajo, su entusiasmo y sobre todo, su confianza; virtudes que admiro profundamente y que intentaré poner en práctica siempre durante mi carrera profesional.

Al Servicio de Oncología Radioterápica del H.G.U. Gregorio Marañón, donde me formé como especialista y donde tuve mi primer contacto con la Oncología. Probablemente hayan sido los cuatro años más intensos de mi vida, en los que más he aprendido y en los que más he madurado, tanto a nivel personal como profesional.

Quiero agradecer a todos, desde el Jefe de Servicio, el Dr. Herranz, hasta la última secretaria, pasando por médicos, radiofísicos, técnicos, enfermeras y auxiliares, el haberme brindado la oportunidad de poder trabajar en una institución tan extraordinariamente grande, no sólo por su tamaño, sino sobre todo por su capacidad para dejar una impronta imborrable en todos los que en algún momento hemos formado parte de ella. En ese sótano, he podido conocer a unos profesionales de la medicina excepcionales, capaces de llevar a cabo una ingente labor asistencial de la más alta calidad, y que me han transmitido tanto sus conocimientos y experiencia, como su particular filosofía de la vida. De todos ellos he aprendido mucho, y a todos y cada uno de ellos, les doy las gracias por su tiempo, su ayuda y su amistad.

Al Dr. Juan Antonio Díaz, por ser un entrañable residente mayor y la primera persona que sembró en mí la semilla de la investigación.

A mi buen amigo, el Dr. Jose Angel Arranz, por iniciarme en la primera de las ciencias inexactas y demostrarme que llevar un encendedor en el bolsillo incrementa significativamente el riesgo de padecer cáncer de pulmón. Siempre le agradeceré su capacidad para contagiarme su entusiasmo y el haber podido compartir momentos inolvidables durante mi residencia.

A la Clínica La Luz, hospital que me dió la oportunidad de dar mis primeros pasos como especialista, y en el que todavía continúo desempeñando mi trabajo con enorme satisfacción. Admito que soy un auténtico privilegiado al poder desarrollar mi labor profesional en un entorno inmejorable y con un equipo humano excepcional.

A la Dra. Rosa Meiriño. Le agradezco su en ocasiones ingrata tarea como responsable del Servicio, su incesante labor asistencial, su cariño y su sincera amistad.

A mis pacientes. Gracias por haberme enseñado tanto.

<u>ÍNDICE:</u>	<i>Página</i>
1. <u>INTRODUCCIÓN.</u>	15
1.1. GENERALIDADES.	17
1.1.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.	17
1.1.2. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA	18
1.1.3. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN.	19
1.2. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO.	27
1.2.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.	27
1.2.2. TERAPIA ADYUVANTE: RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA.	31
1.2.2.1. Radioterapia +/- quimioterapia postoperatoria.	32
1.2.2.2. Radioterapia +/- quimioterapia preoperatoria.	34
1.2.2.3. Quimio-radioterapia preoperatoria vs. Postoperatoria.	40
1.2.2.4. Fluoropirimidinas orales, oxaliplatino, irinotecan.	42
1.2.3. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (RIO).	46
1.3. RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA.	49
1.3.1. DEFINICIÓN.	49
1.3.2. IMPORTANCIA DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA.	52
1.4. OXALIPLATINO.	54
1.4.1. EVIDENCIA EN CÁNCER COLORRECTAL.	54
1.4.2. OXALIPLATINO EN CÁNCER DE RECTO.	56
2. <u>PACIENTES Y MÉTODOS.</u>	59
2.1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.	61
2.1.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO.	61
2.1.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.	63
2.2. METODOLOGÍA.	64
2.2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.	64
2.2.2. ÁMBITO.	65
2.2.3. POBLACIÓN.	65
2.2.4. MUESTRA.	65
2.2.4.1. Criterios de inclusión.	66
2.2.4.2. Criterios de exclusión.	67
2.2.5. PERIODO DE ESTUDIO.	68
2.2.6. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.	68
2.2.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	69
2.2.8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.	71
2.2.9. ASPECTOS ÉTICOS	73

2.3. ESTADIFICACIÓN Y EVALUACIÓN CLÍNICA.	74
2.4. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO.	75
2.4.1. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.	76
2.4.2. RADIOTERAPIA EXTERNA PREOPERATORIA.	77
2.4.3. QUIMIOTERAPIA RADIOSENSIBILIZANTE.	80
2.4.4. CIRUGÍA RADICAL.	80
2.4.5. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA	81
2.4.6. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE.	82
2.5. EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS ADVERSOS.	82
2.5.1. FOLFOX-4 NEOADYUVANTE.	83
2.5.2. RADIOTERAPIA EXTERNA.	84
2.5.3. QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE CON TEGAFUR.	84
2.6. TRATAMIENTO DE SOPORTE.	85
2.7. EVALUACIÓN DE RESPUESTA PATOLÓGICA.	86
3. RESULTADOS.	89
3.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.	91
3.1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN.	91
3.1.2. CARACTERÍSTICAS Y CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO TERAPÉUTICO.	96
3.1.2.1. Quimio-irradiación preoperatoria.	96
3.1.2.2. Resección quirúrgica.	99
3.1.2.3. Radioterapia intraoperatoria.	103
3.1.2.4. Quimioterapia adyuvante.	105
3.1.3. EFICACIA DEL TRATAMIENTO.	107
3.1.3.1. Estadificación patológica.	107
3.1.3.2. Descenso de estadificación (Downstaging).	109
3.1.3.3. Cuantificación patológica de la respuesta (TRG).	113
3.1.4. PATRONES DE PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA.	115
3.1.4.1. Evolución durante el tratamiento neoadyuvante.	115
3.1.4.2. Patrón de progresión tumoral.	116
3.1.4.3. Topografía de la recidiva local y a distancia.	118
3.1.4.4. Tiempo a progresión y supervivencia.	120
3.1.4.5. Status actual.	124
3.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL.	126
3.2.1. RESPUESTA PATOLÓGICA.	126
3.2.1.1. Descenso de estadificación (Downstaging).	126
• Análisis Univariante.	
• Modelo Multivariante.	

3.2.1.2. <i>Tumor Regression Grade (TRG).</i>	128
• <i>Análisis Univariante.</i>	
• <i>Modelo Multivariante.</i>	
3.2.1.3. <i>Respuesta patológica completa (pT0).</i>	130
• <i>Análisis Univariante.</i>	
• <i>Modelo Multivariante.</i>	
3.2.2. <i>PRESERVACIÓN DE ESFINTER ANAL.</i>	132
3.2.2.1. <i>Análisis de la serie completa.</i>	132
• <i>Análisis Univariante.</i>	
• <i>Modelo Multivariante.</i>	
3.2.2.2. <i>Análisis del subgrupo de máximo riesgo (tercio inferior rectal).</i>	134
• <i>Análisis Univariante.</i>	
• <i>Modelo Multivariante.</i>	
3.2.3. <i>CONTROL LOCORREGIONAL.</i>	136
3.2.3.1. <i>Análisis Univariante.</i>	
3.2.3.2. <i>Análisis Multivariante.</i>	
3.2.4. <i>SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN TUMORAL.</i>	141
3.2.4.1. <i>Análisis Univariante.</i>	
3.2.4.2. <i>Análisis Multivariante.</i>	
3.2.5. <i>SUPERVIVENCIA GLOBAL.</i>	146
3.2.5.1. <i>Análisis Univariante.</i>	
3.2.5.2. <i>Análisis Multivariante.</i>	
4. <u>DISCUSIÓN.</u>	153
4.1. <u>FACTIBILIDAD DEL PROTOCOLO DE TRATAMIENTO.</u>	155
4.1.1. <i>CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO TERAPÉUTICO.</i>	155
4.1.2. <i>TOXICIDAD DEL ESQUEMA DE NEOADYUVANCIA.</i>	157
4.1.3. <i>MORBI-MORTALIDAD POSTOPERATORIA.</i>	159
4.2. <u>PRESERVACIÓN DE ESFINTER ANAL.</u>	160
4.3. <u>RESPUESTA TUMORAL PATOLÓGICA.</u>	164
4.3.1. <i>FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA.</i>	164
4.3.2. <i>VALOR PRONÓSTICO DE LA RESPUESTA TUMORAL.</i>	170
4.4. <u>TIEMPO A PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA.</u>	173
4.5. <u>ACTUALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN .</u>	178
5. <u>CONCLUSIONES.</u>	183
6. <u>ANEXOS.</u>	189
7. <u>BIBLIOGRAFÍA.</u>	197
8. <u>PUBLICACIONES.</u>	221

1. INTRODUCCIÓN

“No saber qué ha ocurrido antes de nosotros, es como seguir siendo niños.”

Cicerón (106 a.c.- 43 a.c.)

Filósofo, escritor y político romano.

1.1. GENERALIDADES.

1.1.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.

El carcinoma colorrectal es la segunda neoplasia más frecuente en países desarrollados y la tercera en el mundo, después del cáncer de pulmón y estómago en varones y de mama y cérvix en mujeres [1]. A escala nacional supone el segundo cáncer más frecuente en mujeres (después de mama) y el tercero en varones (después de pulmón y próstata). A nivel demográfico, la edad parece ser el factor con mayor impacto en el riesgo de padecer cáncer colorrectal, siendo la incidencia mayor en hombres que en mujeres.

El cáncer de recto supone más del 30% de los casos de carcinoma colorrectal, causando el 10% de las muertes totales por cáncer y el 40% de las muertes por cáncer digestivo. En el año 2000 se diagnosticaron en Estados Unidos 36.400 nuevos casos con un pronóstico estimado de supervivencia a los 5 años del 55-60%.

Los pacientes afectados de poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Lynch tipo I y tipo II (cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis) o colitis ulcerosa tienen una mayor incidencia de cáncer colorrectal, aunque sólo representan alrededor del 10-15% de los casos, siendo la inmensa mayoría de los cánceres colorrectales de carácter esporádico.

Otras circunstancias asociadas a mayor riesgo de padecer cáncer colorrectal son la presencia de familiares de primer grado con cáncer colorrectal, la existencia previa de adenomas vellosos y los antecedentes personales de cáncer de ovario, endometrio o mama.

Por otro lado, se han identificado diversos factores dietéticos que parecen predisponer al cáncer colorrectal, e incluyen la obesidad, las dietas hiperproteicas y las dietas pobres en fibra, frutas y vegetales.

1.1.2. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA.

La anatomía del recto presenta algunas características que determinan un comportamiento diferenciado de los tumores respecto a los que se desarrollan en el resto del colon. El recto comienza en el punto donde el intestino grueso pierde el mesenterio, aproximadamente a la altura de S3, a unos 15 cm. del margen anal, de manera que la mayor parte del recto queda sin recubrimiento peritoneal.

El recto hace tres pliegues transversales que se han utilizado para dividirlo en tres segmentos. El pliegue central se encuentra aproximadamente a 11 cm. del margen anal y coincide con el límite del repliegue peritoneal. Las tres áreas clásicas de división del recto serían de proximal a distal: tercio superior (entre 15 y 11 cm.), tercio medio (entre 10 y 6 cm.) y tercio inferior (entre 5 y 2 cm.). El manejo terapéutico puede variar en función de la región en que asiente el componente dominante del tumor.

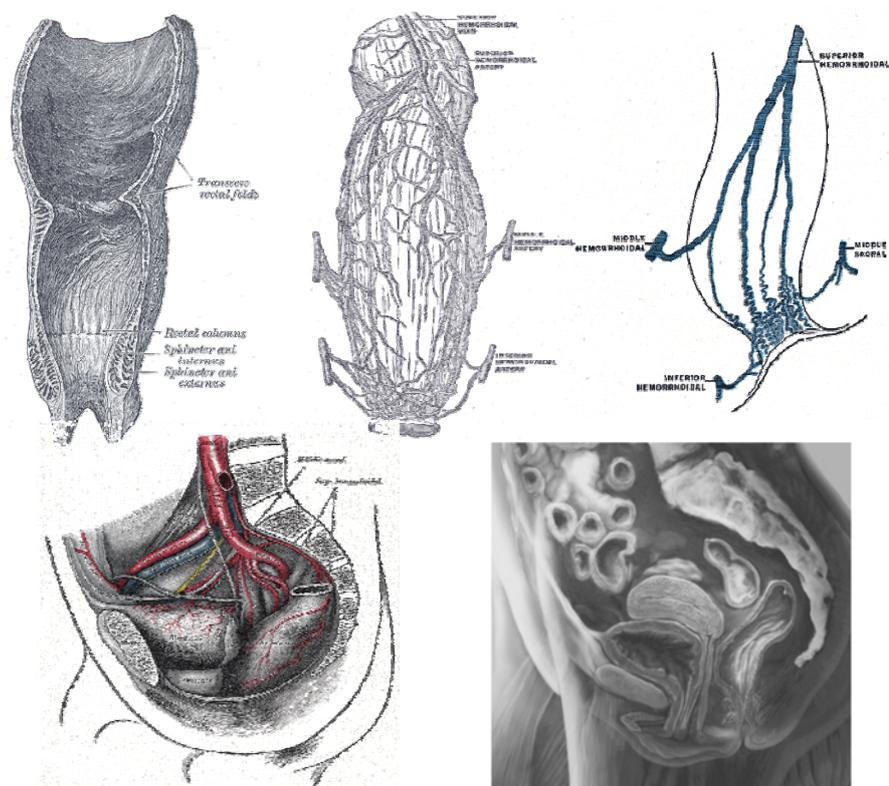


Fig. 1.1. Anatomía del recto y principales vías de drenaje linfático.

El drenaje linfático del recto se realiza mayoritariamente a través de los ganglios que acompañan a las venas hemorroidales superiores y su transición a la vena mesentérica inferior (Figura 1.1). El tercio medio e inferior del recto drena a través de los ganglios de los vasos perirrectales en los ganglios iliacos internos. La parte más distal del recto y la parte superior del canal anal son recogidas por plexos de los vasos pudendos y finalmente drenan a los ganglios de las iliacas internas. Hay que tener en cuenta, que los tumores situados en el canal anal también pueden metastatizar en los ganglios inguinales superficiales.

Los ganglios perirrectales situados por encima del pliegue medio del recto drenan exclusivamente a través de los ejes vasculares de las hemorroidales superiores. Por debajo de este nivel algunos linfáticos pasan al pedículo rectal lateral, y están asociados a los de la hemorroidal media, fosa obturatriz, ganglios de la hipogástrica (iliaca interna) e iliaca común. Además existe abundante plexo linfático en el septo rectovaginal en la mujer y a lo largo de la fascia de Denonvilliers en el varón. Todos los tejidos extraperitoneales, y en concreto el mesorrecto, tienen drenaje linfático propio.

En cuanto a la tipología histológica, alrededor del 90% de los cánceres de recto corresponden a adenocarcinomas, aunque también pueden aparecer otros tipos histológicos menos frecuentes, como son carcinomas epidermoides, leiomiomas, tumores carcinoideos, melanomas y linfomas. Los adenocarcinomas se suelen subclasificar en tres grados: bien, moderada y pobremente diferenciados, siendo los adenocarcinomas moderadamente diferenciados los más frecuentes.

1.1.3. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN.

Los tumores rectales sintomáticos se suelen asociar típicamente a rectorragia y tenesmo, siendo común la disminución en el calibre de las heces. El tacto rectal ha sido el método más utilizado para evaluar el estadio tumoral y debe ser la primera maniobra diagnóstica a considerar.

No obstante, el diagnóstico de certeza del cáncer de recto se establece por recto-sigmoidoscopia con toma de biopsia y confirmación histológica de la lesión sospechosa. En los pacientes diagnosticados de cáncer rectal es fundamental descartar la presencia sincrónica de otras lesiones en otras localizaciones del colon, lo que obliga a una evaluación completa de mediante colonoscopia flexible.

El estadio es el principal factor que determina el enfoque terapéutico y la estimación del pronóstico de estos pacientes. Es fundamental establecer, tras el diagnóstico clínico de sospecha y su confirmación diagnóstica, una estadificación clínico-patológica rigurosa y exhaustiva. El pronóstico del cáncer de recto está relacionado fundamentalmente con el grado de penetración del tumor en la pared intestinal, la presencia o ausencia de afectación ganglionar y la existencia de metástasis a distancia.

CANCER COLORRECTAL	
Tumor primario (T)	Estadios
Tx: No puede evaluarse un tumor primario. T0: No hay señales de tumor primario. Tis: Carcinoma in situ. T1: Tumor invade la lámina propia o la submucosa. T2: Tumor invade la muscularis propia o subserosa. T3: Tumor atraviesa la serosa (grasa perirrectal). T4: Tumor invade las estructuras adyacentes.	ESTADIO 0 Tis N0 M0 ESTADIO I T1 N0 M0 T2 N0 M0 ESTADIO IIA T3 N0 M0
Ganglios linfáticos regionales (N)	ESTADIO IIB T4 N0 M0
Nx: No pueden evaluarse ganglios linfáticos regionales. N0: No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales. N1: Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales. N2: Metástasis en > 3 ganglios linfáticos regionales.	ESTADIO IIIA T1 N1 M0 T2 N1 M0 ESTADIO IIIB T3 N1 M0 T4 N1 M0
Metástasis a distancia (M)	ESTADIO IIIC Cualquier T N2 M0 ESTADIO IV Cualquier T Cualquier N M1
Mx: No puede evaluarse metástasis a distancia. M0: No hay metástasis a distancia. M1: Metástasis a distancia.	

Tabla 1.1. Clasificación TNM del cáncer colorrectal.

La estadificación del cáncer de recto sigue las reglas generales del sistema TNM, que para la descripción de la extensión anatómica de la enfermedad se basa en la evaluación de tres componentes: **T** - La extensión del tumor primario; **N** - La ausencia o presencia y extensión de las metástasis regionales linfáticas y **M** - La presencia o ausencia de metástasis a distancia.

Esta categorización se realiza según los criterios de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) en cuya 6ª edición [2] establece la clasificación por estadios del cáncer de recto como se especifica en la Tabla 1.1.

La estadificación clínica (cTNM) se utiliza fundamentalmente para decidir el tratamiento inicial más adecuado, en particular, para identificar los tumores localmente avanzados que necesitan terapia neoadyuvante. El estadio clínico se basa en los hallazgos de la exploración física, analítica, endoscopia y estudios de imagen. Algunos autores postulan que para homogeneizar los resultados de los diferentes estudios, sería conveniente añadir el método de imagen utilizado para la estadificación tumoral mediante un prefijo, al igual que se hace con la ecografía endorrectal (uTNM), y proponen añadir el prefijo “ct” o “mr” al estadio TNM si se ha utilizado la TC o la RNM, respectivamente [3].

El estadio patológico definitivo (pTNM) se determina tras la cirugía y el examen anatomopatológico del espécimen quirúrgico. Este análisis debe ser minucioso, y registrar la histología y el grado de diferenciación tumoral, número de ganglios linfáticos extirpados y número de ganglios con metástasis, distancias y estado de los márgenes quirúrgicos (proximal, distal y radial) y grado de regresión tumoral en tumores que hayan recibido tratamiento neoadyuvante con quimioirradiación preoperatoria. En estos casos, se recomienda añadir el prefijo “y” al estadio pTNM (ypTNM) para diferenciarlos de aquellos que han sido sometidos directamente a resección quirúrgica sin ningún tipo de terapia neoadyuvante.

El estadio patológico es el factor pronóstico más importante en los pacientes con cáncer de recto, siendo de gran utilidad para hacer una estimación de las probabilidades de control de la enfermedad a largo plazo y consecuentemente, determinar la necesidad o no de tratamiento adyuvante.

Las Guías de Diagnóstico y Tratamiento de los Tumores Malignos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, recomiendan la siguiente secuencia diagnóstica:

A. Diagnóstico de certeza:

- *Recto-sigmoidoscopia, con biopsia.*

B. Diagnóstico de extensión:

- *Analítica sanguínea con hemograma, perfil bioquímico, y coagulación.*
- *Determinación de marcadores tumorales (CEA).*
- *TC tóraco-abdomino-pélvico.*
- *Ecografía endorrectal (EER) / RNM endorrectal.*
- *Tomografía por emisión de positrones (PET) (en casos seleccionados).*

La Figura 1.2. muestra imágenes de estadificación rectal mediante Tomografía Computerizada, Ecografía endorrectal y Resonancia Nuclear Magnética. La precisión de la **Tomografía Computerizada (TC)** para predecir el grado de afectación mural en profundidad (T) está en torno al 73% y al 66% para determinar la afectación ganglionar (N). 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 sólo 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. Por el contrario, la TC es muy útil para determinar la posible afectación de órganos vecinos, así como la diseminación hematológica a distancia.

La pared rectal se visualiza con la **Ecografía Endorrectal (EER)** como una alternancia de capas hiper e hipocogénicas que corresponden a su arquitectura histológica. Se pueden distinguir 5 líneas en la pared rectal: las dos primeras corresponden a la mucosa, la tercera a la submucosa, la cuarta a la muscular propia y la quinta a la grasa perirrectal. La EER alcanza una precisión para determinar el estadio T entre el 70 y 90% con una media del 84% [4-6]. La fiabilidad es menor para los T2 y para los tumores más distales [7]. La EER tiene una interpretación subjetiva que dificulta la comparación de estudios y resultados entre grupos asistenciales. Existen algunos trabajos que han estudiado la variabilidad entre distintos observadores, siendo la concordancia buena para los tumores T3, pero menor para las lesiones T1 y T2 [8, 9]. En cuanto a la afectación ganglionar, la EER tiene una precisión del 73% (44-87%), superior al TC y equivalente a la RMN. Sin embargo, se acepta como limitación intrínseca a la técnica que la EER podría no detectar ganglios afectados por micrometástasis y que tiene un valor limitado en las lesiones circunferenciales estenosantes [10].

La **Resonancia Nuclear Magnética (RNM)** es superior en definición a la TC, y consigue una precisión del 82% para el grado de invasión en profundidad y del 74% para la detección de afectación ganglionar [4]. Sin embargo, no se definen adecuadamente las capas de la pared rectal y tiene dificultades en establecer el diagnóstico diferencial de la naturaleza de la adenomegalia. En los últimos años, con la implantación de la RMN con bobina endorrectal, se consigue una mayor precisión diagnóstica en la estadificación T y N, equiparándose en sensibilidad y especificidad a la Ecografía Endorrectal[5].

Este avance en la precisión diagnóstica de la RNM, se manifiesta principalmente en la discriminación del grado de afectación en profundidad dentro de la pared rectal y en la exactitud, casi milimétrica del margen de resección circunferencial estimable, lo cual es de enorme utilidad para la re-estadificación previa a la resección quirúrgica.

En cuanto a la afectación ganglionar, la RNM posee una sensibilidad limitada para detectar adenopatías patológicas, ya que clásicamente se ha basado en la medición de su tamaño, no existiendo un consenso claro en los criterios de malignidad. Recientemente, se está intentando superar esta dificultad mediante la utilización de nuevos contrastes paramagnéticos que incluyen micropartículas derivadas del hierro, que son captadas exclusivamente por el sistema reticuloendotelial de los ganglios linfáticos sanos, lo que permite diferenciarlos de los ganglios colonizados por el tumor.



Figura 1.2. Estadificación rectal mediante TC, EER y RNM.

En conclusión, la EER es probablemente en la actualidad el método diagnóstico más eficiente para la estadificación clínica de los tumores de recto. Con una sensibilidad y especificidad sólo comparable con la RMN endorrectal, pero más barata y sencilla de realizar. Tan sólo cabe destacar como inconvenientes la variabilidad interobservador, una posible infraestadificación, especialmente en la categoría ganglionar, y la imposibilidad de realizar una valoración completa en los tumores estenosantes no franqueables por el transductor o situados en el tercio superior del recto (>10 cm del margen anal).

Por último, hay que recordar que la re-estadificación tras tratamiento quimioradioterápico previo a la cirugía, plantea problemas de interpretación con cada una de las pruebas descritas debido a la fibrosis reparadora y al edema radioinducido de los tejidos tratados. Esta es la razón por la que la valoración de la respuesta a este segmento terapéutico (descenso de estadificación o *downstaging*) se reserve a la descripción de los hallazgos quirúrgicos y a la estadificación patológica definitiva.

En este sentido, la **Tomografía por Emisión de Positrones (PET)**, y los actuales híbridos (PET-CT y PET-RNM) podrían aportar información discriminadora para evaluar la respuesta clínico-radiológica tras el tratamiento neoadyuvante con quimioirradiación preoperatoria (Figura 1.3). Los estudios publicados que han intentado analizar la precisión del PET como método de estadificación prequirúrgica, han arrojado hasta el momento resultados dispares.

Sin embargo, Capirci y cols. han comunicado recientemente resultados prometedores tras la realización de un estudio PET-CT previamente y 6 semanas después a la radio-quimioterapia como método de evaluación de la respuesta a la

neoadyuvancia. Se observó una sensibilidad del 81%, especificidad del 79%, valor predictivo positivo del 77%, valor predictivo negativo del 89% y precisión global del 80% [11].

Estos datos reflejan que el PET (PET-CT) puede ser una herramienta potencialmente muy útil para la cuantificación y determinación de la respuesta tumoral previamente a la cirugía, así como un elemento fundamental dentro del estudio de extensión para la detección de metástasis ocultas a distancia [12].

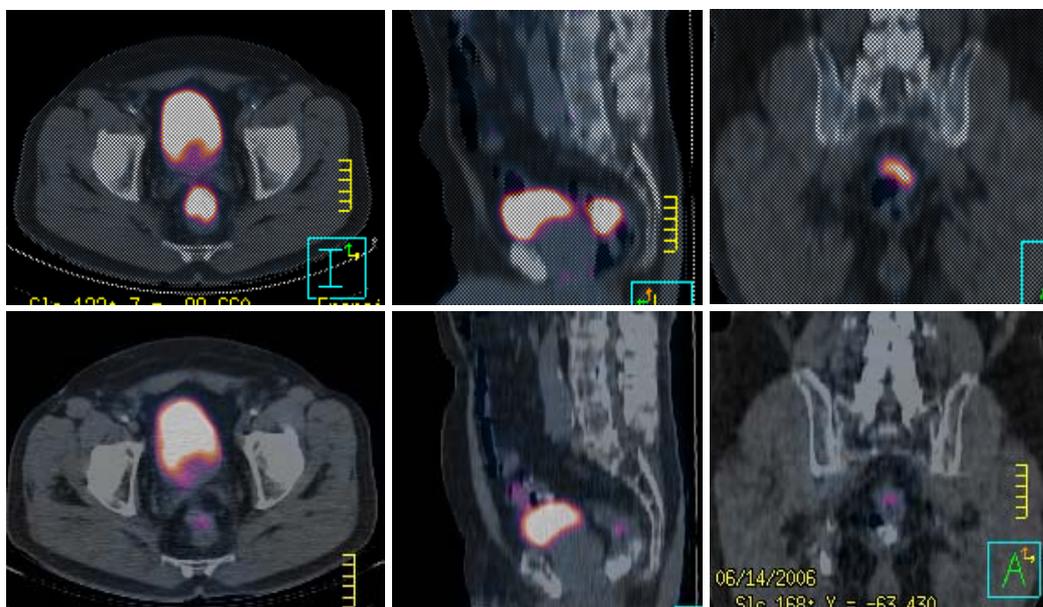


Figura 1.3. Estadificación inicial y re-estadificación preoperatoria mediante TC-PET.

1.2. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO.

El manejo terapéutico del cáncer de recto localmente avanzado ha experimentado un desarrollo extraordinario durante la última década. Hasta hace relativamente poco tiempo, la cirugía exclusiva permanecía como el tratamiento de primera elección, pero a pesar de lograr resecciones radicales, un porcentaje significativo de pacientes (20-50%) desarrollaban posteriormente recidiva pélvica [13, 14].

Los resultados comunicados por grupos cooperativos norteamericanos y europeos, han establecido que un abordaje terapéutico multidisciplinar, que incluya radioterapia ± quimioterapia concomitante, resección quirúrgica y quimioterapia adyuvante obtiene resultados significativamente superiores a la cirugía exclusiva en términos de control definitivo del cáncer de recto.

1.2.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

La cirugía constituye un pilar decisivo del tratamiento radical del cáncer de recto. Su objetivo es resecar el tumor macroscópico con unos adecuados márgenes de seguridad (proximal, distal y radial), así como los tejidos con alto de riesgo de afectación microscópica, fundamentalmente las áreas ganglionares regionales y la extensión perirrectal. Varios estudios han demostrado que la experiencia del cirujano en la resección del cáncer colorrectal es una variable independiente reconocible en los resultados evolutivos del tratamiento [15].

Se pueden distinguir dos abordajes quirúrgicos principales: la resección rectal anterior (resección rectal del tumor con margen de seguridad y anastomosis término-terminal) y la amputación abdómino-perineal (extirpación completa del recto y complejo esfinteriano anorrectal con reparación funcional mediante colostomía).

Por regla general, los tumores localizados en tercio medio y superior son candidatos a una resección anterior, mientras que los de tercio inferior requieren una amputación abdómino-perineal para asegurar la radicalidad de los márgenes.

No obstante, con los avances en instrumentación quirúrgica y la tendencia a márgenes de resección más económicos, es posible en algunos pacientes seleccionados llevar a cabo procedimientos de resección anterior baja o ultrabaja con anastomosis termino-terminal, salvaguardando así la funcionalidad del esfínter anorrectal. Estos pacientes deben seleccionarse entre los que posean previamente una correcta funcionalidad del esfínter anal antes de considerar las opciones quirúrgicas de preservación esfinteriana. Factores clínicos como la edad, la anatomía pélvica, el sexo y la comorbilidad pueden afectar a la idoneidad del paciente para llevar a cabo una cirugía de preservación esfinteriana.

Los pacientes con afectación patológica de la grasa perirrectal y/o la presencia de afectación ganglionar presentan una supervivencia a los 5 años entre el 30 y 50% tras cirugía exclusiva y la tasa de recidiva locorregional se ha situado históricamente entre el 15-45%, según las publicaciones. Por ello, la necesidad de obtener márgenes de resección seguros ha sido una constante en la cirugía del cáncer de recto. Se estableció inicialmente que 5 cm. de margen longitudinal era una medida de seguridad adecuada [16].

Posteriormente, estudios patológicos y clínicos han hecho pensar que puede ser suficiente un margen distal de 2 cm. sin que ello aumente significativamente la incidencia de recidiva locorregional, ya que se ha descrito que la propagación distal intramural del tumor rara vez supera los 15 mm. desde el polo tumoral inferior [17, 18]. La reducción de este margen distal ha dado lugar a un aumento significativo de la probabilidad de preservación del esfínter tras procedimientos quirúrgicos radicales.

Durante los años 80, varios estudios se interesaron sistemáticamente por la extensión lateral del tumor y la necesidad de asegurar un margen circunferencial de resección adecuado. Los estudios histopatológicos de Quirke señalaron un aumento significativo de la tasa recidiva local en los pacientes con afectación tumoral del margen radial (79%) respecto de los que no tenían dicha extensión (10%), indicando que el mesorrecto era un lugar anatómico de alto riesgo de recidiva post-resección del cáncer de recto [19].

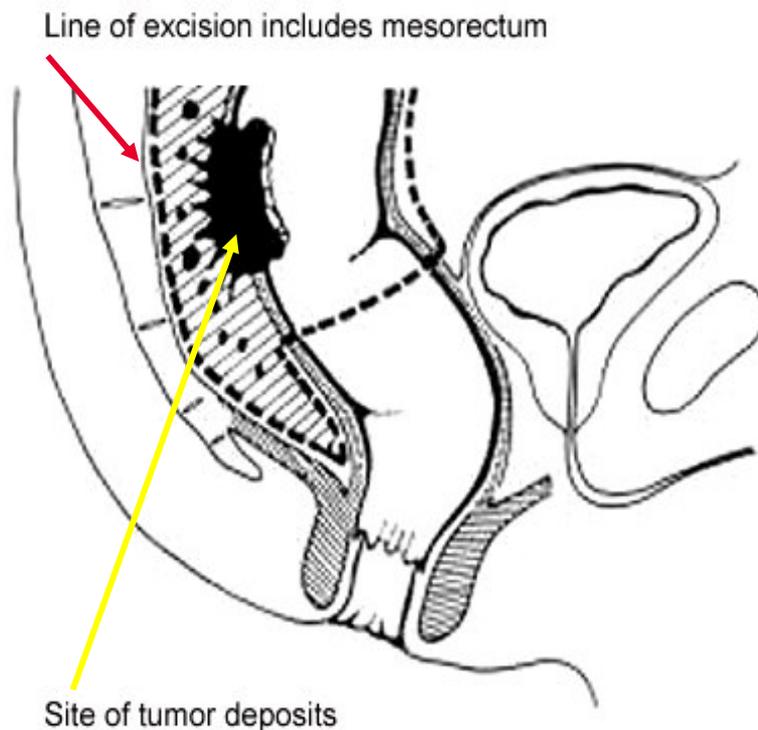


Fig. 1.4. Límites quirúrgicos de la resección mesorrectal total (TME).

A partir de estos hallazgos, se extendió el concepto de resección mesorrectal completa (TME, *Total Mesorectal Excision*), que consiste en la disección-excisión en bloque del recto con el mesorrecto que lo recubre, incluyendo la fascia visceral pélvica con toda el área circunferencial perirrectal (Figura 1.4). Se presentó una serie de 115 pacientes con cáncer de recto tratados con resección anterior y TME en los que la tasa de recidivas fue del 2,6% a los 4 años.

En términos generales, se acepta que la tasa de recidiva local después de TME a 5 años en cáncer de recto en estadios iniciales oscila entre el 4 y el 8% en series de grupos quirúrgicos expertos. Diversas experiencias institucionales que han incorporado la TME como tratamiento convencional en su protocolo quirúrgico para cáncer de recto han informado de tasas mínimas de recurrencia local (4-7%) y una mejora en la supervivencia global, acercándose al 80-85% para el estadio II y 65-70% para el estadio III de la enfermedad [20-23]. La presencia de infiltración tumoral del margen circunferencial es más frecuente cuando se realiza una amputación abdómino-perineal que cuando se lleva a cabo una resección anterior, siendo esta diferencia todavía más marcada en los casos de tumores localizados en el tercio distal del recto, lo que podría explicarse por la dificultad que supone la disección del mesorecto a ese nivel [24, 25].

Por último, en pacientes muy seleccionados (T1-T2 N0, tumores <4 cm. que afecten a menos del 40% de la circunferencia, adenocarcinomas bien diferenciados, márgenes quirúrgicos negativos y ausencia de infiltración perivascular o perineural) puede plantearse la resección local endorrectal exclusiva como alternativa preservadora de esfínter [26], la cual ha mostrado unos resultados similares en cuanto a control local a la realización de una resección anterior. La resección endorrectal debe ser completa alcanzando el espesor de la grasa perirrectal y es importante que el tumor se extirpe en una sola pieza, con un mínimo de un 1 cm de margen y sin fragmentación, de modo que se pueda realizar una evaluación rigurosa de los márgenes. La incapacidad para determinar la existencia de afectación ganglionar cuando se utiliza esta técnica quirúrgica, puede condicionar una subestadificación patológica de la enfermedad, ya que se han descrito metástasis ganglionares en el 5-10% de los tumores T1 y en el 20-35% de las lesiones T2. Así, si bien los resultados son excelentes en los pT1, alcanzando un control local superior al 95% y una supervivencia global entorno al 90% a 5 años [27, 28], se está planteando la necesidad de añadir tratamiento adyuvante (radioterapia +/- quimioterapia) en los tumores pT2 tratados con resección endorrectal que presenten algún factor pronóstico desfavorable [29-31].

1.2.2. TERAPIA ADYUVANTE: RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA.

La radiosensibilidad del cáncer de recto es un hecho bien conocido con origen en la práctica asistencial y validado por años de experiencia clínica y publicaciones con resultados alentadores. El modelo clínico probablemente más fiable para investigar este aspecto es la evaluación del descenso de estadificación patológica en ensayos controlados que emplean radioterapia preoperatoria.

La adición de quimioterapia al tratamiento radioterápico ha tratado de aumentar la tasa de respuestas objetivas, medidas en escalas de regresión histológica. Este hecho se apoya en los modelos teóricos de radiosensibilización y, de un modo muy evidente, en los resultados clínicos obtenidos con quimioirradiación preoperatoria: con radioquimioterapia se han conseguido tasas de respuesta patológicas completas (pT0) del 15-35% mientras que con radioterapia exclusiva oscilan entre 0-10%. Esta observación, junto con la evidencia de que la radioterapia postoperatoria con 5-Fluorouracilo simultáneo en infusión continua mejora significativamente la supervivencia en estadios B2-C, permiten sugerir que si el cáncer de recto es relativamente sensible a radioterapia exclusiva, lo es mucho más a la radioquimioterapia concomitante.

Los objetivos de los esquemas de tratamiento adyuvante son múltiples. El principal es el de aumentar el control local y la supervivencia global. El descenso de estadificación con la finalidad de facilitar la cirugía conservadora de esfínter anorrectal es el otro objetivo clínicamente valioso de los programas terapéuticos de neoadyuvancia. Es posible especular que ambos objetivos estén ligados a un efecto de disminución de la implantabilidad celular tumoral (local y sistémica) inducido por la quimioirradiación.

1.2.2.1. RADIOTERAPIA +/- QUIMIOTERAPIA POSTOPERATORIA.

Ante los modestos resultados de control local (50-60%) y de supervivencia global a los 5 años (20-50%) en cáncer de recto localmente avanzado (estadios B y C de Dukes) tratados con cirugía exclusiva, en 1975 el *Gastrointestinal Tumor Study Group* comenzó un estudio aleatorizado y prospectivo (GITSG 7175) [32], en el que intentaba evaluar la eficacia del tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia, por separado o en combinación. El estudio finalizó el reclutamiento en 1980 con 227 pacientes y se publicaron sus resultados con un seguimiento medio de 80 meses. La aleatorización se llevó a cabo según la asignación de cuatro brazos terapéuticos después de cirugía curativa: 1) observación, 2) quimioterapia consistente en 5-FU y semustine, 3) radioterapia pélvica y 4) combinación de radioterapia y quimioterapia. La comparación del brazo de quimioirradiación frente al de observación mostró una diferencia significativa en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global favorable al tratamiento combinado (54% vs 27%) [33]. No se identificaron diferencias significativas en la comparación de los otros brazos terapéuticos entre sí (quimio-radioterapia vs radioterapia, quimio-radioterapia vs quimioterapia, quimioterapia vs radioterapia, quimioterapia o radioterapia vs control).

Estos resultados no modificaron la mentalidad imperante, que consideraba la radioterapia postoperatoria como el tratamiento convencional recomendable tras la cirugía. El *North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG-Mayo 794751) [34] diseñó un estudio en el que trataba de detectar si la combinación de radioterapia y quimioterapia postoperatoria (régimen basado en 5-Fluoruracilo) superaba a la radioterapia postoperatoria exclusiva en control local y supervivencia. Se publicaron los resultados con una mediana de seguimiento superior a 7 años. El tratamiento adyuvante combinado lograba una reducción del 34% de las recaídas tumorales ($p=0,002$) - reducción del 46% de recidiva local y del 37% de metástasis a distancia - así como una reducción del 36% en las muertes por cáncer ($p=0,007$) con un aumento significativo de la supervivencia global a 5 años (55% vs. 40%).

Pocos años después, O'Connell y colaboradores [35] desarrollaron e investigaron un esquema de administración de la quimioterapia en combinación con radioterapia que fuera más activo y menos tóxico. Para ello diseñaron un estudio (NCCTG 864751) en el que distribuyeron aleatoriamente a 660 pacientes en dos brazos de tratamiento de quimioirradiación postoperatoria con 5-FU. Un brazo recibió el 5-FU en bolus (500 mg/m²) concomitante a la radioterapia en dos ciclos de 5 días en la 1ª y 5ª semana de radioterapia, y en el otro brazo se administraba en infusión continua (225 mg/m²) durante todo el periodo de irradiación. Se demostró una reducción de la tasa global de recaída (de 47% a 37%; p=0,01) y de metástasis (de 40% a 31%; p=0,03) en el esquema con infusión continua. Asimismo, se identificó un aumento significativo del tiempo a la recaída y un beneficio global en supervivencia global a los 4 años del 10% (70% vs. 60%) en la administración mediante infusión continua. Aunque se detectó una disminución de la incidencia de recaída local, ésta no fue estadísticamente significativa, posiblemente debido al limitado número de eventos locales observados.

El National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) con el Protocolo R-01 [36], reclutó 555 pacientes entre 1977 y 1986 con la intención de dilucidar el papel de la radioterapia exclusiva en comparación con la cirugía y la quimioterapia postoperatoria. Los grupos de aleatorización fueron: 1) no tratamiento postoperatorio, 2) radioterapia postoperatoria, y 3) quimioterapia postoperatoria (semustina, vincristina y 5-FU). Tras 5 años de seguimiento se publicaron los resultados en los que se identificó un aumento de la supervivencia libre de enfermedad en el grupo de quimioterapia postoperatoria frente al grupo control, así como también de la supervivencia global. Curiosamente este beneficio en supervivencia sólo se observaba en los varones tras el análisis de subgrupos. La radioterapia postoperatoria mostraba una tendencia al aumento del control local sin trasladarse a un beneficio en la supervivencia, respecto a cirugía exclusiva.

Posteriormente, el NSABP publicó su ensayo R-02 [37], donde no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, mientras que sí se identificó un efecto de promoción del control pélvico tumoral (8% vs. 13%; $p=0.02$) en el grupo de tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia respecto a quimioterapia exclusiva. Los autores argumentan que el beneficio en el control local sería clínicamente suficiente para recomendar la generalización de la irradiación postoperatoria en cáncer de recto localmente avanzado.

En 1990, la Conferencia de Consenso del *National Institute of Health* norteamericano [38] recomendó el tratamiento adyuvante con la combinación de radioterapia y quimioterapia tras cirugía radical en cáncer de recto localmente avanzado (estadios II y III). Para hacer esta indicación se apoyó en la opinión del panel de expertos y en los resultados de los estudios descritos. Se especificó que en cáncer de recto no sólo se debe tener en cuenta la supervivencia libre de enfermedad y global sino también el control local como evento clínicamente significativo, ya que la recidiva locorregional es frecuente en estos tumores y supone una gran morbilidad para el paciente, sin tratamiento eficaz después de su aparición.

1.2.2.2. RADIOTERAPIA +/- QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA.

Los trabajos del GITSG y de Krook, demostraron aumento del control local y de la supervivencia cuando la irradiación fue combinada con quimioterapia después de cirugía, frente a cirugía exclusiva, y también frente a radioterapia exclusiva. Estos estudios impulsaron la combinación de radioterapia y quimioterapia simultáneas como “*standard of care*” en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado en Norte América.

Paradójicamente, la tradición clínica europea se ha consolidado en el uso de radioterapia preoperatoria. Múltiples estudios prospectivos aleatorizados y transnacionales han identificado, desde los años 80, beneficios clínicos de esta secuencia de tratamiento en el control de la enfermedad. El interés oncológico de la radioterapia preoperatoria se asienta en dos efectos de potencialidad terapéutica al margen de incrementar el control locorregional y la supervivencia: inducir una reducción morfológica de la lesión tumoral que facilite márgenes para una cirugía radical y promover la cirugía con intención preservadora de la función esfinteriana sin detrimento de la eficacia oncológica.

El estudio pionero que comparó radioterapia preoperatoria administrada en un curso rápido seguida de cirugía frente a cirugía exclusiva fue el Stockholm I [39]. Se reclutaron 849 pacientes con un seguimiento medio de 107 meses. La dosis de radioterapia fue de 25 Gy en 5 fracciones de 5 Gy, y la cirugía se efectuó entre los días 1 a 7 tras finalizar la radioterapia. El tiempo libre de recaída fue significativamente superior en los tratados con radioterapia, debido principalmente a la disminución de las recidivas locales. No hubo diferencias en la tasa de metástasis ni en la supervivencia global. Un dato interesante fue que en el grupo de radioterapia se observó una tasa significativamente más elevada de mortalidad y morbilidad postquirúrgica. Este hecho restó credibilidad al dato de aumento de supervivencia debida a cáncer en el grupo de radioterapia.

Es importante mencionar que en este trabajo el volumen de irradiación incluía regiones ganglionares para-aórticas y se administraba mediante dos campos de irradiación (AP-PA), lo que pudo contribuir a la mayor tasa de complicaciones postquirúrgicas.

El ensayo Stockholm II tenía un diseño similar [40], pero se modificó la técnica de irradiación, incluyendo cuatro campos convergentes y prescindiendo de la inclusión en el volumen blanco de la región para-aórtica. Se incluyeron 557 pacientes, de los que

tuvieron cirugía curativa 481. Con un seguimiento medio de 8,8 años, la incidencia de recidiva local fue del 12% en los pacientes con radioterapia y del 25% en los no irradiados ($p < 0,001$). La supervivencia global también fue superior en el grupo de irradiación en el subgrupo de pacientes con cirugía curativa (46% vs 39%; $p < 0,03$), aunque esta diferencia no se detectó en el global de todos los pacientes analizados. Se evaluaron las muertes intercurrentes dentro de los 6 primeros meses tras la cirugía, siendo su incidencia significativamente mayor en el grupo de radioterapia, en relación con eventos cardiovasculares.

El Swedish Rectal Cancer Trial [41], fue diseñado con los objetivos principales de evaluar la mortalidad postoperatoria, el control local y la supervivencia global. Se insistió en que la técnica radioterápica empleara más de dos campos de irradiación. Fueron aleatorizados 1168 pacientes, 555 de los cuales recibieron radioterapia preoperatoria. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto al porcentaje de muertes postoperatorias (3-4%). Con un seguimiento mínimo de 5 años, se demostró una disminución significativa en la tasa de recidiva local al combinar radioterapia y cirugía (12% vs. 27%, $p < 0,001$), dato que se observaba en todas las categorías por estadios. Además, se identificó un beneficio absoluto del 10% en la supervivencia global para la radioterapia preoperatoria (58% vs. 48%, $p = 0,004$) y un incremento en la supervivencia cáncer-específica del 74% en el tratamiento preoperatorio respecto al 65% con la utilización de cirugía exclusiva ($p = 0,002$).

Una síntesis de actualización del tratamiento multimodal interpreta que estos datos habían conseguido demostrar que el uso de radioterapia previa a la cirugía incrementaba el control local y la supervivencia, sin aumento de la mortalidad postoperatoria, gracias a la mejora de las técnicas de irradiación. Sin embargo, las nuevas técnicas de escisión mesorrectal completa (TME) competían en resultados con la estrategia descrita.

La experiencia de Heald [42] sugirió que la TME por sí sola era suficiente para lograr tasas de recurrencia local insignificantes. Un ensayo multicéntrico holandés fase III (CKVO 95-04), con 1861 pacientes evaluó el papel de la irradiación preoperatoria rápida e intensa frente a TME. Los pacientes fueron asignados al azar a TME exclusiva frente a 25 Gy en cinco fracciones seguida de TME [43]. La supervivencia global fue similar en ambos brazos del estudio (82% en 2 años). Sin embargo, la recurrencia local a los 2 años fue del 8,2% en el brazo TME-exclusiva, en comparación con el 2,4% en el grupo de radioterapia preoperatoria ($p < 0.001$), poniendo de relieve la aportación decisiva del tratamiento con irradiación, incluso en el contexto de una cirugía radical con TME realizada por grupos quirúrgicos entrenados. La tasa de preservación del esfínter fue la misma con ambos esquemas, y no se identificó con evidencia patológica efecto de *downstaging* (descenso de estadificación).

El estudio Lyon 90-01 [44] analizó la importancia del intervalo entre la finalización de la radioterapia preoperatoria y la cirugía para lograr un mayor grado de respuesta tumoral en el espécimen quirúrgico. En este ensayo prospectivo y aleatorizado, se comparó 39 Gy en 13 fracciones con cirugía a las dos semanas, frente al mismo tratamiento radioterápico seguido de cirugía programada a las 6-8 semanas. La tasa de respuestas patológicas completas fue del 7% frente al 14% y el descenso de estadificación - *downstaging* - fue del 10% versus el 26% ($p = 0.007$), ambos valores a favor del esquema con intervalo más prolongado entre radioterapia y cirugía. No se comunicaron diferencias significativas en la morbilidad postoperatoria, control local o supervivencia global.

En radioterapia preoperatoria, la dosis total de irradiación es también un parámetro de importancia crítica para inducir efectos evaluables en términos de descenso de estadificación del cáncer de recto. Diversos estudios han señalado el impacto de la escalada de dosis en la tasa de respuestas patológicas completas [45-47].

En una revisión de los pacientes tratados en el *Princess Margaret Hospital*, que recibieron dosis totales de 40 Gy, 46 Gy, o 50 Gy en 2 Gy/fracción junto con 5-FU en infusión continua, la respuesta patológica completa fue del 18%, 23% y 33%, respectivamente para los tres niveles de dosis descritos. La supervivencia libre de recidiva local y libre de enfermedad a 2 años fue del 72%, 90%, 89% y 62%, 84% y 78% para los 40, 46 y 50 Gy, respectivamente [48]. La supervivencia global fue del 72%, 94% y 92% respectivamente. Las dosis de 46 o 50 Gy fueron significativamente más efectivas que 40 Gy, pero no se objetivaron diferencias significativas entre administrar 46 o 50 Gy.

Se han publicado recientemente dos meta-análisis en los que se intenta explorar el beneficio derivado del tratamiento con radioterapia preoperatoria en el cáncer de recto. Cammá y cols. [49] incluyen un total 14 estudios aleatorizados, con más de 6.000 pacientes, que comparaban radioterapia preoperatoria seguida de cirugía frente a cirugía exclusiva. Concluye que la radioterapia preoperatoria reduce significativamente el riesgo de muerte a 5 años (OR 0.84 [IC95% 0.72-0.98]), la mortalidad específica por cáncer (OR 0.71 [IC95% 0.61-0.82]) y la recurrencia local (OR 0.49 [IC95% 0.38-0.62]), no detectando diferencias significativas en la tasa de metástasis.

Otro valioso meta-análisis del *Colorectal Cancer Collaborative Group* (CCCG) [50] analizó individualmente 8507 pacientes de 22 estudios aleatorizados en los que se estudiaba el componente de irradiación adyuvante, pre o postoperatoria frente a cirugía exclusiva. Los resultados identifican tan sólo un beneficio marginal en supervivencia para la radioterapia adyuvante respecto a cirugía exclusiva (62% vs. 63%, $p=0.06$). El riesgo de recidiva local es significativamente inferior con radioterapia pre ($p=0.00001$) y post ($p=0.002$), respecto a cirugía exclusiva. La mortalidad por cáncer de recto fue inferior en pacientes que recibieron radioterapia preoperatoria (45% vs. 50%, $p=0.0003$), pero la mortalidad global antes del año de finalizar el tratamiento está aumentada (8% vs. 4%, $p < 0.0001$).

La conclusión de los investigadores fue que esquemas de irradiación preoperatoria que superen dosis biológicas efectivas de 30 Gy, reducen significativamente el riesgo de recidiva local y la muerte por cáncer de recto. Así mismo, la radioterapia postoperatoria también reduce, aunque en menor medida, el riesgo de recidiva local.

Para evaluar el papel de la quimioterapia concomitante con radioterapia preoperatoria se diseñó un estudio aleatorizado (FFCD 9203) [51] en el que los pacientes fueron asignados a recibir 45 Gy exclusivamente frente al mismo tratamiento radioterápico junto con quimioterapia, 5-FU en bolus (350 mg/m²) más ácido folínico, los días 1 a 5 en la primera y quinta semana de irradiación. Con una mediana de seguimiento de 69 meses, la tasa de conservación esfinteriana fue equivalente en ambos grupos (53% vs 52%). El tratamiento combinado mostró un mayor índice de respuesta patológica completa (11.4% vs. 3.6%) y una mejora a 5 años de la tasa de recidiva local (8% vs. 16.5%). No hubo, sin embargo, diferencias en la supervivencia global a 5 años (68% vs. 67%).

Resultados similares se han comunicado en el ensayo randomizado EORTC 22921 [52]. Se describe un incremento del *downstaging* en el grupo de tratamiento con quimioterapia y radioterapia (14% frente al 5.3%, p=0.0001), pero sin diferencia en la supervivencia a 5 años (56% vs. 54%). Sin embargo, el control local fue significativamente superior en los grupos tratados con la adición de quimioterapia a la radioterapia pélvica.

Un nuevo meta-análisis recientemente publicado[53] aporta nueva evidencia a esta controversia, y tras analizar varios estudios randomizados, concluye que el tratamiento combinado preoperatorio aumenta significativamente el grado de la respuesta tumoral patológica, incrementa el riesgo de toxicidad grado 3-4 y reduce significativamente la incidencia de recidiva local (Odds ratio: 0.53 [0.39-0.72]), sin producir impacto sobre la supervivencia global ni libre de progresión.

La información disponible sugiere que, aunque no existan pruebas definitivas de que el tratamiento combinado radioquimioterápico ofrezca un beneficio estimable en la promoción de la supervivencia en comparación con la radioterapia exclusiva, el tratamiento combinado se asocia a un beneficio de interés clínico indudable: una disminución significativa de la tasa de recidiva local, con implicaciones pronósticas y socio-sanitarias incuestionables.

1.2.2.3. QUIMIO-RADIOTERAPIA PREOPERATORIA VS. POSTOPERATORIA.

No existen datos concluyentes que establezcan una superioridad firme, en términos de supervivencia, de esquemas neoadyuvantes de quimiorradiación preoperatoria sobre postoperatoria, o viceversa. Tres ensayos aleatorizados han intentado evaluar este aspecto estratégico y terapéutico en cáncer de recto.

El primero fue iniciado con el código RTOG 94-01/INT 0417, pero fue interrumpido precozmente por reclutamiento inadecuado.

El segundo estudio, también norteamericano, NSABP R-03 [54], fue diseñado para comparar la combinación de radioterapia y quimioterapia preoperatoria frente a postoperatoria, estando previsto reclutar a 900 pacientes. También fue cancelado prematuramente por reclutamiento lento e inadecuado. La radioterapia fue equivalente en los dos brazos: 50.4 Gy en 28 fracciones, y la quimioterapia consistió en 5-FU/LV en bolo (semanas 1 y 5). Con una mediana de seguimiento de un año, se observó un ligero aumento de la tasa de preservación del esfínter en el grupo tratado con el esquema preoperatorio (44% vs 34%), así como un incremento en la incidencia de toxicidad grado 4-5 (34% vs 23%). La tasa de respuestas completas fue del 10% y la supervivencia libre de enfermedad a 1 año fue del 83% en el grupo preoperatorio versus 78% en el postoperatorio (p=ns).

El ensayo fase III que ha aportado información más rigurosa e influyente es el estudio randomizado y multicéntrico del grupo alemán CAO/ARO/AIO-94 [55], en el que 823 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado T3-4 / N+ fueron aleatorizados a recibir 50.4 Gy en 28 fracciones de forma preoperatoria junto con 5-FU (1000 mg/m²) en infusión continua durante la primera y quinta semana, seguida de cirugía con TME 6 semanas más tarde, o bien, resección quirúrgica con TME seguida de idéntico esquema de quimiorradiación. Ambos grupos recibieron otros cuatro ciclos de quimioterapia adyuvante con 5-FU (500 mg/m²/día por 5 días, cada 4 semanas). Los resultados a 5 años revelaron un descenso significativo de la tasa de recidiva pélvica a favor del tratamiento preoperatorio (6% vs. 13%, p=0.02), no objetivándose diferencias significativas en la tasa de recidiva a distancia (36% vs. 38%), supervivencia libre de enfermedad (68% vs. 65%) ni supervivencia global (76% vs. 74%). En cambio, la tasa de preservación de esfínter en el subgrupo de pacientes con tumores localizados en tercio inferior declarados previamente por el cirujano como candidatos potenciales a una amputación abdomino-perineal, fue del 39% en el grupo preoperatorio vs. el 19% en el postoperatorio (p=0.004). Esta diferencia no se constató en el análisis global entre los dos grupos (78% vs. 76%, p=ns). El índice de respuestas patológicas completas en el grupo preoperatorio fue del 8%. La toxicidad tanto aguda (27% vs. 40%) como tardía (14% vs. 24%) fue también favorable al grupo de tratamiento preoperatorio.

Se interpretó que el esquema preoperatorio demuestra un descenso significativo de la tasa de fracaso local pélvico, mejor tolerancia y un incremento en la preservación esfínteriana en pacientes con alto riesgo de amputación abdomino-perineal, aunque con valores de supervivencia similares.

En conclusión, hay que señalar que en los últimos diez años, la tendencia dominante en el desarrollo terapéutico del cáncer de recto, tanto en Europa como en Norteamérica, ha sido la utilización de radioterapia fraccionada preoperatoria junto con quimioterapia concomitante y cirugía programada de forma diferida.

El objetivo de la quimio-irradiación preoperatoria continúa siendo contribuir al máximo control local y supervivencia, aunque se añaden como elementos interesantes de análisis selectivo la evaluación del descenso de estadificación (*downstaging*) y de tamaño (*downsizing*), su influencia potencial sobre la práctica quirúrgica en términos de preservación esfinteriana, y la identificación de pacientes portadores de tumores radioquimiorresistentes.

1.2.2.4. FLUOROPIRIMIDINAS ORALES, OXALIPLATINO, IRINOTECAN.

El 5-Fluoracilo (5-FU) se ha utilizado clásicamente desde hace más de 40 años de forma concomitante a la radioterapia en el cáncer de recto debido a sus propiedades como agente tumoricida y radiosensibilizante. Los resultados descritos en esquemas adyuvantes se han extrapolado a los programas de neoadyuvancia, siendo su administración a dosis bajas mediante infusión continua intravenosa, el enfoque preferido como tratamiento convencional [35].

En los últimos años, se han desarrollado nuevas formas orales de quimioterapia, generalmente derivados de las fluoropirimidinas (Tegafur, UFT, Capecitabina), con el fin de reducir costes, aumentar la accesibilidad para los pacientes y evitar los inconvenientes asociados a las infusiones intravenosas prolongadas.

Los derivados orales de fluoropirimidinas han sido diseñados como una alternativa al uso de 5-FU intravenoso en infusión continua y se ha comprobado que alcanzan niveles terapéuticos en las células tumorales, siendo de gran interés para diseñar nuevos esquemas de tratamiento en combinación con radioterapia externa en programas neoadyuvantes de cáncer de recto.

El Tegafur (ftorafur, [1-(2-tetrahidrofuramil)] - 5-fluorouracil) es una fluoropirimidina oral que se administra como fármaco proactivo y que tras su paso por el hígado, se metaboliza a 5-Fluoracilo, presentando unos niveles plasmáticos máximos a las 1-3 horas de su administración y una biodisponibilidad del 100%. Diversos autores han comunicado su experiencia con la utilización de Tegafur en cáncer gastrointestinal, con resultados prometedores.

Calvo y cols., han publicado la serie institucional del H.G.U. Gregorio Marañón, en la que se comparaba un esquema convencional de quimioirradiación preoperatoria basado en 5-FU en infusión continua intravenosa con otro programa neoadyuvante utilizando Tegafur a dosis altas (1200 mg/día v.o. todos los días de irradiación, incluyendo fines de semana). El índice de *downstaging* T fue del 46% en el grupo de 5-FU y del 53% en el de Tegafur, mientras que la tasa de respuestas patológicas completas fue del 2.3% vs. 6.9%, respectivamente [56]. En una reciente actualización de esta serie de pacientes tratados con Tegafur, se ha comunicado un índice global de *downstaging* del 68%, con un 8% de respuestas patológicas completas (pT0) y un 47% de casos con residuo tumoral microscópico en el espécimen quirúrgico (pTmic) [57].

Dentro de este mismo grupo farmacológico, la Capecitabina es una nueva fluoropirimidina oral proactiva, fácilmente absorbida en el tracto gastrointestinal y que imita la eficacia del 5-FU en infusión continua intravenosa [58]. La Capecitabina requiere la presencia de la enzima timidina fosforilasa (TP) para su conversión a la forma activa de 5-FU. Esta enzima está presente en mayor concentración en las células tumorales, en particular en el cáncer colorrectal, que en los tejidos normales, lo que potencialmente crea una ventaja terapéutica en comparación con el 5-FU intravenoso [59]. La dosis máxima tolerable (MTD) de la capecitabina concomitante a la radioterapia es de 1000 mg/m²/12 h., recomendándose generalmente una dosis de 825 mg/m², 2 veces al día, durante todo el tratamiento de irradiación.

Diversos estudios han comunicado tanto la eficacia como la eficiencia de la Capecitabina en monoterapia en comparación con el 5-FU como tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico o como terapia adyuvante en pacientes de alto riesgo [60-63]. La utilización de Capecitabina en combinación con radioterapia ha mostrado tasas de respuesta similares o superiores al 5-FU y, por lo tanto, este fármaco parece prometedor para generar nuevos esquemas de tratamiento neoadyuvante [64-66].

Estudios fase II han constatado la eficacia de esta fluoropirimidina oral junto con radioterapia en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto, mostrando una tasa máxima de respuestas del 80% y un índice de esterilizaciones tumorales en la pieza quirúrgica entorno al 20% [65-69]. La aparición de diarrea aguda, estomatitis y neutropenia son habituales, aunque algo menos frecuentes que con 5-FU; sin embargo, la incidencia de síndrome de mano/pie es mayor con capecitabina [70].

Recientemente, se ha explorado la posibilidad de introducir nuevos agentes quimioterápicos con eficacia demostrada en cáncer colorrectal metastásico, como **Oxaliplatino** o **Irinotecan**, en combinación con 5-FU o Capecitabina dentro de programas de quimio-irradiación simultánea preoperatoria, con resultados preliminares muy prometedores, desde el punto de vista de la tolerancia y tasa de respuestas patológicas completas observadas [71-75].

Los primeros datos de los estudios fase I y II sugieren que el Oxaliplatino a dosis de 50-60 mg/m² junto con capecitabina a dosis de 825-1000 mg/m² dos veces al día se pueden combinar con seguridad con el tratamiento radioterápico pélvico, presentando una incidencia de toxicidad grado 3 aceptable con un porcentaje de descenso de estadificación de hasta un 70% y tasas prometedoras de respuestas patológicas completas (entre el 20-30%) [73-79].

El Irinotecán en combinación con capecitabina más radioterapia también ha demostrado ser un esquema eficaz y bien tolerado en estudios fase I y II [47, 80-83]. Así, aunque la toxicidad del irinotecan a dosis de 40-50 mg/m² una vez por semana es algo superior, es tolerable, y se asocia a una alta tasa de respuestas patológicas completas (entre el 25-30%) [47].

Actualmente, nuevos esquemas de quimiorradiación preoperatoria utilizando combinaciones innovadoras que incorporan fármacos dirigidos a dianas biológicas (Cetuximab, Bevacizumab) junto a citostáticos de probada eficacia (Capecitabina, Oxaliplatino, Irinotecan) están siendo evaluados en estudios fase I y II [84-88].

Los resultados son alentadores, aunque todavía necesitan madurar para poder incorporarse a la práctica clínica asistencial en el tratamiento del cáncer de recto, ya que la mayoría de estos ensayos están en un nivel preliminar como series institucionales prospectivas o corresponden a estudios fase I o II, los cuales nos aportan su experiencia y resultados, siendo de gran utilidad para diseñar futuros ensayos randomizados que consigan mejorar el “*standard of care*” del cáncer de recto localmente avanzado.

1.2.3. 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 [89]. 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 1.5).

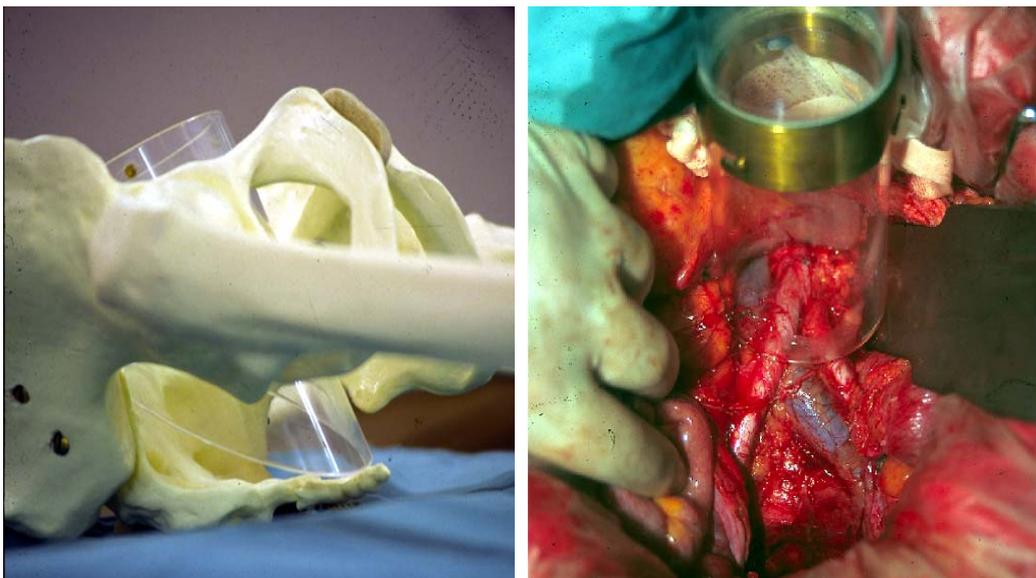


Fig. 1.5. Colocación del aplicador biselado de RIO sobre el espacio presacro.

Se suele prescribir una dosis que se sitúa entorno a los 10-15 Gy, en función del residuo 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 quimioirradiación 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 [90-92].

La experiencia institucional con RIO del Massachussets General Hospital (MGH) ha sido revisada recientemente [93] 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.

La Clínica Mayo [94] describe un 14% de fallo local en un grupo de 29 pacientes tratados quimioirradiación preoperatoria, cirugía y RIO, con una sola recidiva dentro del campo de RIO. La supervivencia media fue de 81 meses, con una supervivencia global a 5 años del 62% y una supervivencia libre de enfermedad del 54%. En la serie completa de 56 pacientes tratados con RIO y radioterapia externa pre o postoperatoria con o sin quimioterapia, la tasa de recidiva local fue del 13% y la supervivencia global 5 años del 46%.

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 [57, 91, 95-99].

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). 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 presacra 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 [100].

Valentini y cols. han actualizado recientemente 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 [99].

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 presacra ("*in-field*") a 5 años fue del 92% y 97%, respectivamente [101].

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) [102].

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.

1.3. RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA.

1.3.1. DEFINICIÓN.

Históricamente, siempre ha existido un problema de interpretación y cuantificación del grado de respuesta tumoral patológica objetivado tras el análisis histológico de la pieza quirúrgica en el cáncer de recto tratado mediante quimioirradiación 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.

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.

Con la intención de minimizar las incertidumbres anatomo-patológicas, Dworak propuso hace unos años una clasificación [103], que se ha generalizado en ensayos prospectivos sobre neoadyuvancia en cáncer de recto, y que establece una escala común basada en la categorización de los cambios histopatológicos observados en la pieza quirúrgica, cuantificando el grado objetivo de respuesta tumoral (**grado de regresión tumoral o tumor regression grade - TRG**) como se muestra en la Figura 1.6 y su relación con los fenómenos de reparación y fibrosis (Tabla 1.2).

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, solo tejido fibrótico (pT0).

Tabla 1.2. Clasificación patológica de respuesta tumoral.

Con la utilización de esta escala histológica de valoración de respuesta tumoral se procura la estandarización en la clasificación de los efectos terapéuticos y se facilita la comparación de la eficacia entre estudios con componente neoadyuvante para el cáncer de recto.

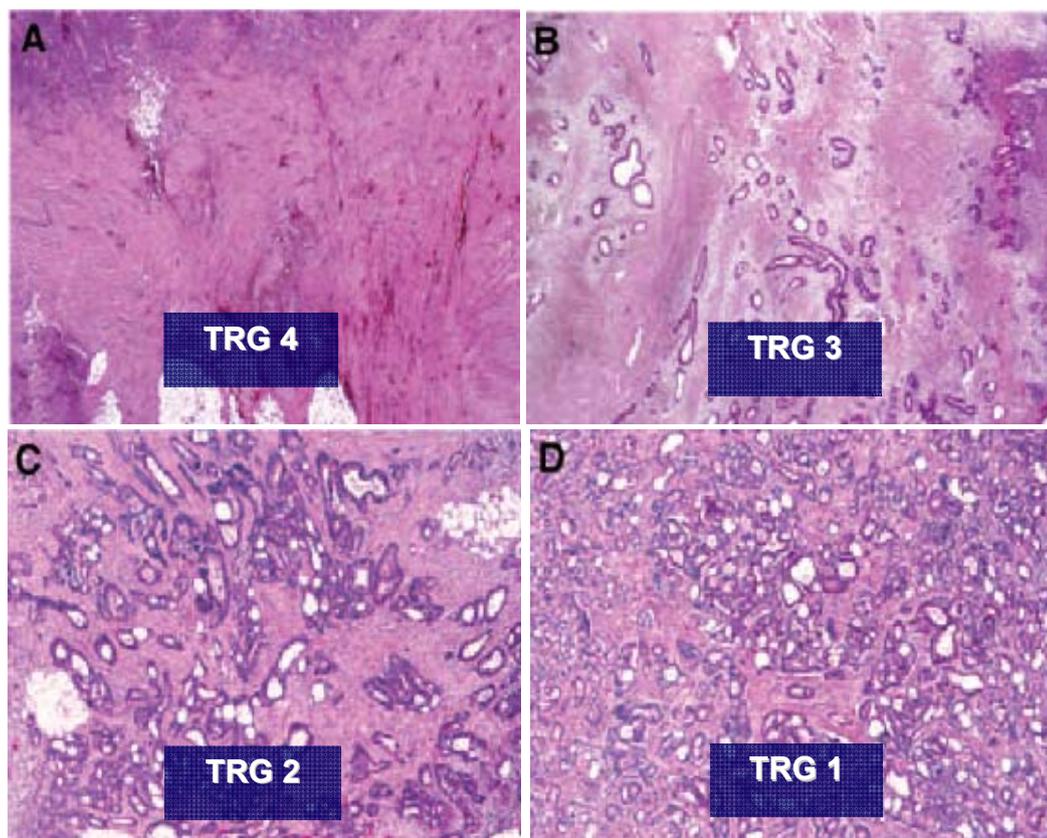


Figura 1.6. Clasificación patológica de respuesta tumoral según sistema TGR.

1.3.2. IMPORTANCIA DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA.

Tanto meta-análisis 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 meta-análisis [104], 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 [44, 105].

En los últimos años, han aparecido numerosas publicaciones en las que se analizan nuevos esquemas de quimioirradiación concomitante, explorando vías de administración alternativas (fluoropirimidinas orales: Capecitabina, Tegafur, 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% [69, 75, 76, 106].

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 meta-análisis publicado recientemente [107] 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 [108], 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 [109] sometidos a resección radical (R0) tras radio \pm 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.

1.4. OXALIPLATINO.

1.4.1. EVIDENCIA EN CÁNCER COLORRECTAL.

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 [110-113]. 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 1.7).

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 F.D.A. (*Food and Drug Administration*) 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 [114, 115], presentando además una tendencia al aumento de la supervivencia global, aunque no de carácter significativo.

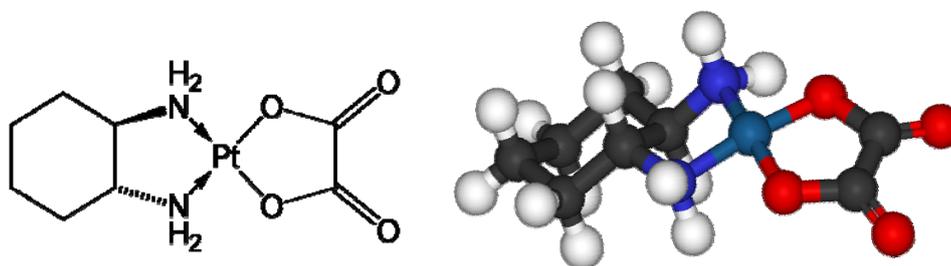


Figura 1.7. Representación 2D y 3D del Oxaliplatino.

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 [116, 117].

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% [118], 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 de finalizar el tratamiento [118, 119].

1.4.2. OXALIPLATINO EN CÁNCER DE RECTO.

Se asume que en el abordaje del cáncer de recto localmente avanzado, con un planteamiento terapéutico óptimo de quimiorradiación preoperatoria basada en 5-FU y resección mesorrectal total, la tasa de recidiva local permanece en el 5-10% y las metástasis a distancia se mantienen en el 25-30% de los pacientes, por lo que parece imperativo admitir que se debe intentar mejorar la eficacia del tratamiento.

En este sentido, el Oxaliplatino ha demostrado ser uno de los agentes más activos y eficaces contra el cáncer colorrectal, así como un potente radiosensibilizante, por lo que es razonable pensar en su incorporación a esquemas terapéuticos de neoadyuvancia en cáncer de recto. Su perfil de tolerancia aceptable, con ausencia de graves efectos secundarios dosis-limitante cuando se asocia a fluoropirimidinas y/o a radioterapia, hace del Oxaliplatino un elemento de interés decisivo en el diseño de los futuros esquemas de tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto localmente avanzado. Recientes estudios han comunicado sus resultados iniciales utilizando diferentes esquemas de neoadyuvancia incluyendo Oxaliplatino para el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado [67, 73, 75, 76, 79, 106, 120], entre los que cabe destacar dos ensayos multicéntricos fase II europeos [75, 120], que se detallan a continuación.

Rodel y colaboradores han publicado recientemente su experiencia con el esquema de quimiorradiación XELOX (Radioterapia externa pélvica 5040 cGy/ 180 cGy por fracción, Capecitabina 825 mg/m² vo dos veces al día los días 1 al 14 y 22 al 35 junto con Oxaliplatino 50 mg/m² iv los días 1, 8, 22 y 29), presentando un 95% de resecciones quirúrgicas completas (R0) y una tasa de respuestas patológicas completas (ypT0) del 19% y entorno a 75% de intensos respondedores (TRG 3-4). En el 91% de los pacientes, se pudo completar el esquema de quimiorradiación preoperatoria con XELOX tal y como se había planeado, presentando vómitos y/o diarrea grado 3-4 en el 18% de los casos como toxicidad más frecuente. Los autores concluyen que este nuevo esquema parece superior en términos de eficacia y tolerabilidad al esquema clásico basado exclusivamente en 5-FU en infusión continua.

El estudio fase II publicado por Rutten y colaboradores, explora radioterapia externa (4500 cGy/ 180 cGy por fracción), Capecitabina (825 mg/m² vo dos veces al día) todos los días de irradiación junto con Oxaliplatino semanal (50 mg/m² iv). Los resultados con este esquema neoadyuvante indican un índice de resecabilidad (R0) del 67% y una tasa de respuestas patológicas completas (ypT0) del 13%. Más del 90% de los pacientes recibieron dosis plenas de radioterapia y quimioterapia neoadyuvantes, observando como eventos adversos más significativos la diarrea grado 3-4 (16%) y la neuropatía grado 3 (1%).

En conclusión, a pesar de que en los últimos años, se han multiplicado la publicación de estudios utilizando nuevos esquemas de quimiorradiación preoperatoria incorporando fármacos de probada eficacia en el cáncer colorrectal, como pueden ser Capecitabina, Oxaliplatino, Irinotecan, Cetuximab, Bevacizumab, etc, la mayoría de estos ensayos no dejan de corresponder a series institucionales prospectivas o a estudios fase I o II, los cuales nos aportan su experiencia y resultados, y animan a diseñar futuros ensayos randomizados que consigan cambiar el “standard of care”.

No obstante, la aportación del Oxaliplatino en programas neoadyuvantes puede investigarse mediante la valoración comparativa de efectos locales y sistémicos con programas idénticos, sin la inclusión de este fármaco. El modelo clínico neoadyuvante del cáncer de recto permite, dentro de su complejidad asistencial, evaluar diferencias potenciales en efectos locales de respuesta tumoral y su traslación o no a un posible impacto sobre la evolución clínica de la enfermedad (patrones de progresión, tasa de metastatización sistémica y control tumoral definitivo).

2. PACIENTES Y MÉTODOS.

*“El método de investigación científica
no es sino la expresión de la modalidad de trabajo de la mente humana.”*

Thomas H. Huxley (1825-1895)

Biólogo británico, continuador de la Teoría de la Evolución de Darwin.

2.1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

2.1.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Se considera suficientemente establecido que un abordaje adecuado del cáncer de recto localmente avanzado implica una resección quirúrgica de máxima radicalidad complementada por un tratamiento combinado de radioterapia externa y quimioterapia radiosensibilizante basada en fluoropirimidinas. La secuencia óptima para conseguir el mejor índice terapéutico respecto a resultados de control local, supervivencia, tolerancia y preservación esfinteriana se basa en un esquema de quimio-irradiación preoperatoria, cuyo objetivo prioritario sería conseguir la máxima regresión tumoral sin aumentar la toxicidad secundaria a los tratamientos. Las estrategias multidisciplinarias de desarrollo terapéutico han evolucionado en dos direcciones:

- 1) investigar la quimioterapia concomitante, explorando modelos de infusión basados en estudios farmacodinámicos, fluoropirimidinas orales y nuevos citostáticos con propiedades radiopotenciadoras;
- 2) introducir técnicas de irradiación para incrementar el depósito de dosis efectiva sobre las áreas afectas por cáncer o con riesgo de recidiva tumoral, con exclusión de los tejidos normales dosis-sensibles, mediante modificación del fraccionamiento de la dosis, sobreimpresión selectiva con radioterapia intraoperatoria o irradiación externa con intensidad modulada.

Los esquemas de quimioirradiación preoperatoria con fluoropirimidinas han obtenido históricamente una tasa de respuestas patológicas completas en la pieza quirúrgica alrededor del 5-15%. La utilización de Oxaliplatino en el cáncer colorrectal diseminado ha demostrado una tasa de respuestas superior a los esquemas de quimioterapia utilizados con anterioridad, siendo el fármaco de elección en primera línea terapéutica en enfermedad metastásica.

Nuestra hipótesis clínica explora si la inclusión del Oxaliplatino dentro de un programa de quimio-irradiación preoperatoria en cáncer de recto localmente avanzado, puede obtener una tasa elevada de respuestas patológicas completas, y promover la resecabilidad quirúrgica y preservación esfinteriana. La evidencia de que el oxaliplatino en enfermedad metastásica aumenta significativamente la tasa de respuestas, permite especular con un efecto similar en estrategias neoadyuvantes.

Para evaluar esta hipótesis se ha diseñado un estudio observacional-analítico que analiza la experiencia clínico-asistencial en una cohorte prospectiva de pacientes incluidos en un programa institucional para el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado utilizando quimioirradiación preoperatoria con fluoropirimidinas, cirugía programada diferida, radioterapia intraoperatoria con electrones y quimioterapia adyuvante, con o sin quimioterapia de inducción con oxaliplatino.

La hipótesis de trabajo del presente estudio conjetura que los pacientes sometidos a oxaliplatino neoadyuvante presentarán una tasa superior de respuestas patológicas completas, en comparación con la cohorte institucional previa de quimio-irradiación basada exclusivamente en fluoropirimidinas, y que se sitúa entorno al 10%.

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

⇒ **HIPÓTESIS NULA (H₀)**: el porcentaje de respuestas patológicas completas (RCP) obtenidas en los pacientes tratados con Oxaliplatino neoadyuvante y quimio-irradiación preoperatoria basada en fluoropirimidinas, NO es significativamente superior al conseguido utilizando el esquema estándar de tratamiento sin Oxaliplatino ($RPC \leq 20\%$).

⇒ **HIPÓTESIS ALTERNATIVA (H₁)**: el porcentaje de respuestas patológicas completas (RCP) obtenidas en los pacientes tratados con Oxaliplatino neoadyuvante y quimio-irradiación preoperatoria basada en fluoropirimidinas, es significativamente superior al conseguido utilizando el esquema estándar de tratamiento sin Oxaliplatino ($RPC > 20\%$).

2.1.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

➤ **Objetivo principal:**

1. Evaluar la eficacia, en términos de respuesta patológica completa en el espécimen quirúrgico (TRG 4 ó ypT0), de un protocolo de tratamiento en cáncer de recto localmente avanzado utilizando Oxaliplatino neoadyuvante y quimio-irradiación preoperatoria con fluopirimidinas.

➤ **Objetivos secundarios:**

1. Analizar la tasa de respuestas y de descenso de estadificación (subcategorías T y N), así como el índice de reseabilidad quirúrgica y de preservación esfinteriana.

2. Evaluar la tolerancia y factibilidad del programa multimodal de tratamiento, tanto en sus segmentos terapéuticos sucesivos (oxaliplatino neoadyuvante, quimio-irradiación preoperatoria y cirugía con radioterapia intraoperatoria), como de forma integral y acumulativa.

3. Describir la historia natural, la topografía de las recidivas pélvicas y los patrones de diseminación del cáncer de recto localmente avanzado tras un programa de quimio-irradiación preoperatoria, cirugía radical y radioterapia intraoperatoria como sobreimpresión supraselectiva del espacio presacro.

4. Analizar los resultados del protocolo integral multidisciplinar de tratamiento en parámetros clínico-evolutivos relevantes: control pélvico, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

5. Correlacionar el efecto terapéutico con los resultados clínico-evolutivos y evaluar el riesgo pronóstico.

2.2. METODOLOGÍA.

2.2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se ha diseñado un estudio observacional-analítico, prospectivo, no aleatorizado, de cohortes mixtas o históricas (Fig. 2.1):

1. Una cohorte prospectiva, que incluye los pacientes sometidos al programa institucional de nuevo diseño con quimioirradiación neoadyuvante, objetivo del análisis del presente estudio (**brazo experimental**).
2. Una cohorte histórica, retrospectiva (**brazo control**), constituida por la experiencia institucional generada con pacientes del H.G.U. Gregorio Marañón tratados con tratamiento neoadyuvante convencional.

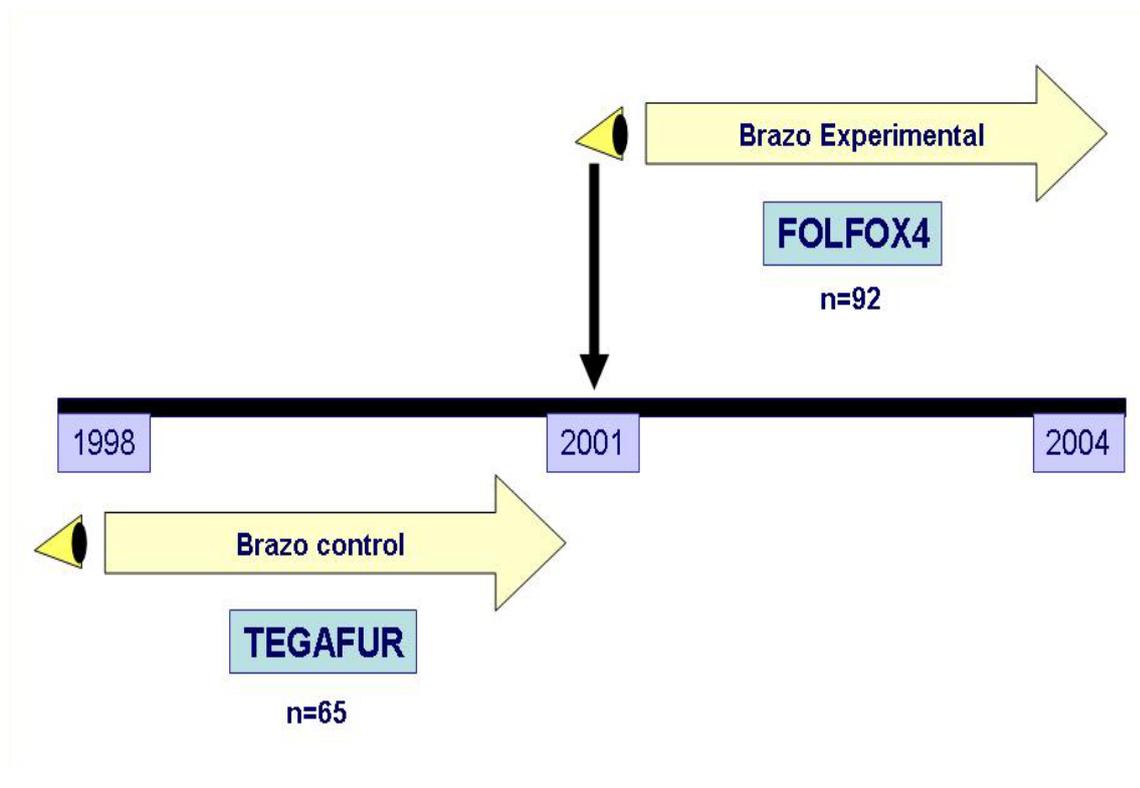


Figura 2.1. Diseño del estudio.

2.2.2. ÁMBITO.

▪ INSTITUCIÓN:

- Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

▪ SERVICIOS MÉDICO-QUIRÚRGICOS CON IMPLICACIÓN CIENTÍFICO-ASISTENCIAL:

- Oncología Radioterápica.
- Oncología Médica.
- Cirugía General y del Aparato Digestivo.
- Anestesia y Reanimación.
- Radiología e Imagen Médica.
- Anatomía Patológica.

2.2.3. POBLACIÓN.

La población objetivo del estudio incluyó pacientes con el diagnóstico histológico confirmado de adenocarcinoma de recto localmente avanzado (cT3-4 N0/+ M0) remitidos al Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Servicio de Oncología Radioterápica), que fueran potencialmente candidatos a un tratamiento radical con componente neoadyuvante, resección quirúrgica y sobreimpresión con radioterapia intraoperatoria, seguida de quimioterapia adyuvante.

2.2.4. MUESTRA.

Para estimar el tamaño muestral de la cohorte experimental se aplicó la fórmula para proporciones simples, con una p_0 (proporción brazo control) = 10%, p_1 (proporción esperada brazo experimental) = 20,1%, un nivel de significación del 95%

($\alpha=0.05$) y una potencia estadística del 80% ($1-\beta=0.8$), obteniendo un valor inicial de pacientes en el brazo experimental necesarios para detectar una diferencia superior al 10% de $n=83$ pacientes.

Este resultado se corrigió mediante la fórmula de tamaño muestral ajustado a pérdidas ($N=n*(1/1-R)$), considerando un porcentaje de perdidas estándar de $R=10\%$, con lo que el tamaño muestral definitivo para el brazo experimental fue de $n=92$ pacientes.

Para obtener la muestra se utilizó una técnica de muestreo consecutivo no aleatorizado, mediante la cual todos los pacientes remitidos al Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Comité de Tumores y/o Servicio de Oncología Radioterápica) con diagnóstico histológico confirmado que cumplieran todos los criterios de inclusión y no presentara ninguno de los criterios de exclusión, fueran incluidos sucesivamente.

2.2.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Para ser elegibles, los pacientes debían ser mayores de 18 años y estar diagnosticados de adenocarcinoma primario de recto confirmado histológicamente, localizado entre 0 y 15 centímetros del margen anal, sin evidencia clínica ni radiológica de metástasis sistémicas.

El estadio clínico tumoral, establecido mediante los métodos diagnósticos descritos más adelante (página), debía pertenecer a las categorías T3-4 Nx M0 ó Tx N+ M0, de acuerdo con el sistema de estadificación TNM de la AJCC, 6ª Edición. Se admitió, a título de excepción, la inclusión de pacientes con sospecha de metástasis hepática única, si eran potencialmente susceptibles de una posterior resección quirúrgica con intención radical.

Los pacientes debían tener un aceptable estado general, con una puntuación de la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) entre 0 y 2 ó escala de Karnofsky evaluada $\geq 60\%$, así como una esperanza de vida superior a los 3 meses.

Se admitió la instauración de colostomía de descarga transitoria en los casos de obstrucción rectal completa o indicación clínica recomendable.

Los requerimientos analíticos fueron los siguientes: recuento de leucocitos plasmáticos $>3.000/\text{ml}$; neutrófilos $>1.500/\text{ml}$; plaquetas $>100.000/\text{ml}$; Hemoglobina $>10 \text{ g/ml}$; creatinina sérica $<1,5 \text{ mg/ml}$, y Bilirrubina sérica por debajo de 1,5 veces los niveles normales.

Todos los pacientes del estudio debían aceptar el consentimiento informado del tratamiento propuesto por escrito.

2.2.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

No fueron considerados criterios absolutos de exclusión los pacientes de edad avanzada ni la presencia de comorbilidad severa, siempre que no contraindicaran una intervención quirúrgica con carácter oncológico radical. 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.

La presencia de neuropatía sensitiva fue considerada criterio de exclusión para los pacientes candidatos al brazo de oxaliplatino neoadyuvante.

Otros elementos de exclusión para el estudio incluyeron que la neoplasia fuera una recidiva de un carcinoma de recto previamente tratado, y haber recibido previamente quimioterapia y/o radioterapia pélvica.

Los pacientes no debían presentar enfermedades malignas concurrentes excepto epiteloma basocelular inactivo, carcinoma in situ de cérvix, o adenocarcinoma de colon sincrónico siempre que correspondiera a un estadio Tis o T1 y hubiera sido resecado de manera completa.

No debían haber presentado con anterioridad otro cáncer invasivo, a no ser que el antecedente fuera de al menos 5 años y el estado oncológico actual libre de enfermedad activa neoplásica.

No se consideraron elegibles mujeres embarazadas ni en periodo de lactancia, ni la limitación social, psíquica o geográfica para asumir plenamente el proceso diagnóstico y terapéutico.

2.2.5. PERIODO DE ESTUDIO.

El periodo de reclutamiento del grupo experimental abarcó desde Marzo de 2001 hasta Diciembre de 2004, incluyendo únicamente pacientes que potencialmente fueran a realizar el protocolo de tratamiento de forma completa: quimioterapia neoadyuvante, quimiorradioterapia simultánea, seguida de cirugía radical y radioterapia intraoperatoria, y posterior quimioterapia adyuvante.

La cohorte de pacientes que constituyó el brazo control refleja la actividad asistencial durante el periodo comprendido entre Marzo de 1998 y Marzo de 2001, momento en el cual se inicia el protocolo neoadyuvante con oxaliplatino.

2.2.6. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.

La base de datos que se ha configurado para este estudio recogía un total de 80 variables por paciente, las cuales describían los parámetros clínicos, diagnósticos, terapéuticos y evolutivos especialmente relevantes para el análisis de los datos.

Para evitar la aparición de errores sistemáticos durante la recogida de datos, se ha procedido a categorizar sistemáticamente la mayoría de las variables de forma excluyente, con la intención de minimizar las probabilidades de error y homogeneizar el rango de valores posibles para cada variable.

Todos los parámetros estudiados contemplaban la posibilidad de presentar un “valor perdido” (“*missing value*”), el cual era definido en las variables cualitativas como una categoría independiente y en las variables cuantitativas o temporales como un espacio en blanco, quedando registrada esta información para el posterior análisis estadístico.

La descripción pormenorizada de todas las variables utilizadas en la base de datos se detalla en el ANEXO I.

2.2.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los programas utilizados para el análisis estadístico de los datos fueron **EpiCalc 2000** (versión 1.02) y **SPSS 15.0** para Windows (versión 15.0.1).

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

El análisis estadístico comprende una primera parte descriptiva, en la que se detalla las características y la distribución que adoptan las distintas variables incluidas en la base de datos.

Inicialmente, se realizó una exploración preliminar de la homogeneidad de las características presentes en los pacientes incluidos en ambos grupos de tratamiento (TEGAFUR y FOLFOX-4), para detectar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre cohortes que pudieran generar errores sistemáticos.

En las variables cuantitativas, la normalidad se verificó mediante la prueba de Shapiro-Wilks en caso de muestras inferiores a 50 pacientes o de Kolmogorov-Smirnov en muestras mayores de 50 pacientes. Las variables cuantitativas con distribución normal se presentaron como media y desviación típica; y las que no, como mediana y rango intercuartil (P75-P25). La comparación de grupos independientes se realizó mediante prueba t de Student si la variable dependiente seguía una distribución normal, y mediante prueba U de Mann-Whitney en caso de no seguir la normal.

En cuanto a las variables cualitativas, los resultados se presentaron como recuentos absolutos y porcentajes. La asociación entre dos variables cualitativas dicotómicas se estudió mediante prueba de Chi-cuadrado, si la frecuencia esperada en todas las casillas no era inferior a 5, y prueba exacta de Fisher, en caso contrario. Para variables policotómicas se utilizó únicamente el test de Chi-cuadrado.

Posteriormente, se realizó un análisis mediante regresión logística univariante de los factores clínicos, patológicos y terapéuticos, que pudieran tener influencia en la respuesta patológica (ypT, ypN) y en la supervivencia. Las variables que mostraron diferencias significativas en el análisis univariante se analizaron mediante el método de análisis de factores múltiples de Cox.

El cálculo de probabilidad de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier. La comparación de supervivencia entre grupos en función de distintos factores pronósticos se realizó mediante la prueba de rangos logarítmicos (log-rank test).

La supervivencia global fue calculada desde la fecha del diagnóstico histológico, mientras que la supervivencia libre de enfermedad, y los intervalos libres de recidiva local y a distancia, fueron computados desde la fecha de la exéresis quirúrgica. Se consideraron censurados los pacientes que en el momento de la finalización del estudio se encontraban vivos sin enfermedad o aquellos que fallecieron sin evidencia de recidiva tumoral.

A efectos de cálculo de la supervivencia global, todos los fallecimientos, independientemente de su causa, fueron considerados eventos. En el cálculo de la incidencia acumulada de recidiva local y metástasis a distancia, se consideraron eventos aquellos casos en los que se documentó de forma fehaciente la recidiva o progresión de la enfermedad, mediante confirmación histológica y/o técnicas de imagen concluyentes.

Para estudiar la asociación de la probabilidad de supervivencia con distintas variables predictoras, cualitativas y cuantitativas, se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox, univariante primero, y multivariante a continuación. El modelo de Cox relaciona el riesgo relativo de muerte o de aparición de un evento, con los diferentes factores pronósticos seleccionados y calcula la relación de riesgos (Riesgo Relativo o Hazard Ratio) y el intervalo de confianza del 95% para cada una de estas variables.

Los pacientes que no pudieron someterse a una resección quirúrgica radical debido a progresión tumoral fueron excluidos del análisis de efectividad del tratamiento en términos de evaluación de respuesta patológica (ausencia de especimen quirúrgico para evaluación histológica).

En cambio, sí se incluyó a la totalidad de los pacientes (hubieran recibido o no el tratamiento completo) para el estudio de la toxicidad y tolerancia del protocolo terapéutico, así como para el análisis de los resultados a largo plazo: control tumoral y supervivencia (análisis según modelo aceptado como “intención de tratar”).

2.2.8. LIMITACIONES DEL 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, prospectivo, con un único brazo experimental, en el que se ha utilizado

como grupo control una serie retrospectiva de pacientes tratados con homogeneidad clínico-terapéutica institucional.

Este hecho implica que exista un sesgo temporal entre ambos grupos de pacientes y que aumenten las posibilidades de introducir errores sistemáticos: sesgos de selección y de información.

Para intentar minimizar este inconveniente se han utilizado unos estrictos criterios de inclusión y exclusión durante el proceso de muestreo consecutivo, con el objetivo de obtener la máxima homogeneidad entre ambos grupos de tratamiento, tanto en sus características clínico-demográficas como en su perfil pronóstico previo al tratamiento.

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 la infraestructura hospitalaria utilizada han sido los mismos para ambos grupos de estudio.

Por otro lado, al tratarse de un estudio no aleatorizado, existe la probabilidad de que ciertas variables con importancia pronóstica o algún factor de confusión, no se distribuyan homogéneamente entre ambos grupos de pacientes, distorsionando los resultados observados. Por ello, se ha llevado a cabo un análisis multivariante de los parámetros que pudieran verse potencialmente implicados en la evolución clínica de los pacientes, así como un análisis estratificado de los mismos, con el fin de controlar este sesgo.

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 categorías excluyentes, lo que disminuye las posibilidades de error y facilita tanto el proceso de recogida de datos como el posterior análisis estadístico.

Por último, se ha realizado un control exhaustivo de la evolución clínica de todos los pacientes mediante supervisión y monitorización de las sucesivas revisiones médicas realizadas por los distintos estamentos profesionales médico-quirúrgicos hospitalarios (incluido soporte del Registro de Tumores), para reducir al máximo el porcentaje de pérdidas de pacientes en el seguimiento (<10%) y evitar así sesgos de información por la pérdida de casos no justificada.

2.2.9. ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación se ha realizado 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 H.G.U. Gregorio Marañón.

Se les solicitó a todos los pacientes consentimiento informado por escrito, mediante formulario, donde se explicaba detalladamente en qué consistía el tratamiento, así como los efectos secundarios que podían aparecer, siendo condición *sine qua non* para poder ser incluidos en el nuevo programa de neoadyuvancia.

2.3. ESTADIFICACIÓN Y EVALUACIÓN CLÍNICA.

El estudio endoscópico (recto-sigmoidoscopia y/o colonoscopia) con toma de biopsia y confirmación histológica fue un requerimiento obligado en todos los pacientes. Con esta prueba se determinó la localización y extensión del tumor respecto al margen anal y se descartó la presencia de tumores sincrónicos en el colon.

La estadificación de la lesión tumoral y el estadio clínico ganglionar fueron evaluados mediante tomografía computerizada (TC) y ecografía endorrectal (EER).

Se realizó TC abdómino-pélvica para identificar la lesión primaria, evaluar la presencia de afectación ganglionar, determinar la afectación de tejidos y órganos adyacentes, así como la posibilidad de metástasis hepáticas.

Con la EER se estimó con precisión la profundidad de extensión en la pared rectal, la presencia de adenopatías perirrectales, el compromiso de afectación circunferencial y además, se confirmó la localización de la lesión tumoral respecto al margen anal. En los pacientes en los que no se pudo realizar ecografía endorrectal, se prestó especial atención tanto a los signos del TC que revelaran afectación de la grasa perirrectal, con el fin de definir correctamente los tumores con estadio T3, como a la posible la afectación clínica ganglionar.

Otros métodos diagnósticos como la resonancia nuclear magnética (RNM) o la tomografía por emisión de positrones (PET) se realizaron de manera opcional en algunos casos para confirmar el estadio tumoral.

Una vez terminado el segmento de tratamiento preoperatorio y previamente a la cirugía, en torno a las 4-6 semanas de finalizar la quimio-irradiación, se efectuó una re-estadificación a la los pacientes mediante ecografía endoscópica y TC tóraco-abdómino-pélvico, para evaluar el grado de respuesta clínica obtenido con la neoadyuvancia y descartar la presencia de progresión local o a distancia.

2.4. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO.

El esquema y duración del tratamiento siguió la secuencia que describe la Figura 2.2, a excepción de que se produjera alguno de los siguientes supuestos:

- Progresión de la enfermedad.
- Cambios generales o específicos en las condiciones originales de los pacientes que hicieron inadmisibles la continuidad del tratamiento a juicio de su médico responsable.
- Efectos adversos inaceptables que requirieran la modificación del protocolo, o bien, la interrupción temporal o definitiva de los tratamientos.
- Decisión del paciente de no continuar los tratamientos.
- Enfermedad intercurrente que contraindicara la administración de los tratamientos.

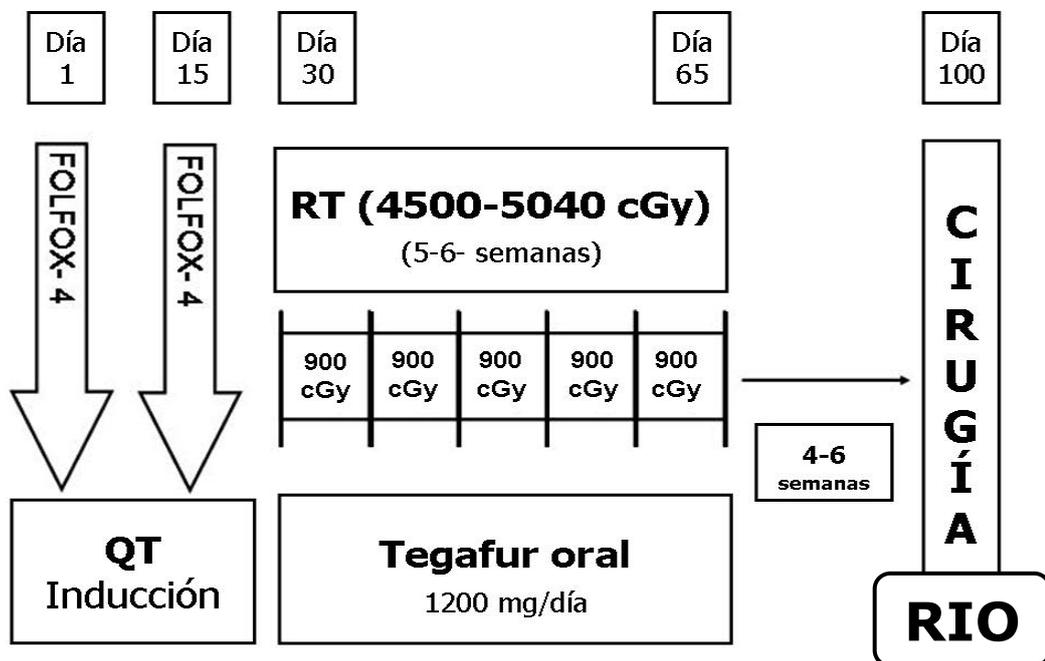


Fig.2.2. Esquema global de protocolo de tratamiento.

2.4.1. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.

Los pacientes incluidos en el programa experimental, recibieron 30 días antes del inicio del tratamiento radioterápico, dos ciclos de quimioterapia de inducción según esquema FOLFOX-4 (Oxaliplatino, 5-Fluoracilo y Leucovorin), como se detalla a continuación:

Día 1:

- H: 85 mg/m² de Oxaliplatino en 250 ml de S.G. 5%, en infusión iv. de 2 h.
- H: 200 mg/m² de Leucovorin (DL) en 250 ml de S.G. 5%, en infusión iv. de 2 h.
- H+2: 400 mg/m² de 5-Fluoracilo en bolo iv.
- H+2: 600 mg/m² de 5-Fluoracilo en infusión continua iv de 22 h.

Día 2:

- H: 200 mg/m² de Leucovorin (DL) en 250 ml de S.G. 5%, en infusión iv. de 2 h.
- H+2: 400 mg/m² de 5-Fluoracilo en bolo iv.
- H+2: 600 mg/m² de 5-Fluoracilo en infusión continua iv de 22 h.

Los pacientes recibieron dos ciclos de este esquema de quimioterapia con un intervalo de 15 días entre ambos, es decir, los días 1-2 y 15-16 del programa global de tratamiento quimio-radioterápico.

El Oxaliplatino no se mezcló ni se administró en la misma línea de infusión intravenosa con el Leucovorin ni el 5-Fluoracilo. Junto con el tratamiento citostático, se aplicaron fármacos antieméticos de forma profiláctica según el protocolo institucional vigente.

2.4.2. RADIOTERAPIA EXTERNA PREOPERATORIA.

Para la realización de la simulación radioterápica, todos los pacientes fueron posicionados en decúbito prono. Se utilizaron cunas termoplásticas individualizadas como método de inmovilización de la pelvis. Los límites anatómicos de los campos de tratamiento y las referencias de posicionamiento se estimaron y diseñaron en un simulador de manera individualizada, administrando contraste por vía endorrectal para definir la morfología de la luz rectal y delimitando el margen anal mediante un marcador radiopaco metálico para documentar su posición respecto a las placas radiográficas de simulación.

Posteriormente, se realizó a todos los pacientes un TC helicoidal de localización en la posición de tratamiento, cuyas imágenes fueron transferidas por red al planificador dosimétrico *FOCUS* ubicado en la Unidad de Radiofísica Hospitalaria.

Una vez procesadas las imágenes, se usaron criterios estándar para definir los volúmenes de tratamiento (GTV, CTV, y PTV), así como los órganos de riesgo (OR), idénticos para todos los pacientes incluidos en el estudio, según normativa internacional ICRU-62:

- **GTV (*Gross Tumor Volume*):** Tumor macroscópico demostrable.
- **CTV (*Clinical Target Volume*):** GTV + Enfermedad subclínica.
- **ITV (*Internal Target Volume*):** CTV + Internal Margin (margen de seguridad interno).
- **SM (*Set up Margin*):** Margen de seguridad por incertidumbres en el tratamiento.
- **PTV:** ITV + 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 y el esfínter anal en los tumores con límite inferior por debajo de los 5 centímetros desde el margen anal.

Habitualmente se emplearon 4 campos convergentes opuestos, isocéntricos y conformados para generar el volumen blanco, cuyas incidencias fueron anterior, posterior, lateral derecho e izquierdo. Aunque se individualizaron los parámetros técnicos de irradiación, los criterios oncológicos radioterápicos fueron acordados entre especialistas con mentalidad propia de protocolo asistencial institucional.

Las recomendaciones para la delimitación de los campos de tratamiento fueron las siguientes (Figura 2.3):

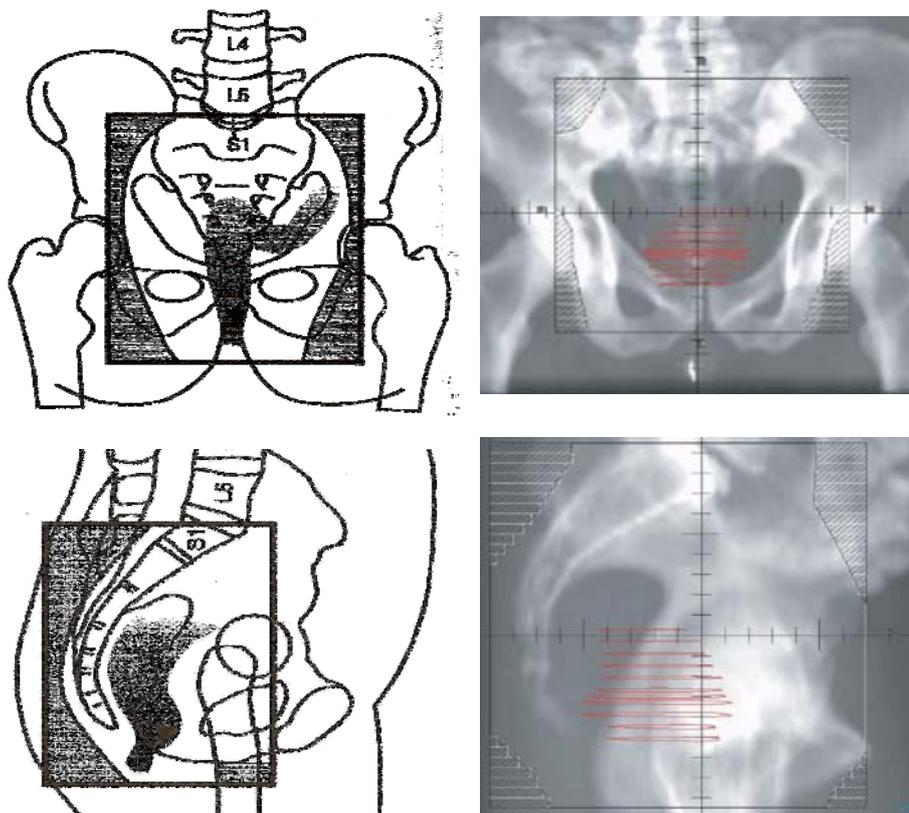


Figura 2.3. Límites anatómicos recomendados de los campos de irradiación.

- Los límites recomendados de los campos A-P y P-A fueron:

- *Inferior*: al menos 5 centímetros por debajo del margen inferior del tumor, o en el margen anal para los tumores más distales.

- *Superior*: unión L5-S1 ó L4-L5 para los tumores localizados por encima de los 10 centímetros desde el margen anal. En lesiones sigmoides (por encima de 12 centímetros desde el margen anal) se aceptó extender los campos de tratamiento a las regiones ganglionares hasta L2.

- Los límites recomendados de los campos laterales fueron:

- *Superior*: el correspondiente a los campos A-P/P-A.

- *Inferior*: el correspondiente a los campos A-P/P-A.

- *Anterior*: 1 cm. por delante de la sínfisis de pubis en los T4 y en su mitad en los T3.

- *Posterior*: hasta incluir la totalidad del sacro.

La dosis de radioterapia prescrita fue de 4500 cGy para todo el PTV inicial, y 5040 cGy sobre la tumoración rectal macroscópica con margen de seguridad, administrada en 28 fracciones, durante 6 semanas de tratamiento, utilizando un fraccionamiento diario de 180 cGy al día, 5 días a la semana, de lunes a viernes.

La planificación dosimétrica se llevó a cabo por los especialistas en radiofísica hospitalaria, y se ajustó a la normativa ICRU-62, prescribiéndose la dosis terapéutica en el punto de normalización o ICRU. 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, controlando los siguientes parámetros para cada uno de ellos: dosis media, dosis mínima y dosis máxima.

Se utilizaron haces de fotones de alta energía generados por un acelerador lineal (Elekta Oncology Systems): 15 MV en la mayoría de los casos, y al menos 6 MV en pacientes con anatomía pélvica de pequeñas dimensiones y dosimetría aceptable.

El ajuste de los dispositivos de colimación se realizó de forma automática a 0.5 cm. del PTV definido. En función del acelerador lineal utilizado, se utilizaron bloques de material de alta absorción de radiación o dispositivos de colimación multiláminas automatizados (MLC: *Multileaf Collimator*) para lograr la conformación individualizada de los campos y proteger los tejidos no expuestos a riesgo de afectación tumoral o recidiva post-quirúrgica.

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

2.4.3. QUIMIOTERAPIA RADIOSENSIBILIZANTE.

Se prescribió inicialmente a todos los pacientes Tegafur, a una dosis de 1200 mg/día vía oral, distribuidos en dosis de 400 mg tres veces al día, durante todo el periodo de irradiación, incluidos fines de semana. No se modificó la dosis inicial en función de la presencia de comorbilidad asociada, edad o índice de Karnofsky.

2.4.4. CIRUGÍA RADICAL.

La resección quirúrgica radical se programó a las 4-6 semanas de finalizar el segmento de quimiorradiación neoadyuvante. Participaron un total de 19 cirujanos senior según disponibilidad y decisión institucional, distribuidos en tres equipos quirúrgicos diferentes.

El protocolo no pre-establecía el tipo de procedimiento quirúrgico que había que realizar en cada caso (Resección anterior baja, Amputación abdómino-perineal,

Resección endoanal) siempre y cuando se aseguraran los márgenes oncológicos de resección con seguridad suficiente. Así mismo, tampoco se exigía la realización de exéresis total mesorrectal, dejándolo a criterio de cada equipo quirúrgico participante, aunque se consideraba un elemento terapéutico altamente recomendable.

2.4.5. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA

La radioterapia intraoperatoria (RIO) sobre la región presacra se incorporó como un componente de sobreimpresión selectiva sobre este área de alto riesgo de recidiva. Se eligió el aplicador con el diámetro más grande posible que pudiera adaptarse de manera adecuada en el interior del marco óseo de la pelvis menor, excluyendo del interior del aplicador (área dosimétricamente útil) todos los tejidos pélvicos normales desplazables. Se realizó identificación visual y control de las estructuras dosis limitantes para la irradiación, como los uréteres (utilizando señaladores “vesselloop”), las asas intestinales y el muñón rectal (protegido mediante retractores mecánicos retropúbicos). Se hizo especial hincapié en realizar hemostasia rigurosa para evitar efecto “bolus” respecto a los electrones por acumulación de fluido en la cavidad pélvica inferior. Se utilizaron aplicadores con finales biselados de 30° a 45° para conseguir la máxima adaptación dosimétrica posible a la inclinación del espacio presacro.

El transporte del paciente desde el quirófano ubicado en el propio Servicio de Oncología Radioterápica hasta el Acelerador Lineal se efectuó según procedimiento protocolizado coordinado por un oncólogo radioterapeuta en colaboración con 10 profesionales sanitarios, que incluían cirujano, anestesista, enfermeras, auxiliares sanitarios y técnicos de radioterapia. Se comprobó y documentó cada procedimiento de RIO con registro fotográfico y grabación de vídeo. Los parámetros de RIO fueron documentados en impresos individualizados con los datos de interés clínico, dosimétrico, técnico y de enfermería, siendo incluidos en la historia clínica del paciente y en la documentación propia del archivo del programa RIO.

2.4.6. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE.

A pesar de que el protocolo no establecía la obligatoriedad de la adyuvancia con quimioterapia sistémica, todos los pacientes con evidencia anatomopatológica de enfermedad residual se consideraron candidatos a recibir quimioterapia postoperatoria, mientras que en los pacientes con respuesta patológica completa, la quimioterapia postoperatoria podía ser omitida a criterio del médico responsable. De la misma manera, el médico responsable podía omitir la administración de quimioterapia adyuvante en los casos en los que se hubiera producido una toxicidad importante en el segmento preoperatorio o debido a criterios de comorbilidad que cuestionasen una intensidad de dosis quimioterápica aceptable.

El tratamiento quimioterápico consistió mayoritariamente en el esquema de la Clínica Mayo, 5-Fluoracilo (5-FU) y Leucovorin, administrando 4 ciclos, con una duración de cinco días consecutivos cada uno, los días 1-5, 29-33, 57-61, y 85-89, comenzando 4-6 semanas después de la intervención quirúrgica. El Leucovorin fue administrado en bolus i.v. a una dosis 20 mg/m² /día cada uno de los 5 días en cada ciclo. Éste fue seguido inmediatamente de 5-FU administrado en bolus i.v. a una dosis de 425 mg/m²/día durante los cinco días del ciclo. Hay que señalar que un pequeño porcentaje de pacientes (8% casos) recibieron tratamiento adyuvante utilizando nuevos esquemas de quimioterapia que incluían Oxaliplatino (FOLFOX-4, Xeloda, FOLFIRI, etc).

2.5. EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS ADVERSOS.

La toxicidad aguda atribuible al tratamiento con quimioterapia y radioterapia fue categorizada según los *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v3.0) del *National Cancer Institute* (NCI)[121].

Todos los pacientes fueron evaluados semanalmente durante el tratamiento preoperatorio mediante revisión médica consistente en anamnesis, examen físico y analítica sanguínea. 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 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 los síntomas y hallazgos clínicos que describieron los pacientes.

2.5.1. FOLFOX-4 NEOADYUVANTE.

Las modificaciones de la dosis se debían efectuar según la peor toxicidad observada durante el ciclo quimioterápico previo.

En caso de toxicidad significativa grado 3-4, la administración del tratamiento debía retrasarse hasta observar una resolución completa en caso de diarrea y/o estomatitis, un grado ≤ 2 en caso de radiodermatitis y un recuento de neutrófilos y plaquetas >1500 y >100000 , respectivamente, en caso de mielosupresión. Una vez confirmada la recuperación del paciente, se permitía administrar el segundo ciclo de FOLFOX-4 con una reducción del 25% de la dosis de 5-FU y Oxaliplatino.

Si se registraba parestesias asociadas a dolor o con deterioro funcional de más de una semana de duración, se realizaba una reducción de la dosis de oxaliplatino del 25%, estableciéndose la interrupción definitiva del FOLFOX-4 si éstas se mantenían persistentes entre ambos ciclos (>14 días).

En el caso de retraso del tratamiento más de 3 semanas o desarrollo de cualquier toxicidad grado 4 repetida a pesar de la reducción de la dosis, la quimioterapia neoadyuvante fué interrumpida definitivamente.

2.5.2 RADIOTERAPIA EXTERNA.

El protocolo del estudio no contemplaba la interrupción programada del tratamiento radioterápico. Se debía interrumpir la radioterapia externa en caso de toxicidad aguda severa, especificando en la ficha de tratamiento el criterio clínico específico que indicaba la interrupción.

El tratamiento debía ser interrumpido por diarrea u otros síntomas locales grado ≥ 3 que no se controlaran con el tratamiento de soporte adecuado, permitiéndose su reanudación cuando los efectos adversos revirtieran a una intensidad de grado < 2 .

No se introdujeron modificaciones de la dosis total prescrita por la suspensión temporal del tratamiento. Si la radioterapia era interrumpida por toxicidad del tratamiento, el Tegafur debía ser prolongado hasta el final de la irradiación.

2.5.3. QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE CON TEGAFUR.

La toxicidad aguda al Tegafur fue cuidadosamente monitorizada, estando permitido hacer las modificaciones de dosis necesarias. Los principales efectos adversos descritos incluían náuseas y vómitos de mediana intensidad, diarrea, estomatitis, mielosupresión y reacciones mucocutáneas, y menos frecuentemente, síndrome cerebeloso y toxicidad cardíaca. Si se detectaba alguna de las siguientes toxicidades en grado ≥ 3 , el Tegafur debía ser suspendido y la radioterapia interrumpida hasta que los efectos adversos fueran de grado < 2 :

- Náuseas y vómitos o diarrea
- Estomatitis
- Pérdida de peso $> 10\%$
- Síndrome mano-pie
- Toxicidad hepática
- Neutropenia o trombocitopenia

Una vez resuelta la toxicidad severa, el Tegafur se podía reintroducir con una reducción de dosis del 33% (800 mg/día). Si la toxicidad grado 3 persistía más de 2 semanas a pesar de la interrupción del tratamiento y de las medidas de soporte adecuadas, se suspendía la quimiorradiación y se programaba la cirugía. Si tras revertir la toxicidad grado 3 y reiniciar el tratamiento, los efectos adversos graves reaparecían, se debía considerar suspender el segmento preoperatorio y programar la cirugía.

2.6. TRATAMIENTO DE SOPORTE.

Durante todo el tratamiento antineoplásico se administró a los pacientes aquellos cuidados médicos y de enfermería que requirieran para una mejor tolerancia y cumplimiento del mismo.

La radiodermatitis fue tratada con analgésicos y antiinflamatorios locales en forma de productos de aplicación tópica. Para la rectitis se recomendó el uso de antiinflamatorios locales o sistémicos. En caso de diarrea se pautó loperamida y una adecuada reposición hidroelectrolítica. En caso de náuseas o vómitos, se administraron antieméticos del tipo de la metoclopramida o antagonistas de los receptores H3 (ondansetron o granisetron). En caso de intolerancia digestiva alta se administraron protectores gástricos del tipo del sucralfato, antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones. La estomatitis debía ser tratada con analgésicos en suspensión tópica, orales y sistémicos. El Tegafur debía ser suspendido cuando impidiera una ingesta hídrica y calórica adecuada. El eritema de palmas y plantas doloroso se consideró -en caso de aparecer- motivo para suspensión de la quimioterapia. Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus o neuropatía periférica fueron instruidos para comunicar cualquier cambio o alteración en la sintomatología habitual. En caso de astenia y anorexia o pérdida de peso mayor al 5%, los pacientes fueron atendidos regularmente durante el tratamiento por un especialista en Endocrinología y Nutrición, con el fin de recibir los suplementos nutricionales orales o parenterales que necesitaran para cumplir adecuadamente el protocolo terapéutico.

Si la hemoglobina alcanzaba niveles inferiores a 10.5 g/dL y se asumía que la causa estaba relacionada con la quimioterapia, podía considerarse el uso de eritropoyetina. Si se producía un descenso brusco de la hemoglobina a consecuencia de sangrado digestivo (rectorragias) se contemplaba la indicación de transfusión de concentrado de hematíes.

2.7. EVALUACIÓN DE RESPUESTA PATOLÓGICA.

Los especímenes quirúrgicos fueron enviados en fresco al Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. El tumor residual o las lesiones presentes en la pared intestinal fueron medidos y se fijó la pieza en formalina al 4% durante 24 horas.

El examen anatomopatológico de la pieza quirúrgica se realizó de manera prospectiva. Los parámetros evaluados incluyeron una descripción macroscópica de la lesión neoplásica, tamaño bidimensional, localización en la pared rectal y grado de afectación circunferencial, así como descripción del estado de los tejidos perirrectales y medida de la distancia a los márgenes de resección superior e inferior. Se identificaron el número y aspecto de los ganglios linfáticos perirrectales aislados. En cada pieza postquirúrgica individual, además del análisis histológico completo del área anómala, se obtuvieron al menos 10 secciones de cada región de interés para estudio anatomopatológico completo.

Microscópicamente se describieron detalladamente las características tumorales, el grado celular, la profundidad mural de infiltración tumoral y los fenómenos reactivos del tejido no neoplásico circundante. Se recogieron el número, el tamaño y el estado de las estructuras ganglionares. Asimismo, se evaluaron las características microscópicas de los márgenes de resección tanto en sentido radial como longitudinal (proximal y distal). Se realizó una revisión completa de la estructura de la pared intestinal para identificar la presencia de fibrosis, lesiones vasculares,

regeneración mucosa y signos asociados a intensa regresión tumoral (lagos mucinosos, granulomas, calcificación).

Se consideró que existía efecto de descenso de estadificación (*Downstaging*) cuando se producía una disminución en el estadio tumoral patológico, bien en la categoría T y/o N, respecto al estadio tumoral clínico establecido previamente al inicio del tratamiento.

Retrospectivamente, los hallazgos patológicos post-quimioirradiación fueron categorizados para cuantificar la respuesta patológica en función de la estimación de la cantidad de enfermedad tumoral residual y correlacionarlos con el estadio inicial tumoral. La categoría *pTmic* se definió para los hallazgos compatibles con enfermedad tumoral residual mínima, consistentes en nidos microscópicos aislados de células tumorales en el seno de tejido cicatricial de reparación a las secciones histopatológicas correspondientes a la zona tumoral inicial, con independencia del grado de invasión tumoral de las distintas estructuras de la pared rectal o de los tejidos adyacentes. Se incluyeron en esta categoría las respuestas patológicas completas (*ypT0*). Si la persistencia de tejido tumoral viable era mayor a la descrita para el tipo *pTmic*, se le asignaba la categoría de residuo macroscópico (*pTmac*). La categoría ganglionar se registró exclusivamente en función de la presencia o ausencia de afectación metastásica residual en la estructura linfática.

Posteriormente, estos hallazgos fueron catalogados y extrapolados en grupos de equivalencia a la reciente clasificación internacional de cuantificación de respuesta patológica TRG (Tumor Regression Grade) según sus categorías de efecto:

- **TRG 0:** Ausencia de respuesta al tratamiento neoadyuvante → *pTmac*.
- **TRG 1-2:** Tejido tumoral dominante y signos de fibrosis variables (<50%) → *pTmac*.
- **TRG 3:** Escasas células tumorales y fibrosis (>50%) +/- sustancia mucoide → *pTmic*.
- **TRG 4:** No hay células tumorales, solo tejido fibrótico → *ypT0*.

3. RESULTADOS.

*“Por cada nueva respuesta desplegada,
la ciencia ha descubierto al menos tres nuevas preguntas.”*

Wernher von Braun (1912-1977)

**Ingeniero aeronáutico alemán de la NASA, creador del *Saturn V*
(cohete impulsor del Apolo11, que llevó al hombre a la Luna).**

3.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.

La inclusión de pacientes en el brazo experimental se inició en Marzo de 2001 y finalizó en Diciembre de 2004, reclutando un total de 92 pacientes consecutivos que cumplieran los criterios de inclusión del estudio. Como brazo control, se analizó la serie institucional de pacientes tratados con quimiorradiación convencional, que abarcaba el periodo comprendido entre Marzo de 1998 y Marzo de 2001, formada por un total de 65 pacientes reclutados también mediante muestreo consecutivo.

3.1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN.

En la Tabla 3.1 se resumen las características clínico-demográficas de los pacientes incluidos en el estudio.

	RT-QT 65 P.		OXALI→RT-QT 92 P.		TOTAL 157 P.		p
	n	%	n	%	n	%	
EDAD (AÑOS)							
<i>Media</i>	62.7		62.9		62.9		
<i>Mediana</i>	66		67		67		ns
<i>Rango</i>	(26-82)		(32-80)		(26-82)		
SEXO							
<i>Varón</i>	46	70.8%	57	62%	103	65.6%	ns
<i>Mujer</i>	19	29.2%	35	38%	54	34.4%	
GRADO HISTOLÓGICO							
<i>Adenocarcinoma G1</i>	22	36.1%	30	37.5%	52	36.9%	ns
<i>Adenocarcinoma G2</i>	34	55.7%	44	55%	78	55.3%	
<i>Adenocarcinoma G3</i>	5	8.2%	6	7.5%	11	7.8%	
DISTANCIA MARGEN ANAL (cm.)							
<i>Media</i>	6.55		6.51		6.53		ns
<i>Mediana</i>	7		6		6		
<i>Rango</i>	(2-12)		(2-12)		(2-12)		
LOCALIZACIÓN							
<i>Recto superior</i>	8	12.3%	7	7.6%	15	9.6%	ns
<i>Recto medio</i>	32	49.2%	47	51.1%	79	50.3%	
<i>Recto inferior</i>	25	38.5%	38	41.3%	63	40.1%	
AFECTACIÓN CIRCUNFERENCIAL							
<i>100%</i>	22	37.9%	18	25.4%	40	31%	ns
<i><100%</i>	36	62.1%	53	74.6%	89	69%	

Tabla 3.1. Características demográficas y clínicas de la población a estudio.

En los 157 pacientes incluidos inicialmente en el estudio para evaluar la eficacia y tolerancia del programa completo de tratamiento, la distribución por sexos fue de 34.4% de mujeres y 65.6% de varones, con una mediana de edad de 67 años (26 - 82 años). Esta distribución se mantuvo al comparar ambos grupos de tratamiento, presentando una mediana de edad, así como una proporción de hombres y mujeres similares entre los pacientes tratados con Tegafur y Oxaliplatino ($p=ns$) (Figura 3.1).

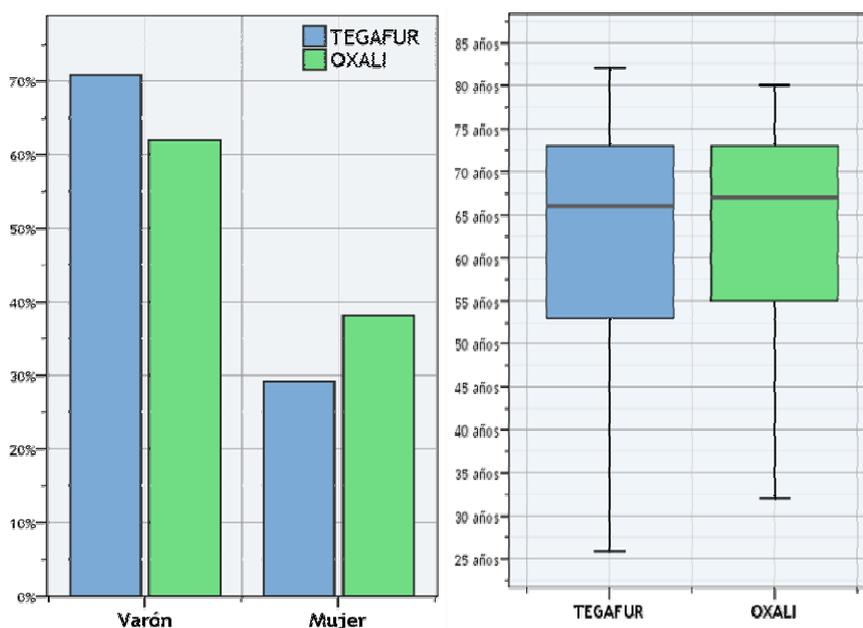


Figura 3.1. Distribución de las variables sexo y edad según grupo de estudio.

Todos los pacientes fueron explorados mediante examen digital, y a todos ellos se les realizó estudio mediante endoscopia, con toma de biopsia para su confirmación histológica.

Más del 90% de los pacientes fueron evaluados con ecografía endorrectal y en prácticamente el 100% se efectuó TAC abdómino-pélvico como parte del estudio diagnóstico. En algunos casos (menos del 5%) fue indicada la realización de RNM pélvica para lograr una correcta estadificación clínica. No se han apreciado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en cuanto al método diagnóstico utilizado para su estadificación clínica previa al tratamiento neoadyuvante.

La totalidad de los sujetos incluidos en el estudio presentaron el tipo histológico de adenocarcinoma. Más de la mitad de los pacientes (55%) mostraron un grado histológico 2 (moderadamente diferenciado), cerca del 37% un grado 1 (bien diferenciado) y solo un 7% fueron adenocarcinomas grado 3 (pobrementemente diferenciado). Estas proporciones se mantuvieron equiparables en ambos grupos de tratamiento, no apareciendo diferencias estadísticamente significativas (p=ns).

El análisis de la distancia del tumor respecto del margen anal distribuida en los tres segmentos clásicos (recto inferior, medio y superior), agrupó a 63 pacientes con tumor localizado entre 0 - 5 cm. (40%), 79 entre 6 - 10 cm. (50%) y 15 pacientes a partir de 11 cm. del margen anal (10%) (Figura 3.2). Esta distribución se mantuvo proporcionalmente constante al comparar los dos grupos de tratamiento (p=ns). La mediana de la distancia del límite inferior del tumor al margen anal en el grupo tratado con Tegafur fue de 7 cm., siendo ligeramente inferior en el grupo de Oxaliplatino (6 cm.). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (p=ns).

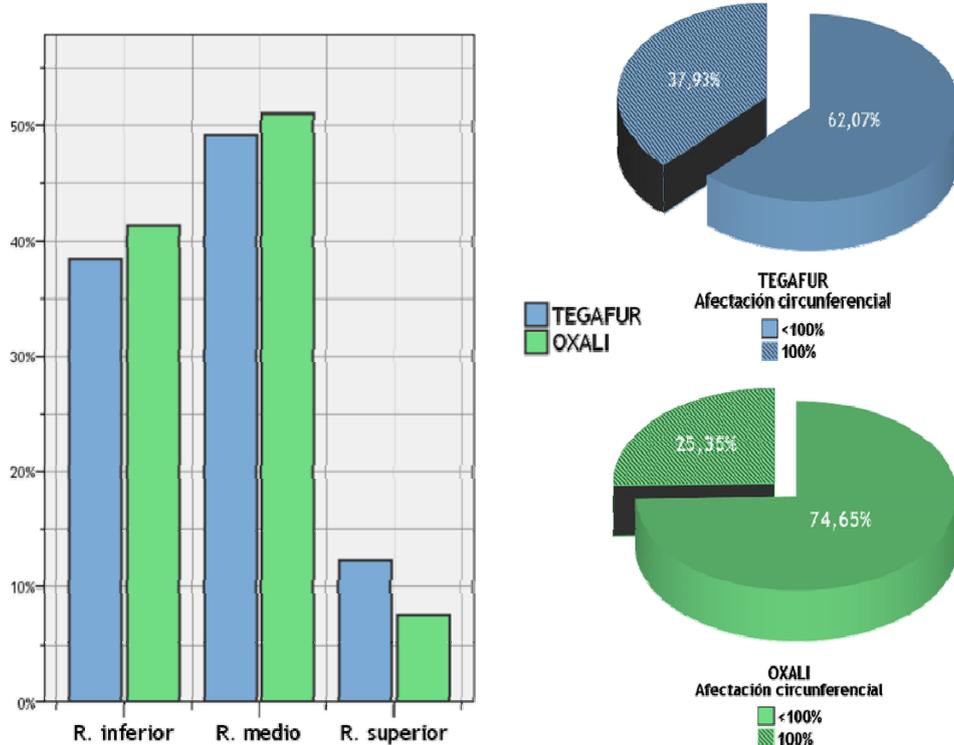


Figura 3.2. Localización tumoral y afectación circunferencial total.

Se identificó afectación circunferencial completa (100% de la luz endorrectal) en aproximadamente el 30% del total de pacientes. Veintidós pacientes (38%) del grupo de Tegafur presentaron afectación circunferencial completa por el tumor, mientras que en el grupo de Tegafur ésta apareció en 18 pacientes (25%), sin existir diferencias estadísticamente significativas ($p=ns$).

	RT-QT 65 P.		OXALI → RT-QT 92 P.		TOTAL 157 P.		p
	n	%	n	%	n	%	
ESTADIO CLINICO T							
<i>uT2</i>	2	3.1%	5	5.4%	7	4.5%	
<i>uT3</i>	56	86.2%	80	87%	136	86.6%	ns
<i>uT4</i>	7	10.8%	7	7.6%	14	8.9%	
TÉCNICA DIAGNÓSTICA ESTADIO N							
<i>Ecografía endorrectal</i>	23	35.4%	31	33.7%	54	34.4%	
<i>Tomografía computerizada</i>	40	61.5%	58	63%	98	62.4%	ns
<i>Resonancia magnética</i>	2	3.1%	3	3.3%	5	3.2%	
ESTADIO CLINICO N							
<i>uN0</i>	35	53.8%	33	35.9%	68	43.3%	
<i>uN+</i>	30	46.2%	59	64.1%	89	56,7%	0.03
ESTADIO CLÍNICO							
<i>Estadio II</i>	35	53.8%	33	35.9%	68	43.3%	
<i>Estadio III</i>	30	46.2%	59	64.1%	89	56,7%	0.03
ESTADIO CLINICO TNM							
<i>uT3N0</i>	33	50.8%	29	31.5%	62	39.5%	
<i>uT4N0</i>	2	3.1%	4	4.3%	6	3.8%	
<i>uT2N+</i>	2	3.1%	5	5.4%	7	4.5%	ns
<i>uT3N+</i>	23	35.4%	51	55.4%	74	47.1%	
<i>uT4N+</i>	5	7.7%	3	3.3%	8	5.1%	

Tabla 3.2. Estadificación clínica.

Sesenta y ocho pacientes presentaron un estadio clínico II (43%): 62 uT3N0 y 6 uT4N0; mientras que ochenta y nueve pacientes fueron categorizados como estadio clínico III (57%): 7 uT2N+, 74 uT3N+ y 8 uT4N+.

Al comparar los dos grupos de tratamiento, se observó un porcentaje claramente superior de pacientes con estadio III en el grupo de Oxaliplatino que en el de Tegafur (64% vs. 46%, $p=0.03$). Estos datos se resumen en la Tabla 3.2.

Aunque no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas respecto a las distintas subcategorías TNM, predominando en ambos grupos los estadios uT3N0 y uT3N+, con más del 85% de los casos, sí que se observaron diferencias en cuanto a la existencia o no de afectación ganglionar. Mientras que en el grupo de pacientes tratados con Tegafur, la categoría predominante fue el estadio uT3N0 (51%), en el de Oxaliplatino, el 55% de los pacientes presentaban un estadio uT3N+.

La ausencia de una distribución homogénea de esta variable entre ambos grupos, debido a su potencial implicación pronóstica en los resultados del estudio, fue tomada especialmente en cuenta en la fase de análisis inferencial, incluyéndola en todos los modelos de análisis multivariante, con el fin de minimizar sesgos de selección.

La distribución de estadios en ambos grupos de tratamiento están representados en la Figura 3.3.

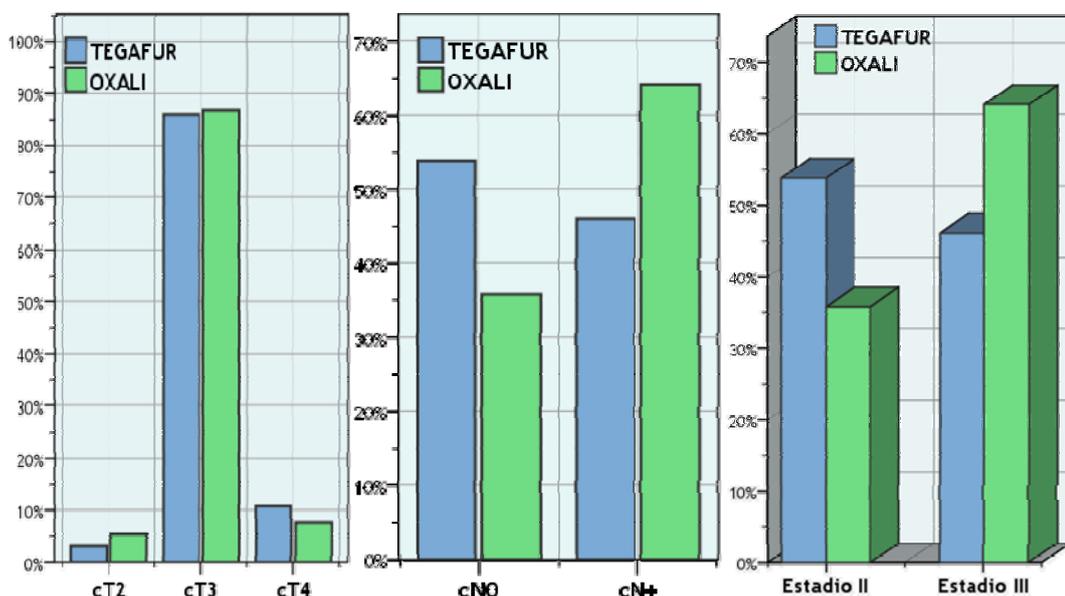


Figura 3.3. Estadificación clínica.

3.1.2. CARACTERÍSTICAS Y CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO TERAPÉUTICO.

3.1.2.1. QUIMIO-IRRADIACION PREOPERATORIA.

Los pacientes incluidos en el nuevo programa neoadyuvante, recibieron 4 semanas antes del inicio del tratamiento radioterápico, dos ciclos de quimioterapia de inducción según esquema FOLFOX-4 (Oxaliplatino, 5-Fluoracilo y Leucovorin).

De los 92 pacientes que fueron sometidos al tratamiento quimioterápico neoadyuvante, solo 5 de ellos (6%) desarrollaron toxicidad significativa grado 3-4: 3 de ellos presentaron enteritis grado 3 y se documentaron 2 casos de leucopenia grado 3. No se objetivó ningún caso de neurotoxicidad de carácter significativo. En nueve pacientes (10%), fue necesario efectuar una reducción del 25% de la dosis de Oxaliplatino, en cinco casos por presentar eventos tóxicos de carácter significativo y en el resto por aparecer neuropatía de carácter moderado (Tabla 3.3).

	RT-QT 65 P.		OXALI → RT-QT 92 P.		TOTAL 157 P.		P
	n	%	n	%	n	%	
FOLFOX-4 NEOADYUVANTE							
<i>Si</i>	-	-	92	100%	92	100%	-
<i>No</i>	-	-	0	-	0	-	-
REDUCCIÓN DOSIS OXALIPLATINO							
<i>Si</i>	-	-	9	9.8%	9	9.8%	-
<i>No</i>	-	-	83	90.2%	83	90.2%	-
TOXICIDAD G III-IV FOLFOX-4							
<i>Si</i>	-	-	5	6%	5	6%	-
<i>No</i>	-	-	87	94%	87	94%	-
TIPO TOXICIDAD G III-IV							
<i>Neurológica</i>	-	-	0	-	0	-	-
<i>Hematológica</i>	-	-	2	3%	2	3%	-
<i>Digestiva</i>	-	-	3	3%	3	3%	-
<i>Otras</i>	-	-	0	-	0	-	-

Tabla 3.3. Características y cumplimiento del protocolo terapéutico: FOLFOX-4.

La mediana de dosis de radioterapia externa administrada para la serie completa fue de 5040 cGy (1440-5040 cGy). Tan sólo 8 pacientes (5%) recibieron menos de 4500 cGy debido a toxicidad severa o a complicaciones que precipitaron la

intervención quirúrgica. Veintinueve pacientes (18%) recibieron entre 4500 y 5040 cGy, y 120 pacientes (77%) alcanzaron la dosis total prescrita de 5040 cGy. No se han objetivado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento, con una mediana de dosis administrada en ambos de 5040 cGy. La mediana de duración del tratamiento con quimio-irradiación fue de 5.8 semanas (1.3 a 12 semanas), siendo superior en el grupo de pacientes tratados con Tegafur [5.9 semanas (2.4-12)] que en el grupo de Oxaliplatino [5.7 semanas (1.3-8.1)](p=ns).

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron quimioterapia concomitante a la radioterapia externa según esquema Tegafur a dosis de 1.200 mg/día vía oral desde el inicio al fin de la radioterapia, incluidos fines de semana. El índice de cumplimiento del tratamiento quimioterápico radiosensibilizante para la serie completa fue del 92%, existiendo diferencias significativas entre los dos esquemas de quimio-irradiación. En el grupo de pacientes tratados con Tegafur, únicamente fue necesario reducir la dosis o suspender definitivamente su administración en 2 pacientes (3%), mientras que en el grupo de Oxaliplatino se tuvo que ajustar la dosis o suspender de forma definitiva el Tegafur en 11 pacientes (12%) (p=0.04).

Durante el segmento de radio-quimioterapia preoperatoria los pacientes tuvieron un estricto control clínico semanal con el fin de detectar efectos tóxicos graves (grados 3 - 4) según la escala CTCAE de la NCI. Cincuenta y seis pacientes (36%) presentaron algún tipo de efecto adverso grave: toxicidad cutánea en 19 pacientes (12%); gastrointestinal en 35 pacientes (22%), urinaria en 1 paciente (1%) y hematológica consistente en leucopenia grado 3 en 1 paciente (1%). Fueron reversibles en todos los casos y se resolvieron con tratamiento sintomático y de soporte. No se documentaron muertes por toxicidad. En 26 pacientes (40%) tratados con Tegafur y radioterapia se presentó algún tipo de efecto adverso grado 3-4, mientras que en el grupo de Oxaliplatino se detectaron en 30 pacientes (33%) (p=ns). Se identificó toxicidad cutánea grado 3-4 en el 14% de los casos de Tegafur y en el 11% de los de Oxaliplatino (p=ns), y toxicidad gastrointestinal grado 3-4 en el 26% y 20%, respectivamente (p=ns) (Tabla 3.4. y Figura 3.4).

	RT-QT (65 P.)		OXALI → RT-QT (92 P.)		TOTAL (157 P.)		P
	n	%	n	%	n	%	
DOSIS RADIOTERAPIA							
<4500 cGy	2	3%	6	6%	8	5%	
4500-5040 cGy	9	14%	20	22%	29	18%	ns
5040 cGy	54	83%	66	72%	120	77%	
DURACIÓN RT EXTERNA (semanas)							
Media	6.0		5.7		5.8		
Mediana	5.9		5.7		5.8		ns
Rango	2.4 - 12.0		1.3 - 8.1		1.3 - 12.0		
CUMPLIMIENTO TEGAFUR ORAL							
Completa	63	97%	81	88%	144	92%	0.04
Incompleta	2	3%	11	12%	13	8%	
TOXICIDAD G III-IV RT-QT							
Si	26	40%	30	33%	56	36%	ns
No	39	60%	62	67%	101	64%	
TIPO TOXICIDAD G III-IV RT-QT							
Cutanea	9	14%	10	11%	19	12%	ns
Hematológica	0	-	1	1%	1	1%	
Digestiva	17	26%	18	20%	35	22%	
Urinaria	0	-	1	1%	1	1%	

Tabla 3.4. Características y cumplimiento del protocolo terapéutico: RT-Tegafur.

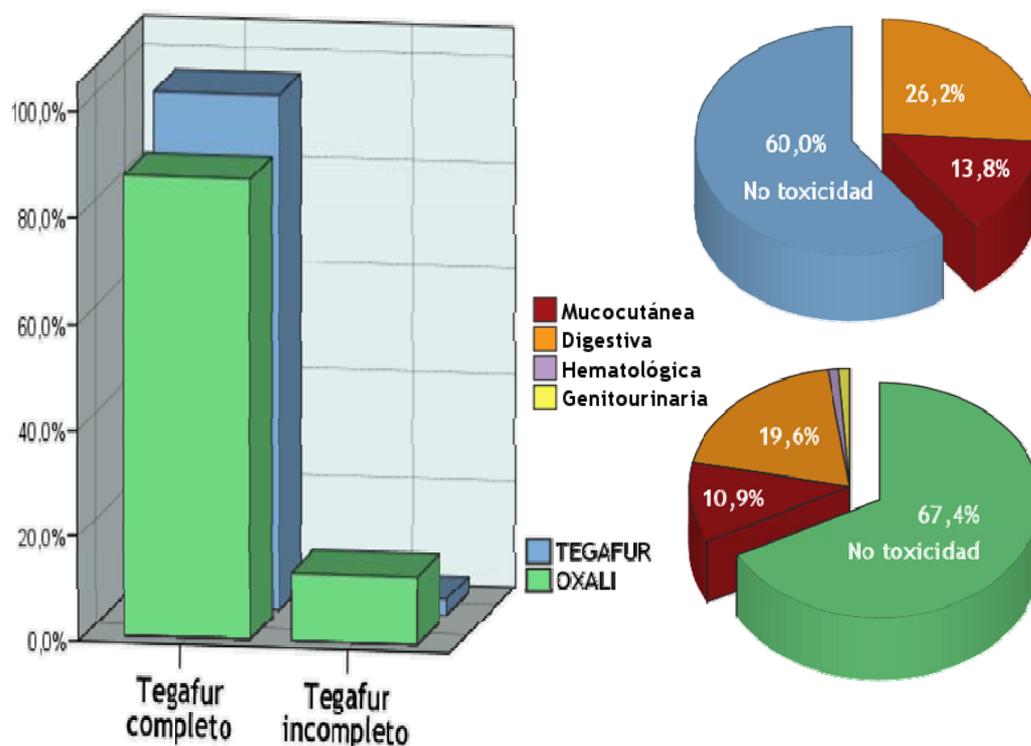


Figura 3.4. Toxicidad y cumplimiento del protocolo terapéutico: RT-Tegafur.

3.1.2.2. RESECCIÓN QUIRÚRGICA.

La Tabla 3.5. describe la distribución entre los dos grupos de tratamiento de las principales variables quirúrgicas. La mediana del intervalo de tiempo entre el final de la quimio-irradiación y la cirugía fue de 6.1 semanas (1.4-14.3 semanas). Mientras que en el grupo de pacientes tratados con Tegafur este intervalo presentó una mediana de 6 semanas (3.3-10.3 semanas), en el grupo de Oxaliplatino fue superior, con una mediana de 6.4 semanas (1.4-14.3 semanas)(p=ns).

De los 157 pacientes inicialmente candidatos a cirugía, ésta fue resectiva en 151 pacientes (96%). En 6 pacientes, se documentó progresión local y/o a distancia tras la quimio-irradiación, lo que obligó a desestimar una resección quirúrgica radical. El índice de resecabilidad en el grupo de pacientes tratados con Tegafur fue del 98%, mientras que en grupo de Oxaliplatino fue del 94% (p=ns). En el primero, se objetivó un caso de progresión local en forma de pelvis congelada, lo que conllevó la cancelación de la intervención quirúrgica. En la serie de pacientes tratados con Oxaliplatino, no fue posible llevar a cabo la resección quirúrgica en 5 pacientes: en 3 se detectaron metástasis a distancia (hepáticas y/o pulmonares) y 2 se documentó en el momento de la cirugía progresión locorregional irresecable o carcinomatosis peritoneal.

No se exigió, a priori, la ejecución de una técnica quirúrgica predeterminada, salvo que se cumplieran los criterios generales de máxima radicalidad oncológica. Participaron 19 cirujanos senior de tres equipos quirúrgicos distintos (equipos A, B y C). La distribución de las intervenciones realizadas por cada uno de estos equipos fue similar en los dos grupos, predominando en ambos casos el equipo A. No obstante, esta prevalencia fue más marcada en el grupo de Oxaliplatino (72% vs. 53%) (p=0.037).

A cincuenta y cuatro pacientes (35%) se les realizó una amputación abdominoperineal, mientras que a 97 se les pudo practicar una cirugía con preservación de esfínter (65%), consistente en resección anterior (36 pacientes), resección anterior baja (50 pacientes), resección anterior ultrabaja (8 pacientes) o resección endoanal (3 pacientes).

	RT-QT 65 P.		OXALI-RT-QT 92 P.		TOTAL 157 P.		p	
	n	%	n	%	n	%		
INTERVALO RT Y CIRUGÍA (semanas)								
<i>Media</i>		6.1		6.8		6.5		
<i>Mediana</i>		6		6.4		6.1	ns	
<i>Rango</i>		3.3 - 10.3		1.4 - 14.3		1.4 - 14.3		
RESECABILIDAD								
<i>Si</i>	64	98.5%	87	94.6%	151	96.2%	ns	
<i>No</i>	1	1.5%	5	5.4%	6	3.8%		
TÉCNICA QUIRÚRGICA								
<i>Amputación abdom.-perineal</i>	26	40.6%	28	32.2%	54	35.8%	0.000	
<i>Resección anterior</i>	26	40.6%	10	11.5%	36	23.8%		
<i>Resección ant. Baja</i>	12	18.8%	38	43.7%	50	33.1%		
<i>Resección ant. Ultrabaja</i>	0	-	8	9.2%	8	5.3%		
<i>Resección endoanal</i>	0	-	3	3.4%	3	2%		
RESECCIÓN R0								
<i>Si</i>	63	98.4%	86	98.9%	149	98.7%	ns	
<i>No</i>	1	1.6%	1	1.1%	2	1.3%		
PRESERVACIÓN ESFINTER ANAL								
TOTAL	<i>Si</i>	38	59.4%	59	67.8%	97	64.2%	ns
	<i>No</i>	26	40.6%	28	32.2%	54	35.8%	
≤ 5 CM.	<i>Si</i>	2	8%	14	40%	16	26.7%	0.007
	<i>No</i>	23	92%	21	60%	44	73.3%	
COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS								
<i>Si</i>	16	25.4%	16	19%	32	21.8%	ns	
<i>No</i>	47	74.6%	68	81%	115	78.2%		
TIPO COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS								
<i>Infeccion</i>	2	3.2%	8	9.5%	10	6.8%	ns	
<i>Obstruccion</i>	5	7.9%	1	1.2%	6	4.1%		
<i>Fistula</i>	2	3.2%	3	3.6%	5	3.4%		
<i>Hernia</i>	1	1.6%	1	1.2%	2	1.4%		
<i>Dehiscencia</i>	1	1.6%	0	-	1	0.7%		
<i>Hemorragia</i>	0	-	1	1.2%	1	0.7%		
<i>Otras</i>	1	1.6%	1	1.2%	2	1.4%		
<i>Exitus</i>	4	6.3%	1	1.2%	5	3.4%		

Tabla 3.5. Características y cumplimiento del protocolo terapéutico: Cirugía.

Aunque a nivel general, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la tasa de cirugía preservadora de esfínter (59% en el grupo de Tegafur vs. 67% en el de Oxaliplatino, $p=ns$), sí que hubo importantes diferencias en las distintas técnicas quirúrgicas utilizadas en uno y otro grupo de estudio. Así, mientras en el grupo de pacientes tratados con Tegafur, únicamente se realizó resección anterior o

en algunos casos, resección anterior baja, en el grupo de Oxaliplatino se llevaron a cabo, además, 8 resecciones anteriores ultrabajas y 3 resecciones endoanales.

En este sentido, se realizó un subanálisis de los casos potencialmente con mayor riesgo de elección como candidatos a amputación abdominoperineal (tumores localizados en el tercio inferior rectal), y se comprobó que el índice de cirugía conservadora de esfínter era significativamente superior en los pacientes que habían recibido Oxaliplatino respecto a los que no (40% vs. 8%, $p=0.007$)(Figura 3.5).

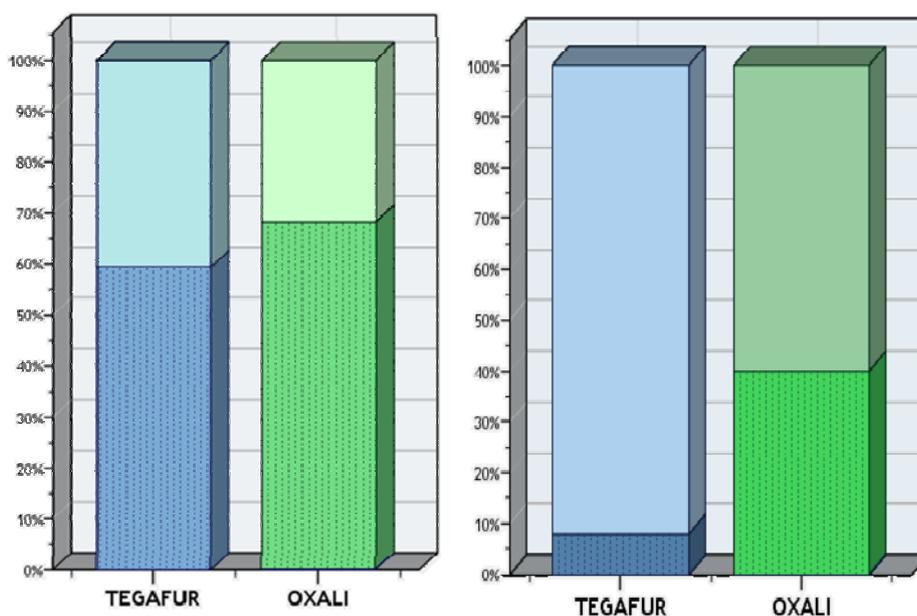


Figura 3.5. Preservación de esfínter: total (izqda) y en tercio inferior rectal (dcha).

Una vez completado el análisis histopatológico del espécimen quirúrgico, se comprobó que el 99% de las resecciones quirúrgicas radicales que se habían efectuado podían ser catalogadas como R0. Únicamente se descubrieron 2 casos (uno en cada grupo) en los que algún borde quirúrgico (distal o circunferencial) contenía residuo microscópico tumoral (R1).

Treinta y dos pacientes (22%) presentaron algún tipo de complicación postquirúrgica que requirió tratamiento activo. Las complicaciones más habituales fueron la fiebre postoperatoria (10 casos), generalmente secundaria a infección de la incisión perineal o de origen urinario, y el íleo paralítico (6 casos).

Otras complicaciones registradas fueron: dehiscencia de anastomosis (1 caso), fístula (5 casos), estenosis de la colostomía (1 caso), hematoma pélvico (1 caso), hernia paracolostómica (2 casos), perforación intestinal con peritonitis (1 caso), lesión ureteral intraoperatoria (1 caso), tromboembolismo pulmonar (1 caso) y shock séptico (3 casos). La incidencia de complicaciones postquirúrgicas fue similar en ambos grupos ($p=ns$), siendo más frecuente la aparición de fiebre postoperatoria en el grupo de Oxaliplatino, mientras que los eventos oclusivos o pseudoclusivos lo fueron en el grupo de Tegafur (Figura 3.6).

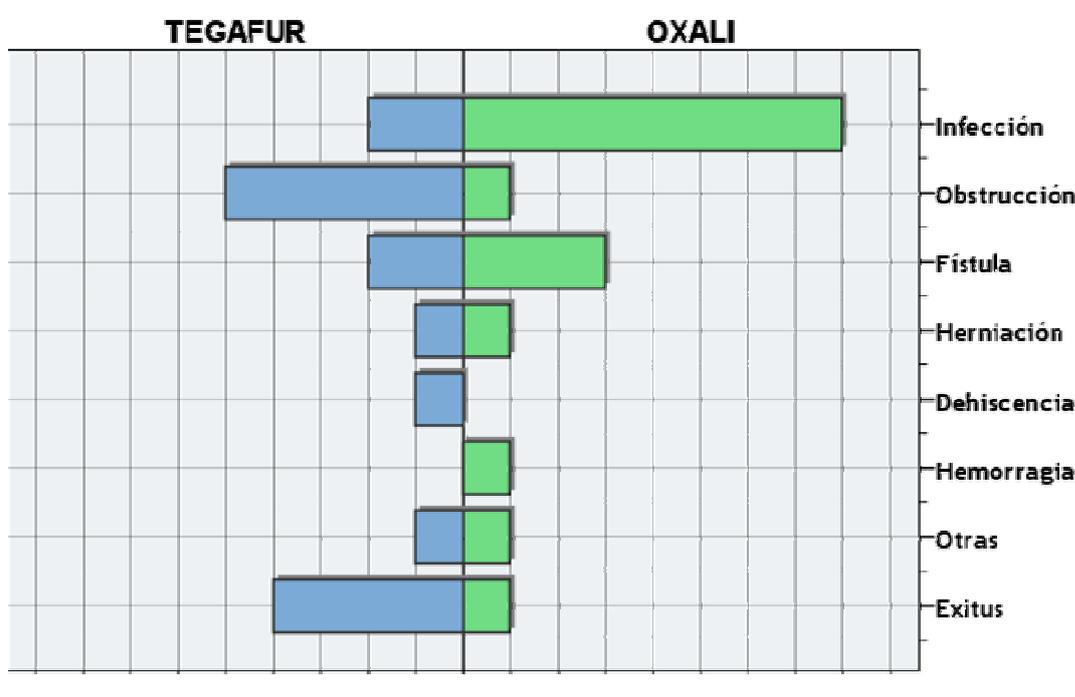


Figura 3.6. Complicaciones postquirúrgicas y mortalidad postoperatoria (valor absoluto).

Cinco pacientes (3.4%) fallecieron a consecuencia de complicaciones postquirúrgicas, todos ellos en el postoperatorio inmediato, entre los 10 y 21 días tras la intervención. Tres de ellos fallecieron por shock séptico, uno por tromboembolismo pulmonar masivo y el último caso, por peritonitis secundaria a perforación intestinal no controlada. De los 5 pacientes que fallecieron a consecuencia de complicaciones postquirúrgicas, uno pertenecía al grupo de Oxaliplatino y 4, al grupo de Tegafur, lo que supone una mortalidad postoperatoria del 2% y del 6%, respectivamente ($p=ns$).

3.1.2.3. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA.

Un total de 134 pacientes (89%) recibieron en el acto quirúrgico Radioterapia Intraoperatoria con electrones (RIO). Los motivos por los que el 11% restante (17 pacientes) no pudieran ser tratados con RIO fueron diversos, entre ellos destacan: criterio del cirujano responsable, abordaje quirúrgico mediante resección endoanal, no disponibilidad del acelerador lineal por avería o por mantenimiento e imposibilidad de utilización del quirófano del Servicio de Oncología Radioterápica.

	RT-QT 64 P.		OXALI-RT-QT 87 P.		TOTAL 151 P.		p
	n	%	n	%	n	%	
RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA							
Si	63	98.4	71	81.6%	134	88.7%	0.003
No	1	1.6%	16	18.4%	17	11.3%	
DIAMETRO APLICADOR							
5 cm.	17	27%	17	24.6%	34	25.8%	ns
6 cm.	24	38.1%	23	33.3%	47	35.6%	
7 cm.	21	33.3%	24	34.8%	45	34.1%	
8 cm.	1	1.6%	5	7.2%	6	4.5%	
BISEL APLICADOR							
30°	4	6.3%	5	7.2%	9	6.8%	ns
45°	59	93.7%	64	92.8%	123	93.2%	
ENERGIA ELECTRONES							
≤ 12 mev	41	65.1%	28	40.6%	69	52.3%	0.006
> 12 mev	22	34.9%	41	59.4%	63	47.7%	
DOSIS							
1000 cGy	8	12.7%	20	28.6%	28	21.1%	0.039
>1000 cGy	55	87.3%	50	71.4%	105	78.9%	

Tabla 3.6. Características y cumplimiento del protocolo terapéutico: R.I.O.

En todos los casos se registraron las características del transporte, posicionamiento del aplicador, desplazamiento de los órganos y tejidos sanos, los cálculos dosimétricos, las unidades de monitor administradas y el resto de parámetros técnicos del tratamiento intraoperatorio con electrones. El equipo de anestesia pudo controlar en todo momento mediante circuito cerrado de televisión las posibles alteraciones en la monitorización del paciente durante el proceso. No se cancelaron

procedimientos por inestabilidad anestésica del paciente en el transporte ni en el proceso de administración del tratamiento con RIO.

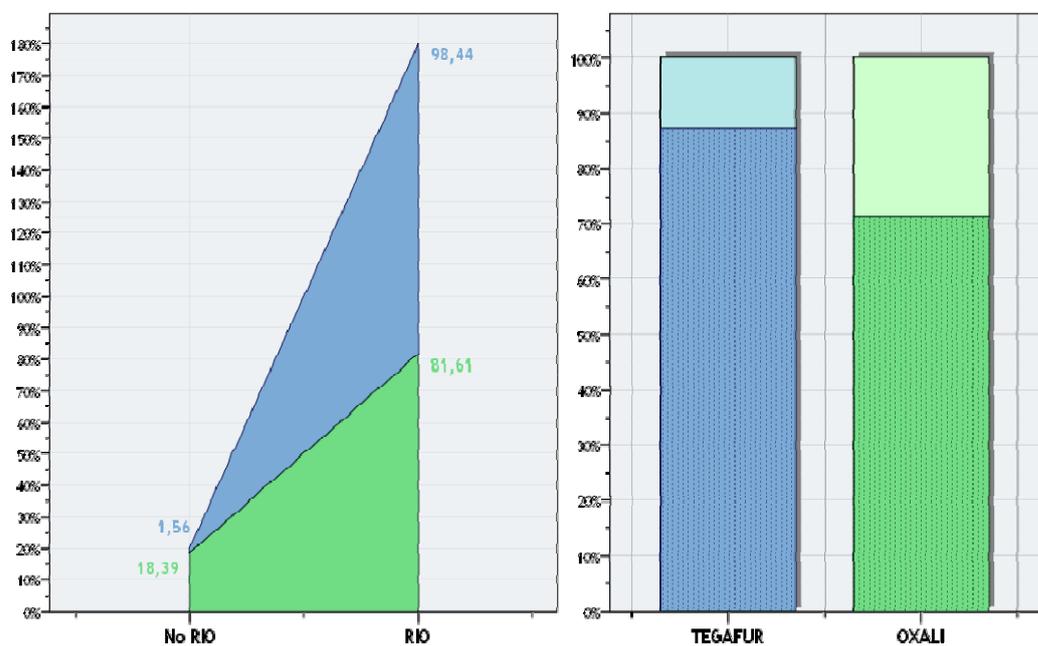


Figura 3.7. Administración o No de RIO (izqda) y dosis de RIO prescrita > 1000 cGy (dcha).

Los tejidos normales no afectados por tumor protegidos durante el procedimiento RIO variaron entre varones y mujeres, aunque la estructura más relevante excluida del área de irradiación con electrones fue el muñón rectal distal, en los casos de cirugía mediante resección anterior. También se prestó especial atención a la movilización y monitorización de los uréteres para su exclusión del campo de RIO.

Las condiciones anatómicas de la pelvis varían en función del sexo y condicionaron los parámetros técnicos de RIO. Los pacientes varones fueron tratados mayoritariamente con aplicadores de 5-6 cm de diámetro (75%), mientras que el marco óseo pelviano femenino permitió diámetros mayores de aplicador, oscilando entre 7-8 cm (64%). El espacio presacro se cubrió de manera adecuada en la mayoría de los casos mediante aplicadores de final biselado en 45° (93%), tanto en pacientes varones como mujeres. En los dos grupos terapéuticos a estudio, los aplicadores más utilizados fueron los de 6 y 7 cm. (alrededor del 70% casos) con el final biselado en 45° (93% casos).

La dosis total prescrita para los tumores con acusada respuesta macroscópica, fue de 1000 cGy, mientras que se recomendaron dosis de 1250 cGy para los pacientes con hallazgos de descenso de tamaño respecto al inicial, pero con lesión residual objetivable post-radioquimioterapia (Figura 3.7).

Sí se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en cuanto al porcentaje de pacientes que recibieron dosis superiores a 1000 cGy, siendo del 71% casos para el grupo de Oxaliplatino, mientras que en el grupo de Tegafur alcanzaba el 87% de los pacientes ($p=0.039$). Estos datos se resumen en la Tabla 3.6.

3.1.2.4. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE.

El 68% de los casos (103 pacientes) recibió quimioterapia adyuvante sistémica después de la cirugía, en la mayoría de ellos (92%) utilizando el esquema de la Clínica Mayo (5-FU 425 mg/m² y leucovorin 20 mg/m² en bolus iv. los días 1-5, repetido cada 21 días). En el grupo de pacientes tratados con Tegafur y radioterapia preoperatoria, el 61% recibieron después de la cirugía quimioterapia adyuvante. En el grupo de Oxaliplatino recibieron quimioterapia adyuvante el 73% de los pacientes. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=ns$) (Tabla 3.7).

Las razones para no administrar quimioterapia adyuvante sistémica fueron: rechazo por parte del paciente, criterio del oncólogo médico responsable, comorbilidad severa o edad avanzada e incertidumbre médica al utilizar como criterio para su indicación el estadio patológico (downstaging), en lugar de su estadio clínico inicial.

Mientras que el esquema de quimioterapia de la Clínica Mayo se utilizó en el 100% de pacientes del grupo de Tegafur que recibieron tratamiento adyuvante, solo se administró en el 92% de casos del grupo de Oxaliplatino. Algunos pacientes de este grupo recibieron nuevos esquemas de quimioterapia adyuvante, como FOLFOX-4 (6%), FOLFIRI (1%) o Xeloda en monoterapia (1%) ($p=0.046$) (Figura 3.8).

Ochenta y un pacientes (78% de los casos que completaron la adyuvancia) recibieron al menos 4 ciclos de quimioterapia adyuvante, sin observarse diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento (79% vs. 78%, p=ns).

	RT-QT 64 P.		OXALI-RT-QT 87 P.		TOTAL 151 P.		p
	n	%	n	%	n	%	
QT ADYUVANTE							
<i>Si</i>	39	60.9%	64	73.6%	103	68.2%	ns
<i>No</i>	25	39.1%	23	26.4%	48	31.8%	
ESQUEMA QT ADYUVANTE							
<i>5 Fu-Lv</i>	39	100%	56	87.5%	95	92.2%	0.046
<i>Folfox-4</i>	0	-	6	9.4%	6	5.8%	
<i>Folfiri</i>	0	-	1	1.6%	1	1%	
<i>Xeloda</i>	0	-	1	1.6%	1	1%	
NÚMERO DE CICLOS QT ADYUVANTE							
<i>2 ciclos</i>	7	17.9%	3	4.7%	10	9.7%	0.004
<i>3 ciclos</i>	1	2.6%	11	17.2%	12	11.7%	
<i>4 ciclos</i>	24	61.5%	47	73.4%	71	68.9%	
<i>5 ciclos</i>	2	5.1%	1	1.6%	3	2.9%	
<i>≥ 6 ciclos</i>	5	12.8%	2	3.2%	7	6.8%	
<i>< 4 ciclos</i>	8	20.5%	14	21.9%	22	21.4%	ns
<i>≥ 4 ciclos</i>	31	79.5%	50	78.1%	81	78.6%	
TOXICIDAD G III-IV QT ADYUVANTE							
<i>Si</i>	9	23.1%	12	18.8%	21	20.4%	ns
<i>No</i>	30	76.9%	52	81.2%	82	79.6%	
TIPO TOXICIDAD G III-IV							
<i>Mucocutanea</i>	1	2.6%	3	4.7%	4	3.9%	ns
<i>Hematológica</i>	1	2.6%	4	6.3%	5	4.9%	
<i>Digestiva</i>	6	15.4%	4	6.3%	10	9.7%	
<i>Otras</i>	1	2.6%	1	1.6%	2	2%	

Tabla 3.7. Características y cumplimiento del protocolo terapéutico: Qt adyuvante.

La aparición de eventos tóxicos significativos (grados 3-4) durante el segmento quimioterápico adyuvante se documentó en el 20% de los casos, fundamentalmente gastrointestinal (9%) y hematológica (5%), sin existir diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (23% vs. 18%, p=ns).

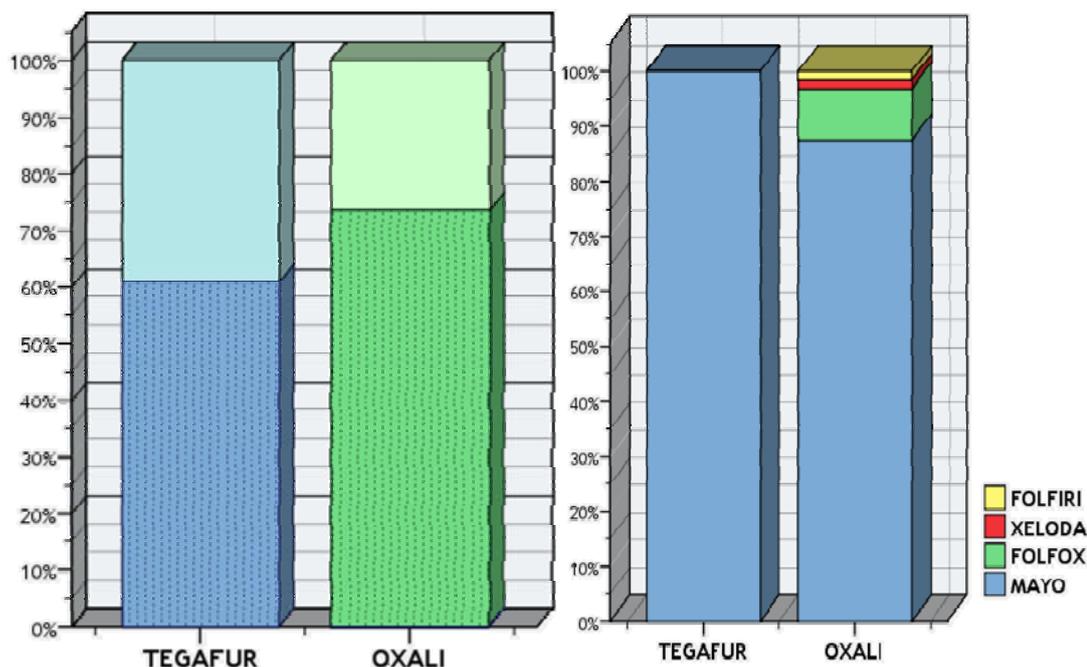


Figura 3.8. Administración y tipos esquemas de quimioterapia adyuvante utilizados.

3.1.3. EFICACIA DEL TRATAMIENTO.

3.1.3.1. ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA.

La estadificación patológica de toda la serie fue la siguiente: 28 casos (18%) con estadio III, 32 casos (21%) con estadio II, 64 casos (42%) con estadio I y en 27 pacientes (18%) se consiguió una esterilización tumoral completa (estadio 0). Esto supone que después del tratamiento con quimio-irradiación preoperatoria, casi dos tercios de los pacientes (60%) alcanzaron estadios tumorales mínimos, desde la desaparición completa de la lesión tumoral hasta la afectación exclusiva de la muscular propia de la pared rectal (estadios 0-I).

En el grupo de Tegafur la estadificación patológica siguió la siguiente distribución: el 42% estadio I, el 31% estadio II y el 17% estadio III. Alternativamente, en el grupo de Oxaliplatino, el 42% de los pacientes alcanzó un estadio I, el 13% un estadio II y en el 19% de los pacientes se identificó un estadio III en la anatomía patológica (p=0.02).

Atendiendo exclusivamente a la categoría patológica T, la distribución global fue la siguiente: 27 ypT0 (18%), 17 ypT1 (11%), 52 ypT2 (34%), 48 ypT3 (32%) y 7 ypT4 (4%). El mismo análisis para los grupos de tratamiento con Tegafur y Oxaliplatino fue para ypT0 (9% vs. 24%), ypT1 (12% vs. 10%), ypT2 (31% vs. 36%), ypT3 (36% vs. 28%) y ypT4 (11% vs. 0%), respectivamente ($p=0.005$).

En el grupo de Tegafur se consiguieron 6 esterilizaciones tumorales completas (9% ypT0N0), en contraste con las 21 (24% ypT0N0) que se obtuvieron en el grupo de Oxaliplatino ($p=0,03$).

No se identificó evidencia de afectación ganglionar metastásica en el estudio patológico (ypN0) en 123 pacientes (81%). Veintiocho pacientes (18%) presentaron afectación ganglionar, 11 casos en el grupo de Tegafur y 17 en el de Oxaliplatino (17% vs. 19%, $p=ns$). Estos resultados se resumen en la Tabla 3.8 y Figura 3.9.

	RT-QT 64 P.		OXALI-RT-QT 87 P.		TOTAL 151 P.		p
	n	%	n	%	n	%	
ESTADIO PATOLOGICO T							
ypT0	6	9.4%	21	24.1%	27	17.9%	0.005
ypT1	8	12.5%	9	10.3%	17	11.3%	
ypT2	20	31.3%	32	36.8%	52	34.4%	
ypT3	23	35.9%	25	28.7%	48	31.8%	
ypT4	7	10.9%	0	-	7	4.6%	
ESTADIO PATOLÓGICO N							
ypN0	53	82.8%	70	80.5%	123	81.5%	ns
ypN+	11	17.2%	17	19.5%	28	18.5%	
ESTADIO PATOLÓGICO UICC							
Estadio 0	6	9.4%	21	24.1%	27	17.9%	0.019
Estadio I	27	42.2%	37	42.5%	64	42.4%	
Estadio II	20	31.3%	12	13.8%	32	21.2%	
Estadio III	11	17.2%	17	19.5%	28	18.5%	

Tabla 3.8. Estadificación patológica.

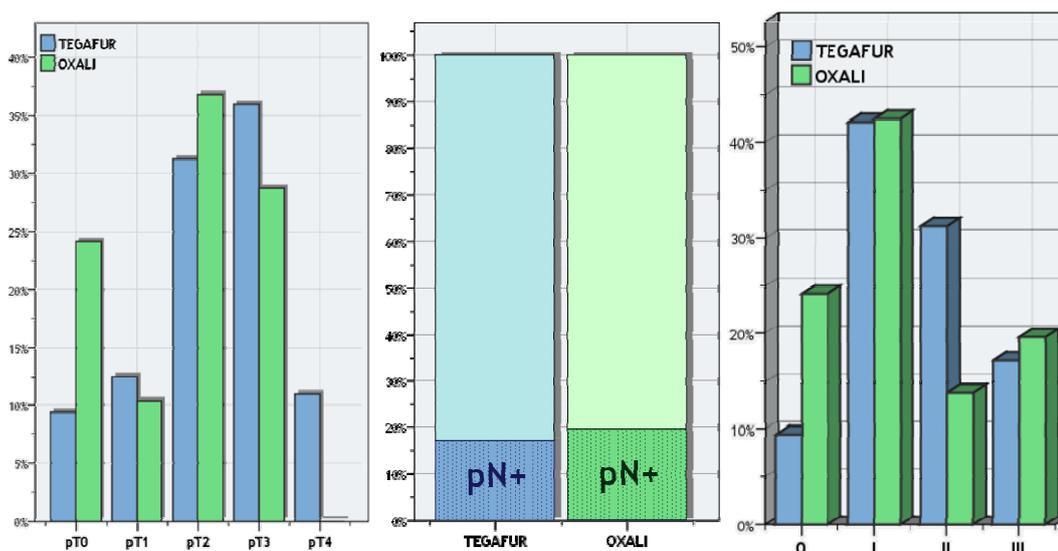


Figura 3.9. Estadificación patológica.

3.1.3.2. DESCENSO DE ESTADIFICACIÓN (DOWNSTAGING).

Los diferentes parámetros del efecto downstaging se detallan en la Tabla 3.9. y están representados en las Figuras 3.10 a 3.13. Se produjo descenso de estadificación en la categoría T y/o N en 114 pacientes (75%), 71 entre los pacientes tratados con Oxaliplatino (81%) y 43 casos en el grupo tratado con tegafur exclusivamente (67%) ($p=0.043$).

Del total de pacientes, 105 casos presentaron un estadio patológico inferior al inicial (69%), sin aparecer diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento (64% vs. 73%, $p=ns$). El 33% y el 24% presentaron un estadio tumoral una categoría más baja que la determinada clínicamente ($p=ns$) y el 31% y el 49% descendieron más de un estadio tumoral entre los grupos de Tegafur y Oxaliplatino, respectivamente ($p=0.030$).

El descenso de estadificación global en la categoría T fue del 67%, y se observó descenso en una categoría en 54 pacientes (36%) y en más de una en 47 (31%). Comparando ambos grupos de tratamiento, se observó un descenso de estadio T en el grupo de Tegafur del 56%, frente al 74% del grupo de Oxaliplatino ($p=0.023$), no apareciendo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que alcanzaron un descenso en más de una categoría (25% vs. 35%, $p=ns$).

	RT-QT 64 P.		OXALI → RT-QT 87 P.		TOTAL 151 P.		p
	n	%	n	%	n	%	
DOWNSTAGING T y/o N							
<i>Si</i>	43	67.2%	71	81.6%	114	75.5%	0.043
<i>No</i>	21	32.8%	16	18.4%	37	24.5%	
DOWNSTAGING UICC							
<i>Si</i>	41	64.1%	64	73.6%	105	69.5%	ns
<i>No</i>	23	35.9%	23	26.4%	46	30.5%	
DOWNSTAGING UICC (>1 cat.)							
<i>Si</i>	20	31.3%	43	49.4%	63	41.7%	0.03
<i>No</i>	44	68.8%	44	50.6%	88	58.3%	
DOWNSTAGING T							
<i>Si</i>	36	56.3%	65	74.7%	101	66.9%	0.023
<i>No</i>	28	43.8%	22	25.3%	50	33.1%	
DOWNSTAGING T (>1 cat.)							
<i>Si</i>	16	25%	31	35.6%	47	31.1%	ns
<i>No</i>	48	75%	56	64.4%	104	68.9%	
DOWNSTAGING N							
<i>Si</i>	24	80%	41	74.5%	65	76.5%	ns
<i>No</i>	6	20%	14	25.5%	20	23.5%	
RESPUESTA ypT₀-T₁							
<i>Si</i>	14	21.9%	30	34.5%	44	29.1%	ns
<i>No</i>	50	78.1%	57	65.5%	107	70.9%	
RESPUESTA COMPLETA (ypT₀)							
<i>Si</i>	6	9.4%	21	24.1%	27	17.9%	0.03
<i>No</i>	58	90.6%	66	75.9%	124	82.1%	

Tabla 3.9. Parámetros de descenso de estadificación patológica.

Se consiguió confinar el grado de infiltración transmural a la mucosa rectal (estadios ypT0-1) en 44 pacientes (29%), sin apreciar diferencias entre ambos grupos a estudio. Se alcanzó una esterilización tumoral completa (ypT0) tras el análisis histopatológico de la pieza quirúrgica en 27 pacientes (18%), 6 de ellos pertenecían al grupo de Tegafur (9%) y 21 al de Oxaliplatino (24%). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0.03$).

De los 85 pacientes que presentaban afectación ganglionar al diagnóstico (uN+), se obtuvo un estadio patológico ypN0 en el 76% de los casos (65 pacientes), sin apreciarse diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento neoadyuvante (80% vs. 74%, $p=ns$).

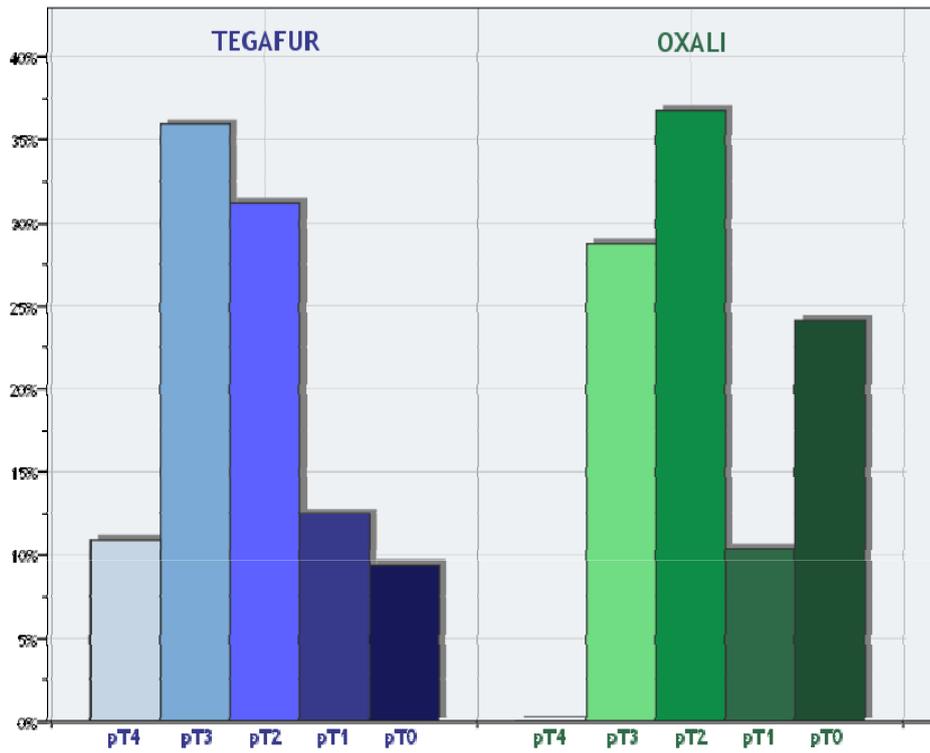


Figura 3.10. Descenso de estadificación patológica.

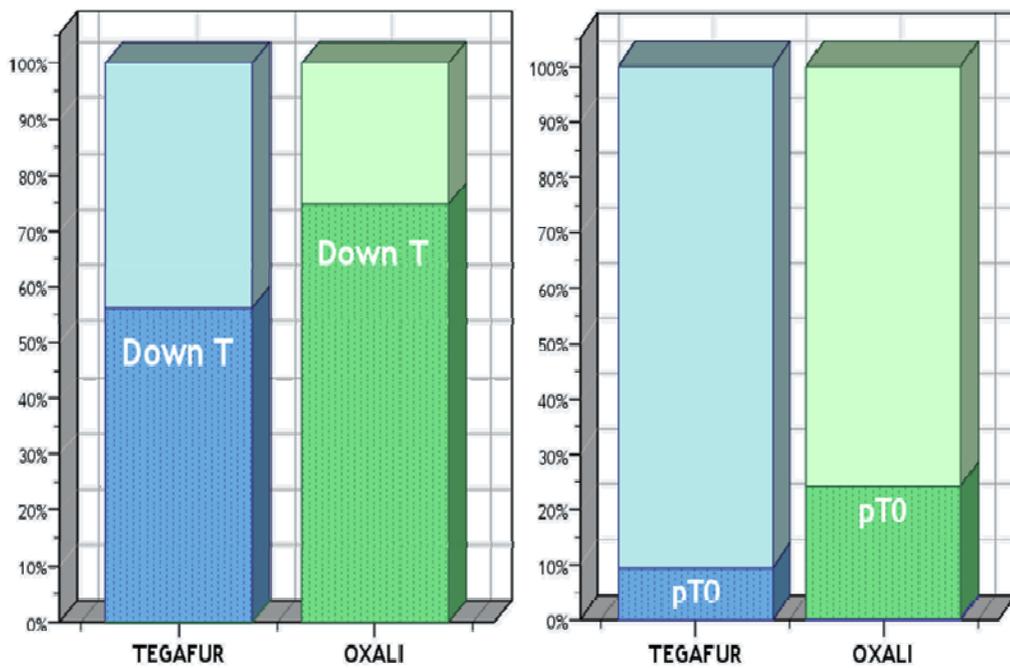


Figura 3.11. Descenso de estadificación T y tasa de respuestas patológicas ypT₀.

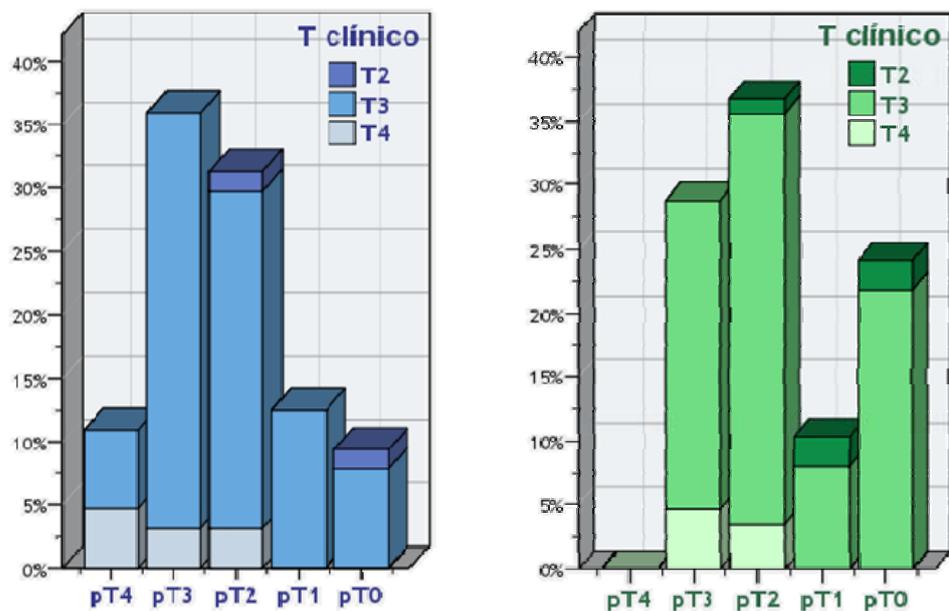


Figura 3.12. Descenso de estadificación patológica según estadio clínico T.

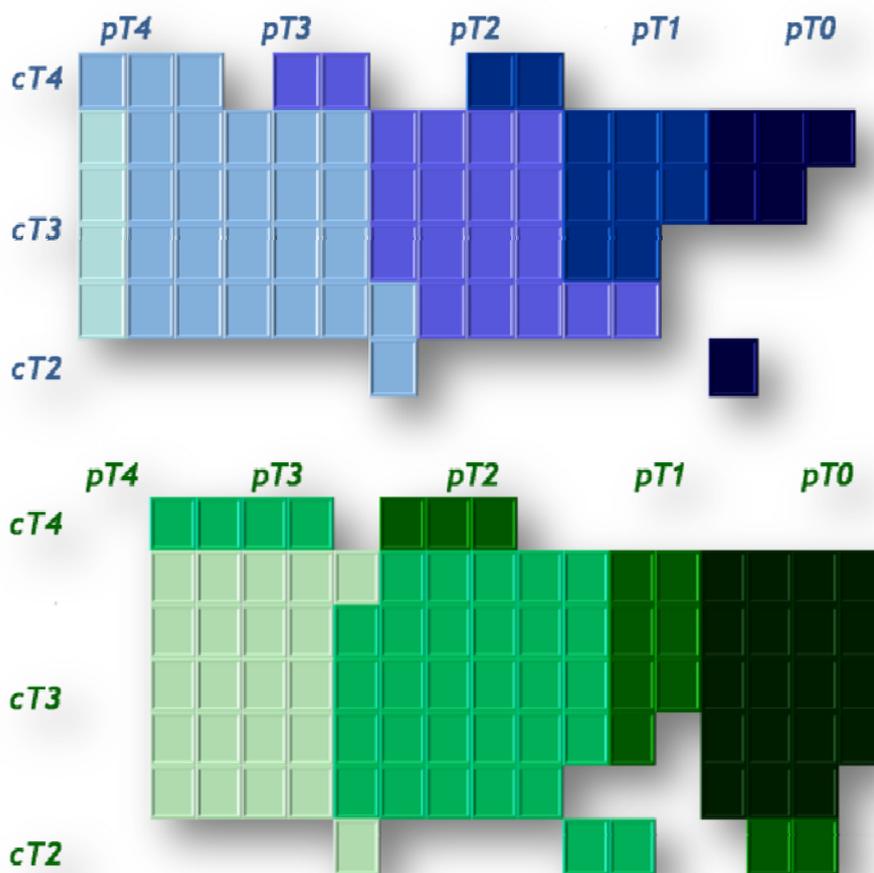


Figura 3.13. Migración del estadio clínico T al estadio patológico definitivo.

3.1.3.3. CUANTIFICACIÓN PATOLÓGICA DE LA RESPUESTA (TRG).

La distribución de las distintas categorías de respuesta patológica según la escala TRG (Tumor Regression Grade) fue significativamente distinta entre las dos series de pacientes, presentando un porcentaje de casos con mínima o nula respuesta (TRG 0-2), intensa respuesta (TRG 3) y respuesta completa (TRG 4) de 45%, 45% y 9% para el grupo de Tegafur, y de 43%, 32% y 24% para el grupo de pacientes tratados con Oxaliplatino, respectivamente ($p=0.045$) (Tabla 3.10).

Analizando el resultado del examen anatomopatológico de todos los pacientes que fueron sometidos a resección quirúrgica, se comprobó que en cincuenta y siete pacientes (37%) se había producido una reducción masiva del residuo tumoral tras el tratamiento con radio-quimioterapia, con presencia exclusiva de pequeños nidos tumorales microscópicos en el seno de abundante tejido de reparación no neoplásico distribuido en distintas capas de la pared rectal, catalogable según la escala TRG (Tumor Regression Grade) como un grado 3. No se apreciaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento neoadyuvante para esta categoría TRG 3 (45% vs. 32%, $p=ns$) (Figuras 3.14 y 3.15)

	RT-QT 64 P.		OXALI → RT-QT 87 P.		TOTAL 151 P.		p
	n	%	n	%	n	%	
TUMOR REGRESSION GRADE							
TRG 0-2	29	45.3%	38	43.7%	67	44.4%	0.045
TRG 3	29	45.3%	28	32.2%	57	37.7%	
TRG 4	6	9.4%	21	24.1%	27	17.9%	
RESIDUO MICROSCÓPICO							
TRG 3-4	35	54.7%	49	56.3%	84	55.6%	ns
TRG 0-2	29	45.3%	38	43.7%	67	44.4%	

Tabla 3.10. Cuantificación de la respuesta patológica según escala TRG.



Figura 3.14. tipo de residuo tumoral según escala TRG.

Tampoco aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a la incidencia de grandes respondedores (TRG 3-4), con una incidencia global en toda la serie del 55% (84 pacientes), treinta y cinco casos en el grupo de Tegafur y 49 pacientes en el grupo de Oxaliplatino (54% vs. 56%, p=ns).

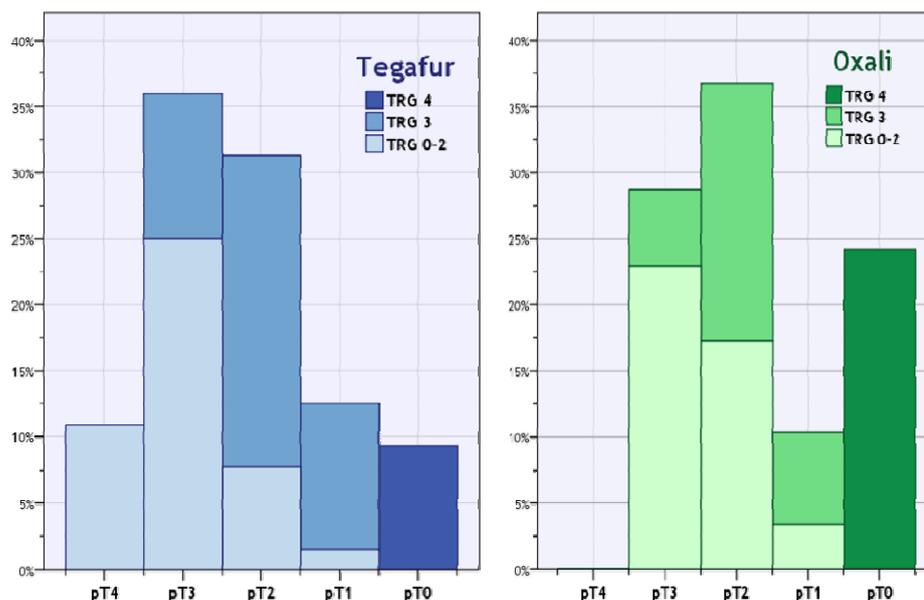


Figura 3.15. Distribución del tipo de residuo tumoral (TRG) según estadio patológico.

3.1.4. PATRONES DE PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA.

3.1.4.1. RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.

De los 157 pacientes iniciales elegibles para el protocolo terapéutico neoadyuvante, seis casos progresaron durante el tratamiento preoperatorio (4%) y no fue posible llevar a cabo la resección quirúrgica radical. Cuatro de ellos desarrollaron metástasis a distancia en el momento de la cirugía (hepáticas y pulmonares) y en dos casos se objetivó progresión pélvica o peritoneal irresecable. De estos 6 pacientes, uno pertenecía al grupo de Tegafur y 5 recibieron tratamiento neoadyuvante con Oxaliplatino (2% vs. 5%, p=ns).

Entre los 151 pacientes que pudieron completar el protocolo de tratamiento neoadyuvante, así como la cirugía radical, se objetivaron 10 casos de progresión en su estadio tumoral patológico (6%), 36 pacientes (24%) no presentaron cambios en su estadificación respecto al momento del diagnóstico, en 43 pacientes se observó una respuesta tumoral parcial (52%) y finalmente, un 18% de los casos (27 pacientes) alcanzó una respuesta patológica completa tras el examen patológico de la pieza quirúrgica. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento (Tabla 3.12 y Figura 3.16).

	RT-QT 65 P.		OXALI → RT-QT 92 P.		TOTAL 157 P.		P
	n	%	n	%	n	%	
RESPUESTA A NEOADYUVANCIA							
<i>Progresión</i>	7	10.8%	9	9.8%	16	10.2%	ns
<i>No cambios</i>	17	26.2%	19	20.7%	36	22.9%	
<i>Respuesta parcial</i>	35	53.8%	43	46.7%	78	49.7%	
<i>Respuesta completa</i>	6	9.2%	21	22.8%	27	17.2%	

Tabla 3.12. Respuesta al tratamiento neoadyuvante con quimio-radioterapia.

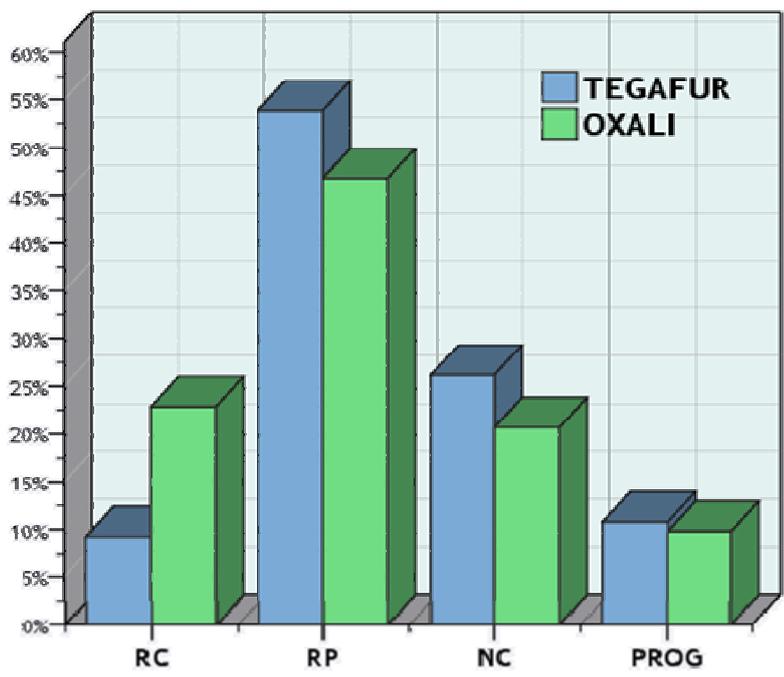


Figura 3.16. Respuesta al tratamiento neoadyuvante con quimio-radioterapia.

3.1.4.2. PATRÓN DE PROGRESIÓN.

Con una mediana de seguimiento para toda la serie de 68 meses (3-126 meses) se han documentado cuarenta y una recidivas tumorales (27%), no observándose diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento (29% vs. 25%, p=ns).

	RT-QT 64 P.		OXALI → RT-QT 87 P.		TOTAL 151 P.		
	n	%	n	%	n	%	
RECIDIVA TUMORAL							
Si	19	29.6%	22	25.3%	41	27.2%	ns
No	45	70.4%	65	74.7%	110	72.8%	
TIPO DE RECIDIVA							
Local	3	4.7%	1	1.1%	4	2.6%	ns
Sistémica	15	23.4%	15	17.2%	30	19.8%	
Mixta	1	1.6%	6	6.9%	7	4.6%	
Metacrónica	1	1.6%	2	2.3%	3	1.9%	ns
Sincrónica	0	-	4	4.6%	4	2.7%	

Tabla 3.13. Patrón de recurrencia según grupo de estudio.

Del total de recurrencias, 11 casos correspondieron a recidivas locales (7%), cuatro en el grupo de pacientes tratados con Tegafur y 7 casos en el grupo de Oxaliplatino, no evidenciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos (6% vs. 8%, $p=ns$). Siete de estas recidivas locales presentaron además un componente de afectación a distancia, en cuatro casos de forma simultánea a la progresión local (sincrónicas) y en 3 pacientes en otro momento del curso evolutivo de la enfermedad (metacrónicas). La frecuencia de estas recurrencias mixtas en cada uno de los grupos en estudio tampoco presentó diferencias significativas.

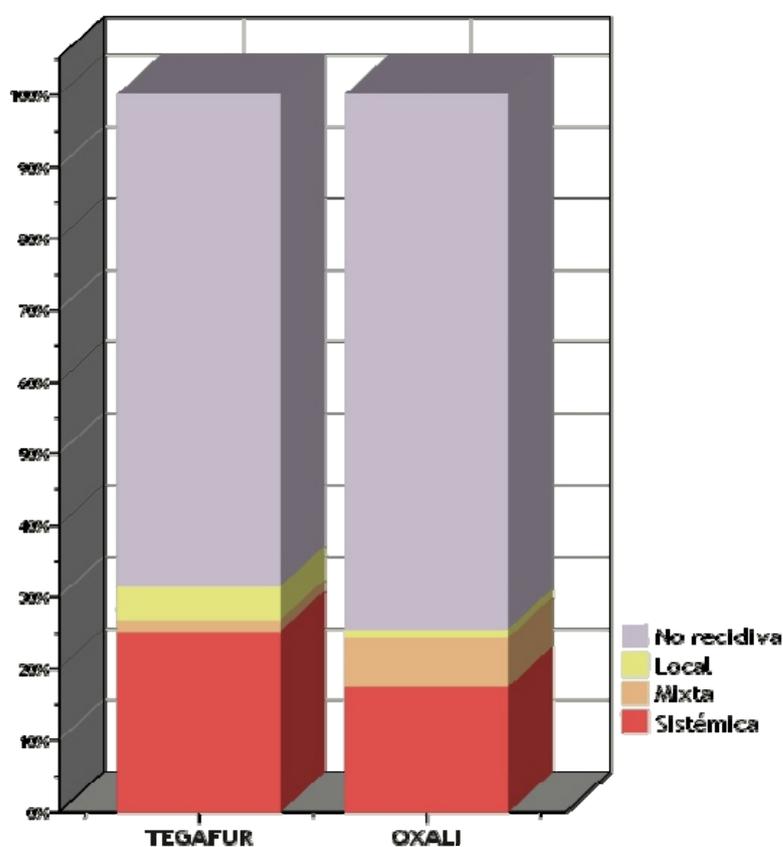


Figura 3.17. Patrón de recidiva tumoral según grupo de estudio.

La tasa de metástasis a distancia fue del 24% (37 pacientes) para toda la serie, documentándose progresión a distancia en 16 casos en el grupo tratado con Tegafur (25%), mientras que la serie de pacientes que recibieron Oxaliplatino desarrollaron diseminación metastásica el 24% de los casos (21 pacientes). De nuevo, estas diferencias no alcanzaron significación estadística ($p=ns$) (Tabla 3.12 y Figura 3.17).

3.1.4.3. TOPOGRAFÍA DE LA RECIDIVA TUMORAL.

Los resultados de la distribución topográfica de la recidiva tumoral se resumen en la Tabla 3.14 y se han representado gráficamente en las Figuras 3.18 y 3.19.

En cuanto a la distribución topográfica de la recurrencia pélvica, hay que señalar que de los once casos en los que se documentó la aparición de recidiva, la localización más frecuente fue la región presacro, apareciendo en 5 pacientes (3.3%). En cuatro ocasiones (2.6% casos) la recurrencia se desarrolló en la anastomosis o el tejido peri-anastomótico rectal, y en 2 pacientes (1.3%) se objetivó progresión tumoral a nivel ganglionar pélvico. Tras el estudio comparativo, no se evidenciaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento neoadyuvante ($p=ns$).

	RT-QT 64 P.		OXALI → RT-QT 87 P.		TOTAL 151 P.		
	n	%	n	%	n	%	
RECIDIVA LOCAL							
<i>Si</i>	4	6.3%	7	8%	11	7.2%	ns
<i>No</i>	60	93.7%	80	92%	140	92.8%	
LOCALIZACIÓN DE RECIDIVA LOCAL							
<i>Espacio presacro</i>	1	1.6%	4	4.6%	5	3.3%	ns
<i>Anastomosis</i>	3	4.7%	1	1.1%	4	2.6%	
<i>Ganglionar</i>	0	-	2	2.3%	2	1.3%	
METASTASIS A DISTANCIA							
<i>Si</i>	16	25%	21	24.1%	37	24.5%	ns
<i>No</i>	48	75%	66	75.9%	114	75.5%	
LOCALIZACIÓN DE METASTASIS							
<i>Hepáticas</i>	3	4.7%	4	4.6%	7	4.6%	ns
<i>Pulmonares</i>	5	7.8%	8	9.2%	13	8.6%	
<i>Cerebrales</i>	1	1.6%	0	-	1	0.7%	
<i>Óseas</i>	1	1.6%	1	1.1%	2	1.3%	
<i>Peritoneales</i>	1	1.6%	1	1.1%	2	1.3%	
<i>Múltiples</i>	5	7.8%	7	8%	12	7.9%	

Tabla 3.14. Topografía de la recidiva local y a distancia según grupo de estudio.

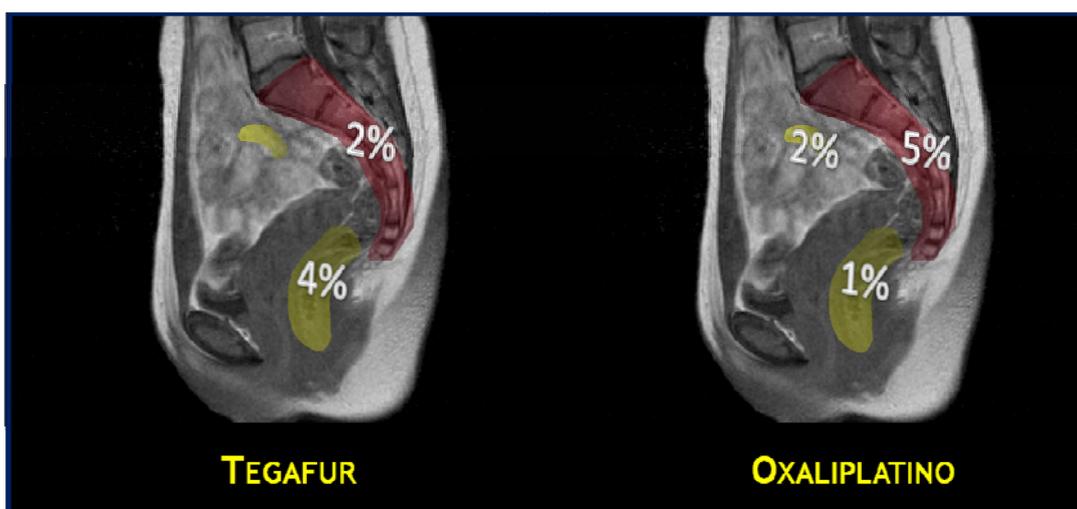


Figura 3.18. Distribución topográfica de la recidiva local según grupo de estudio.

Tras analizar el patrón de diseminación a distancia de toda la población a estudio, cabría distinguir dos grandes grupos de pacientes.

Por un lado, aquellos que desarrollan una diseminación hematógena masiva, con infiltración de diferentes órganos y sistemas de forma simultánea (metástasis múltiples o multitópicas), más frecuentemente sobre hígado y pulmón, aunque también otras localizaciones como hueso, cerebro, peritoneo, etc. Doce pacientes (8%) presentaron este tipo de progresión metastásica politópica, siendo las localizaciones más frecuentes pulmón (12 casos), hígado (8 casos), hueso (4 casos), sistema nervioso central (3 casos) y ganglionares mediastínicas o retroperitoneales (2 casos).

Veinticinco pacientes (17%) presentaron metástasis a distancia a nivel de un sólo órgano o estructura en el momento de la progresión tumoral (metástasis monotópicas), con la siguiente distribución anatómica: pulmón en 13 pacientes (8%), hígado en 7 pacientes (5%), hueso en 2 pacientes (1%), cerebro en un paciente (1%) y ganglionares mediastínicas o retroperitoneales en 2 casos (2%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento a estudio en cuanto a la distribución topográfica de las metástasis a distancia ($p=ns$).

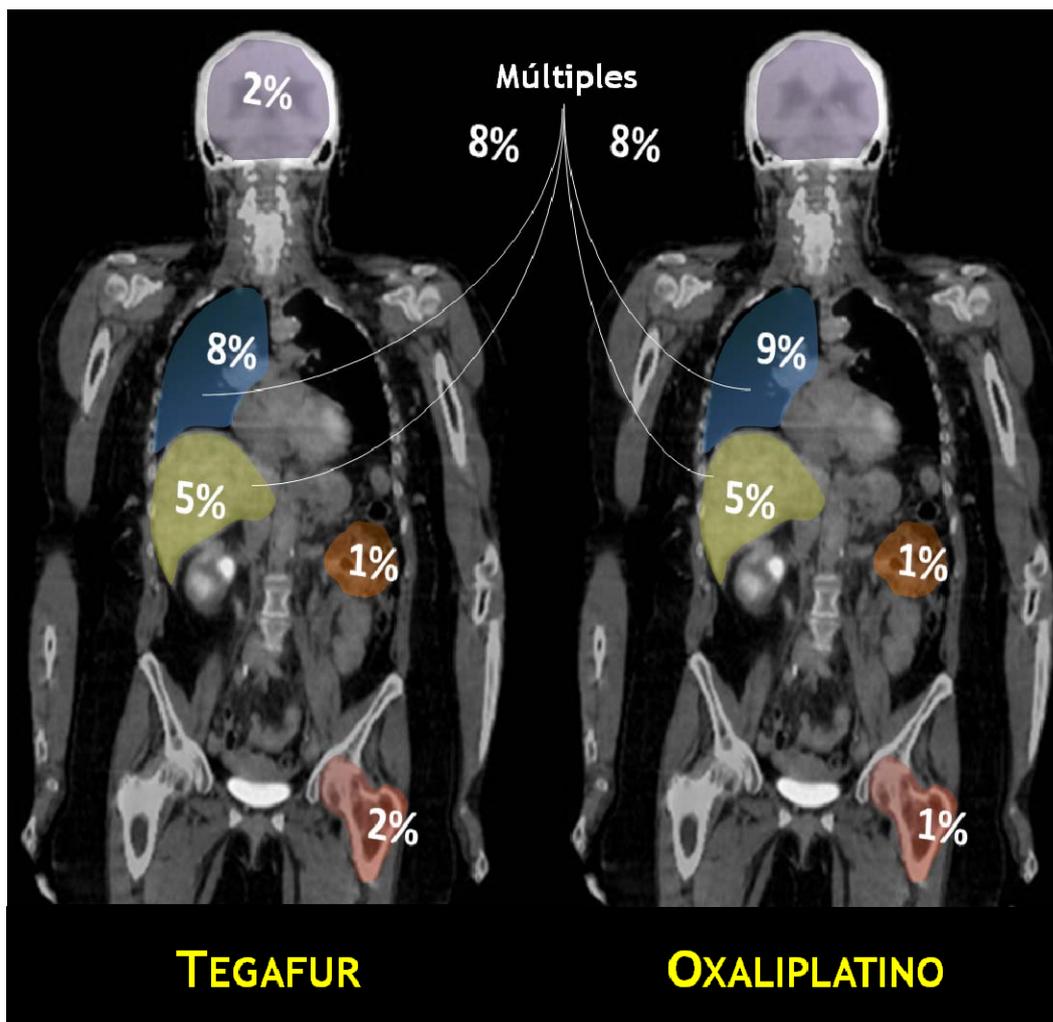


Figura 3.19. Topografía de las metástasis a distancia según grupo de estudio.

3.1.4.4. TIEMPO A PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA.

Con una mediana de seguimiento de 68 meses (3-126 meses), se produjeron un total de 44 muertes, lo que supone una supervivencia global cruda del 71%. La supervivencia global actuarial a 5 y 10 años de toda la serie fue del 76% y 68%, respectivamente (Tabla 3.15).

No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con Tegafur y el de Oxaliplatino en cuanto a supervivencia global tras el análisis realizado mediante test de Log-rank: SG actuarial a 5 años de 69% vs. 81%, respectivamente ($p=ns$) (Figuras 3.20A y 3.20B).

EXITUS	RT-QT 64 P.		OXALI → RT-QT 87 P.		TOTAL 151 P.		
	n	%	n	%	n	%	
No	40	62.5%	67	77%	107	70.9%	ns
Sí	24	37.5%	20	23%	44	29.1%	

Tabla 3.15. Mortalidad según grupo de estudio.

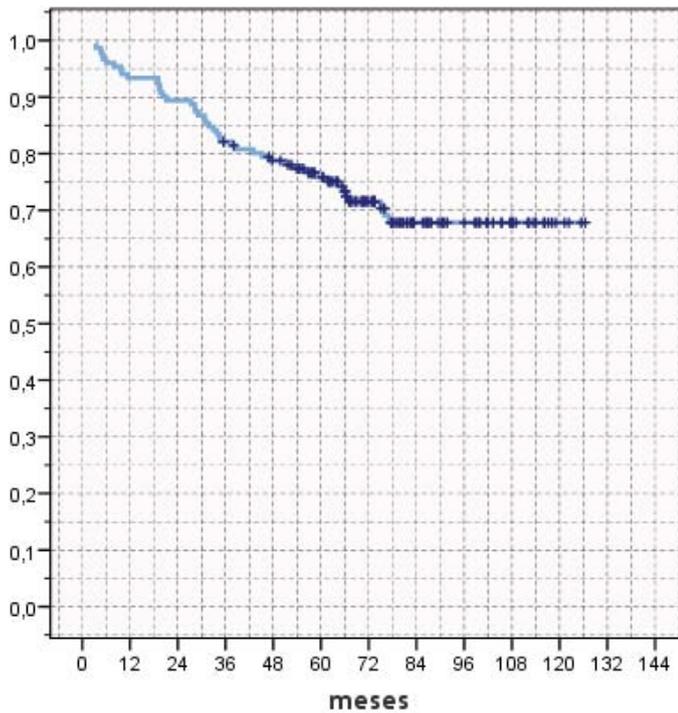


Fig. 3.20A.

Supervivencia global actuarial (Kaplan-Meier) de toda la serie de pacientes del estudio (SG 5 años 76%).

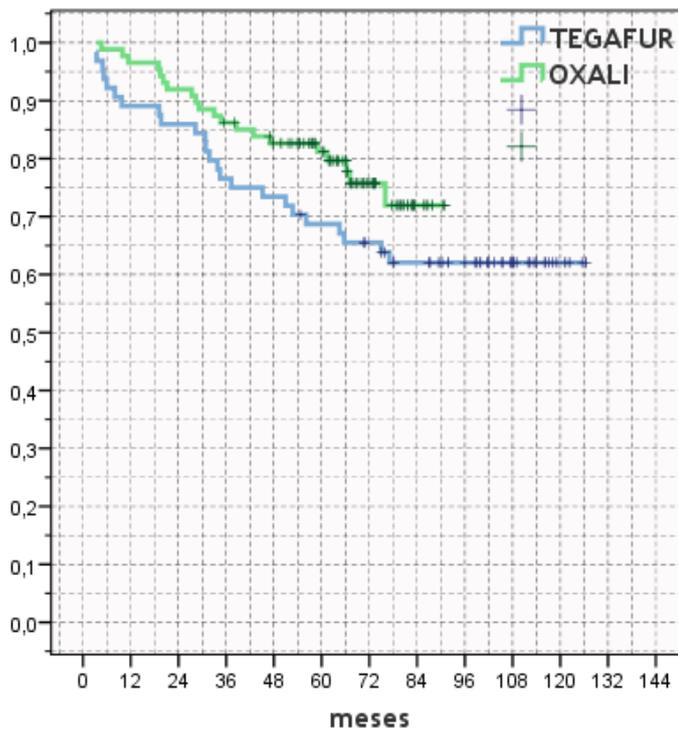


Fig. 3.20B.

Supervivencia global actuarial (log-rank test) según el tipo de tratamiento neoadyuvante (SG 5 años (69% vs. 81%, p=ns).

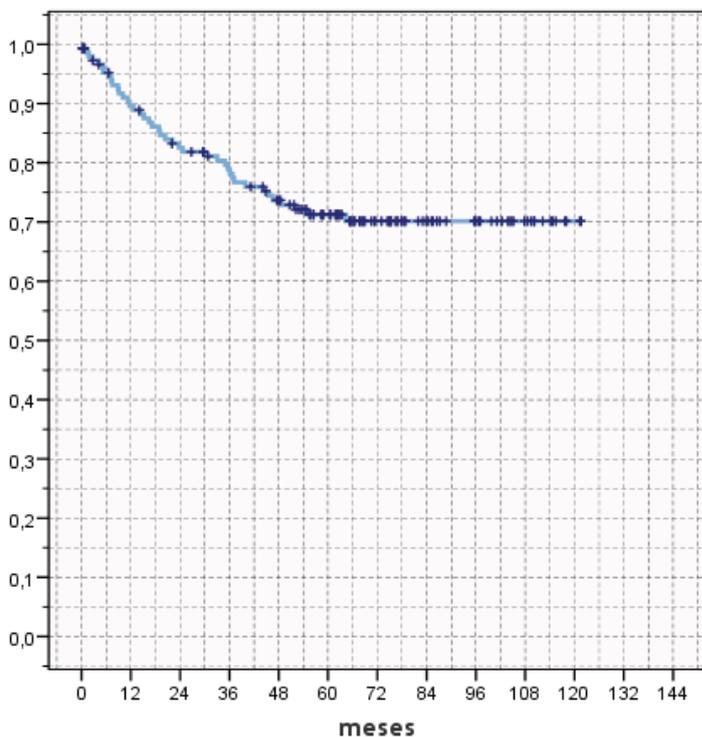


Fig. 3.21A.
Supervivencia libre de progresión actuarial (Kaplan-Meier) de toda la serie de pacientes del estudio (SLP 5 años 71%).

La supervivencia libre de enfermedad actuarial a 5 años para la serie completa fue del 71%. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a supervivencia libre de progresión mediante test de Log-rank: SLE actuarial a 5 años de 67% vs. 74%, respectivamente ($p=ns$) (Figuras 3.21A y 3.21B).

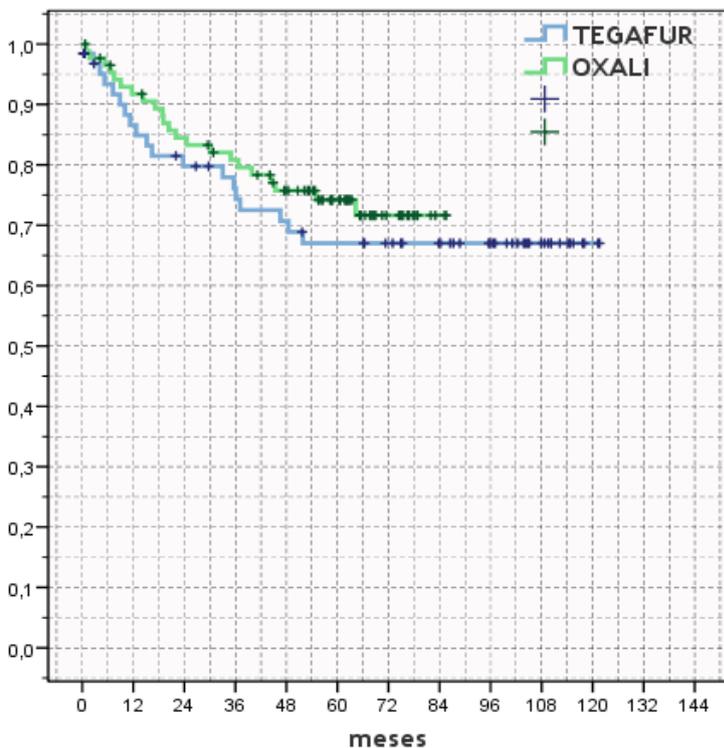


Fig. 3.21B.
Supervivencia libre de progresión actuarial (log-rank test) según el tipo de tratamiento neoadyuvante (SLP 5 años (61% vs. 71%, $p=ns$)).

La tasa cruda de control locorregional analizando la totalidad de pacientes tratados alcanzó el 93%, no existiendo diferencias significativas entre los dos esquemas de neoadyuvancia (94% vs. 92%, $p=ns$). La supervivencia libre de recidiva local actuarial a 5 años para la serie completa fue del 92%. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a supervivencia libre de progresión local: SLRL actuarial a 5 años de 92% vs. 91%, respectivamente ($p=ns$) (Figuras 3.22A y 3.22B).

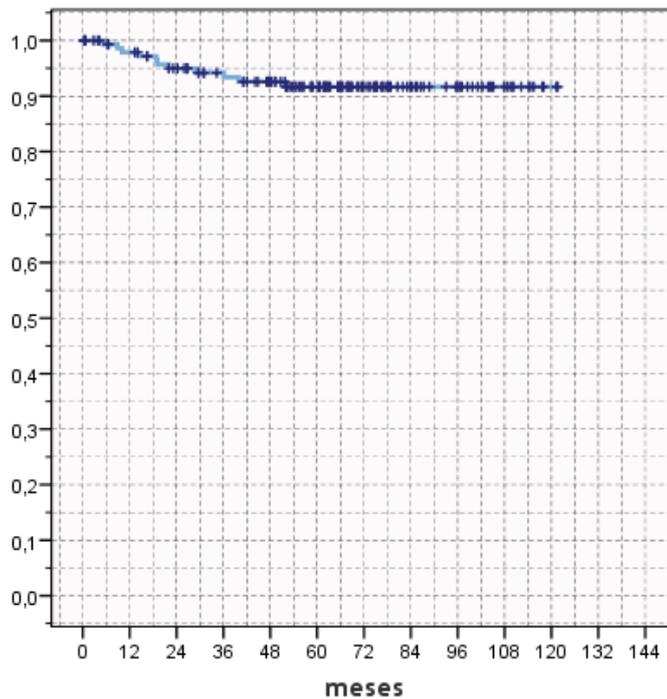


Fig. 3.22A.

Supervivencia libre de recidiva local actuarial (Kaplan-Meier) de toda la serie de pacientes del estudio (SLRL 5 años 92%).

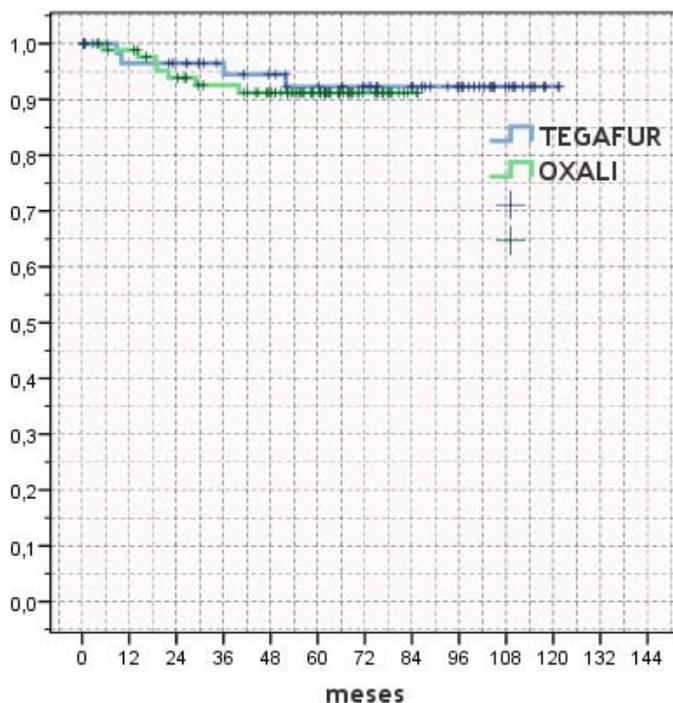


Fig. 3.22B.

Supervivencia libre de recidiva local actuarial (log-rank test) según el tipo de tratamiento neoadyuvante (SLRL 5 años (92% vs. 91%, $p=ns$).

3.1.4.5. STATUS ACTUAL.

En el momento del análisis, con una mediana de seguimiento de más de cinco años (68 meses), un total de 100 pacientes (66% de los casos) se encontraban vivos y sin evidencia de enfermedad oncológica. Treinta y nueve de ellos pertenecían al grupo de Tegafur, mientras que 61 pacientes recibieron Oxaliplatino en la neoadyuvancia, lo que significa un 61% vs. 70% de pacientes sanos sin enfermedad en cada uno de los grupos de estudio, respectivamente (p=ns) (Tabla 3.16).

Se documentaron catorce casos de pacientes que fallecieron sin objetivarse datos de afectación o progresión de su tumoración rectal primaria (9%): ocho casos en el grupo de Tegafur (12%) y seis en el de Oxaliplatino (7%). Las causas principales de los fallecimientos fueron: complicaciones en el postoperatorio en seis pacientes (shock séptico, tromboembolismo pulmonar, perforación intestinal), desarrollo de segundos tumores primarios en cuatro casos (glioblastoma, carcinoma hepático, carcinoma gástrico y carcinoma epidermoide ORL) y por último, cuatro pacientes murieron a causa de otras enfermedades interrecurrentes no oncológicas (demencia senil, pancitopenia idiopática, osteomielitis e isquemia mesentérica).

	RT-QT 64 P.		OXALI → RT-QT 87 P.		TOTAL 151 P.		
	n	%	n	%	n	%	
STATUS ACTUAL							
<i>Vivo sin enfermedad</i>	39	60.9%	61	70.1%	100	66.2%	
<i>Vivo con enfermedad</i>	1	1.6%	6	6.9%	7	4.6%	ns
<i>Muerto sin enfermedad</i>	8	12.5%	6	6.9%	14	9.3%	
<i>Muerto con enfermedad</i>	16	25%	14	16.1%	30	19.9%	

Tabla 3.16. Status actual de la serie completa de pacientes.

Un solo paciente tratado exclusivamente con Tegafur se encuentra en la actualidad vivo con enfermedad (2%), habiendo presentado progresión a distancia a nivel pulmonar y hepático. En el grupo de pacientes tratados con Oxaliplatino, un 7% de los casos (6 pacientes) se encuentran actualmente con enfermedad oncológica activa:

cuatro de ellos con enfermedad exclusivamente sistémica [hepática (2), pulmonar (1) y múltiple (1)] y en dos pacientes, existe progresión tumoral por afectación mixta, tanto a nivel local (presacro y ganglionar pélvico) como a distancia (pulmonar y hepático).

Finalmente, un total de treinta pacientes (20%) presentaron progresión tumoral y fallecieron por causas directa o indirectamente relacionadas con la evolución de su tumoración rectal: dieciséis de ellos pertenecían al grupo de Tegafur (25%) y 14 al de Oxaliplatino (16%). En veintidós casos, se debió a una progresión exclusivamente sistémica, en cinco casos fueron recidivas mixtas (4 sincrónicas y 1 metacrónica), y en tres casos existió una progresión únicamente locorregional.

La mediana de tiempo de seguimiento desde el momento de la resección quirúrgica hasta la aparición de cualquier tipo de recidiva fue de 12 meses (1-51 meses), no apareciendo diferencias estadísticamente significativas entre las recidivas con componente local (16 meses) y las recurrencias a distancia (11 meses). La tabla 3.17 resume las características de las recurrencias locales que se produjeron a lo largo del estudio, así como la evolución clínica que presentó cada una de ellas.

#	QT	uTNM	pTNM	Localización	SLRL	Metástasis	Rescate Qx	SG	Status
1	Tegafur	T3N+	T3N+	Presacra	10 m.	Metacrónica	No	19 m.	MCE
2	Tegafur	T3N+	T3N0	Anastomosis	9 m.	No	Sí	20 m.	MCE
3	Folfox4	T3N+	T3N0	Ganglionar	5 m.	Sincrónica	No	27 m.	MCE
4	Folfox4	T4N0	T2N0	Presacra	19 m.	No	No	29 m.	MCE
5	Folfox4	T3N+	T2N+	Anastomosis	14 m.	Sincrónica	No	33 m.	MCE
6	Folfox4	T3N0	T2N0	Presacra	19 m.	Sincrónica	No	43 m.	MCE
7	Folfox4	T3N+	T0N0	Presacra	39 m.	Sincrónica	No	61 m.	MCE
8	Tegafur	T3N0	T2N+	Anastomosis	51 m.	No	No	65 m.	MCE
9	Folfox4	T3N+	T3N+	Ganglionar	22 m.	Metacrónica	No	48 m.	VCE
10	Folfox4	T3N+	T3N0	Presacra	29 m.	Metacrónica	No	54 m.	VCE
11	Tegafur	T2N+	T0N0	Anastomosis	36 m.	No	Sí	107 m.	VSE

Tabla 3.17. Descripción topográfica y evolutiva de las recidivas locales de la serie.

3.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL.

3.2.1. RESPUESTA TUMORAL.

En el análisis de los posibles factores predictivos de respuesta tumoral patológica, se incluyeron en el modelo de regresión logística aquellas variables demográficas, clínicas y terapéuticas que pudieran tener un carácter relevante. Se evaluaron tres parámetros diferentes de respuesta patológica: el descenso de estadificación patológica en la categoría T y/o N (*Downstaging*), el residuo tumoral en la pieza quirúrgica (*Tumor Regression Grade, TRG*) y la tasa de respuestas patológicas completas (pT0).

3.2.1.1. DESCENSO DE ESTADIFICACIÓN (DOWNSTAGING).

- ANÁLISIS UNIVARIANTE

Como puede observarse en la Tabla 3.18, no se observaron diferencias significativas en el descenso de estadificación atendiendo a las principales variables pretratamiento con excepción del estadio clínico tumoral, la localización del tumor respecto al margen anal y el tipo de quimioterapia neoadyuvante.

Aquellos pacientes con estadio clínico III comparados con los pacientes con estadio II presentaron una Odds ratio de 2.33 [1.09-4.97]; es decir, asumiendo la Odds ratio como estimación del riesgo relativo, la probabilidad de que se produjera *downstaging* en el estadio III fue más de dos veces superior respecto al estadio II.

Cabe señalar que la localización del tumor también se comportó como factor pronóstico de respuesta, con una Odds ratio de 0.87 [0.77-0.99], con lo que las posibilidades de *downstaging* disminuirían a medida que el tumor se localizara a mayor distancia del margen anal.

Por último, la administración de Folfox-4 neoadyuvante presentó una Odds ratio de 2.17 [1.02-4.60], o lo que es lo mismo, las probabilidades de conseguir *downstaging* fueron el doble con Oxaliplatino que con Tegafur exclusivamente.

DOWNSTAGING		ANÁLISIS UNIVARIANTE		
		OR	IC 95%	p (LR)
Sexo	<i>Mujer/ Hombre</i>	1.57	0.69-3.57	ns
Edad (Años)		0.99	0.97-1.03	ns
Distancia margen anal (Centímetros)		0.87	0.77-0.99	0.040
Afectación circunferencial	<i>100% / <100%</i>	1.21	0.50-2.92	ns
Grado histológico	<i>Grado III/I-II</i>	0.45	0.12-1.72	ns
Estadio clínico UICC	<i>Estadio III/II</i>	2.33	1.09-4.97	0.028
Quimioterapia concomitante	<i>Oxaliplatino/Tegafur</i>	2.17	1.02-4.60	0.044
Dosis RT externa (Centigrays)		1.03	0.96-1.11	ns
Cumplimiento Tegafur	<i>Completo/Incompleto</i>	1.85	0.51-6.72	ns
Duración tratamiento RT (Semanas)		1.46	0.95-2.25	ns
Intervalo RT-Cirugía (Semanas)		1.04	0.81-1.33	ns

OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. p(LR): significación del test de máxima verosimilitud.

Tabla 3.18. Análisis univariante mediante Regresión Logística de los factores predictivos de respuesta (Downstaging).

- **MODELO MULTIVARIANTE.**

Debido a la importancia de descartar cualquier influencia, se incluyeron en el análisis multivariante tanto las variables significativas como aquellas que mostraron tendencia a la significación en el estudio univariante.

El estadio clínico inicial se desestimó finalmente del modelo definitivo tras comprobar que no influía en los resultados. Así, sólo dos parámetros mostraron una asociación significativa e independiente con las probabilidades de descenso de estadificación (Tabla 3.19). La distancia del tumor respecto al margen anal mostró una Odds ratio de 0.87 [0.77-0.99]: los tumores presentarían una mayor probabilidad de downstaging a medida que el tumor se localizara a menor distancia del margen anal. La administración de Oxaliplatino neoadyuvante presentó una Odds ratio de 2.17 [1.03-4.71], es decir, las probabilidades de conseguir downstaging fueron más del doble que con Tegafur, con independencia del resto de las variables. No se objetivó interacción significativa entre ambas covariables (p=ns).

DOWNSTAGING	ANÁLISIS MULTIVARIANTE		
	OR	IC 95%	p (LR)
DISTANCIA MARGEN ANAL (cm.)	0.87	0.77-0.99	0.040
OXALIPLATINO NEOADYUVANTE	2.19	1.03-4.71	0.044

OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. p(LR): significación del test de máxima verosimilitud. Test de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow ($p=0.610$). Área bajo la Curva ROC: 0.648 ($p=0.007$).

Tabla 3.19. Modelo multivariante final mediante Regresión Logística (Downstaging).

3.2.1.2. TUMOR REGRESION GRADE (TRG).

▪ ANÁLISIS UNIVARIANTE

En la Tabla 3.20 se resumen los resultados obtenidos tras realizar el análisis univariante con las principales variables.

No se objetivaron diferencias significativas entre los distintos parámetros a la hora de predecir una intensa respuesta patológica (TRG 3-4) excepto en el caso del estadio clínico T. Los casos evaluados como estadio uT4 presentaron una Odds ratio de 0.28 [0.08-0.95] respecto a los estadio uT2 y uT3, es decir, hasta cuatro veces menos posibilidades de obtener una respuesta catalogable como un TRG 3-4.

Cabe señalar que la distancia del tumor al margen anal mostró tendencia a la significación estadística como factor predictivo de regresión tumoral microscópica, con una Odds ratio de 0.91 [0.82-1.01], así como el periodo de tiempo entre la radioterapia y la cirugía que presentó una Odds ratio de 1.25 [0.99-1.57].

De igual modo, la administración completa a dosis plenas del Tegafur oral concomitante a la radioterapia, también se mostró como un factor pronóstico de respuesta microscópica intensa con tendencia a la significación (Odds ratio de 3.66 [0.93-14.38]).

TUMOR REGRESSION GRADE 3-4		ANÁLISIS UNIVARIANTE		
		OR	IC 95%	p (LR)
Sexo	<i>Mujer/ Hombre</i>	1.13	0.58-2.24	ns
Edad (Años)		1.01	0.99-1.04	ns
Distancia margen anal (Centímetros)		0.91	0.82-1.01	0.102
Afectación circunferencial	<i>100% / <100%</i>	0.91	0.43-1.95	ns
Grado histológico	<i>Grado III/I-II</i>	1.07	0.29-3.98	ns
Estadio clínico UICC	<i>Estadio III/II</i>	1.43	0.75-2.75	ns
Estadio clínico T	<i>Estadio uT4/uT2-T3</i>	0.28	0.08-0.95	0.042
Quimioterapia concomitante	<i>Oxaliplatino/Tegafur</i>	1.07	0.56-2.04	ns
Dosis RT externa (Centigrays)		1.01	0.94-1.08	ns
Cumplimiento Tegafur	<i>Completo/Incompleto</i>	3.66	0.93-14.38	0.063
Duración tratamiento RT (Semanas)		1.14	0.83-1.58	ns
Intervalo RT-Cirugía (Semanas)		1.25	0.99-1.58	0.056

OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. p(LR): significación del test de máxima verosimilitud.

Tabla 3.20. Análisis univariante mediante Regresión Logística de los factores predictivos de respuesta (Tumor Regression Grade).

▪ MODELO MULTIVARIANTE.

Tras analizar el conjunto de covariables susceptibles de presentar asociación con la variable dependiente, tres de ellas se incluyeron en el modelo predictivo final que se detallan la Tabla 3.21.

La estadificación clínica uT4 se asoció de forma significativa con una disminución en las probabilidades de obtener una regresión tumoral intensa (TRG 3-4), mostrando una Odds ratio de 0.20 [0.06-0.71].

Lo mismo ocurrió con la distancia del tumor al margen anal, la cual, a medida que ésta aumentaba, disminuían las probabilidades de una regresión tumoral masiva (Odds ratio de 0.89 [0.79-0.99]). Definitivamente, la administración del Tegafur oral concomitante a dosis plenas se confirmó como un factor pronóstico independiente de respuesta microscópica respecto a los casos en los que fue necesario ajustar la dosis o suspender de forma definitiva (Odds ratio de 3.66 [0.93-14.38]). La interacción entre ambos factores pronósticos no presentó significación estadística (p=ns).

TUMOR REGRESSION GRADE 3-4	ANÁLISIS MULTIVARIANTE		
	OR	IC 95%	p (LR)
DISTANCIA MARGEN ANAL (cm.)	0.89	0.79-0.99	0.043
CUMPLIMIENTO TEGAFUR ORAL	4.36	1.09-17.47	0.038
ESTADIO CLÍNICO UT4	0.20	0.06-0.71	0.013

OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. p(LR): significación del test de máxima verosimilitud. Test de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow ($p=0.950$). Área bajo la Curva ROC: 0.672 ($p=0.000$).

Tabla 3.21. Modelo multivariante final con Regresión Logística (Tumor Regresion Grade).

3.2.1.3. RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA (pT0).

- ANÁLISIS UNIVARIANTE

Como se desprende de los resultados obtenidos tras el análisis univariante (Tabla 3.22), no se observaron asociaciones significativas entre las variables evaluadas y la tasa de respuestas patológicas completas, con excepción de la localización del tumor respecto al margen anal y el tipo de quimioterapia neoadyuvante.

De forma similar al efecto downstaging, tan sólo la distancia entre tumor y complejo ano-rectal y la administración de Folfox-4, fueron las dos únicas covariables que se comportaron como factores predictivos significativos de esterilización tumoral completa en el espécimen quirúrgico, con una Odds ratio de 0.80 [0.68-0.93] para la distancia al margen anal y 3.07 [1.16-8.14] para el Oxaliplatino neoadyuvante.

Otros parámetros, como son el cumplimiento íntegro de la dosis prescrita de Tegafur concomitante o el intervalo de tiempo entre la quimioirradiación y la cirugía programada, no mostraron asociación de carácter significativo con una mayor índice de respuestas patológicas completas.

RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA ypT ₀		ANÁLISIS UNIVARIANTE		
		OR	IC 95%	p (LR)
Sexo	Mujer/ Hombre	2.02	0.87-4.71	ns
Edad (Años)		1.02	0.98-1.05	ns
Distancia margen anal (Centímetros)		0.80	0.68-0.93	0.005
Afectación circunferencial	100% / <100%	0.84	0.30-2.35	ns
Grado histológico	Grado III/I-II	1.17	0.23-5.89	ns
Estadio clínico UICC	Estadio III/II	0.96	0.42-2.23	ns
Quimioterapia concomitante	Oxaliplatino/Tegafur	3.07	1.16-8.14	0.024
Dosis RT externa (Centigrays)		1.02	0.92-1.14	ns
Cumplimiento Tegafur	Completo/Incompleto	1.02	0.21-5.02	ns
Duración tratamiento RT (Semanas)		0.88	0.58-1.34	ns
Intervalo RT-Cirugía (Semanas)		1.13	0.88-1.45	ns

OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. p(LR): significación del test de máxima verosimilitud.

Tabla 3.22. Análisis univariante mediante Regresión Logística de los factores predictivos de respuesta (Respuesta patológica completa).

▪ **MODELO MULTIVARIANTE.**

El análisis multivariante no hizo más que confirmar los hallazgos observados en el estudio univariante (Tabla 3.23). Así, cuanto mayor fue la distancia entre el margen anal y la localización tumoral, menores fueron las probabilidades de obtener una respuesta patológica completa (Odds ratio de 0.79 [0.67-0.92]). De igual modo, el tratamiento con Oxaliplatino neoadyuvante aumentó hasta en tres veces las probabilidades de conseguir una respuesta ypT₀ en el espécimen quirúrgico (Odds ratio de 3.37 [1.23-9.22]), actuando como un factor predictivo significativo e independiente. De nuevo no hubo interacción significativa entre ambas covariables (p=ns).

RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA ypT ₀	ANÁLISIS MULTIVARIANTE		
	OR	IC 95%	p (LR)
DISTANCIA MARGEN ANAL (cm.)	0.79	0.67-0.92	0.004
OXALIPLATINO NEOADYUVANTE	3.37	1.23-9.22	0.018

OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. p(LR): significación del test de máxima verosimilitud. Test de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow (p=0.641). Área bajo la Curva ROC: 0.734 (p=0.000).

Tabla 3.23. Modelo multivariante final con Regresión Logística (Respuesta ypT₀).

3.2.2. PRESERVACIÓN ESFINTERIANA.

3.2.2.1. ANÁLISIS DE LA SERIE COMPLETA.

▪ ANÁLISIS UNIVARIANTE

En el análisis univariante, con el fin de estudiar la posible asociación de las distintas variables con la preservación de esfínter anal, se identificaron varios parámetros que presentaban significación estadística (Tabla 3.24). La afectación circunferencial completa de la luz rectal se asoció a una disminución de las probabilidades de preservación esfinteriana, con una Odds ratio de 0.35 ($p=0.021$). Otro parámetro que mostró significación estadística fue el equipo quirúrgico responsable de la intervención quirúrgica y en último término, de adoptar una actitud más o menos conservadora en función de criterios de grupo sobre radicalidad oncológica u otros parámetros técnicos estrictamente quirúrgicos.

La distancia del tumor respecto al margen anal fue la variable que presentó la asociación más intensa con una cirugía conservadora, con una Odds ratio de 2.07 [1.65-2.59]; es decir, las probabilidades de preservación esfinteriana se incrementarían al doble por cada centímetro que aumentara la distancia entre el tumor y el margen anal.

PRESERVACIÓN DE ESFINTER ANAL		ANÁLISIS UNIVARIANTE		
		OR	IC 95%	p (LR)
Sexo	<i>Mujer/ Hombre</i>	0.71	0.35-1.45	ns
Distancia margen anal (Centímetros)		2.07	1.65-2.59	0.000
Afectación circunferencial	<i>100% / <100%</i>	0.35	0.14-0.85	0.021
Quimioterapia concomitante	<i>Oxaliplatino/Tegafur</i>	1.44	0.73-2.82	ns
Dosis RT externa	<i>5040 / <5040 cGy</i>	1.88	0.88-4.04	ns
Cumplimiento Tegafur	<i>Completo/Incompleto</i>	1.52	0.38-6.01	ns
Intervalo RT-Cirugía (Semanas)		0.87	0.71-1.08	ns
Equipo quirúrgico	<i>A / B / C</i>	2.15	1.39-3.31	0.001

OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. p(LR): significación del test de máxima verosimilitud.

Tabla 3.24. Análisis univariante mediante Regresión Logística de los factores predictivos de preservación esfinteriana (Serie completa).

- **MODELO MULTIVARIANTE.**

Para establecer el modelo multivariante final, se incluyeron en el análisis, además de la distancia al margen anal, el equipo quirúrgico y la afectación circunferencial, otras variables cercanas a la significación estadística en el análisis univariante para evitar posibles interacciones.

La existencia de afectación circunferencial se excluyó al comprobar que no tenía influencia en el modelo final, el cual estableció que tanto el equipo quirúrgico como la distancia al margen anal se comportaban como variables independientes asociadas a la preservación de esfínter anal. Se comprobó que la interacción entre ambas variables no era significativa ($p=ns$).

Según este modelo predictivo que se detalla en la Tabla 3.25, la localización del tumor sería el factor predictivo más importante que se asocia de forma independiente a las probabilidades de preservación esfinteriana, las cuales se incrementarían más del doble por cada centímetro que aumentara la distancia de la lesión respecto al margen anal (Odds ratio: 2.42 [1.76-3.31]).

PRESERVACIÓN DE ESFINTER ANAL	ANÁLISIS MULTIVARIANTE		
	OR	IC 95%	p (LR)
DISTANCIA MARGEN ANAL (cm.)	2.42	1.76-3.31	0.000
EQUIPO QUIRÚRGICO	4.71	1.94-11.36	0.001

Test de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow ($p=0.431$). Área bajo la Curva ROC: 0.941 ($p=0.000$).

OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. p(LR): significación del test de máxima verosimilitud.

Tabla 3.25. Modelo multivariante final con Regresión Logística (Preservación esfinteriana).

3.2.2.2. ANÁLISIS DEL SUBGRUPO DE MÁXIMO RIESGO (TUMORES A <6 cm.).

▪ ANÁLISIS UNIVARIANTE

Los resultados del análisis univariante realizado sobre el subgrupo de pacientes con mayor riesgo de ser candidatos a una amputación abdomino-perineal, es decir, aquellos tumores localizados a menos de 6 centímetros del margen anal, se han resumido en la Tabla 3.26.

Las únicas dos variables que presentaron asociación estadísticamente significativa fueron la distancia al margen anal y la administración de Oxaliplatino neoadyuvante. La localización del tumor respecto al complejo ano-rectal fue la variable que presentó una mayor asociación con una cirugía conservadora, con una Odds ratio de 2.73 [1.40-5.30]. Por su parte, el hecho de incluir los dos ciclos de Folfox-4 en el esquema neoadyuvante se asoció con una mayor probabilidad de preservación esfinteriana, mostrando una Odds ratio de 7.61 [1.55-38.46].

Otras variables, como el equipo quirúrgico responsable o la obtención de una intensa respuesta tumoral macroscópica, presentaron cierta tendencia a asociarse a una cirugía preservadora, aunque sin alcanzar significación estadística.

PRESERVACIÓN DE ESFINTER ANAL < 6 CM		ANÁLISIS UNIVARIANTE		
		OR	IC 95%	p (LR)
Sexo	<i>Mujer/ Hombre</i>	0.46	0.14-1.50	ns
Distancia margen anal (Centímetros)		2.73	1.40-5.30	0.003
Quimioterapia concomitante	<i>Oxaliplatino/Tegafur</i>	7.61	1.55-38.46	0.012
Dosis RT externa	<i>5040 / <5040 cGy</i>	1.85	0.57-6.04	ns
Cumplimiento Tegafur	<i>Completo/Incompleto</i>	4.84	0.72-32.21	ns
Intervalo RT-Cirugía (Semanas)		1.07	0.72-1.58	ns
Equipo quirúrgico	<i>A /B /C</i>	2.45	0.98-6.17	0.056
Respuesta patológica completa	<i>pT0/pT1-4</i>	2.04	0.59-6.99	ns
Tumor Regression Grade	<i>TRG 3-4/0-2</i>	3.61	0.90-14.49	0.070

OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. p(LR): significación del test de máxima verosimilitud.

Tabla 3.26. Análisis univariante mediante Regresión Logística de los factores predictivos de preservación esfinteriana (pacientes de máximo riesgo).

- **MODELO MULTIVARIANTE.**

Tras incluir en el análisis multivariante todas las covariables que mostraron asociación a la variable dependiente, así como aquellas que presentaron cierta tendencia a la significación estadística, se calculó un nuevo modelo predictivo, que se detalla en la Tabla 3.27.

En él, se identifica que junto a la distancia al margen anal, la administración de Oxaliplatino neoadyuvante aparece como un factor pronóstico independiente asociado a una mayor tasa de preservación esfinteriana para este subgrupo de pacientes de alto riesgo de amputación abdomino-perineal, con una Odds ratio de 7.68 [1.30-45.40]. No se demostró interacción entre ambas variables ($p=ns$).

Según este nuevo modelo predictivo, la localización del tumor respecto al margen anal continuaría siendo el factor pronóstico fundamental a la hora de predecir las probabilidades de preservación esfinteriana, las cuales se incrementarían hasta tres veces por cada centímetro que aumentara la distancia de la lesión respecto al margen anal (Odds ratio: 3.07 [1.40-6.73]).

PRESERVACIÓN DE ESFINTER ANAL < 6 CM	ANÁLISIS MULTIVARIANTE		
	OR	IC 95%	p (LR)
DISTANCIA MARGEN ANAL (cm.)	3.07	1.40-6.73	0.005
OXALIPLATINO NEOADYUVANTE	7.68	1.30-45.40	0.025

Test de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow ($p=0.296$). Área bajo la Curva ROC: 0.864 ($p=0.000$).

OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. p(LR): significación del test de máxima verosimilitud.

Tabla 3.27. Modelo multivariante final con Regresión Logística (Preservación esfinteriana en pacientes de máximo riesgo).

3.2.3. CONTROL LOCAL REGIONAL.

3.2.3.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE.

En el análisis univariante se incluyeron todas aquellas variables clínicas, terapéuticas y patológicas susceptibles de tener un carácter relevante en los resultados de control tumoral local (Tablas 3.28 y 3.29).

Tan solo la administración de quimioterapia adyuvante se comportó como un factor predictivo de control tumoral local (Hazard ratio:0.18 [0.05-0.64]) (Figura 3.23).

Otras variables, como la presencia de afectación tumoral ganglionar en la pieza quirúrgica (estadios pN+) y la existencia de complicaciones postoperatorias, mostraron tendencia a la significación estadística.

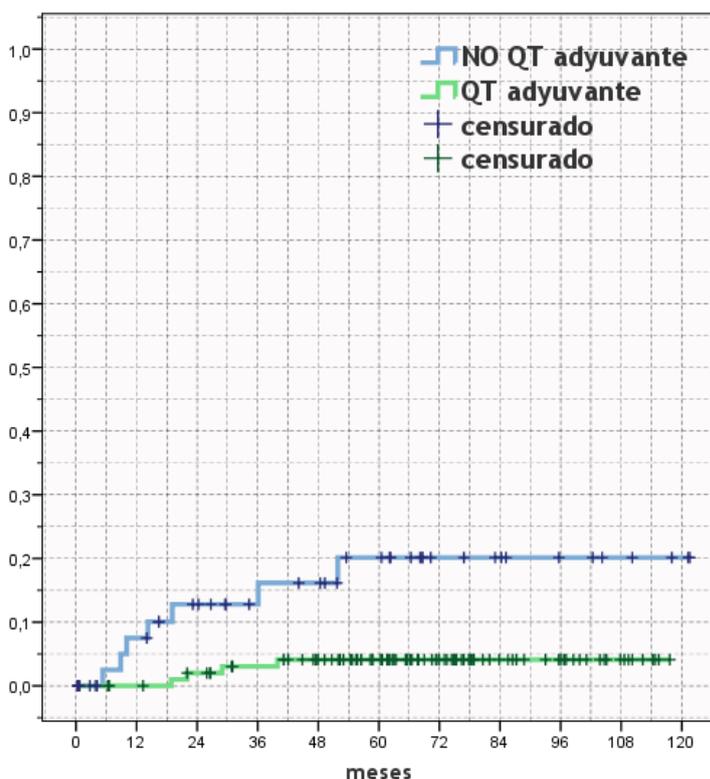


Fig. 3.23.

Incidencia acumulada de recidivas locales en función del tratamiento o no con quimioterapia adyuvante (4% vs. 20%, $p=0.003$).

	EVENTOS		KAPLAN-MEIER		COX UNIVARIANTE		
	n	%	SLRL 5 a	Log-rank	HR	IC 95%	p (LR)
Sexo							
Mujer	4/52	7.7%	91.4%				
Hombre	7/99	7.1%	91.9%	ns	0.96	0.28-3.30	ns
Segmento rectal							
Tumor a ≥6 cm	8/91	8.8%	90.2%				
Tumor a <6 cm	3/60	5%	94%	ns	0.60	0.16-2.27	ns
Afectación circunferencial							
<100% circunferencia	5/88	5.7%	93.3%				
100% circunferencia	4/38	10.5%	87.8%	ns	1.89	0.51-7.04	ns
Grado histológico							
Grado I-II	10/125	8%	91%				
Grado III	1/10	10%	88.9%	ns	1.37	0.32-5.87	ns
Estadio T clínico							
uT2-T3	10/137	7.3%	91.7%				
uT4	1/14	7.1%	91.7%	ns	0.90	0.11-7.08	ns
Estadio N clínico							
uN0	3/66	4.5%	94.6%				
uN+	8/85	9.4%	89.5%	ns	1.70	0.66-4.36	ns
Grupo de estudio							
Oxaliplatino-Tegafur-RT	7/87	8%	91.2%				
Tegafur-RT	4/64	6.2%	92.3%	ns	0.81	0.23-2.79	ns
Dosis RT externa							
5040 cGy	9/115	7.8%	91%				
<5040 cGy	2/36	5.6%	93.8%	ns	0.72	0.15-3.33	ns
Cumplimiento Tegafur							
Completo	10/140	7.1%	91.8%				
Incompleto	1/11	9.1%	90%	ns	1.21	0.15-9.51	ns
Tipo de cirugía							
Preserva esfínter	8/97	8.2%	90.8%				
Amputación A-P	3/54	5.6%	93.4%	ns	0.73	0.19-2.75	ns
Complicaciones postoperatorias							
No	6/115	5.2%	94.3%				
Sí	4/32	12.5%	82.9%	0.042	3.43	0.97-12.19	0.056
Radioterapia intraoperatoria							
Sí	9/134	6.7%	92.3%				
No	2/17	11.8%	86.5%	ns	2.01	0.43-9.28	ns
Quimioterapia adyuvante							
Sí	4/103	3.9%	95.9%				
No	7/48	14.6%	79.9%	0.003	5.36	1.56-18.36	0.007

HR: Hazard ratio. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. p(LR):significación del test de máxima verosimilitud.

Tabla 3.28. Análisis mediante test log-rank y regresión de Cox univariante de la supervivencia libre de recidiva local en función de los principales factores pronósticos clínico-terapéuticos.

Es importante señalar que parámetros que podrían tener cierto impacto en el riesgo de recidiva local, como la administración o no de radioterapia intraoperatoria o la presencia de márgenes quirúrgicos próximos al tumor, no demostraron en el momento de evaluación actual una asociación significativa con el control locorregional.

	EVENTOS		KAPLAN-MEIER		COX UNIVARIANTE		
	n	%	SLRL 5 a	Log-rank	HR	IC 95%	p (LR)
Estadio T patológico							
<i>ypT0-T2</i>	6/96	6.2%	93%				
<i>ypT3-T4</i>	5/55	9.1%	89.2%	ns	1.78	0.54-5.84	ns
Estadio N patológico							
<i>ypN0</i>	7/123	5.7%	93.8%				
<i>ypN+</i>	4/28	14.3%	81.4%	0.055	2.24	0.94-5.35	0.069
Respuesta a neoadyuvancia							
<i>Parcial o completa</i>	7/105	6.7%	92.7%				
<i>No cambios o progresión</i>	4/46	8.7%	89.2%	ns	1.32	0.55-3.15	ns
Downstaging T							
<i>Sí</i>	6/101	5.9%	93.3%				
<i>No</i>	5/50	10%	88.1%	ns	2.04	0.62-6.71	ns
Downstaging N							
<i>Sí</i>	5/65	7.7%	91.6%				
<i>No</i>	3/20	15%	82.5%	ns	2.48	0.59-10.46	ns
Respuesta patológica completa							
<i>ypT0</i>	2/27	7.4%	91.7%				
<i>ypT1-4</i>	9/124	7.3%	91.7%	ns	1.09	0.23-5.03	ns
Tumor regression grade							
<i>TRG 3-4</i>	7/84	8.3%	90.9%				
<i>TRG 0-2</i>	4/67	6%	93.1%	ns	0.82	0.24-2.81	ns
Bordes quirúrgicos próximos							
<i>>10 mm.</i>	5/115	4.3%	94.8%				
<i>≤10 mm.</i>	4/31	12.9%	85.8%	ns	3.19	0.85-11.89	ns

HR: Hazard ratio. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. p(LR):significación del test de máxima verosimilitud.

Tabla 3.29. Analisis mediante test log-rank y regresión de Cox univariante de la supervivencia libre de recidiva local en función de los principales factores pronosticos histopatológicos.

3.2.3.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

En la Tabla 3.30 se detalla el modelo predictivo final para el control locorregional tras completar el análisis multivariante mediante regresión de Cox.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA LOCAL	COX MULTIVARIANTE		
	HR	IC 95%	p (LR)
QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE	0.16	0.04-0.56	0.004
ESTADIO PATOLÓGICO <i>ypN+</i>	3.97	1.13-13.99	0.032

HR: Hazard ratio. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. p(LR):significación del test de máxima verosimilitud.

Tabla 3.30. Analisis mediante regresión multivariante de Cox de la supervivencia libre de recidiva local en función de los principales factores pronósticos: modelo predictivo final.

Según este modelo, la administración de quimioterapia adyuvante y la persistencia de enfermedad ganglionar resistente al tratamiento neoadyuvante han sido los dos únicos factores pronósticos que se asocian de forma independiente y significativa con la aparición de recidiva tumoral locorregional. La existencia de afectación ganglionar en el análisis histopatológico, estadios ypN+, aumentó hasta casi cuatro veces las probabilidades de presentar una recidiva local en comparación con los casos que no presentaron tal afectación (Hazard ratio:3.97 [1.13-13.99]). Por su parte, el cumplimiento del tratamiento quimioterápico adyuvante redujo el riesgo de recurrencia local hasta seis veces (Hazard ratio:0.16 [0.04-0.56]).

Sobre las bases de este modelo, se llevó a cabo un ulterior análisis mediante la estratificación de dichos factores pronósticos, con el fin de obtener un algoritmo predictivo del riesgo de recidiva local en la experiencia evaluada (Figura 3.24).

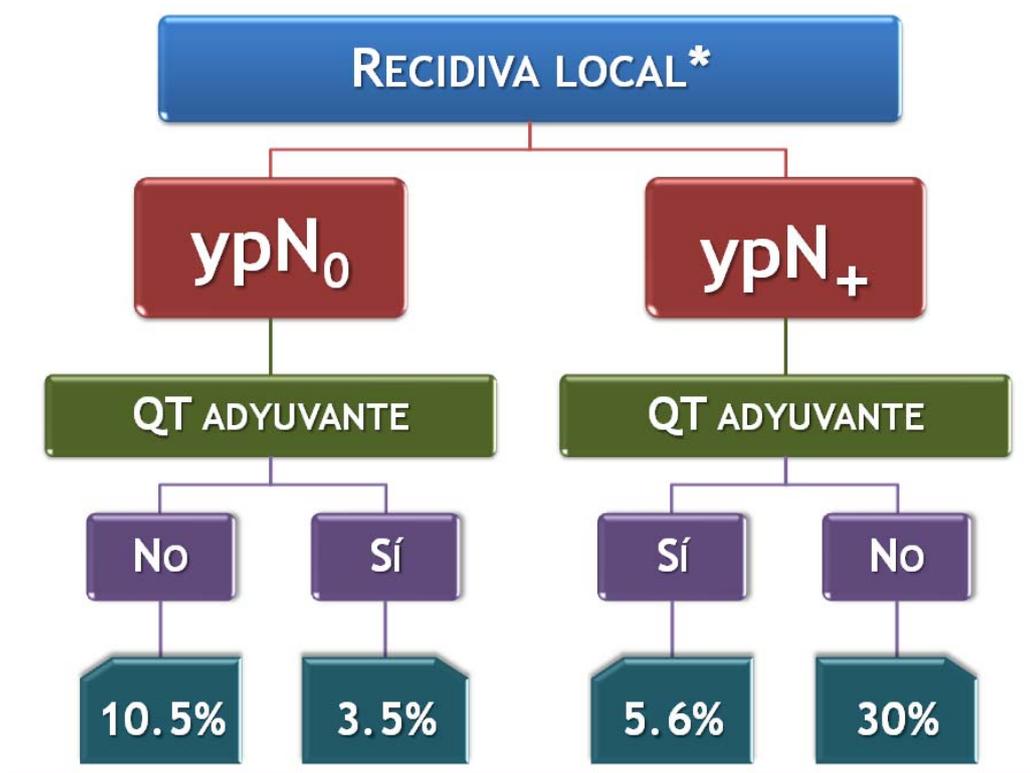


Figura 3.24. Algoritmo predictivo del riesgo de recidiva local en nuestra serie en función del estadio patológico ganglionar y la administración de quimioterapia adyuvante.

* Datos expresados como Incidencia acumulada de recurrencia local.

Examinando este algoritmo, destaca el peso específico de la quimioterapia adyuvante sobre la tasa de recurrencias locales observado en nuestro estudio. El riesgo de recidiva local fue significativamente inferior en todos los pacientes sometidos al tratamiento con quimioterapia (4% vs. 20%, $p=0.003$). Esta reducción del riesgo fue más discreta para los estadios ypN0, aunque cercana a la significación estadística (3.5% vs 10.5%, $p=0.056$), pero muy evidente cuando se diagnosticó enfermedad ganglionar resistente (ypN+), en cuyo caso, la adyuvancia permitió alcanzar cifras similares a los pacientes sin afectación linfática metastásica (5.6% vs 30%, $p=0.005$) (figura 3.25).

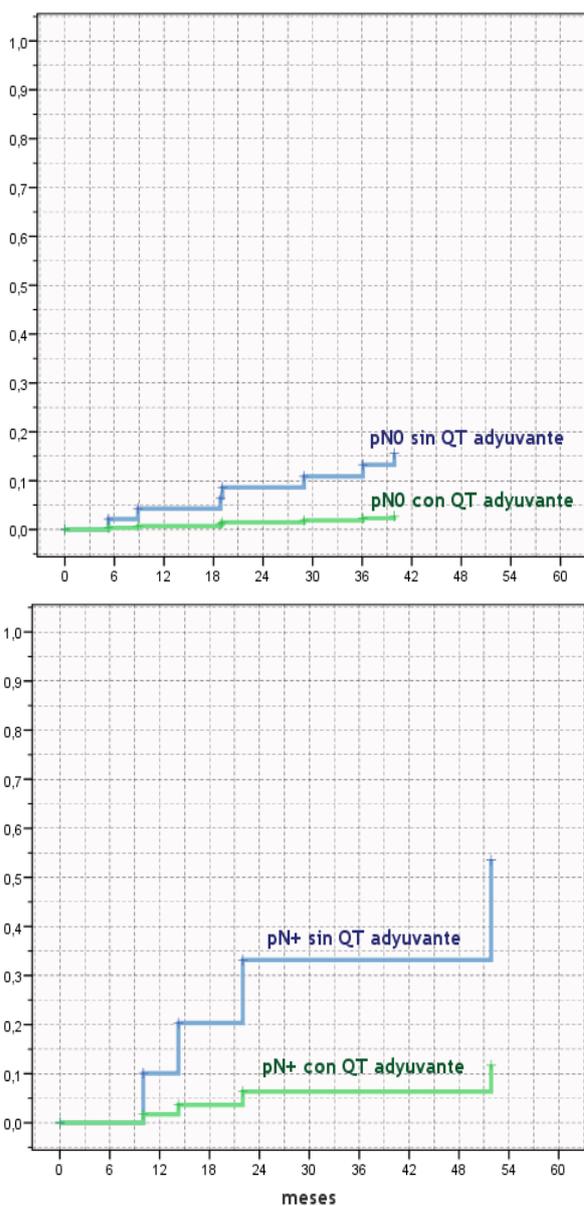


Fig. 3.25. Incidencia acumulada de recidivas locales en función del tratamiento o no con quimioterapia adyuvante estratificada según estadio patológico ganglionar.

3.2.4. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN TUMORAL.

3.2.4.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE.

En las Tablas 3.31 y 3.32 se resumen el análisis univariante efectuado sobre las principales variables pretratamiento.

	EVENTOS		KAPLAN-MEIER		COX UNIVARIANTE		
	n	%	SLP 5 años	Log-rank	HR	IC 95%	p (LR)
Sexo							
Mujer	12/52	23.1%	75.3%				
Hombre	29/99	29.3%	69.1%	ns	1.35	0.69-2.65	ns
Segmento rectal							
Tumor a ≥6 cm	25/91	27.5%	70.8%				
Tumor a <6 cm	16/60	26.7%	72.1%	ns	1.01	0.53-1.87	ns
Afectación circunferencial							
<100% circunferencia	23/88	26.1%	71.2%				
100% circunferencia	12/38	31.6%	68.5%	ns	1.25	0.62-2.51	ns
Grado histológico							
Grado I-II	33/125	26.4%	71.9%				
Grado III	5/10	50%	50%	0.063	1.84	0.94-3.59	0.072
Estadio T clínico							
uT2-T3	36/137	26.3%	72.3%				
uT4	5/14	35.7%	61.5%	ns	1.76	0.69-4.50	ns
Estadio N clínico							
uN0	14/66	21.2%	76.7%				
uN+	27/85	31.8%	67%	ns	1.39	0.88-2.19	ns
Grupo de estudio							
Oxaliplatino-Tegafur-RT	22/87	25.3%	74.2%				
Tegafur-RT	19/64	29.7%	67%	ns	1.27	0.68-2.34	ns
Dosis RT externa							
5040 cGy	28/115	24.3%	73.8%				
<5040 cGy	13/36	36.1%	63.2%	ns	1.49	0.77-2.88	ns
Cumplimiento Tegafur							
Completo	37/140	26.4%	72.1%				
Incompleto	4/11	36.4%	60%	ns	1.34	0.47-3.77	ns
Tipo de cirugía							
Preserva esfinter	25/97	25.8%	72.1%				
Amputación A-P	16/54	29.6%	69.7%	ns	1.25	0.66-2.34	ns
Radioterapia intraoperatoria							
Sí	37/134	27.6%	70.7%				
No	4/17	23.5%	76%	ns	0.89	0.31-2.49	ns
Quimioterapia adyuvante							
Sí	26/103	25.2%	75%				
No	15/48	31.2%	62%	0.069	1.78	0.94-3.38	0.073
Cumplimiento QT adyuvante							
≥4 ciclos	17/81	21%	80.1%				
<4 ciclos	24/70	34.3%	58.7%	0.012	2.16	1.16-4.04	0.015

HR: Hazard ratio. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. p(LR):significación del test de máxima verosimilitud.

Tabla 3.31. Analisis mediante test log-rank y regresión de Cox univariante de la supervivencia libre de progresión tumoral en función de los principales factores pronosticos clínico-terapéuticos.

En este análisis univariante, se observó que la quimioterapia adyuvante presentó tendencia a ser un factor predictivo de control tumoral (Hazard ratio:0.56 [0.29-1.06]), aunque tan sólo una correcta administración (≥ 4 ciclos) demostró asociarse con una disminución significativa del riesgo de recurrencia tumoral (Hazard ratio:0.46 [0.24-0.86]).

La presencia de márgenes quirúrgicos próximos al tumor en el espécimen quirúrgico (≤ 10 mm.) también mostró significación estadística, llegando a duplicar el riesgo de recurrencia tumoral respecto a los casos que mostraban unos bordes libres (Hazard ratio:2.69 [1.41-5.15]).

	EVENTOS		KAPLAN-MEIER		COX UNIVARIANTE		
	n	%	SLP 5 años	Log-rank	HR	IC 95%	p (LR)
Estadio T patológico							
<i>ypT0-T2</i>	19/96	19.8%	79.5%				
<i>ypT3-T4</i>	22/55	40%	56.1%	0.001	2.63	1.42-4.87	0.002
Estadio N patológico							
<i>ypN0</i>	26/123	21.1%	77.8%				
<i>ypN+</i>	15/28	53.6%	42.7%	0.000	2.45	1.56-3.84	0.000
Respuesta a neoadyuvancia							
<i>Parcial o completa</i>	22/105	21%	78.4%				
<i>No cambios o progresión</i>	19/46	41.3%	54.7%	0.004	1.84	1.19-2.84	0.006
Downstaging T							
<i>Sí</i>	21/101	20.8%	78.5%				
<i>No</i>	20/50	40%	55.6%	0.003	2.46	1.33-4.55	0.004
Downstaging N							
<i>Sí</i>	17/65	26.2%	73.4%				
<i>No</i>	10/20	50%	44.9%	0.011	2.66	1.21-5.83	0.014
Downstaging T/N							
<i>Sí</i>	26/114	22.8%	76.4%				
<i>No</i>	15/37	40.5%	54.5%	0.011	2.23	1.18-4.21	0.013
Respuesta patológica completa							
<i>ypT0</i>	4/27	14.8%	84.3%				
<i>ypT1-4</i>	37/124	29.8%	68.3%	0.099	2.32	0.82-6.51	0.109
Tumor regresion grade							
<i>TRG 3-4</i>	21/84	25%	74.6%				
<i>TRG 0-2</i>	20/67	29.9%	67.5%	ns	1.46	0.79-2.69	ns
Bordes quirúrgicos próximos							
<i>>10 mm.</i>	24/115	20.9%	78%				
<i>≤ 10 mm.</i>	15/31	48.4%	48.9%	0.002	2.69	1.41-5.15	0.003

HR: Hazard ratio. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. p(LR):significación del test de máxima verosimilitud.

Tabla 3.32. Analisis mediante test log-rank y regresión de cox univariante de la supervivencia libre de progresión tumoral en función de los principales factores pronosticos histopatológicos.

Por último, todos aquellos parámetros que constataron un descenso de estadificación en el análisis histo-patológico, bien directamente (presencia de downstaging T y/o N) o indirectamente (estadios ypT0-2, estadios ypN0 o una respuesta favorable a la neoadyuvancia), se relacionaron sistemáticamente con una disminución significativa del riesgo de recurrencia. Así, el descenso de estadificación patológica (T y/o N) demostró ser un factor pronóstico ligado característicamente a una menor tasa de recidiva tumoral (Hazard ratio:0.49 [0.23-0.84]).

No ocurrió lo mismo con el índice de respuestas completas patológicas (ypT0) ni con la obtención de una intensa regresión tumoral (TRG 3-4), variables que no mostraron una asociación significativa con el riesgo de recurrencia.

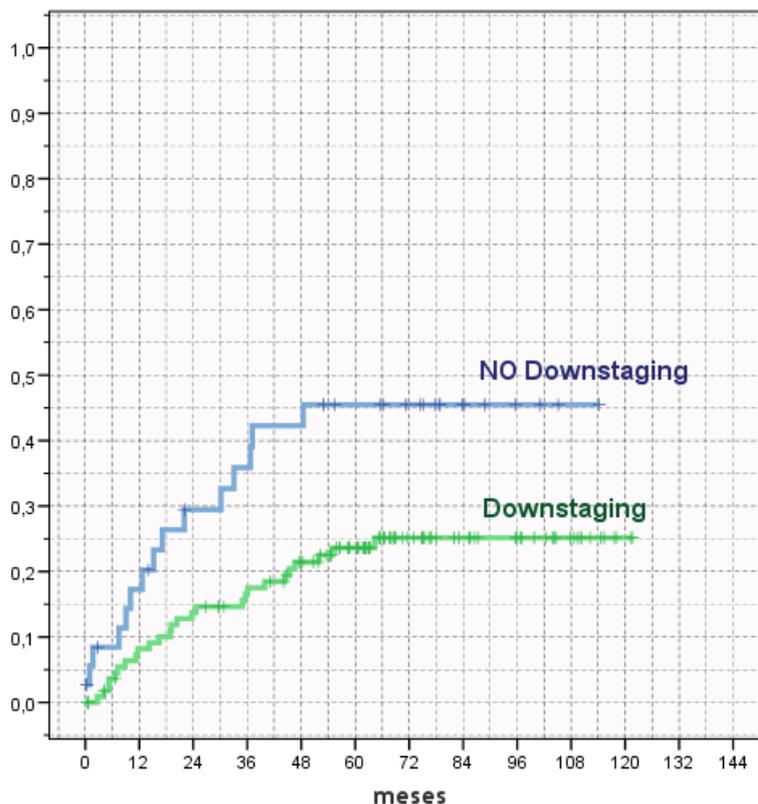


Fig. 3.26.
Incidencia acumulada de recidivas tumorales en función de la presencia o no de descenso en la estadificación patológica (downstaging) (24% vs. 45%, p=0.011).

3.2.4.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

Una vez completado el análisis multivariante mediante regresión de Cox, tres variables se incluyeron finalmente en el modelo predictivo final para el riesgo de recurrencia tumoral (Tabla 3.33).

Según dicho modelo, dos parámetros histo-patológicos se comportaron como factores de riesgo independientes de recidiva tumoral: la ausencia de descenso de estadificación y la existencia de bordes quirúrgicos próximos al tumor (≤ 10 mm). La obtención de descenso de estadificación, bien la categoría T y/o N, disminuyó hasta por tres veces el riesgo de presentar recurrencia por el tumor, con una Hazard ratio de 0.34 [0.19-0.76]. A su vez, la confirmación patológica de márgenes quirúrgicos cercanos al tumor se asoció de forma significativa e independiente a una mayor probabilidad de recidiva (Hazard ratio de 2.59 [1.31-5.13]).

Por último, la administración quimioterapia adyuvante actuó como factor predictivo asociado a una reducción significativa del riesgo de recurrencia tumoral, con una Hazard ratio de 0.41 [0.21-0.80]).

<i>SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN</i>	COX MULTIVARIANTE		
	HR	IC 95%	p (LR)
<i>DOWNSTAGING T y/o N</i>	0.34	0.19-0.76	0.002
<i>BORDE QUIRÚRGICO ≤ 10 mm.</i>	2.59	1.31-5.13	0.006
<i>QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE</i>	0.41	0.21-0.80	0.009

HR: Hazard ratio. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. p(LR):significación del test de máxima verosimilitud.

Tabla 3.33. Analisis mediante regresión multivariante de Cox de la supervivencia libre de progresión en función de los principales factores pronosticos: modelo predictivo final.

Elaborando este modelo multivariante, se establece un algoritmo predictivo para estimar el riesgo de recurrencia tumoral en la cohorte de pacientes analizados en función de los factores pronósticos evaluados. Observamos que tanto la ausencia de downstaging, como la confirmación de bordes quirúrgicos próximos al tumor, presentaban indistintamente el mismo impacto sobre el riesgo de recidiva, por lo que se decide agruparlos en una sola categoría: presencia o no de factores patológicos de riesgo. De esta manera, se comprobó como en los casos con alguno de estos factores de riesgo, la adyuvancia con quimioterapia aumentaba significativamente la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (67.8% vs. 34.4%, $p=0.001$), mientras que en caso contrario, no aportaba beneficio significativo en términos de supervivencia libre de progresión (81.2% vs. 79.8%, $p=ns$). Estos datos se representan en las Figuras 3.27 y 3.28.

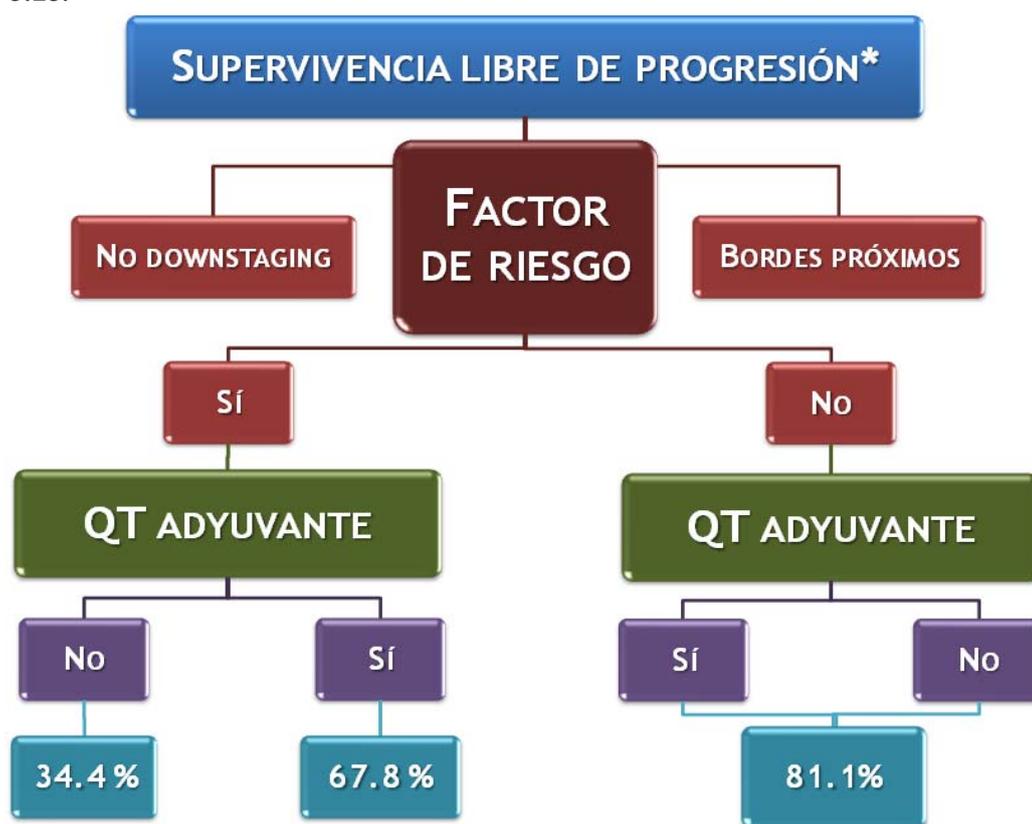


Figura 3.27. Algoritmo predictivo de supervivencia libre de progresión en función de los factores patológicos de riesgo y la administración o no de quimioterapia adyuvante.

* Datos expresados como Supervivencia libre de progresión actuarial a 5 años.

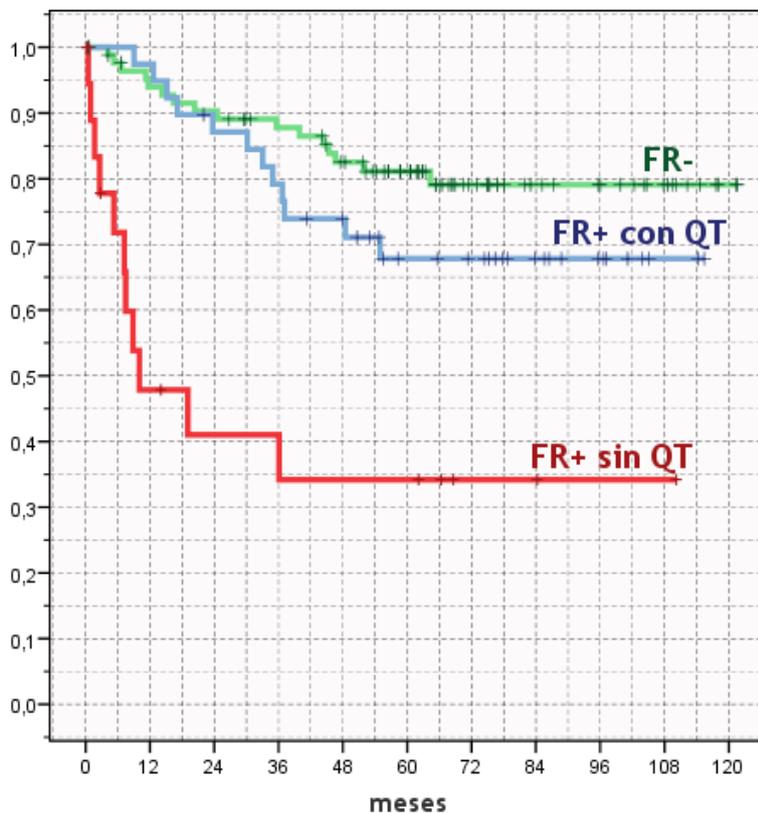


Fig. 3.28.
Supervivencia libre de progresión actuarial en función de los tres grupos pronósticos ($p=0.001$).
FR-: ausencia de factores de riesgo.
FR+: presencia de algún factor de riesgo.

3.2.5. SUPERVIVENCIA GLOBAL.

3.2.5.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE.

Las Tablas 3.34 y 3.35 resumen el análisis univariante para la supervivencia global en función de las principales variables clínicas y terapéuticas.

La invasión de estructuras adyacentes por el tumor primario en el momento del diagnóstico (estadio uT4) se asoció significativamente a una disminución de la supervivencia global (Hazard ratio de 2.56 [1.20-5.55]). Sin embargo, no ocurrió lo mismo con la afectación metastásica ganglionar (estadio clínico uN+). El alto grado histológico (tumores indiferenciados grado III) mostró cierta tendencia a reducir las probabilidades de supervivencia, con una Hazard ratio de 2.22 [0.87-5.67].

	EVENTOS		KAPLAN-MEIER		COX UNIVARIANTE		
	n	%	SG 5 años	Log-rank	HR	IC 95%	p(LR)
Sexo							
Mujer	12/52	23.1%	78.2%				
Hombre	32/99	32.3%	74.5%	ns	1.47	0.76-2.86	ns
Segmento rectal							
Tumor a ≥6 cm	24/91	26.4%	73.1%				
Tumor a <6 cm	20/60	33.3%	66.7%	ns	1.29	0.72-2.38	ns
Afectación circunferencial							
<100% circunferencia	25/88	28.4%	76%				
100% circunferencia	13/38	34.2%	73.5%	ns	1.22	0.62-2.38	ns
Grado histológico							
Grado I-II	35/125	28.0%	78.2%				
Grado III	5/10	50.0%	50%	0.145	2.22	0.87-5.67	0.096
Estadio T clínico							
uT2-T3	36/137	27.3%	77.8%				
uT4	8/14	57.1%	56.3%	0.012	2.56	1.20-5.55	0.016
Estadio N clínico							
uN0	21/66	31.8%	75.8%				
uN+	23/85	27.1%	75.8%	ns	1.08	0.72-1.66	ns
Grupo de estudio							
Oxaliplatino-Tegafur-RT	20/87	23%	81.2%				
Tegafur-RT	24/64	37.5%	68.7%	0.129	1.58	0.87-2.87	0.132
Dosis RT externa							
5040 cGy	30/115	26.1%	77.2%				
<5040 cGy	14/36	38.9%	71.5%	ns	1.48	0.78-2.79	ns
Cumplimiento Tegafur							
Completo	39/140	27.9%	77.7%				
Incompleto	5/11	45.5%	53%	ns	1.76	0.69-4.50	ns
Toxicidad QT-RT III-IV							
No	23/97	23.7%	81.4%				
Sí	21/54	38.9%	65.8%	0.058	1.76	0.97-3.18	0.061
Tipo de cirugía							
Preserva esfinter	26/97	26.8%	78%				
Amputación A-P	18/54	33.3%	72%	ns	1.31	0.72-2.40	ns
Complicaciones postoperatorias							
No	27/115	23.5%	82.4%				
Sí	15/32	46.9%	52.4%	0.001	2.77	1.46-5.20	0.002
Radioterapia intraoperatoria							
Sí	39/134	29.1%	76.5%				
No	5/17	29.4%	70.6%	ns	1.13	0.44-2.86	ns
Quimioterapia adyuvante							
Sí	18/103	17.5%	87.2%				
No	26/48	54.2%	51.4%	0.000	4.30	2.35-7.86	0.000

HR: Hazard ratio. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. p(LR):significación del test de máxima verosimilitud.

Tabla 3.34. Analisis mediante test log-rank y regresión de Cox univariante de la supervivencia global en función de los principales factores pronosticos clínico-terapéuticos.

La aparición de complicaciones postoperatorias graves fue un factor significativo predicción de supervivencia, con una Hazard ratio de 2.77 [1.46-5.20], al igual que el desarrollo de toxicidad severa grado III-IV durante la quimio-irradiación preoperatoria, aunque en este último caso no se alcanzó significación estadística (Hazard ratio de 1.76 [0.97-3.18]).

El factor predictivo que mostró una asociación más intensa con la probabilidad de supervivencia fue la administración de quimioterapia adyuvante, que presentó una Hazard ratio de 0.23 [0.12-0.42]), es decir, una reducción del riesgo de exitus de hasta cuatro veces respecto a quienes no recibían adyuvancia con quimioterapia.

	EVENTOS		KAPLAN-MEIER		COX UNIVARIANTE		
	n	%	SG 5 años	Log-rank	HR	IC 95%	p(LR)
Estadio T patológico							
ypT0-T2	19/96	19.8%	85.1%				
ypT3-T4	25/55	45.5%	59.9%	0.001	2.78	1.51-5.0	0.001
Estadio N patológico							
ypN0	29/123	23.6%	81%				
ypN+	15/28	53.6%	53.3%	0.000	2.17	1.38-3.44	0.001
Respuesta a neoadyuvancia							
Parcial o completa	22/105	21%	82.5%				
No cambios o progresión	22/46	47.8%	60.8%	0.001	2.70	1.47-4.76	0.001
Downstaging T							
Sí	22/101	21.8%	83.8%				
No	22/50	44%	59.9%	0.003	2.36	1.30-4.27	0.004
Downstaging N							
Sí	13/65	20%	84%				
No	10/20	50%	49.5%	0.004	3.18	1.39-7.27	0.006
Downstaging T/N							
Sí	26/114	22.8%	82.2%				
No	18/37	48.6%	56.6%	0.001	2.56	1.40-4.68	0.002
Respuesta patológica completa							
ypT0	5/27	18.5%	84.8%				
ypT1-4	39/124	31.5%	73.9%	0.185	1.85	0.73-4.71	0.192
Tumor regression grade							
TRG 3-4	20/84	23.8%	84.4%				
TRG 0-2	24/67	35.8%	64.9%	0.040	1.84	1.02-3.35	0.043

HR: Hazard ratio. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. p(LR):significación del test de máxima verosimilitud.

Tabla 3.35. Analisis mediante test log-rank y regresión de cox univariante de la supervivencia global en función de los principales factores pronosticos histo-patológicos.

Aquellas variables que interpretaban una respuesta favorable al tratamiento neoadyuvante, ya sea de forma directa (downstaging T y/o N o respuesta microscópica TRG 3-4) o indirecta (estadios ypT0-2 o ypN0), se asociaron de forma constante con una disminución significativa del riesgo de exitus. Así, el descenso de estadificación patológica (T y/o N) se comportó como un factor pronóstico ligado a un aumento significativo en la supervivencia global (Hazard ratio:0.39 [0.21-0.71]).

3.2.5.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

En la Tabla 3.36 se muestran las covariables que fueron incluidas en el modelo predictivo final para la estimación de la supervivencia global una vez completado el análisis multivariante mediante regresión de Cox.

A pesar de mostrar significación estadística en el estudio univariante, ninguno de los parámetros indicadores de respuesta tumoral favorable se pudo mantener en el modelo multivariante al comprobar que no influían de forma independiente una vez que se ajustaron con el resto de variables. Del mismo modo, la presencia de complicaciones postoperatorias no mostró tras el ajuste multivariante un impacto significativo en la supervivencia global, por lo que se eliminó del modelo definitivo.

Según este modelo, la persistencia de enfermedad metastásica ganglionar resistente al tratamiento neoadyuvante con quimio-irradiación (estadio ypN+), se asoció de forma independiente con un incremento significativo del riesgo de exitus en nuestra serie, con una Hazard ratio de 3.22 [1.57-6.57]. Por su parte, la administración de quimioterapia adyuvante actuó como el principal y más determinante factor pronóstico asociado a una reducción significativa del riesgo de muerte, con una Hazard ratio de 0.22 [0.11-0.41]). Los pacientes de nuestro estudio que recibieron tratamiento adyuvante con quimioterapia presentaron una disminución del riesgo de exitus de hasta cuatro veces respecto a los que no recibieron dicho tratamiento.

SUPERVIVENCIA GLOBAL	COX MULTIVARIANTE		
	HR	IC 95%	p(LR)
ESTADIO PATOLÓGICO ypN+	3.22	1.57-6.57	0.001
QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE	0.22	0.11-0.41	0.000

HR: Hazard ratio. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. p(LR):significación del test de máxima verosimilitud.

Tabla 3.36. Analisis mediante regresión multivariante de Cox de la supervivencia global en función de los principales factores pronosticos: modelo predictivo final.

Una vez identificados los factores pronósticos independientes de supervivencia global, se propone un algoritmo predictivo mediante al estratificación de dichos parámetros siguiendo una secuencia temporal a la hora de definir los posibles grupos de riesgo (Figura 3.29).

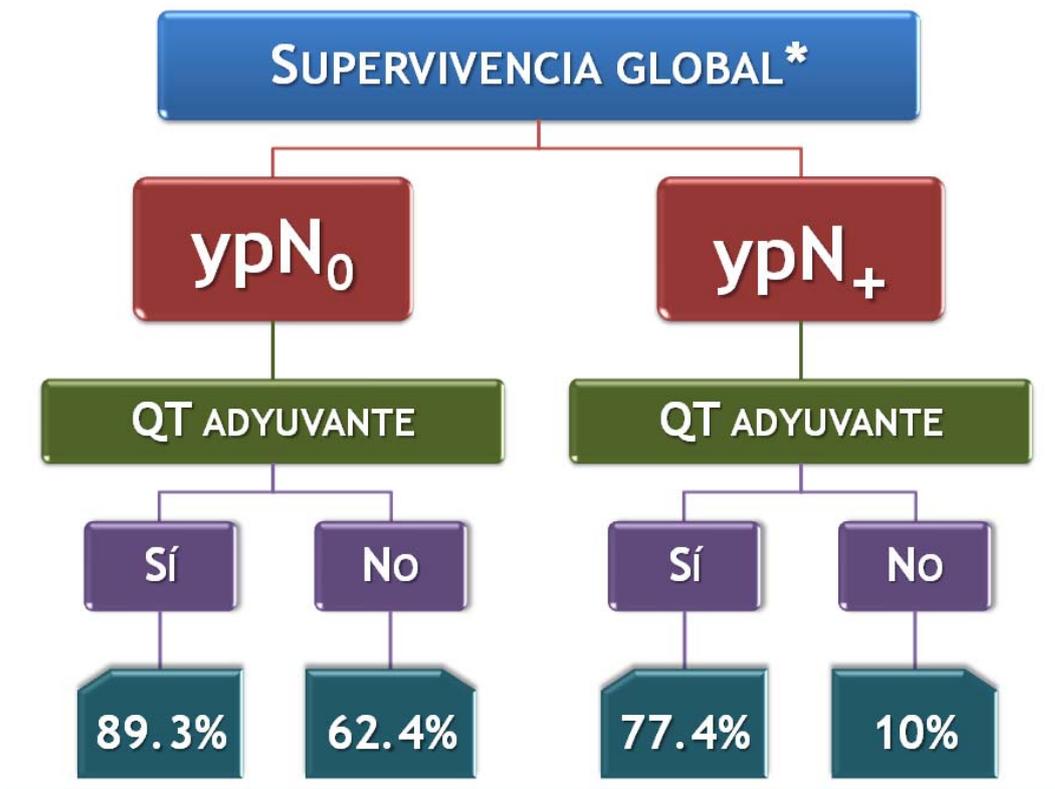


Figura 3.29. Algoritmo predictivo de supervivencia global en función del estadio patológico ganglionar y la administración o no de quimioterapia adyuvante.

* Datos expresados como Supervivencia global actuarial a 5 años.

Inicialmente se observa que el estadio patológico ganglionar (ypN) permite distinguir dos grandes grupos de riesgo: los pacientes con estadio ypN₀ y los que presentaban afectación tumoral ganglionar resistente a la neoadyuvancia (ypN₊), mostrando estos últimos un riesgo de mortalidad superior al doble que los casos ypN₀ (46% vs. 19%, p=0.000). La administración de quimioterapia adyuvante demostró ser un factor pronóstico independiente para la supervivencia en ambos grupos de riesgo, incrementando de forma estadísticamente significativa la supervivencia global a 5 años al margen de su estadio patológico ganglionar (89% vs. 62% en ypN₀, p=0.000 y 77% vs. 10% en ypN₊, p=0.000), como se ilustra en la Figura 3.30.

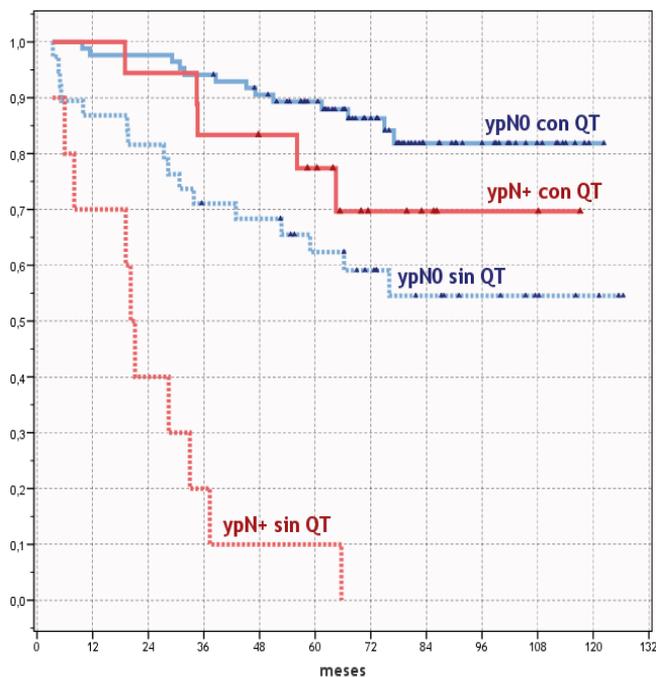


Fig. 3.30.

Supervivencia global actuarial en función del estadio patológico ganglionar (ypN) y la administración o no de quimioterapia adyuvante (p=0.000).

Con estos resultados, pudimos agrupar definitivamente a los pacientes de nuestro estudio en tres grupos pronósticos basándonos en los dos factores de riesgo analizados (estadio ypN+ y omisión de la quimioterapia adyuvante): grupo I (ningún factor de riesgo), grupo II (un factor de riesgo) y grupo III (ambos factores de riesgo), demostrándose diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global actuarial a 5 años entre cada uno de los tres grupos (89.3% vs. 67.1%, p=0.000 y 67.1% vs. 10%, p=0.000) (Figura 3.31).

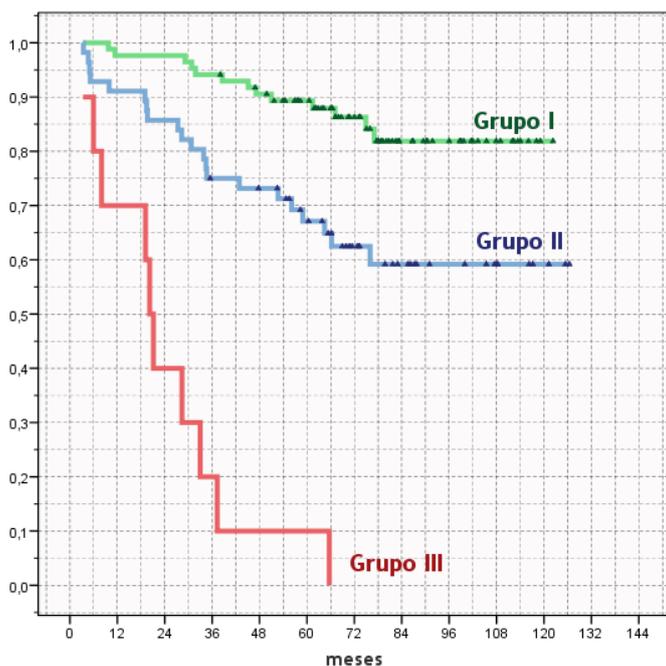


Fig. 3.31.

Supervivencia global actuarial en función de los grupos de riesgo (p=0.000).

4. DISCUSIÓN.

*"Si mi teoría de la relatividad es exacta,
los alemanes dirán que soy alemán y los franceses que soy ciudadano del mundo.
Pero si no, los franceses dirán que soy alemán, y los alemanes que soy judío..."*

Albert Einstein (1879-1955)

Físico estadounidense de origen alemán, autor de la Teoría de la Relatividad.

Premio Nobel de Física en 1921.

4.1. FACTIBILIDAD DEL PROTOCOLO DEL TRATAMIENTO.

4.1.1. CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO TERAPÉUTICO.

Los pacientes tratados con Oxaliplatino neoadyuvante completaron los dos ciclos de FOLFOX-4 a dosis completas y en el plazo inicialmente previsto en más del 90% de los casos. En nueve casos (9%) fue necesario reducir la dosis un 25% en el segundo ciclo debido a la aparición de eventos tóxicos significativos (grado 3-4) o a neurotoxicidad transitoria moderada (grado 1-2).

La práctica totalidad de los pacientes (95% casos) culminaron de forma satisfactoria el tratamiento radioterápico, recibiendo una dosis total de al menos 4500 cGy. Se observó un índice de cumplimiento del componente radioterápico (dosis \geq 4500 cGy) del 97% y 94%, y una mediana de dosis total recibida de 5040 cGy en ambos grupos. Por otro lado, la mediana de duración del tratamiento con irradiación fue de 5.9 semanas (42 días) para el grupo de Tegafur y 5.7 semanas (40 días) en el de Oxaliplatino. Estos datos ponen de manifiesto la ausencia de diferencias significativas en cuanto al cumplimiento radioterápico entre los dos grupos a estudio y ratifican la tendencia actual de asociar quimioterapia a la irradiación sobre la pelvis.

La administración de quimioterapia radiosensibilizante con Tegafur oral fue reducida o suspendida en el 8% de los pacientes, en un 3% se requirió una reducción del 33% de la dosis prescrita y en un 5% de los casos se suspendió definitivamente. El cumplimiento íntegro del tratamiento quimioterápico se pudo llevar a cabo en el 97% de los casos tratados exclusivamente con Tegafur y en el 88% de los pacientes que recibieron previamente Oxaliplatino. Estas diferencias sí fueron significativas ($p=0.040$). Sin embargo, hay que señalar que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes en los que se suspendió definitivamente la quimioterapia con Tegafur, siendo del 3% y el 6% en ambos grupos.

La mediana del intervalo de tiempo entre la quimioirradiación y la resección quirúrgica fue de 6.1 semanas (43 días), observándose cifras absolutamente comparables entre los dos grupos a estudio (6.0 vs. 6.4 semanas), sin compromisos respecto al protocolo inicial que exigía que la intervención quirúrgica se programara entre las 6 y 8 semanas después de haber completado la neoadyuvancia.

En un total de seis pacientes (4%) no pudo llevarse a cabo una resección radical en el momento de la cirugía por objetivarse diseminación a distancia o progresión locorregional irresecable. Esto supone un índice de resecabilidad total del 96%, alcanzando unos valores del 98% y 95% para las dos cohortes de pacientes, valores en sí mismos comparables y que no mostraron significación estadística.

Prácticamente la totalidad de los pacientes del grupo tratado con Tegafur pudieron recibir el tratamiento con radioterapia intraoperatoria (98%), mientras que en el grupo de Oxaliplatino éste sólo fue posible en el 82% de los casos. Los motivos más frecuentes observados para la cancelación de la radioterapia intraoperatoria fueron: la decisión del equipo quirúrgico responsable a la hora de determinar la idoneidad o no del tratamiento intraoperatorio; el mayor porcentaje de pacientes sometidos a resección endoanal presentes en el grupo de Oxaliplatino; y por último, el hecho inequívoco del sesgo temporal existente entre ambas series, lo que podría conllevar un mayor riesgo de discontinuidad operativa y paradas de mantenimiento programadas de unos aceleradores lineales con una mayor antigüedad de instalación en el grupo de Oxaliplatino, lo que repercutiría en la disponibilidad de los mismos para esta técnica.

Por último, es importante señalar que casi el 70% de los pacientes completaron el tratamiento con quimioterapia adyuvante posterior a la cirugía, sin apreciarse diferencias entre ambos grupos (61% vs. 73%). En la mayoría de los casos la elección terapéutica fue la administración de cuatro ciclos según esquema de la Clínica Mayo (5-FU-LV), tal y como señalaba el protocolo.

No obstante, mientras que en el grupo de Tegafur se utilizó exclusivamente este esquema, un 12% de los pacientes que recibieron adyuvancia en la cohorte de innovación asistencial lo hicieron bajos nuevos esquemas (Folfox-4, Folfiri o Xeloda), sin apreciarse en el análisis multivariante que este hecho tuviera trascendencia identificable en los resultados clínicos.

Los dos componentes del protocolo que mostraron un mayor incumplimiento en el grupo de Oxaliplatino fueron la administración a dosis plenas del Tegafur concomitante y la aplicación de la radioterapia intraoperatoria. No obstante, es importante matizar que la suspensión definitiva del tratamiento radiosensibilizante fue anecdótica y con incidencias equiparables entre ambos grupos (3% vs. 6%). En cuanto a la radioterapia intraoperatoria, la principal causa de su cancelación fue la realización de abordajes quirúrgicos mínimamente invasivos con el fin de lograr una cirugía preservadora de esfínter anal (generalmente en subgrupos de respuesta favorable macroscópica).

En conclusión, podemos afirmar que el protocolo de innovación terapéutica neoadyuvante presenta un excelente índice de cumplimiento asistencial en comparación con el tratamiento institucional estándar previamente consolidado y que por tanto, no condiciona la posibilidad de completar de forma satisfactoria todos los componentes multidisciplinarios de un abordaje tan complejo como el que requiere el cáncer de recto localmente avanzado.

4.1.2. TOXICIDAD DEL ESQUEMA DE NEOADYUVANCIA.

Tan sólo cinco pacientes desarrollaron eventos tóxicos de carácter significativo (grado 3-4) al recibir el tratamiento con Folfox-4 neoadyuvante (6% casos). Se observaron tres casos de enteritis grado 3 y dos casos de leucopenia grado 3, todos ellos resueltos mediante tratamiento conservador.

Es importante subrayar que no se objetivaron casos graves de neurotoxicidad inducida por el Oxaliplatino, tan solo episodios de parestesias distales de intensidad moderada y carácter autolimitado. Este dato coincide con la experiencia de estudios similares y con otras publicaciones que afirman que la aparición de neurotoxicidad severa inducida por el Oxaliplatino es infrecuente cuando la dosis total acumulada es inferior a los 800 mg/m²[122], muy superior a la que recibieron los pacientes de nuestro estudio (170 mg/m²).

ESTUDIO	DISEÑO	N	RT (cGy)	QT	TOXICIDAD G ₃₋₄	GI	HEM
RT PRE VS. QT-RT PRE (5FU)							
Bosset [52, 123]	Fase III	1011	4500 4500	5FU	38%* 54%*	17% 34%	1% 9%
Gerard [51]	Fase III	762	4500 4500	5FU	3% 15%	- -	- -
Bujko [105]	Fase III	316	5x500 5040	5FU	3% 18%	- -	- -
QT-RT PRE (5FU) VS. QT-RT POST (5FU)							
Sauer [55]	Fase III	799	5040 4500	5FU 5FU	40% 27%	18% 12%	8% 6%
QT-RT PRE (CAPECITABINA)							
Kim[66]	Fase II	45	5040	Capecitabina	17%	4%	-
Dunst[124]	Fase II	98	5040	Capecitabina	22%	4%	10%
Chau[76]	Fase II	77	5400	Capecitabina	4 †	-	-
QT-RT PRE (5FU) + OXALIPLATINO							
Gambacorta[125]	Fase II	30	5000	Raltitrexed-Oxali	13%	3%	10%
Gerard[126]	Fase II	40	5040	5FU-Oxali	18%	5%	3%
Rodel[74, 75]	Fase II	104	5040	Capecitabina-Oxali	32%	12%	5%
Carraro[127]	Fase II	22	5040	5FU-Oxali	-	27%	14%
Aschele[71]	Fase I-II	25	5040	5FU-Oxali	24%	16%	4%
Glynn-Jones[79]	Fase I-II	94	4500	Capecitabina-Oxali	13%	10%	-
Machiels[73]	Fase II	40	4500	Capecitabina-Oxali	-	30%	-
Hospers[128]	Fase I-II	22	5040	Capecitabina-Oxali	-	18%	-
Rutten[120]	Fase II	87	4500	Capecitabina-Oxali	-	18%	-

Tabla 4.1. Toxicidad severa en estudios fase III y fase I-II de quimio-irradiación preoperatoria.

* incluye grado 2.

Según los ensayos randomizados publicados que han utilizado quimio-irradiación preoperatoria en cáncer de recto, la incidencia de toxicidad aguda severa se sitúa generalmente entre el 18-27% [51, 52, 55, 105, 123]. De forma similar, los estudios fase I y II que han investigado nuevos esquemas neoadyuvantes de tratamiento combinado comunican cifras de toxicidad aguda severa muy similares, con límites entre el 13-32% [71, 73-75, 79, 125-128]. Estos datos se pormenorizan en la Tabla 4.1.

En el presente análisis, treinta pacientes (33%) tratados con el protocolo de quimio-irradiación con Oxaliplatino presentó algún tipo de efecto adverso grado 3-4, una cifra comparable a los datos previamente citados. Es interesante observar que la mediana de edad de los pacientes analizados fue de 67 años, superior a la que se describe en tales publicaciones.

La mayor proporción de efectos adversos se registraron en la mucosa intestinal en forma de diarrea (enteritis grado 3-4) en un 20% de los casos, así como en la piel (radiodermatitis grado 3-4) en un 11% de los pacientes. La aparición de toxicidad hematológica significativa fue anecdótica, con un único caso de leucopenia grado 3 (1%). Este perfil de toxicidad apuntaría, al menos secundariamente, a la inducción de un efecto radiopotenciador por quimioterapia de una forma particularmente selectiva sobre los tejidos irradiados.

4.1.3. MORBI-MORTALIDAD POSTOPERATORIA.

Los primeros ensayos randomizados publicados alertaron de una mayor incidencia de mortalidad postquirúrgica en los pacientes tratados con radioterapia preoperatoria respecto a los tratados sólo con cirugía [39]. Sin embargo, se trataba de estudios con técnica de irradiación subóptima: se utilizaron dos incidencias de campos (AP-PA) que incluían un gran volumen de órganos y tejidos normales. Posteriormente, con el empleo de un mayor número de campos de irradiación y un criterio más selectivo al definir las áreas de riesgo susceptibles de tratamiento se demostró que la irradiación preoperatoria con o sin quimioterapia concomitante no aumenta la morbi-mortalidad postoperatoria [129, 130].

En el presente análisis, la morbilidad postoperatoria puede considerarse aceptable, con una incidencia de complicaciones postquirúrgicas del 22%. No se apreciaron diferencias entre ambas cohortes (19% vs. 18%), siendo más frecuente la aparición de fiebre postoperatoria en el grupo de Oxaliplatino (9% casos), mientras que los eventos oclusivos o pseudoclusivos lo fueron en el grupo de Tegafur (8%).

Cinco pacientes fallecieron en el postoperatorio inmediato, tres de ellos como consecuencia de un shock séptico, otro debido a un tromboembolismo pulmonar y un último caso a una perforación intestinal con peritonitis. Esto supone una tasa de mortalidad postquirúrgica del 3%, sin apreciarse diferencias significativas en la incidencia de eventos entre ambas cohortes (6% vs. 2%).

Por lo tanto, parece aceptable afirmar que la incorporación del Oxaliplatino como innovación protocolizada de neoadyuvancia no ha supuesto un incremento en el índice de morbi-mortalidad postoperatoria en comparación con el esquema institucional estándar, presentando unos valores comparables con otras experiencias estratégicas similares.

4.2. PRESERVACIÓN DE ESFINTER ANAL.

Los distintos estudios fase II y fase III comunicados hasta la fecha evaluando la eficacia de diferentes esquemas de neoadyuvancia en cáncer de recto, bien con radioterapia exclusiva o mediante tratamiento combinado, han comunicado cifras de conservación esfinteriana muy dispares, las cuales han variado desde el 39% al 89%, según las publicaciones [44, 54, 55, 105, 131-137], como se resume en la Tabla 4.2.

En cualquier caso, estos resultados han de interpretarse con cierta cautela, ya que no todos los estudios presentan un diseño metodológico similar, pudiendo existir diferencias significativas a la hora de definir los pacientes en riesgo de ser abordados mediante una amputación abdomino-perineal o el criterio quirúrgico respecto al procedimiento específico que permita la preservación esfinteriana, lo que dificulta intrínsecamente las posibilidades de comparación entre ellos.

ESTUDIO	AUTOR	N		PRESERVACION ESFINTER		
		#TOTAL	#AAP*	% TOTAL	% AAP*	% RL
RADIOTERAPIA PREOPERATORIA						
MSKCC[131]	Wagman et al.	36	36	77%	77%	17%
Montpellier[132]	Rouanet et al.	37	37	78%	78%	8%
Lyon R90-01[44]	Francois et al.	201	34	76%	44%	12%
QUIMIO-RADIOTERAPIA PREOPERATORIA						
NSABP R-03[54]	Hyams et al.	59	22	50%	72%	-
Ellis Fischel[133]	Maghfoor et al.	29	29	76%	76%	3%
Catholic Univ [134]	Valentini et al.	83	47	78%	66%	10%
MSKCC[135]	Grann et al.	72	35	68%	89%	2%
MD Anderson[136]	Janjan et al.	117	69	59%	42%	-
Polish trial[105]	Bujko et al.	146	109	62%	45%	14%
CAO/ARO/AIO-94[55]	Sauer et al.	415	116	69%	39%	6%
MSKCC[137]	Weiser et al.	148	148	57%	57%	5%

* #AAP: número de pacientes candidatos a amputación abdomino-perineal

* %AAP: porcentaje de pacientes candidatos a amputación abdomino-perineal que conservan esfinter.

Tabla 4.2. Tasa de preservación esfinteriana estudios fase III y fase II de quimio-irradiación preoperatoria en cáncer de recto.

Las tasas de preservación esfinteriana publicadas son, por lo general, superiores cuando se utilizan esquemas de quimio-irradiación en comparación con radioterapia preoperatoria exclusiva. Sin embargo, no existe suficiente evidencia para afirmar que el tratamiento combinado preoperatorio permita una mayor tasa de conservación del esfínter anal. En este sentido, un reciente meta-análisis publicado por Ceelen y cols. pone de manifiesto que la adición de quimioterapia a la radioterapia preoperatoria no se traduce en un beneficio significativo en la tasa de preservación de esfínter anal (Odds ratio de 1.10 [0.92-1.30])[138].

El meta-análisis de Bujko y cols. [107], cuestiona el impacto de la respuesta tumoral sobre la tasa de conservación esfinteriana, y discrimina los estudios en los que este dato fue un aspecto secundario, de aquellos que fueron diseñados con el objetivo principal de analizar el descenso de estadificación y la preservación de esfínter anal tras la neoadyuvancia.

En esta revisión sistemática, únicamente tres estudios randomizados identificaron a priori el subgrupo de pacientes candidatos a una amputación abdomino-perineal, de los cuales sólo el ensayo alemán (CAO/ARO/AIO-94)[55] mostró un beneficio significativo en términos de conservación de esfínter (39% vs. 19%) a favor del brazo que experimentó un mayor descenso de estadificación. El ensayo Lyon R90-01[44], con radioterapia preoperatoria exclusiva, consiguió preservar el esfínter en el 44% de los pacientes inicialmente candidatos a indicación de amputación abdomino-perineal. A pesar de que se demostró un incremento significativo del downstaging al aumentar el intervalo de tiempo entre la radioterapia y la cirugía, no hubo diferencias en la tasa de conservación de esfínter entre ambos grupos (44% vs. 43%, $p=ns$), lo que invitaría a pensar que el mayor índice de respuestas de ese grupo no condicionó una mayor proporción de cirugías preservadoras. Finalmente, el estudio polaco de Bujko y cols.[105] tampoco demostró diferencias en la tasa de preservación esfinteriana entre los dos brazos a estudio (45% vs. 51%), a pesar de que el tratamiento combinado mostró una incidencia de respuesta tumoral significativamente superior respecto a la radioterapia exclusiva e hipofraccionada.

Recientemente, se ha publicado la experiencia del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center[137], en la que identifica un índice de preservación esfinteriana del 57% en pacientes con tumores localizados a menos de 6 cm. del margen anal, y atribuyen estos resultados a una intensa respuesta tumoral macroscópica y a la incorporación de procedimientos quirúrgicos innovadores, como la resección interesfinteriana.

La experiencia del MD Anderson Cancer Center[136], señala que los factores relacionados con la preservación esfinteriana fueron la distancia del tumor al margen anal (<6 cm) y el grado de respuesta tumoral, aunque éste únicamente en los casos con tumores localizados a menos de 6 cm del margen anal.

Hay que recordar que el presente estudio no se diseñó con el objetivo de analizar los factores implicados en la conservación del esfínter anal, como revela el hecho de que intervinieran tres equipos quirúrgicos distintos y que no se exigiera una técnica quirúrgica predeterminada, sino que siempre prevaleciera el criterio de máxima radicalidad oncológica sobre el de preservación y funcionalidad.

En una evaluación panorámica, no se objetivaron diferencias significativas en la tasa de cirugía preservadora de esfínter (59% en el grupo de Tegafur vs. 67% en el de Oxaliplatino, $p=ns$), datos en consonancia con los resultados publicados en estudios metodológicamente similares.

La distancia del tumor respecto al margen anal fue la variable que presentó la asociación más robusta con las probabilidades de cirugía conservadora, con una Odds ratio de 2.42 [1.76-3.31]. Tal y como refleja la literatura, no encontramos una mayor tasa de preservación de esfínter en los pacientes que presentaron una respuesta favorable a la neoadyuvancia, como fue el descenso de estadificación o la regresión tumoral masiva (TRG 3-4), aunque sí cierta tendencia a favorecer una cirugía conservadora.

Sí fue un factor predictivo con significación estadística en el presente estudio el equipo quirúrgico responsable de la elección del procedimiento quirúrgico, lo que sugiere la importancia del factor humano en la adopción de una actitud más o menos conservadora ante condiciones similares en función de criterios de radicalidad oncológica, experiencia profesional y/o factibilidad quirúrgica, como han apuntado algunas comunicaciones[139].

Finalmente, en el análisis del subgrupo de pacientes potencialmente con mayor riesgo de amputación abdomino-perineal (tumores a <6 cm), se comprobó que el índice de preservación esfinteriana fue significativamente mayor en los pacientes que habían recibido el nuevo tratamiento con Folfox-4 neoadyuvante (40% vs. 8%, $p=0.007$).

Este hecho podría estar en relación con la obtención de un mayor grado de respuesta tumoral (y su correlación con la remisión tridimensional de la lesión) en los pacientes tratados con Oxaliplatino, lo que propició el mayor número de abordajes quirúrgicos conservadores, como fueron la resección anterior ultrabaja o la cirugía endoanal mínimamente invasiva.

En cualquier caso, la distancia del tumor respecto al margen anal es, incluso en el subgrupo de pacientes de máximo riesgo de amputación, el factor pronóstico fundamental a la hora de predecir las probabilidades de preservación esfinteriana. En el presente estudio se estima que la preservación se incrementa hasta 3 veces por cada centímetro que aumenta la distancia al margen anal (Odds ratio: 3.07 [1.40-6.73]).

4.3. RESPUESTA TUMORAL PATOLÓGICA.

4.3.1. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA TUMORAL.

El estudio de la respuesta patológica en la pieza quirúrgica y el grado de descenso de estadificación en el cáncer de recto localmente avanzado tratado mediante quimioterapia y radioterapia preoperatoria ha despertado un enorme interés entre la comunidad científica. El número de estudios clínicos publicados que han explorado este tema ha aumentado exponencialmente durante la última década.

Con la evidencia científica disponible, se sabe que el abordaje terapéutico preoperatorio más eficaz en términos de respuesta tumoral consiste en la combinación de radioterapia externa fraccionada (45-50.4 Gy) con quimioterapia concomitante basada en fluoropirimidinas (5-FU en infusión continua). El índice de respuestas patológicas completas utilizando este tipo de quimio-irradiación oscila entre el 5-27% [51, 55, 105, 135, 136, 140-145], significativamente superior con respecto a la radioterapia exclusiva (3-8%).

Dos meta-análisis recientes [104, 146], señalan como únicos factores independientes predictivos del grado de respuesta patológica en cáncer de recto a la utilización de una dosis total de radioterapia pélvica de al menos 45 Gy, la concomitancia con 5-FU en infusión continua, y la inclusión de un segundo agente citostático de forma simultánea con el 5-FU.

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 respuesta patológica optimizada en el espécimen quirúrgico [44, 105].

En los últimos años, las publicaciones describen y evalúan nuevos esquemas de quimiorradiación concomitante, explorando vías de administración alternativas (fluoropirimidinas orales: Capecitabina, Tegafur, UFT), explorando fraccionamientos alterados de radioterapia (55-60 Gy / 31-34 fracciones), o incorporando un segundo agente citostático eficaz en cáncer colorrectal metastásico (Oxaliplatino, Irinotecan, Raltitrexed, etc).

Metodológicamente se trata de ensayos fase I-II o series prospectivas institucionales que tienen como objetivo principal establecer la tasa de respuestas patológicas completas, un parámetro relativamente sencillo y fácilmente cuantificable a la hora de evaluar la eficacia del tratamiento, y que se describe en el rango del 8-42% [47, 57, 66, 71, 73-76, 106, 120, 124, 126, 127, 147-156].

La Tabla 4.3 señala que las mayores tasas de esterilización tumoral en el espécimen quirúrgico se han obtenido históricamente con la utilización de un segundo fármaco citostático junto al 5-Fluoracilo en la concomitancia con radioterapia pélvica.

AUTOR	AÑO	FASE	n	DOSIS	Fx	5-FU	2º FÁRMACO	pT ₀
Gerard[51]	2006	III	375	45,0	25	Bolus	-	11%
Bujko[105]	2006	III	157	50,4	28	Bolus	-	14%
Boulis-Wassif[140]	1984	III	126	34,5	15	Bolus	-	5%
Grann[135]	2001	II	72	50,4	28	Bolus	-	13%
Tjandra[141]	2001	II	42	45,0	25	Bolus	-	16%
Janjan[136, 142]	1999	II	117	50,4	28	I.C.	-	27%
Ngan[143]	2001	II	82	50,4	28	I.C.	-	16%
Carau[144]	2003	II	33	50,4	28	I.C.	-	16%
Bosset[145]	2005	III	506	45,0	25	I.C.Interm.	-	13%
Sauer[55]	2004	III	405	50,4	28	I.C.Interm.	-	8%
Diaz-Gonzalez[57]	2005	II	62	50,4	28	Tegafur	-	8%
Fdez-Martos[147]	2004	II	94	45,0	25	UFT	-	9%
Wang[148]	2005	II	65	45,0	20	UFT	-	25%
Dunst[124]	2008	II	98	50,4	28	Xeloda	-	7%
Kim[66]	2002	II	95	50,0	25	Xeloda	-	12%
Chau[76]	2006	II	77	54,0	30	Xeloda	-	24%
Valentini[149]	2001	II	80	50,4	28	I.C.Interm.	Cisplatino	21%
Mohiuddin[47]	2006	II	53	54,0	30	I.C.	Irinotecan	28%
Klautke[150]	2005	II	37	50,4	28	I.C.	Irinotecan	22%
Mehta[151]	2003	II	32	50,4	28	I.C.	Irinotecan	38%
Chan[152]	2005	II	128	50,0	20	I.C.Interm.	Mitomycina	25%
Valentini[149]	2001	II	83	37,8	20	I.C.Interm.	Mitomycina	9%
Avallone[153]	2006	II	31	45,0	25	5FU/Tomodex	Oxaliplatino	42%
Carraro[127]	2002	II	22	50,4	28	Bolus	Oxaliplatino	14%
Gerard[126]	2003	II	40	50,0	25	I.C.	Oxaliplatino	15%
Ryan[154]	2006	II	32	50,4	28	I.C.	Oxaliplatino	25%
Aschele[71]	2005	II	25	50,4	28	I.C.	Oxaliplatino	28%
Gambacorta[155]	2004	II	48	50,0	25	Tomudex	Oxaliplatino	21%
Calvo[106]	2006	II	52	50,4	28	Tegafur	Oxaliplatino	29%
Rodel[74, 75]	2007	II	104	50,4	28	Xeloda	Oxaliplatino	16%
Rutten[120]	2006	II	87	45,0	25	Xeloda	Oxaliplatino	10%
Sebag-Montefiore[156]	2009	II	85	45,0	25	Xeloda	Oxaliplatino	13%
Machiels[73]	2005	II	40	45,0	25	Xeloda	Oxaliplatino	14%

Tabla 4.3. Tasa de respuestas patológicas completas observadas en los principales estudios fase II y fase III de quimio-irradiación preoperatoria en cáncer de recto.

El objetivo principal del presente estudio era promover una tasa de respuestas patológicas completas significativamente superior a la práctica asistencial histórica. De los ochenta y siete pacientes tratados con Folfox-4 que pudieron ser intervenidos, 21 de ellos (24% de los casos) presentaron una esterilización tumoral completa tras el análisis histo-patológico, en comparación con el 9% del grupo tratado con Tegafur ($p=0.03$), cifras similares a los resultados publicados con abordajes similares. Además, la administración del Oxaliplatino neoadyuvante demostró en el análisis multivariante, ser un factor pronóstico independiente de respuesta, incrementando hasta tres veces las probabilidades de obtener una respuesta ypT0 (Odds ratio de 3.37 [1.23-9.22]).

En condiciones equivalentes a lo descrito en otras publicaciones[157], también se observa en el presente estudio una correlación significativa entre la localización del tumor y la respuesta tumoral: cuanto mayor fue la distancia al margen anal, menores fueron las probabilidades de obtener una respuesta ypT0 o un descenso de estadificación, con una Odds ratio de 0.79 [0.67-0.92] y 0.87 [0.77-0.99], respectivamente.

Se objetivó un descenso en la estadificación patológica (efecto downstaging) en alguna categoría T y/o N en el 81% de los casos tratados con Oxaliplatino neoadyuvante. En este mismo grupo, los índices de downstaging T y N fueron del 74% para ambas categorías, y hubo descenso en el estadio patológico según la clasificación de la UICC en el 73% de los pacientes. Estos datos concuerdan con los mejores resultados publicados en experiencias similares, que oscilan entre el 56% y el 82% [47, 57, 66, 71, 73-76, 106, 120, 124, 126, 127, 147-156].

De manera similar a lo observado con la respuesta patológica, el tipo de quimioterapia concomitante (Oxaliplatino neoadyuvante) y la distancia del tumor al margen anal fueron los únicos factores predictivos independientes asociados a un mayor índice de downstaging.

Un aspecto distintivo de la experiencia de innovación terapéutica que se describe fue la incorporación de la clasificación TRG (Tumor Regression Grade) para cuantificar la respuesta tumoral. De esta manera, se diferenció el estadio tumoral patológico (ypTNM) de las características del residuo tumoral en el espécimen quirúrgico, con lo que se agrupan como estadios ypT1-3 tumores en remisión macroscópica, pero con nidos tumorales microscópicos persistentes en el seno de abundante tejido de reparación a distintos niveles de la pared rectal (TRG 3).

El 32% de los pacientes tratados con Oxaliplatino alcanzaron un nivel de respuesta microscópica que cumplía criterios de TRG 3, en comparación con el 45% presente en el grupo de Tegafur ($p=ns$). No obstante, debido al mayor porcentaje de casos con respuesta patológica completa (TRG 4) en el grupo experimental (24% vs. 9%), la proporción global de grandes respondedores con ausencia o mínimo residuo tumoral microscópico (TRG 3-4) fue similar en ambas cohortes (56% vs. 54%, $p=ns$).

De nuevo, la localización del tumor respecto al margen anal volvió a ser un factor predictivo de respuesta tumoral masiva (TRG 3-4) en el análisis multivariante, disminuyendo las probabilidades a medida que aumentaba la distancia al margen anal.

Por su parte, la estadificación preoperatoria como uT4, demostró ser un factor de riesgo de resistencia al tratamiento, con una reducción significativa en la incidencia de este tipo de respuestas favorables microscópicas.

Otra variable que tendió a la significación en el análisis univariante fue el intervalo entre la radioterapia y la cirugía (Odds ratio de 1.25 [0.99-1.57]). Este dato reproduce lo publicado previamente en otros trabajos, apuntando que por cada semana entre el final de la radioterapia y la cirugía, la posibilidad de conseguir una respuesta máxima (TRG 3-4) podría ascender hasta en un 25%. Sin embargo, este efecto perdió su significación en el modelo multivariante al ajustarse con otras covariables.

Un dato especialmente relevante fue la confirmación en el análisis multivariante que el cumplimiento íntegro de la quimioterapia concomitante con Tegafur fue un factor pronóstico independiente para predecir respuesta tumoral máxima (TRG 3-4). Según nuestro modelo definitivo, los pacientes que fueron tratados con Tegafur a dosis plenas (sin reducción de dosis ni suspensión anticipada) tenían una probabilidad de conseguir una respuesta TRG 3-4 cuatro veces superior, respecto a los que no lo hicieron (Odds ratio de 4.36 [1.09-17.47]).

Este hallazgo ya se sugería en una comunicación preliminar de Calvo y cols.[56, 57], y se interpreta como efecto de una exposición celular al 5-FU más intensa y prolongada al administrarlo en forma de dosis altas de Tegafur, ya que parece que el sinergismo entre fluopirimidinas y radioterapia se modifica en función de la duración de la infusión del 5-FU. Los derivados orales de fluoropirimidinas, como el Tegafur, han sido diseñados como una alternativa al uso de 5-FU intravenoso en infusión continua, y se ha comprobado que alcanzan niveles terapéuticos predecibles en las células tumorales[158].

Una vez demostrada la importancia del cumplimiento del Tegafur radiosensibilizante, se podría especular sobre el 88% de los pacientes sometidos al nuevo esquema con Folfox-4 que pudieron completar de forma íntegra la concomitancia con Tegafur (en comparación con el 97% del grupo control), hecho que podría haber supuesto un factor condicionante de infratratamiento integral y explicar, al menos en parte, el mayor índice de respuestas microscópicas masivas TRG 3 observadas en la cohorte con tratamiento estandar (45% vs 32%).

4.3.2. VALOR PRONÓSTICO DE LA RESPUESTA TUMORAL.

Múltiples estudios han intentado evaluar el beneficio clínico de la respuesta tumoral a la quimio-irradiación preoperatoria en términos de preservación esfinteriana o de control tumoral y supervivencia [107-109, 142, 159-162].

En la actualidad, persiste la controversia sobre la asociación entre alto grado de respuesta patológica y tasa de cirugía conservadora de esfinter. Un meta-análisis publicado recientemente[107] cuestiona, con los datos disponibles, que una respuesta tumoral satisfactoria implique necesariamente un incremento significativo en las posibilidades de preservación esfinteriana.

En el presente análisis, ningún parámetro cualitativo ni cuantitativo de respuesta tumoral demostró una asociación con una mayor conservación de esfinter. Únicamente en los casos de mayor riesgo de amputación (<6 cm de margen anal), la obtención de una intensa respuesta tumoral macroscópica (TRG 3-4) presentó cierta tendencia a asociarse a una cirugía preservadora, aunque sin alcanzar significación estadística.

En términos de pronóstico clínico, son múltiples los trabajos que defienden que una respuesta tumoral favorable al tratamiento neoadyuvante, bien mediante descenso de estadificación (downstaging) o por una intensa regresión macroscópica (TRG 3-4), se asocia con unos mejores resultados en cuanto a control tumoral.

Janjan y cols. [142] identificaron un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad en los casos que habían respondido a la quimio-irradiación en términos de descenso de estadificación, siendo más determinante la respuesta al tratamiento (downstaging) que el grado de la respuesta (TRG). No hubo influencia en la supervivencia global ni en el control local.

Recientemente se publicó el análisis de 785 de los 1011 pacientes randomizados del ensayo EORTC 22921 [109] sometidos a resección radical (R0) tras quimioirradiación preoperatoria, con la intención de evaluar el papel de la quimioterapia adyuvante en el contexto del cáncer de recto. Se identificó el 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]).

Nuevos estudios, en cambio, han apuntado a la obtención de una respuesta tumoral masiva (TRG 3-4) como el factor fundamental para predecir unos resultados superiores en cuanto a control tumoral [108, 152, 159, 160]. Así, una reciente revisión sistemática[160] en la que se analizan más de 500 pacientes, identifica como subgrupo de excelente pronóstico a los pacientes que alcanzan una respuesta patológica completa, con una tasa de recidiva local del 1%.

Por su parte, el análisis del grupo preoperatorio del estudio alemán CAO/ARO/AIO-94, concluyó 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 el presente estudio, no se observó relación significativa entre las distintas variables indicadoras de respuesta tumoral y el riesgo de recidiva local o la supervivencia global. Sin embargo, es importante señalar que la existencia de enfermedad ganglionar persistente tras la neoadyuvancia (ypN+ o Estadio III) fue un factor de riesgo independiente para la tasa de recidiva local y para la supervivencia global.

En similitud con los estudios descritos anteriormente, se observa una asociación significativa entre la respuesta tumoral favorable y la supervivencia libre de progresión. Tras realizar el análisis univariante, aquellos parámetros que tradujeron un descenso en la estadificación patológica, bien directamente (presencia de downstaging T y/o N) o indirectamente (estadios ypT0-2 y/o estadios ypN0) se relacionaron de forma sistemática con una disminución significativa en el riesgo de recurrencia (Hazard ratio:0.49 [0.23-0.84]). En cambio, no pudo demostrarse esta relación con la respuesta patológica completa (ypT0) o la regresión tumoral masiva (TRG 3-4).

En el modelo multivariante final, la ausencia de downstaging T/N en la estadificación patológica se confirmó como un factor de riesgo de recurrencia independientemente al resto de variables, incrementando hasta en tres veces las probabilidades de recidiva tumoral (Hazard ratio de 2.94 [1.31-5.26]). Además, su presencia o ausencia tras el análisis histo-patológico definió a un subgrupo de pacientes de riesgo, que se beneficiarían especialmente del tratamiento adyuvante con quimioterapia (supervivencia libre de progresión a 5 años de 67.8% vs 34.4%, p=0.0001).

En la actualidad no existe suficiente evidencia científica como para afirmar con rotundidad que la tasa de respuestas patológicas completas o el descenso de estadificación se comporten como un factor predictivo independiente en términos de supervivencia y control de la enfermedad, aunque sí señala una población con un patrón pronóstico y un comportamiento evolutivo diferente al paciente con tumor resistente al tratamiento neoadyuvante.

4.4. TIEMPO A PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA.

Con una mediana de seguimiento de más de 5 años, tanto en el grupo control (87 meses [3-126]) como en la cohorte experimental (65 meses [5-91]), se registraron un total de 44 muertes, lo que supone una supervivencia global actuarial a 5 años del 76%, sin apreciarse diferencias significativas entre ambas cohortes (81% vs. 69%, p=ns).

Se documentaron cuarenta y una recidivas tumorales (27%), no observándose diferencias significativas entre las cohortes analizadas (29% vs. 25%, p=ns), lo que supone una supervivencia libre de progresión actuarial a 5 años para toda la serie del 71% (74% vs. 67%, p=ns). Treinta y siete pacientes (24%) desarrollaron diseminación a distancia durante su evolución, sin variaciones significativas entre los dos grupos en cuanto a incidencia (25% vs. 24%, p=ns) o patrón de localización anatómica, siendo en ambos casos pulmón e hígado los órganos predominantemente metastatizados.

Del total de recurrencias, 11 de ellas correspondieron a recidivas locales (7%), cuatro en el grupo tratado con Tegafur y 7 casos en el de Oxaliplatino, no evidenciándose diferencias significativas entre ambos (6% vs. 8%, p=ns). Estos datos se tradujeron en una tasa cruda de control local del 93% (94% vs. 92%, p=ns). Siete de estas recidivas locales presentaron además un componente de afectación a distancia, cuatro de forma sincrónica y en 3 casos, metacrónica. En cuanto a la distribución topográfica de las recurrencias pélvicas, las localizaciones dominantes fueron la región presacra en 5 pacientes (3.3%) y el tejido peri-anastomótico en 4 casos (2.6% casos). En dos ocasiones, se objetivó progresión local a nivel ganglionar pélvico (1.3%).

En resumen, los resultados obtenidos con un esquema neoadyuvante innovador incorporando Oxaliplatino pueden considerarse satisfactorios en términos de pronóstico clínico si se comparan con las experiencias similares publicadas, mostrando una tasa de control local del 92%, una supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 74% y una supervivencia global a 5 años del 81%.

El seguimiento clínico-evolutivo en el momento del análisis es maduro (mediana 65 meses). Sin embargo, aún no se ha alcanzado la mediana del tiempo a progresión ni de supervivencia, ya que aún no han progresado ni fallecido la mitad de los pacientes.

Existe una carencia de estudios fase III publicados que evalúen en el segmento neoadyuvante la combinación de radioterapia y fluoropirimidinas orales, por lo que los resultados observados en nuestro estudio deberían ser contrastados únicamente con los observados en ensayos fase I-II. Esta valoración debe ser sólo interpretada como orientativa y examinada siempre con cautela, debido a las importantes diferencias metodológicas y clínico-terapéuticas existentes entre ellos, lo que los convierte en un grupo extremadamente heterogéneo (Tabla 4.4).

AUTOR	n	DOSIS	QT	RL	SLE 5a	SG 5a
ESTUDIOS FASE III						
Bosset[52]	506	45,0	5-FU	8.7%	56.1%	65.8%
Sauer[55]	405	50,4	5-FU	6%	68%	76%
Gerard[51]	375	45,0	5-FU	8.1%	59.4%	67.4%
Bujko[105]‡	157	50,4	5-FU	14.2%	55.6%	66.2%
ESTUDIOS FASE II						
Grann[135]†	72	50,4	5-FU	2%	77%	95%
Diaz-Gonzalez[57]†	62	50,4	Tegafur	5%	74.1%	76.5%
Fdez-Martos[147]†	94	45,0	UFT	8%	72%	75%
Wang[148]†	65	45,0	UFT	8%	76%	92%
Dunst[124]	98	50,4	Xeloda	17%	47%	65%
Chau[76]†	77	54,0	Xeloda	2.6%	64%	81%
Sebag-Montefiore[156]†	85	45,0	Xeloda + Oxali	6%	55%	75%

‡ datos a 4 años † datos a 3 años

Tabla 4.4. Resultados en control local, supervivencia libre de progresión y supervivencia global observados en los principales estudios fase II y fase III de quimio-irradiación preoperatoria en cáncer de recto.

Resulta interesante destacar la baja incidencia de recurrencias registradas en el área de tratamiento con RIO. A pesar de que la radioterapia intraoperatoria no demostró en el presente análisis ser un factor predictivo de recidiva local ni presacra (probablemente debido a la escasez de casos que no fueron sometidos a RIO), sólo se registraron cuatro recidivas en la región presacra entre los 134 pacientes que recibieron sobreimpresión intraoperatoria con electrones, lo que nos deja una tasa de recidiva dentro del campo de RIO del 3%.

En cualquier caso, con los resultados del presente estudio, se confirma que la RIO es un procedimiento de factible incorporación como un componente más de intensificación local de tratamiento en el abordaje multimodal del cáncer de recto localmente avanzado que tiende a modificar sustancialmente la distribución topográfica de las recidivas pélvicas respecto a las descritas históricamente en cáncer de recto tratado exclusivamente con cirugía (67% presacro, 18% peri-anastomóticas, 13% perineales y 2% otros órganos)[89].

En el análisis actualizado del presente estudio la distribución anatómica de las recidivas locales fue: 44% área presacra, 44% peri-anastomóticas y un 12% en pared lateral pélvica.

Resultados muy similares han sido recientemente comunicados por Kusters y cols[163] tras analizar 290 pacientes tratados con RIO, subrayando de nuevo la región posterior de la pelvis como la zona de mayor riesgo de recurrencia local, con más del 40% de las recidivas.

Finalmente, otro aspecto especialmente relevante y controvertido en el abordaje terapéutico del cáncer de recto localmente avanzado, es la necesidad o no del tratamiento sistémico adyuvante con quimioterapia para todos los pacientes tratados con quimio-irradiación preoperatoria.

En el estudio EORTC 22921, Bosset y cols.[52] demuestran que la quimioterapia adyuvante en pacientes sometidos a tratamiento neoadyuvante con radioterapia no presenta ningún beneficio significativo en términos de tiempo a progresión o supervivencia global (HR 0.87 [0.72-1.04] y 0.85 [0.68-1.04], respectivamente). Únicamente se atribuyó un efecto positivo al tratamiento con quimioterapia, sea cual sea el momento en que ésta haya sido administrada, que fue la disminución significativa en la tasa de recidiva local (9% vs. 17%, $p=0.002$).

Es una opinión dominante entre grupos expertos que la administración generalizada de un único esquema de quimioterapia adyuvante para todos los casos con cáncer de recto localmente avanzado puede conllevar sobretratamiento en subgrupos de pacientes con un marcado buen pronóstico, mientras que para otra población de enfermos con determinados factores pronósticos adversos, dicho tratamiento podría ser insuficiente. Liersch y cols.[164] describen, tras analizar una cohorte de pacientes del ensayo CAO/ARO/AIO-94, que la totalidad de las recurrencias tumorales durante el seguimiento, correspondían a aquellos casos que no mostraron ningún grado de descenso de estadificación tras la neoadyuvancia, y apuntan que la persistencia de enfermedad residual ganglionar resistente al tratamiento (estadios ypN+) es un factor pronóstico muy desfavorable que incrementa las probabilidades de recidiva tumoral.

En este mismo sentido, Fietkau y cols.[165] han señalado recientemente que los pacientes sometidos a tratamiento combinado neoadyuvante con ausencia de afectación ganglionar en la pieza quirúrgica (estadios ypN0) conforman un subgrupo de excelente pronóstico independientemente de que reciban o no quimioterapia adyuvante: supervivencia libre de enfermedad a 3 años del 87%. En cambio, los casos con estadios ypN2 presentan unos resultados realmente comprometidos en términos de control tumoral (supervivencia libre de enfermedad a 3 años del 30%), que no parecen verse influenciados por la utilización o no de quimioterapia en el segmento adyuvante, lo que cuestiona su eficacia en esta población de pacientes resistentes al tratamiento con quimio-irradiación preoperatoria.

En consonancia con tales observaciones, el presente estudio permite diferenciar distintos grupos pronósticos en función de parámetros fundamentalmente patológicos, con resultados que reproducen las experiencias descritas[164, 165].

Tras analizar la presente serie, se identifican dos factores de riesgo relacionados de forma independiente y significativa con un mayor riesgo de recidiva tumoral: la existencia de bordes quirúrgicos próximos (≤ 10 mm) y la ausencia de downstaging (T y/o N), observando que la presencia de cualquiera de estos factores incrementaba significativamente en más del doble el riesgo de recurrencia. En este grupo de pronóstico adverso, la adyuvancia con quimioterapia demostró un aumento significativo de la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (67.8% vs. 34.4%, $p=0.001$), mientras que en ausencia de factores de riesgo, la quimioterapia postoperatoria no aportó beneficio significativo (supervivencia libre de progresión a 5 años 81.2% vs. 79.8%, $p=ns$).

De forma similar, se comprobó que la administración del tratamiento quimioterápico adyuvante sólo demostró un claro beneficio en la tasa de control local en los casos de enfermedad resistente a la neoadyuvancia (estadios ypN+). No obstante, llegados a este punto, es necesario señalar que sí se objetivó en ambas cohortes de pacientes un impacto claramente significativo de la adyuvancia con quimioterapia en términos de supervivencia global (Hazard ratio de 0.22 [0.11-0.41]).

Por último, la persistencia tumoral a nivel ganglionar en el análisis histopatológico identificó a una población de pacientes con un marcado pronóstico desfavorable en términos de control tumoral y supervivencia. El estadio ypN+ demostró ser un factor predictivo independiente de recidiva local y de supervivencia global, incrementando las probabilidades de recurrencia pélvica en casi cuatro veces respecto a los estadio ypN0 (Hazard ratio:3.97 [1.13-13.99]) y el riesgo de mortalidad en más de tres veces (Hazard ratio de 3.22 [1.57-6.57]).

Es importante comentar, a modo de resumen, que los grupos pronósticos descritos únicamente son válidos para la cohorte de pacientes incluida en el presente estudio. Sería indispensable que el modelo predictivo obtenido fuera sometido a una validación externa posterior en otras cohortes de pacientes, con idénticos criterios de inclusión y de tratamiento (en lo posible), para poder extrapolarlo como modelo predictivo generalizable a la práctica clínica.

4.5. ACTUALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.

Durante las dos últimas décadas hemos sido testigos del desarrollo de numerosos esquemas de quimio-irradiación preoperatoria basados fundamentalmente en fluopirimidinas, diseñados con el fin de optimizar al máximo la secuencia de los diferentes tratamientos que conforman el abordaje terapéutico del cáncer de recto localmente avanzado.

Los resultados obtenidos con los primeros estudios han ido evolucionando hasta converger en la adyuvancia estandar actual consistente en quimio-irradiación preoperatoria con 5-FU en infusión continua junto con cuatro ciclos de quimioterapia adyuvante de 5-FU ± LV.

Sin embargo, el elevado grado de optimización alcanzado con los actuales tratamientos locales (radioterapia sensibilizada con quimioterapia concomitante y cirugía con resección mesorrectal total), ha convertido a la afectación metastásica en el patrón predominante de recurrencia tumoral del cáncer de recto.

Por lo tanto, el desafío que se nos plantea en estos momentos es saber integrar correctamente la terapia sistémica más efectiva disponible en innovadores programas neoadyuvantes de tratamiento combinado.

Nuevos agentes citostáticos como la capecitabina, el oxaliplatino, el irinotecan o las nuevas terapias dirigidas contra dianas biológicas (cetuximab y bevacizumab) han demostrado su eficacia en cáncer colorrectal metastásico o en el segmento adyuvante, por lo que progresivamente se han ido incorporando en los nuevos programas de tratamiento neoadyuvante para cáncer de recto en forma de ensayos fundamentalmente fase I y II, aunque ya se han puesto en marcha diversos estudios fase III con el fin de aportar un mayor grado de evidencia sobre esta cuestión (Tabla 4.5).

ESTUDIOS FASE III EN CÁNCER DE RECTO

SCRIPT	Observación vs. capecitabina adyuvante tras RT+TME.
CRUCK-CHRONICLE	Observación vs. XELOX adyuvante tras RT-QT (5-FU).
STAR	RT-QT (5-FU) preoperatoria con o sin oxaliplatino semanal.
NSABP R-04 CALGB	RT-QT (5-FU) preoperatoria vs. capecitabina con o sin oxaliplatino.
INTERGROUP E5204	mFOLFOX6 adyuvante con o sin bevacizumab.
BCRT	RT preoperatoria hipofraccionada vs. RT-QT (5-FU) preoperatoria.
INTERGROUP FFCD-FNCLCC-GERCOR-SFRO ACCORD 12	RT-QT preoperatoria con capecitabina vs. capecitabina + oxaliplatino.
PETACC 6	RT-QT preoperatoria y adyuvancia con capecitabina vs. RT-QT preoperatoria y adyuvancia con XELOX.
CAO/ARO/AIO-04	RT-QT (5-FU) preoperatoria y adyuvancia con oxaliplatino vs. RT-QT (5-FU) preoperatoria y adyuvancia sin oxaliplatino.

Tabla 4.5. Ensayos Fase III que están actualmente en marcha en relación al tratamiento neoadyuvante y adyuvante en el cáncer de recto.

Un campo que está despertando un enorme interés es la integración de los nuevos agentes contra dianas biológicas dentro de los programas de tratamiento combinado, centrándose las investigaciones fundamentalmente en dos fármacos: el cetuximab (anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR) y el bevacizumab (anticuerpo monoclonal que inhibe el factor de crecimiento del endotelio vascular, VEGF).

Diversos estudios recientemente publicados apuntan a que la expresión celular del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es un factor predictivo independiente de mal pronóstico y escasa respuesta tumoral en pacientes tratados con radio±quimioterapia preoperatoria[166-168]. Un ensayo fase I-II multicéntrico publicado por el *German Rectal Cancer Study Group* evaluó la eficacia y la tolerabilidad de un programa de radioterapia preoperatoria con capecitabina, oxaliplatino y cetuximab, mostrando un escaso índice de respuesta (68% TRG 1-2) y una tasa de esterilizaciones tumorales patológicas de tan solo el 9%. Estos resultados deben servir de estímulo para investigar la secuencia terapéutica más eficaz para mejorar estos datos e intentar evitar posibles fenómenos de antagonismo con estas combinaciones farmacológicas. Por ejemplo, Morelli y cols.[169] han observado en estudios in vitro que la interacción entre el oxaliplatino y el cetuximab depende de su secuencia temporal, mostrando su mayor sinergismo cuando el cetuximab se administra después del oxaliplatino, apareciendo un efecto antagónico si se invierte la secuencia de administración.

Por otro lado, la inhibición del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) mediante anticuerpos monoclonales (bevacizumab) ha demostrado en estudios in vitro su capacidad para bloquear el crecimiento de diversas líneas celulares humanas, incluyendo el cáncer colorrectal, además de actuar como un potente agente radiosensibilizante[170, 171].

Willett y cols. han publicado su experiencia incluyendo bevacizumab a su programa de quimio-irradiación preoperatoria con 5-FU, obteniendo unos resultados preliminares realmente prometedores: en seis de los siete pacientes incluidos en el estudio fase I, se demostró una respuesta macroscópica masiva, con persistencia de mínimo residuo microscópico en la pieza quirúrgica. Además, en el análisis histopatológico que se llevó a cabo a todos los pacientes a los 12 días de recibir el primer ciclo de bevacizumab, se podían apreciar ya los cambios en la vascularización peritumoral con una marcada tendencia a la normalización de las estructuras vasculares[171, 172].

La sobreexpresión tisular del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) o bien, de ciertas proteínas inhibitoras de la apoptosis, como la survivina, ha sido relacionada según diversos estudios con un mal pronóstico en pacientes sometidos a quimio-irradiación preoperatoria[173, 174]. Además, recientes publicaciones sugieren que unos niveles intratumorales altos de timidilato sintetasa, enzima clave para la síntesis del DNA, se correlacionan con un aumento del riesgo de recidiva y un deterioro de la supervivencia, respecto a los pacientes que no presentan dicha sobreexpresión[164].

Ghadimi y cols.[175] ha introducido el perfil de expresión génica como método para predecir respuesta tumoral en 30 pacientes incluidos en el estudio alemán CAO/ARO/AIO-94, estratificando los tumores respondedores de los no respondedores mediante un set de 54 genes, con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 86%. Estos resultados sugieren la posibilidad de predecir mediante el perfil de expresión génica las probabilidades de respuesta a la neoadyuvancia, lo que sería de gran utilidad a la hora de decidir el tratamiento más apropiado en cada caso.

En cualquier caso, a pesar de los importantes avances que se han logrado durante todo este tiempo integrando los distintos componentes de radioterapia, quimioterapia y cirugía para el manejo terapéutico del cáncer de recto localmente avanzado, los resultados en términos de incidencia de metástasis a distancia y de supervivencia no han mejorado significativamente con las estrategias actuales.

La única forma de afrontar este desafío será a través de un perfeccionamiento en la combinación de las terapias adyuvantes, una mejora en la precisión de las técnicas de imagen preoperatorias, una cirugía más meticulosa, un examen patológico más riguroso y un mayor conocimiento de la biología molecular de la célula tumoral, lo que probablemente nos conducirá a una mejora de los resultados mediante un abordaje terapéutico totalmente individualizado para cada paciente con cáncer de recto.

5. CONCLUSIONES.

“La ciencia será siempre una búsqueda, jamás un descubrimiento real.

Es un viaje, nunca una llegada.”

Karl Popper (1902-1994)

Filósofo y Sociólogo austriaco, impulsor del método hipotético-deductivo.

1. El protocolo de innovación asistencial para el tratamiento preoperatorio del cáncer de recto incorporando Oxaliplatino neoadyuvante y quimio-irradiación preoperatoria con Tegafur presenta una tasa de respuestas patológicas completas (ypT0) significativamente superior a la conseguida con el tratamiento institucional estandar (24.1% vs 9.4%, p=0.03).

2. La inclusión de dos ciclos de Folfox-4 neoadyuvante, seguidos de quimio-irradiación preoperatoria con fluopirimidinas, y cirugía radical con radioterapia intraoperatoria es un esquema de tratamiento factible y bien tolerado, con un índice del cumplimiento terapéutico cercano al 90% y una incidencia de eventos tóxicos severos (grado 3-4) del 33%, fundamentalmente a nivel digestivo (20%) y a nivel cutáneo (11%).

3. El índice de resecabilidad quirúrgica observada en el grupo experimental fue del 94.6% y fue posible llevar a cabo una cirugía conservadora del esfinter anal en 67.8% de los pacientes. En la población de máximo riesgo de amputación (tumores situados a ≤ 5 cm del margen anal) se logró preservar el complejo esfinteriano en el 40% de los casos, en comparación con el 8% del grupo control (p=0.007). La distancia al margen anal y la administración de Folfox-4 neoadyuvante fueron los únicos factores predictivos de conservación de esfinter en este subgrupo de pacientes de riesgo.

4. La proporción de pacientes tratados con el esquema neoadyuvante con Oxaliplatino que experimentaron descenso de estadificación global, en la categoría T y en la categoría N fue del 81.6%, 74.7% y 74.5%, respectivamente. La localización tumoral respecto al margen anal y la utilización de Oxaliplatino fueron los factores pronósticos independientes asociados al descenso de estadificación y a la respuesta patológica completa (ypT0).

5. Más de la mitad de los pacientes tratados con Folfox-4 neoadyuvante (56.3%) presentaron una respuesta patológica masiva, consistente en nidos microscópicos aislados de células tumorales en el seno de tejido de reparación sano (TRG 3) o en la completa erradicación tumoral (TRG 4). La exposición celular mantenida a altas dosis de 5-FU a través del cumplimiento íntegro del tratamiento con Tegafur oral fue un factor pronóstico independiente para la obtención de este tipo de respuestas.

6. La tasa de recidiva local fue del 8% y la de metástasis a distancia del 24.1%, predominando la afectación pulmonar (9.2%) y la hepática (4.6%). La topografía de las recurrencias pélvicas fue la siguiente: 44% sobre la zona presacra, 44% en la región peri-anastomótica y 12% en pared pélvica lateral. En el análisis global, la incidencia de recidiva dentro del campo de RIO fue del 3%.

7. Con una mediana de seguimiento de más de 5 años (65 meses), todavía no se ha alcanzado la mediana del tiempo a progresión ni de supervivencia. La tasa de control local es del 92%, la supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 74% y la supervivencia global a 5 años del 81%.

8. El descenso de estadificación patológica (downstaging) fue un factor pronóstico independiente para la recidiva tumoral, incrementando de forma significativa la supervivencia libre de progresión a 5 años (76.4% vs. 54.5%, $p=0.011$).

9. La persistencia de enfermedad resistente a nivel ganglionar (estadios ypN+) demostró ser un factor predictivo independiente de recidiva local y supervivencia, incrementando significativamente las probabilidades de recurrencia pélvica (Hazard ratio:3.97 [1.13-13.99]) y el riesgo de mortalidad (Hazard ratio de 3.22 [1.57-6.57]).

6. ANEXOS.

ANEXO I. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.

VARIABLE	TIPO	CATEGORÍAS
RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA (VARIABLE PRINCIPAL)	NOMINAL	0- NO 1- SI
PACIENTE	NOMINAL	
Nº HISTORIA	NOMINAL	
GRUPO DE ESTUDIO	NOMINAL	0- TEGAFUR 1- OXALIPLATINO
EDAD	CUANTITATIVA DISCRETA (AÑOS)	
SEXO	NOMINAL	0- VARON 1- MUJER
FECHA DIAGNÓSTICO	TEMPORAL	DD.MM.AAAA
DISTANCIA MARGEN ANAL	CUANTITATIVA DISCRETA (CENTÍMETROS)	
SEGMENTO RECTAL	NOMINAL	1- INFERIOR 2- MEDIO 3- SUPERIOR
CIRCUNFERENCIALIDAD	CUANTITATIVA CONTÍNUA (%)	
TIPO HISTOLÓGICO	NOMINAL	1- ADENOCARCINOMA 2- OTROS
GRADO HISTOLÓGICO	ORDINAL	1- G1 2- G2 3- G3 9- DESCONOCIDO
ESTADIO T PREOPERATORIO	ORDINAL	2- T ₂ 3- T ₃ 4- T ₄ 9- T _x
ESTADIO N PREOPERATORIO	ORDINAL	0- N ₀ 1- N ₊ 9- N _x
DIAGNÓSTICO N PREOPERATORIO	NOMINAL	1- EER 2- TC 3- RNM 4- PET/ PET-CT 9- DESCONOCIDO

ESTADIO I-IV PRE	ORDINAL	2- ESTADIO II 3- ESTADIO III 4- ESTADIO IV 9- ESTADIO X
TOXICIDAD FOLFOX-4	NOMINAL	0- NO 1- NO FOLFOX-4 2- DIGESTIVA 3- NEUROLOGICA 4- HEMATOLOGICA 9- DESCONOCIDA
DOSIS RADIOTERAPIA	CUANTITATIVA CONTÍNUA (CENTIGRAY)	
TEGAFUR COMPLETO	NOMINAL	0- NO 1- SI
TOXICIDAD QRT G3-4	NOMINAL	0- NO 1- SI
TIPO TOXICIDAD QRT	NOMINAL	0- NO 1- CUTANEA 2- DIGESTIVA 3- NEUROLOGICA 4- HEMATOLOGICA 5- URINARIA 9- DESCONOCIDA
RESPUESTA NEOADYUVANCIA	NOMINAL	1- RC 2- RP 3- NC 4- PROGRESION 9- NO EVALUABLE
FECHA DE CIRUGÍA	TEMPORAL	DD.MM.AAAA
TÉCNICA QUIRURGICA	NOMINAL	1- AAP 2- RA / RAB 3- RAUB 4- R. ENDOANAL 5- OTROS 9- NO QX / BIOPSIA
RESECCIÓN COMPLETA	NOMINAL	0- NO 1- SI 9- DESCONOCIDO

PRESERVA ESFINTER	NOMINAL	0- NO 1- SI
COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	NOMINAL	0- NO 1- SI 9- DESCONOCIDO
TIPO DE COMPLICACIÓN	NOMINAL	0- NO 1- ILEO / PSEUDOCLUSION 2- INFECCION / SEPSIS 3- FISTULA 4- DEHISCENCIA / HERNIA 5- HEMORRAGIA 6- OTRAS 9- DESCONOCIDA
RIO	NOMINAL	0- NO 1- SI 9- DESCONOCIDO
CONO RIO	CUANTITATIVA DISCRETA (CENTÍMETROS)	
BISEL RIO	CUANTITATIVA DISCRETA (GRADOS)	
ENERGIA ELECTRONES RIO	CUANTITATIVA DISCRETA (MEV)	
DOSIS DE RIO	CUANTITATIVA CONTÍNUA (CENTIGRAY)	
ESTADIO I-IV POSTOPERATORIO	ORDINAL	0- ESTADIO 0 1- ESTADIO I 2- ESTADIO II 3- ESTADIO III 4- ESTADIO IV 9- ESTADIO X
ESTADIO T POSTOPERATORIO	ORDINAL	0- T ₀ 1- T ₁ 2- T ₂ 3- T ₃ 4- T ₄ 9- T _X
ESTADIO N POSTOPERATORIO	ORDINAL	0- N ₀ 1- N ₊ 9- N _X
DOWNSTAGING T	NOMINAL	0- NO 1- SI

DOWNSTAGING N	NOMINAL	0- NO 1- SI
RESIDUO TUMORAL	NOMINAL	0- MAC 1- MIC 2- RPC
TUMOR REGRESSION GRADE	ORDINAL	0- TRG 4 1- TRG 3 2- TRG 0-2
GANGLIOS EXTIRPADOS	CUANTITATIVA DISCRETA	
GANGLIOS POSITIVOS	CUANTITATIVA DISCRETA	
INVASIÓN PERINEURAL	NOMINAL	0- NO 1- SI 9- DESCONOCIDO
INVASION PERIVASCULAR	NOMINAL	0- NO 1- SI 9- DESCONOCIDO
MÁRGENES QX LIBRES	NOMINAL	0- NO 1- SI 9- DESCONOCIDO
DISTANCIA AL MARGEN QX	CUANTITATIVA CONTÍNUA (MILIMETROS)	
DIÁMETRO MÁXIMO	CUANTITATIVA CONTÍNUA (MILIMETROS)	
TAMAÑO RESIDUO TUMORAL	CUANTITATIVA CONTÍNUA (MILIMETROS)	
DOWNSTAGING	NOMINAL	0- NO 1- SI
QT ADYUVANTE	NOMINAL	0- NO 1- SI
TIPO QT ADYUVANTE	NOMINAL	0- NO QT ADYUVANTE 1- MAYO 2- FOLFOX 3- XELODA 4- XELOX 5- OTROS 9- DESCONOCIDO
Nº CICLOS QT ADYUVANTE	CUANTITATIVA DISCRETA	
TOXICIDAD QT ADYUVANTE	NOMINAL	0- NO 1- SI

ULTIMA REVISION CONOCIDA	TEMPORAL	DD.MM.AAAA
STATUS	NOMINAL	1- VSE
		2- VCE
		3- MSE
		4- MCE
		9- DESCONOCIDO
EXITUS	NOMINAL	0- NO
		1- SI
FECHA DE EXITUS	TEMPORAL	DD.MM.AAAA
RECIDIVA	NOMINAL	0- NO
		1- SI
TIPO RECIDIVA	NOMINAL	0- NO RECIDIVA
		1- LOCAL
		2- A DISTANCIA
		3- MIXTA
		4- REGIONAL
RECIDIVA LOCAL	NOMINAL	0- NO
		1- SI
FECHA RL	TEMPORAL	DD.MM.AAAA
LOCALIZACION RL	NOMINAL	0- NO RL
		1- PRESACRA
		2- ANASTOMOSIS
		3- GANGLIONAR
		4- VEJIGA/PROSTATA/VAGINA
METASTASIS	NOMINAL	5- PELVIS CONGELADA
		9- DESCONOCIDO
METASTASIS	NOMINAL	0- NO
		1- SI
FECHA MTX	TEMPORAL	DD.MM.AAAA
MTX SIN/METACRONICA	NOMINAL	1- SINCRONICA
		2- METACRONICA

LOCALIZACION DE MTX	NOMINAL	0- NO METASTASIS 1- PULMONARES 2- HEPATICAS 3- CEREBRALES 4- OSEAS 5- GANGLIONARES 6- PERITONEALES 7- MULTIPLES 9- DESCONOCIDO
TTO RESCATE RL	NOMINAL	0- NO 1- SI
TIPO TTO DE RESCATE	NOMINAL	0- NO RESCATE 1- CIRUGIA 2- RADIOTERAPIA 3- QUIMIOTERAPIA
FECHA FOLLOWUP SG	TEMPORAL	DD.MM.AAAA
FECHA FOLLOWUP SLE	TEMPORAL	DD.MM.AAAA
FECHA FOLLOWUP SLRL	TEMPORAL	DD.MM.AAAA
FECHA FOLLOWUP SLM	TEMPORAL	DD.MM.AAAA
SEGUIMIENTO SG	CUANTITATIVA CONTÍNUA (MESES)	
SEGUIMIENTO SLE	CUANTITATIVA CONTÍNUA (MESES)	
SEGUIMIENTO SLRL	CUANTITATIVA CONTÍNUA (MESES)	
SEGUIMIENTO SLM	CUANTITATIVA CONTÍNUA (MESES)	

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Wilmink, A.B., *Overview of the epidemiology of colorectal cancer*. Dis Colon Rectum, 1997. **40**(4): p. 483-93.
2. Greene, F.L., American Joint Committee on Cancer., and American Cancer Society., *AJCC cancer staging manual*. 6th ed. 2002, New York: Springer-Verlag. xiv, 421 p.
3. Moran, B., 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**(3): p. 242-3.
4. Kwok, H., I.P. Bissett, and G.L. Hill, *Preoperative staging of rectal cancer*. Int J Colorectal Dis, 2000. **15**(1): p. 9-20.
5. Gualdi, G.F., et al., *Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings*. Dis Colon Rectum, 2000. **43**(3): p. 338-45.
6. Lindmark, G.E., et al., *Rectal cancer: evaluation of staging with endosonography*. Radiology, 1997. **204**(2): p. 533-8.
7. Sailer, M., et al., *Influence of tumor position on accuracy of endorectal ultrasound staging*. Dis Colon Rectum, 1997. **40**(10): p. 1180-6.
8. Rouben, L.D., et al., *Interobserver variability in endoscopic ultrasonography: a prospective evaluation*. Gastrointest Endosc, 1996. **44**(5): p. 573-7.
9. Burtin, P., et al., *Interobserver agreement in the staging of rectal cancer using endoscopic ultrasonography*. Endoscopy, 1997. **29**(7): p. 620-5.
10. Spinelli, P., et al., *Results of EUS in detecting perirectal lymph node metastases of rectal cancer: the pathologist makes the difference*. Gastrointest Endosc, 1999. **49**(6): p. 754-8.

11. Capirci, C., et al., *Sequential FDG-PET/CT reliably predicts response of locally advanced rectal cancer to neo-adjuvant chemo-radiation therapy*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007. **34**(10): p. 1583-93.
12. Calvo, F.A., et al., *¹⁸F-FDG positron emission tomography staging and restaging in rectal cancer treated with preoperative chemoradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **58**(2): p. 528-35.
13. Pilipshen, S.J., et al., *Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer*. Cancer, 1984. **53**(6): p. 1354-62.
14. Rich, T., et al., *Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery*. Cancer, 1983. **52**(7): p. 1317-29.
15. McArdle, C.S. and D. Hole, *Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival*. BMJ, 1991. **302**(6791): p. 1501-5.
16. Williams, N.S., *The rationale for preservation of the anal sphincter in patients with low rectal cancer*. Br J Surg, 1984. **71**(8): p. 575-81.
17. Lazorthes, F., et al., *Distal intramural spread of carcinoma of the rectum correlated with lymph nodal involvement*. Surg Gynecol Obstet, 1990. **170**(1): p. 45-8.
18. Kwok, S.P., et al., *Prospective analysis of the distal margin of clearance in anterior resection for rectal carcinoma*. Br J Surg, 1996. **83**(7): p. 969-72.
19. Quirke, P., et al., *Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision*. Lancet, 1986. **2**(8514): p. 996-9.
20. Arberman, G., et al., *Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer*. Br J Surg, 1996. **83**(3): p. 375-9.

21. Bolognese, A., et al., *Total mesorectal excision for surgical treatment of rectal cancer*. J Surg Oncol, 2000. **74**(1): p. 21-3.
22. Enker, W.E., et al., *Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum*. J Am Coll Surg, 1995. **181**(4): p. 335-46.
23. Havenga, K., et al., *Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum*. J Am Coll Surg, 1996. **182**(6): p. 495-502.
24. Wibe, A., et al., *Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: anterior vs. abdominoperineal resection*. Dis Colon Rectum, 2004. **47**(1): p. 48-58.
25. Nagtegaal, I.D., et al., *Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection*. J Clin Oncol, 2005. **23**(36): p. 9257-64.
26. Minsky, B.D., et al., *Selection criteria for local excision with or without adjuvant radiation therapy for rectal cancer*. Cancer, 1989. **63**(7): p. 1421-9.
27. Nascimbeni, R., et al., *Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum*. Dis Colon Rectum, 2002. **45**(2): p. 200-6.
28. Gall, F.P.H., P., *Update of the German experience with local excision of rectal cancer*. Surg Oncol Clin North Am, 1992. **1**: p. 99.
29. Mellgren, A., et al., *Is local excision adequate therapy for early rectal cancer?* Dis Colon Rectum, 2000. **43**(8): p. 1064-71; discussion 1071-4.
30. Russell, A.H., et al., *Anal sphincter conservation for patients with adenocarcinoma of the distal rectum: long-term results of radiation therapy oncology group protocol 89-02*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **46**(2): p. 313-22.

31. Steele, G.D., Jr., et al., *Sphincter-sparing treatment for distal rectal adenocarcinoma*. *Ann Surg Oncol*, 1999. **6**(5): p. 433-41.
32. *Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma*. *Gastrointestinal Tumor Study Group*. *N Engl J Med*, 1985. **312**(23): p. 1465-72.
33. Douglass, H.O., Jr., et al., *Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer*. *N Engl J Med*, 1986. **315**(20): p. 1294-5.
34. Krook, J.E., et al., *Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma*. *N Engl J Med*, 1991. **324**(11): p. 709-15.
35. O'Connell, M.J., 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**(8): p. 502-7.
36. Fisher, B., et al., *Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01*. *J Natl Cancer Inst*, 1988. **80**(1): p. 21-9.
37. Wolmark, N., et al., *Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02*. *J Natl Cancer Inst*, 2000. **92**(5): p. 388-96.
38. *Adjuvant Therapy for Patients with Colon and Rectum Cancer*. NIH Consensus Statement Online., 1990. **8**(4): p. 1-25.
39. Cedermark, B., et al., *The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial*. *Stockholm Colorectal Cancer Study Group*. *Cancer*, 1995. **75**(9): p. 2269-75.

40. Martling, A., et al., *The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study*. *Cancer*, 2001. **92**(4): p. 896-902.
41. *Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial*. *N Engl J Med*, 1997. **336**(14): p. 980-7.
42. Heald, R.J., E.M. Husband, and R.D. Ryall, *The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence?* *Br J Surg*, 1982. **69**(10): p. 613-6.
43. Kapiteijn, E., et al., *Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer*. *N Engl J Med*, 2001. **345**(9): p. 638-46.
44. 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.
45. Allal, A.S., et al., *Preoperative hyperfractionated radiotherapy for locally advanced rectal cancers: a phase I-II trial*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **54**(4): p. 1076-81.
46. Movsas, B., et al., *Phase I dose escalating trial of hyperfractionated preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. **42**(1): p. 43-50.
47. 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**(4): p. 650-5.
48. Wiltshire, K.L., 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): p. 709-16.

49. Camma, C., et al., *Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis.* JAMA, 2000. **284**(8): p. 1008-15.

50. *Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials.* Lancet, 2001. **358**(9290): p. 1291-304.

51. Gerard, J.P., 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**(28): p. 4620-5.

52. Bosset, J.F., et al., *Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer.* N Engl J Med, 2006. **355**(11): p. 1114-23.

53. Ceelen, W.P., Y. Van Nieuwenhove, and K. Fierens, *Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2009(1): p. CD006041.

54. Hyams, D.M., 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**(2): p. 131-9.

55. Sauer, R., et al., *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer.* N Engl J Med, 2004. **351**(17): p. 1731-40.

56. Calvo, F.A., et al., *Pathologic downstaging of T3-4Nx rectal cancer after chemoradiation: 5-fluorouracil vs. Tegafur.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **51**(5): p. 1264-70.

57. 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.
58. Di Costanzo, F.S., A.; Gasperoni, S. , *Capecitabine, a new oral fluoropyrimidine for the treatment of colorectal cancer*. Crit Rev Oncol Hematol, 2000. **35**: p. 101.
59. Schuller, J.C., J.; Dumont, E. et al., *Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients*. Cancer Chemother Pharmacol, 2000. **45**: p. 291.
60. Hoff, P.M.A., R.; Batist, G. et al., *Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized Phase III study*. J Clin Oncol, 2001. **19**: p. 2282-2292.
61. Van Cutsem, E., et al., *Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials*. Br J Cancer, 2004. **90**(6): p. 1190-7.
62. Van Cutsem, E.T., C.; Cassidy, J. 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**: p. 4097-4106.
63. Twelves, C.W., A.; Nowacki, M. et al., *Capecitabine as adjuvant therapy for stage III colon cancer*. N Engl J Med, 2005. **352**: p. 2696-2704.
64. Dunst, J., et al., *Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer*. J Clin Oncol, 2002. **20**(19): p. 3983-91.

65. Dupuis, O., et al., *Preoperative treatment combining capecitabine with radiation therapy in rectal cancer: a GERCOR Phase II Study*. *Oncology*, 2007. **73**(3-4): p. 169-76.
66. Kim, J.C., et al., *Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **63**(2): p. 346-53.
67. Glynn-Jones, R., J. Dunst, and D. Sebag-Montefiore, *The integration of oral capecitabine into chemoradiation regimens for locally advanced rectal cancer: how successful have we been?* *Ann Oncol*, 2006. **17**(3): p. 361-71.
68. Velenik, V., et al., *Capecitabine as a radiosensitizing agent in neoadjuvant treatment of locally advanced resectable rectal cancer: prospective phase II trial*. *Croat Med J*, 2006. **47**(5): p. 693-700.
69. 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. **66**(3): p. 762-71.
70. Cassidy, J.T., C.; Van Cutsem, E. et al., *First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: A favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin*. *Ann Oncol*, 2002. **13**: p. 566-572.
71. Aschele, C., et al., *A phase I-II study of weekly oxaliplatin, 5-fluorouracil continuous infusion and preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer*. *Ann Oncol*, 2005. **16**(7): p. 1140-6.
72. Aschele, C. and S. Lonardi, *Addition of weekly oxaliplatin to standard preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(5): p. 602-3; author reply 603.

73. Machiels, J.P., et al., *Phase II study of preoperative oxaliplatin, capecitabine and external beam radiotherapy in patients with rectal cancer: the RadiOxCape study*. *Ann Oncol*, 2005. **16**(12): p. 1898-905.
74. Rodel, C., et al., *Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(16): p. 3098-104.
75. Rodel, C., et al., *Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(1): p. 110-7.
76. 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.
77. Fakih, M.G., et al., *A Phase I study of weekly intravenous oxaliplatin in combination with oral daily capecitabine and radiation therapy in the neoadjuvant treatment of rectal adenocarcinoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **65**(5): p. 1462-70.
78. Fakih, M.G., et al., *Phase II Study of Weekly Intravenous Oxaliplatin Combined with Oral Daily Capecitabine and Radiotherapy with Biologic Correlates in Neoadjuvant Treatment of Rectal Adenocarcinoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008.
79. Glynne-Jones, R., et al., *A phase I dose escalation study of continuous oral capecitabine in combination with oxaliplatin and pelvic radiation (XELOX-RT) in patients with locally advanced rectal cancer*. *Ann Oncol*, 2006. **17**(1): p. 50-6.
80. Iles, S., et al., *Irinotecan+5-fluorouracil with concomitant pre-operative radiotherapy in locally advanced non-resectable rectal cancer: a phase I/II study*. *Br J Cancer*, 2008. **98**(7): p. 1210-6.

81. Klautke, G., et al., *Concurrent chemoradiation with capecitabine and weekly irinotecan as preoperative treatment for rectal cancer: results from a phase I/II study*. Br J Cancer, 2006. **94**(7): p. 976-81.
82. Willeke, F., et al., *A phase II study of capecitabine and irinotecan in combination with concurrent pelvic radiotherapy (Caplri-RT) as neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer*. Br J Cancer, 2007. **96**(6): p. 912-7.
83. Hofheinz, R.D., et al., *Phase I trial of capecitabine and weekly irinotecan in combination with radiotherapy for neoadjuvant therapy of rectal cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(7): p. 1350-7.
84. Willett, C.G., et al., *Complete pathological response to bevacizumab and chemoradiation in advanced rectal cancer*. Nat Clin Pract Oncol, 2007. **4**(5): p. 316-21.
85. Czito, B.G., et al., *Bevacizumab, oxaliplatin, and capecitabine with radiation therapy in rectal cancer: Phase I trial results*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(2): p. 472-8.
86. Hofheinz, R.D., et al., *Phase I trial of cetuximab in combination with capecitabine, weekly irinotecan, and radiotherapy as neoadjuvant therapy for rectal cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **66**(5): p. 1384-90.
87. Machiels, J.P., et al., *Phase I/II study of preoperative cetuximab, capecitabine, and external beam radiotherapy in patients with rectal cancer*. Ann Oncol, 2007. **18**(4): p. 738-44.
88. Rodel, C., et al., *Phase I-II trial of cetuximab, capecitabine, oxaliplatin, and radiotherapy as preoperative treatment in rectal cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(4): p. 1081-6.

89. 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.
90. Azinovic, I., et al., *Intense local therapy in primary rectal cancer: multi-institutional results with preoperative chemo-radiation therapy plus IORT*. *Spanish Group of IORT*. *Front Radiat Ther Oncol*, 1997. **31**: p. 196-9.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.

97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. Dworak, O., L. Keilholz, and A. Hoffmann, *Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy*. Int J Colorectal Dis, 1997. **12**(1): p. 19-23.
104. 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.

105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. Rodel, C., et al., *Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(34): p. 8688-96.
109. 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.
110. 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.
111. Deutsch, E., et al., *New strategies to interfere with radiation response: "biomodulation" of radiation therapy*. Cancer Radiother, 2005. **9**: p. 69-76.
112. 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.

113. 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.

114. 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.

115. 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.

116. Andre, T., et al., *Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(23): p. 2343-51.

117. 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.

118. 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.

119. 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.

120. Rutten, H., et al., *Capecitabine, oxaliplatin, radiotherapy, and excision (CORE) in patients with MRI-defined locally advanced rectal adenocarcinoma: Results of an international multicenter phase II study*. J Clin Oncol, 2006. **24**(suppl; abstr 3528): p. 153s.

121. (NCI), N.C.I. and C.T.E.P. (CTEP) (2006) *Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)*.
122. Grothey, A.e.a., *Clinical management of oxaliplatin-associated neurotoxicity*. Clin Colorectal Cancer, 2005. 5.
123. Bosset, J.F., et al., *Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance. Report of the 22921 randomised trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group*. Eur J Cancer, 2004. 40(2): p. 219-24.
124. Dunst, J., et al., *Neoadjuvant capecitabine combined with standard radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: mature results of a phase II trial*. Strahlenther Onkol, 2008. 184(9): p. 450-6.
125. Gambacorta, M.A., et al., *Chemoradiation with raltitrexed (Tomudex) in preoperative treatment of stage II-III resectable rectal cancer: a phase II study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. 60(1): p. 130-8.
126. Gerard, J.P., 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(6): p. 1119-24.
127. Carraro, S., et al., *Radiochemotherapy with short daily infusion of low-dose oxaliplatin, leucovorin, and 5-FU in T3-T4 unresectable rectal cancer: a phase II IATTCI study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. 54(2): p. 397-402.
128. Hospers, G.A., et al., *Preoperative chemoradiotherapy with capecitabine and oxaliplatin in locally advanced rectal cancer. A phase I-II multicenter study of the Dutch Colorectal Cancer Group*. Ann Surg Oncol, 2007. 14(10): p. 2773-9.

129. Frykholm, G.J., B. Glimelius, and L. Pahlman, *Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects*. *Dis Colon Rectum*, 1993. **36**(6): p. 564-72.
130. Pucciarelli, S., et al., *Preoperative combined radiotherapy and chemotherapy for rectal cancer does not affect early postoperative morbidity and mortality in low anterior resection*. *Dis Colon Rectum*, 1999. **42**(10): p. 1276-83; discussion 1283-4.
131. Wagman, R., et al., *Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. **42**(1): p. 51-7.
132. Rouanet, P., et al., *Conservative surgery for low rectal carcinoma after high-dose radiation. Functional and oncologic results*. *Ann Surg*, 1995. **221**(1): p. 67-73.
133. Kuvshinoff, B., et al., *Distal margin requirements after preoperative chemoradiotherapy for distal rectal carcinomas: are < or = 1 cm distal margins sufficient?* *Ann Surg Oncol*, 2001. **8**(2): p. 163-9.
134. 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**(5): p. 1067-75.
135. Grann, A., et al., *Preoperative combined modality therapy for clinically resectable uT3 rectal adenocarcinoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **49**(4): p. 987-95.
136. Janjan, N.A., et al., *Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. **44**(5): p. 1027-38.

137. Weiser, M.R., et al., *Sphincter preservation in low rectal cancer is facilitated by preoperative chemoradiation and intersphincteric dissection*. *Ann Surg*, 2009. **249**(2): p. 236-42.
138. Ceelen, W., et al., *Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: A systematic review and meta-analysis*. *Int J Cancer*, 2008. **124**(12): p. 2966-2972.
139. Del Valle, E., et al. *Preoperative chemoradiation and sphincter preservation in rectal cancer*. in *2nd International Symposium Sphincter Saving Treatment in Rectal Cancer*. 2001. Lyon.
140. Boulis-Wassif, S., et al., *Final results of a randomized trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with 5-fluorouracil, followed by radical surgery. Trial of the European Organization on Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group*. *Cancer*, 1984. **53**(9): p. 1811-8.
141. Tjandra, J.J., et al., *Phase II clinical trial of preoperative combined chemoradiation for T3 and T4 resectable rectal cancer: preliminary results*. *Dis Colon Rectum*, 2001. **44**(8): p. 1113-22.
142. Janjan, N.A., et al., *Prognostic implications of response to preoperative infusional chemoradiation in locally advanced rectal cancer*. *Radiother Oncol*, 1999. **51**(2): p. 153-60.
143. Ngan, S.Y., et al., *Early toxicity from preoperative radiotherapy with continuous infusion 5-fluorouracil for resectable adenocarcinoma of the rectum: a Phase II trial for the Trans-Tasman Radiation Oncology Group*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **50**(4): p. 883-7.

144. Carau, B., et al., *[Neoadjuvant radiochemotherapy treatment in locally advanced rectal adenocarcinoma]*. Tumori, 2003. **89**(4 Suppl): p. 7-8.
145. Bosset, J.F., et al., *Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921*. J Clin Oncol, 2005. **23**(24): p. 5620-7.
146. Sanghera, P., et al., *Chemoradiotherapy for rectal cancer: an updated analysis of factors affecting pathological response*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2008. **20**(2): p. 176-83.
147. Fernandez-Martos, C., 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**(15): p. 3016-22.
148. Wang, L.W., et al., *Pre-operative chemoradiotherapy with oral tegafur-uracil and leucovorin for rectal cancer*. J Surg Oncol, 2005. **89**(4): p. 256-63; discussion 263-4.
149. Valentini, V., et al., *Ten years of preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation in three consecutive studies*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **51**(2): p. 371-83.
150. Klautke, G., et al., *Intensified concurrent chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and irinotecan as neoadjuvant treatment in patients with locally advanced rectal cancer*. Br J Cancer, 2005. **92**(7): p. 1215-20.
151. Mehta, V.K., 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**(1): p. 132-7.

152. Chan, A.K., et al., *Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **61**(3): p. 665-77.
153. Avallone, A., et al., *Biweekly oxaliplatin, raltitrexed, 5-fluorouracil and folinic acid combination chemotherapy during preoperative radiation therapy for locally advanced rectal cancer: a phase I-II study*. *Br J Cancer*, 2006. **94**(12): p. 1809-15.
154. Ryan, D.P., 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**(16): p. 2557-62.
155. Gambacorta, M.A., et al., *Chemoradiation with raltitrexed and oxaliplatin in preoperative treatment of stage II-III resectable rectal cancer: Phase I and II studies*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **60**(1): p. 139-48.
156. Sebag-Montefiore, D., et al. *Three-year survival results of CORE (Capecitabine, Oxaliplatin, Radiotherapy, and Excision) study after postoperative chemotherapy in patients with locally advanced rectal adenocarcinoma*. in *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium [abstract 447]*. 2009.
157. Das, P., et al., *Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer*. *Cancer*, 2007. **109**(9): p. 1750-5.
158. Calvo, F.A., et al., *Tegafur and 5-fluorouracil pelvic tissue concentrations in rectal cancer patients receiving preoperative chemoradiation*. *Clin Transl Oncol*, 2006. **8**(7): p. 500-7.
159. Vecchio, F.M., 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): p. 752-60.

160. 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**(1): p. 99-107.

161. Berger, C., et al., *Preoperative radiotherapy (RT) for rectal cancer: predictive factors of tumor downstaging and residual tumor cell density (RTCD): prognostic implications*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. **37**(3): p. 619-27.

162. Kaminsky-Forrett, M.C., et al., *Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3-T4 rectal cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **42**(5): p. 935-41.

163. Kusters, M., et al., *Patterns of local recurrence in locally advanced rectal cancer after intra-operative radiotherapy containing multimodality treatment*. Radiother Oncol, 2009.

164. Liersch, T., et al., *Lymph node status and TS gene expression are prognostic markers in stage II/III rectal cancer after neoadjuvant fluorouracil-based chemoradiotherapy*. J Clin Oncol, 2006. **24**(25): p. 4062-8.

165. Fietkau, R., et al., *Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer*. Dis Colon Rectum, 2006. **49**(9): p. 1284-92.

166. Giralt, J., et al., *Epidermal growth factor receptor is a predictor of tumor response in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **54**(5): p. 1460-5.

167. Giralt, J., et al., *The expression of epidermal growth factor receptor results in a worse prognosis for patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy: a multicenter, retrospective analysis*. Radiother Oncol, 2005. **74**(2): p. 101-8.

168. Kim, J.S., et al., *Epidermal growth factor receptor as a predictor of tumor downstaging in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **66**(1): p. 195-200.
169. Morelli, M.P., et al., *Sequence-dependent antiproliferative effects of cytotoxic drugs and epidermal growth factor receptor inhibitors*. Ann Oncol, 2005. **16** Suppl 4: p. iv61-68.
170. Ferrara, N. and T. Davis-Smyth, *The biology of vascular endothelial growth factor*. Endocr Rev, 1997. **18**(1): p. 4-25.
171. Willett, C.G., et al., *Combined vascular endothelial growth factor-targeted therapy and radiotherapy for rectal cancer: theory and clinical practice*. Semin Oncol, 2006. **33**(5 Suppl 10): p. S35-40.
172. Willett, C.G., et al., *Surrogate markers for antiangiogenic therapy and dose-limiting toxicities for bevacizumab with radiation and chemotherapy: continued experience of a phase I trial in rectal cancer patients*. J Clin Oncol, 2005. **23**(31): p. 8136-9.
173. Bertolini, F., et al., *Prognostic and predictive value of baseline and posttreatment molecular marker expression in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(5): p. 1455-61.
174. Yang, D., et al., *Gene expression levels of epidermal growth factor receptor, survivin, and vascular endothelial growth factor as molecular markers of lymph node involvement in patients with locally advanced rectal cancer*. Clin Colorectal Cancer, 2006. **6**(4): p. 305-11.

175. Ghadimi, B.M., et al., *Effectiveness of gene expression profiling for response prediction of rectal adenocarcinomas to preoperative chemoradiotherapy*. J Clin Oncol, 2005. **23**(9): p. 1826-38.

8. PUBLICACIONES.

