



**VNIVERSITAT Æ VALÈNCIA**  
**Facultat de Medicina i Odontologia**

**TESIS DOCTORAL**

**Programa: 040F- Cirugía y sus Especialidades**

**IMPACTO DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN LOS  
RESULTADOS DE LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE RECTO  
LOCALMENTE AVANZADO.**

**Presentada por:**

**RAFAEL ESTEVAN ESTEVAN**

**Dirigida por:**

**DR. D. LUIS SABATER ORTÍ**

**DR. D. RAFAEL ALÓS COMPANYY**

**VALENCIA, 2015**





**VNIVERSITATIS VALÈNCIA**  
**Facultat de Medicina i Odontologia**

**TESIS DOCTORAL**

**Programa: 040F- Cirugía y sus Especialidades**

**IMPACTO DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN LOS  
RESULTADOS DE LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE RECTO  
LOCALMENTE AVANZADO**

**Presentada por:**

**RAFAEL ESTEVAN ESTEVAN**

**Dirigida por:**

**DR. D. LUIS SABATER ORTÍ**

**DR. D. RAFAEL ALÓS COMPANY**

**VALENCIA, 2015**



D. **LUIS SABATER ORTÍ**, Doctor en Medicina, Profesor Titular del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, Jefe Clínico del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

D. **RAFAEL ALÓS COMPANY**, Doctor en Medicina, Jefe de Servicio de Cirugía del Hospital de Sagunto.

CERTIFICAN

Que el Licenciado en Medicina y Cirugía D. **RAFAEL ESTEVAN ESTEVAN** ha realizado bajo nuestra dirección, en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Valencia, el trabajo titulado: ***IMPACTO DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN LOS RESULTADOS DE LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO*** que se presenta en esta memoria para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste, firmamos la presente en Valencia a 19 de octubre de 2015.

R. Alós Company

L. Sabater Ortí



**A Begoña Martínez Bermejo (1961-2007).**





**A mis hijos Begoña y Rafael.**

**A mis padres María Luisa y Antonio (1921-2000).**



## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Luis Sabater Ortí, mi director de tesis, cuyo apoyo ha sido decisivo para la culminación de este trabajo.

Al Dr. Rafael Alós Company, codirector de tesis, cuyos comentarios y correcciones han servido para mejorar la calidad del documento.

Al Dr. Javier Escrig Sos por su dirección en el apartado estadístico del estudio.

A todos mis compañeros del Servicio de Cirugía del Instituto Valenciano de Oncología por su permanente ayuda para desarrollar las tareas diarias del Hospital.

Al Instituto Valenciano de Oncología por haber confiado en mi persona para desarrollar un proyecto apasionante desde el punto de vista profesional.

A Juana Catalá Cerdán por su incondicional apoyo diario.



## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>17</b>
<b>1.1. GENERALIDADES.....</b>	<b>19</b>
1.1.1. Aspectos epidemiológicos.....	19
1.1.2. Diagnóstico.....	20
1.1.3. Estadificación.....	26
1.1.4. Concepto de cáncer de recto localmente avanzado.....	28
<b>1.2. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO.....</b>	<b>29</b>
1.2.1. Tratamiento quirúrgico.....	29
1.2.2. Tratamiento radioterápico.....	32
1.2.3. Tratamiento quimioterápico.....	33
<b>1.3. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DEL CÁNCER DE RECTO.....</b>	<b>36</b>
<b>2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....</b>	<b>43</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>47</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>51</b>
<b>4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....</b>	<b>53</b>
4.1.1. Tipo de estudio.....	53
4.1.2. Identificación de pacientes y selección de casos.....	53

4.1.3. Descripción de las variables del estudio.....	56
4.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	59
5. RESULTADOS.....	61
5.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA SERIE.....	63
5.1.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	63
5.1.2. MORBILIDAD Y MORTALIDAD POSTOPERATORIA.....	64
5.1.3. DIAGNÓSTICO POR RESONANCIA MAGNÉTICA.....	65
5.1.4. TRATAMIENTO PREOPERATORIO Y POSTOPERATORIO.....	66
5.1.5. ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	67
5.1.6. SEGUIMIENTO Y SUPERVIVENCIA.....	68
5.2. SUBANÁLISIS DEL GRUPO DE TRATAMIENTO ESTÁNDAR.....	71
5.3. COMPARACIÓN DE GRUPOS: ESTÁNDAR <i>versus</i> QUIMIOTERAPIA SOLA.....	75
5.3.1. Características generales.....	75
5.3.2. Diagnóstico por resonancia magnética.....	76

5.3.3. Morbilidad, mortalidad, estancia media postoperatoria.....	77
5.3.4. Calidad de proceso.....	78
5.3.5. Infraestadificación ( <i>DOWNSTAGING</i> ).....	79
5.3.6. Curvas de supervivencia .....	81
5.3.7. Peso relativo de la radioterapia sobre las complicaciones.....	83
6. DISCUSIÓN.....	85
7. CONCLUSIONES.....	107
8. BIBLIOGRAFÍA.....	111
9. ANEXOS.....	131
9.1. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	133
9.2. ÍNDICE DE TABLAS.....	134
9.3. ÍNDICE DE FIGURAS.....	135





## **1. INTRODUCCIÓN.**



## **1.1. GENERALIDADES.**

### **1.1.1 Aspectos epidemiológicos.**

El cáncer colorrectal (CCR) es, globalmente, la segunda neoplasia más frecuente en los países desarrollados. Por sexos, ocupa el tercer lugar en los varones tras el cáncer de pulmón y próstata, siendo el tercero en frecuencia en las mujeres después de los cánceres de mama y cérvix (1).

Entre el 30 y el 40 % de los cánceres colorrectales se ubican en el recto. El cáncer de recto (CR) provoca el 10 % de las muertes totales por cáncer y el 40% de todas las muertes por cáncer del aparato digestivo. El pronóstico estimado global de supervivencia del CR en la actualidad a los 5 años se sitúa entre el 55 y el 60% (2).

Existen factores de riesgo conocidos para el desarrollo de un CCR. Los enfermos afectos de poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Lynch (CCR hereditario no asociado a poliposis) o enfermedad inflamatoria crónica intestinal tienen mayor posibilidad de desarrollar un CCR que la población normal, aunque sólo suman alrededor del 10% de los casos, siendo el resto cánceres colorrectales de carácter esporádico (3).

Otros factores que incrementan el riesgo de sufrir CCR son la existencia de familiares de primer grado que padezcan esta enfermedad así como la tendencia a desarrollar pólipos en el colon. En mujeres se incrementa el riesgo de CCR en aquellas que han presentado cáncer de ovario, endometrio o mama (4).

También se han identificado factores relacionados con el estilo de vida que son predisponentes a desarrollar la enfermedad tales como el tabaco, la

obesidad, el sedentarismo, las dietas hiperproteicas y las dietas pobres en fibra, frutas y verduras (5).

### **1.1.2. Diagnóstico.**

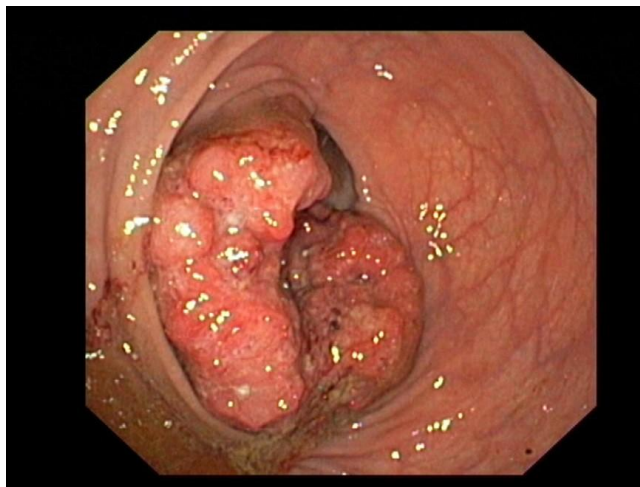
El proceso diagnóstico de CR se pondrá en marcha ante la consulta de un paciente que refiera rectorragias, cambios en el hábito defecatorio, dolor pélvico u otros síntomas que nos puedan hacer sospechar la presencia de un tumor rectal (6).

La anamnesis deberá recoger detalladamente, en primer lugar, todos los antecedentes personales y familiares del paciente con especial atención a la detección de los factores de riesgo enumerados con anterioridad. Posteriormente deberemos conocer toda la sintomatología que nos relate el paciente, siendo de gran valor la fecha de comienzo de los síntomas así como la evolución de los mismos.

La exploración física del paciente es el pilar fundamental del diagnóstico clínico ya que en algunos casos podremos diagnosticar por medio de la exploración abdominal y, sobre todo, del tacto rectal, la localización del tumor primario, estimar su extensión local y hasta conocer su estadio clínico en casos de metástasis a distancia que produzcan una hepatomegalia tumoral palpable.

La solicitud de pruebas complementarias al diagnóstico deberá iniciarse por un estudio analítico completo que incluya el antígeno carcinoembrionario (CEA) marcador tumoral que nos será de utilidad en la fase de diagnóstico, como respuesta al tratamiento y como indicador de la evolución de la enfermedad (7). La prueba por excelencia para el diagnóstico definitivo de la enfermedad será la

colonoscopia con biopsia de confirmación del tumor rectal. Un elemento de suma importancia en la exploración endoscópica del colon es conseguir una visualización completa de todo el intestino grueso. La incidencia de neoplasias sincrónicas a este nivel es alta, entre el 5 a 10% de los pacientes las presentan, pudiendo ser desde pólipos fácilmente resecables por vía endoscópica hasta segundos tumores malignos que pueden hacer cambiar completamente la estrategia terapéutica (8, 9,10).



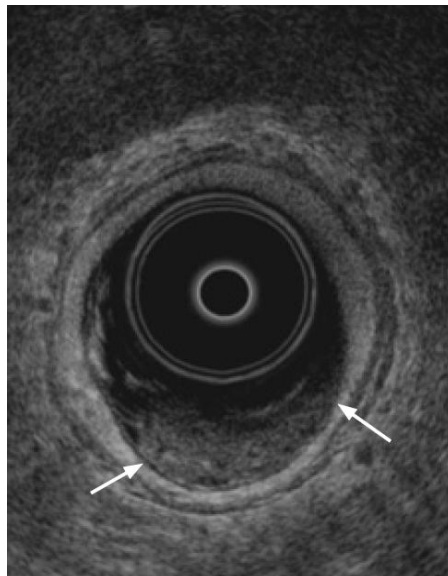
**Figura 1.** Cáncer rectal. Colonoscopia diagnóstica.

Cuando la colonoscopia no se puede completar, habitualmente porque el tumor estenosante impide el paso del endoscopio, existen alternativas para el estudio del segmento de intestino grueso proximal al tumor. El enema opaco, la colonoscopia virtual o la colonoscopia intraoperatoria serán las alternativas que en cada escenario se deberán elegir para conseguir el objetivo de estudio completo del colon desde el ano hasta el ciego (11).

Una vez confirmado el diagnóstico histológico de malignidad se debe proceder

al estudio de extensión de la enfermedad, tanto a nivel local como a nivel sistémico. A nivel local, para conocer de forma precisa la situación del tumor en la pelvis disponemos de dos pruebas de imagen que pueden ser tanto alternativas como complementarias: la ecografía endorrectal y la resonancia magnética (RM) pélvica.

La ecografía endorrectal tiene la ventaja sobre la resonancia magnética pélvica de su menor coste, mayor sencillez en la realización de la prueba y una excelente capacidad para diferenciar los tumores localmente no avanzados (T1-T2), así como definir la extensión del tumor más allá de la capa muscular (T3-T4) y visualizar la afectación del margen radial (12,13). En lo referente a la invasión ganglionar (N), la precisión de la ecografía endorrectal es similar a la de la resonancia magnética pélvica convencional (14,15).



**Figura 2.** Tumor rectal. Ecografía endorrectal.

Los inconvenientes de la ecografía endorrectal son la dependencia del explorador, la larga curva de aprendizaje necesaria para conseguir una buena fiabilidad diagnóstica y la incapacidad de la técnica para visualizar completamente toda la extensión del tumor rectal, bien por ser infranqueable o por su situación excesivamente alta en el recto.

La RM pélvica, técnica en continua progresión tecnológica, detecta con una precisión superior al 80% el grado de invasión en profundidad de la pared rectal por el tumor usando la gradación T1 hasta T4 como en la clasificación TNM del patólogo. La precisión de la técnica permite subclassificar el estadio T3 (afectación de la grasa mesorrectal) en 4 categorías según la profundidad de invasión en esta capa (a: hasta 1mm, b entre 1 y 5 mm, c hasta 10 mm y d mayor de 10 mm) (16). Presenta cerca del 75% de precisión en la detección de la afectación ganglionar que clasifica como N0: ningún ganglio afecto, N1: de 1 a 3 ganglios afectados y N2: más de tres ganglios afectados (17). También se ha estudiado la invasión vascular extramural (EMVI) graduándola en 5 categorías, considerándola positiva en las categorías 4 y 5 (18).

La RM tiene una fiabilidad cercana al 100% en cuanto a la determinación del grado de afectación de la fascia mesorrectal (FMR), punto crítico en cuanto a la selección de estrategias de tratamiento en el cáncer de recto localmente avanzado (19). Este aspecto ha sido estudiado en el ensayo Mercury constituyendo un punto cardinal en el papel de la RM pélvica en el manejo del cáncer de recto (20). De esta manera la RM pélvica para el CR constituye el estándar para el diagnóstico de estadificación local de la enfermedad (21).



**Figura 3.** Tumor rectal afectando fascia mesorrectal. Resonancia pélvica.

Desde el punto de vista sistémico la estadificación diagnóstica de la enfermedad debe completarse con el estudio para descartar enfermedad a distancia. La herramienta por excelencia para este propósito es la tomografía axial computarizada tóraco-abdomino-pélvica (TAC-TAP). La TAC-TAP evalúa también la extensión local del tumor primario, los ganglios linfáticos regionales y sobre todo, la enfermedad a distancia en los lugares de más frecuente asiento, como son el hígado y el pulmón. También informará sobre las posibles complicaciones originadas por el tumor, tales como oclusión intestinal, invasión de órganos vecinos, fístulas o perforaciones tumorales. La sensibilidad de la TAC-TAP para detectar metástasis a distancia es del 75 al 85% y para la detección de afectación ganglionar del 45 al 73%. La TAC-TAP también permite valorar la presencia de implantes peritoneales dependiendo de la localización y tamaño de los mismos, siendo difíciles de detectar cuando son subcentimétricos (22, 23,24).

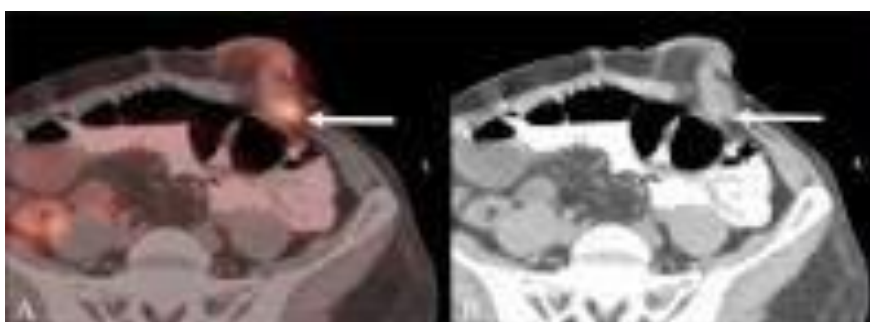


Debido a estas razones, las guías clínicas actuales recomiendan la realización del estudio de extensión preoperatorio mediante TAC-TAP (25).



**Figura 4.** Metástasis hepáticas de origen rectal. TAC toraco-abdomino-pélvico.

Por otra parte, la Tomografía por Emisión de Positrones (PET-TC) queda recomendada para pacientes con sospecha de recaída local o sistémica, aumento del CEA en las revisiones, en los que se plantee una estrategia de rescate de la enfermedad. No se contempla en la actualidad como estudio de imagen de primera línea en fase diagnóstica (26, 27,28).



**Figura 5.** Implante en estoma de origen rectal. PET-TC.

### **1.1.3. Estadificación.**

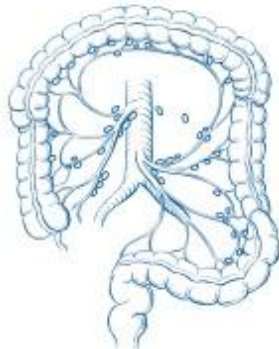
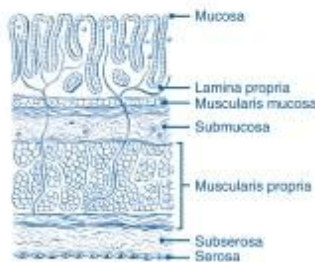
Una buena estadificación de la enfermedad después de completar las pruebas diagnósticas nos permitirá abordar la estrategia terapéutica más adecuada y también establecer un pronóstico para el paciente.

Utilizaremos el sistema de clasificación TNM desarrollado y actualizado periódicamente por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y la *International Union Against Cancer* (UICC). Esta clasificación está basada en el grado de invasión de la pared rectal por el tumor (T), la afectación linfática ganglionar (N) y la existencia de metástasis a distancia (M). Todos ellos son factores pronósticos del CR. Actualmente se utiliza la 7ª edición, que ha actualizado sobre la anterior la ampliación del estadio T en los estadios T4a/b, la modificación en la clasificación del estadio N añadiendo el N1c para los depósitos extramurales sin origen ganglionar, el código "R" que indica si existe tumor residual tras la cirugía y el tipo de enfermedad a distancia, diferenciando entre uno o múltiples asientos metastásicos (29).

American Joint Committee on Cancer

# Colon and Rectum Cancer Staging

7th EDITION



### Definitions

#### Primary Tumor (T)

- Tx** Primary tumor cannot be assessed
- T0** No evidence of primary tumor
- Tis** Carcinoma in situ, intraepithelial or invasion of lamina propria<sup>1</sup>
- T1** Tumor invades submucosa
- T2** Tumor invades muscularis propria
- T3** Tumor invades through the muscularis propria into pericolorectal tissues
- T4a** Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum<sup>2</sup>
- T4b** Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures<sup>3,5</sup>

#### Regional Lymph Nodes (N)<sup>4</sup>

- Nx** Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0** No regional lymph node metastasis
- N1** Metastasis in 1–3 regional lymph nodes
- N1a** Metastasis in one regional lymph node
- N1b** Metastasis in 2–3 regional lymph nodes
- N1c** Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis
- N2** Metastasis in 4 or more regional lymph nodes
- N2a** Metastasis in 4–6 regional lymph nodes
- N2b** Metastasis in 7 or more regional lymph nodes

#### Distant Metastasis (M)

- M0** No distant metastasis
- M1** Distant metastasis
- M1a** Metastasis confined to one organ or site (for example, liver, lung, ovary, nonregional node)
- M1b** Metastases in more than one organ/site or the peritoneum



ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS					
Stage	T	N	M	Dukes <sup>a</sup>	MAC <sup>a</sup>
0	Tis	N0	M0	—	—
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1–T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T3	N2a	M0	C	C1
IIB	T3–T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T4b	N2a	M0	C	C1/C2
IIC	T1–T2	N2b	M0	C	C1
	T3–T4a	N2a	M0	C	C2
IIC	T3–T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1–N2	M0	C	C3
IVa	Any T	Any N	M1a	—	—
IVb	Any T	Any N	M1b	—	—

NOTE: cTNM is the clinical classification; pTNM is the pathologic classification. The y prefix is used for those cancers that are classified after neoadjuvant pretreatment (for example, ypTNM). Patients who have a complete pathologic response are ypT0N0M0 that may be similar to Stage Group 0 or I. The y prefix is to be used for those cancers that have recurred after a disease-free interval (yTNM).  
<sup>a</sup> Dukes B is a composite of better (T3 N0 M0) and worse (T4 N0 M0) prognostic groups, as is Dukes C (any T N0 M0 and Any T N2 M0). MAC is the modified Astler-Coller classification.

### Notes

- <sup>1</sup> Tis includes cancer cells confined within the glandular basement membrane (intraepithelial) or mucosal lamina propria (intramucosal) with no extension through the muscularis mucosae into the submucosa.
- <sup>2</sup> Direct invasion in T4 includes invasion of other organs or other segments of the colorectum as a result of direct extension through the serosa, as confirmed on microscopic examination (for example, invasion of the sigmoid colon by a carcinoma of the cecum) or, for cancers in a retroperitoneal or subperitoneal location, direct invasion of other organs or structures by virtue of extension beyond the muscularis propria (that is, a tumor on the posterior wall of the descending colon invading the left kidney or lateral abdominal wall; or a mid or distal rectal cancer with invasion of prostate, seminal vesicles, cervix, or vagina).
- <sup>3</sup> Tumor that is adherent to other organs or structures, grossly, is classified (T4b). However, if no lam or is present in the adhesion, microscopically, the classification should be pT1–4a depending on the anatomical depth of wall invasion. The y and I classifications should be used to identify the presence or absence of vascular or lymphatic invasion, whereas the PN site-specific factor should be used for peritoneal invasion.
- <sup>4</sup> A satellite peritoneal nodule in the pericolorectal adipose tissue of a primary carcinoma without histologic evidence of metastatic lymph node in the nodule may represent discontinuous spread, versus invasion with extravascular spread (N1/2), or a totally replaced lymph node (N1/2). Replaced nodes should be counted separately as positive nodes in the N category, whereas discontinuous spread or venous invasion should be classified and counted in the Site-Specific Factor category Tumor Deposits (TD).



Financial support for AJCC 7th Edition Staging Posters provided by the American Cancer Society

Copyright © 2010 American Joint Committee on Cancer. All rights reserved. For more information, contact the AJCC.

Figura 6. Clasificación TNM 7ª edición de AJCC/UICC.

#### **1.1.4. Concepto de cáncer de recto localmente avanzado.**

Siguiendo los parámetros de la clasificación de la AJCC/UICC el cáncer de recto localmente avanzado (LARC) es aquel que está comprendido en los estadios II y III, es decir, ha traspasado la capa muscular de la pared rectal puede haber producido o no metástasis ganglionares pero no presenta enfermedad a distancia.

La RM pélvica, además de su capacidad para diagnosticar la T y la N de los tumores rectales, ha permitido afinar el concepto de afectación o amenaza de la FMR aproximándose a una precisión del 100% (30). También permite anticipar aquellos tumores que por su extensión más allá del mesorrecto o por su extensión a órganos vecinos predicen un resultado quirúrgico insatisfactorio con probable enfermedad residual micro (R1) o macroscópica (R2). De la misma manera, la RM pélvica puede diagnosticar enfermedad metastásica a nivel regional, bien por afectación ganglionar pélvica extramesorrectal o por metástasis a nivel pélvico (implantes peritoneales o metástasis óseas regionales) definiendo una enfermedad incurable. Otra faceta de la RM es la valoración de la invasión vascular extramural del tumor (EMVI) que se ha validado como factor pronóstico (31).

De esta manera podemos clasificar el riesgo, basándonos en la RM y el estadio clínico de la siguiente manera (32).

- a) Bajo riesgo: cT1-cT2, cT3a (invasión grasa <1 mm), FMR – y cN0.
- b) Localmente avanzado: cT3b-d, algún cT4 con FMR -, N+ y EMVI +.
- c) Localmente avanzado potencialmente resecable: cT3 con FMR+ o cT4.

- d) Enfermedad irreseccable: extensión a la pared pélvica lateral, afectación de ganglios extramesorrectales, enfermedad fuera de la pelvis.

Además existen otros factores conocidos tales como volumen tumoral, proximidad a la FMR en mm, estadio N, invasión linfovascular, invasión perineural y EMVI que también son relevantes como factores pronósticos de riesgo de recurrencia local y de progresión a enfermedad sistémica (33).

## **1.2. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO.**

En la actualidad el tratamiento del cáncer de recto se contempla dentro de un contexto multidisciplinar en el que participan digestólogos, oncólogos, radiólogos, radioterapeutas, patólogos y cirujanos (34). El objetivo final es conseguir erradicar la enfermedad con el mejor resultado clínico.

Disponemos de tres tratamientos activos contra la enfermedad que son la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia (35).

La enfermedad puede presentarse en estadios muy diversos, desde fases iniciales en las que la cirugía puede ser suficiente para controlar la enfermedad hasta situaciones con enfermedad localmente avanzada o diseminación sistémica en las que habrá que combinar todos los tratamientos antes reseñados.

### **1.2.1. Tratamiento quirúrgico.**

La cirugía es la piedra angular del tratamiento del cáncer de recto. Actualmente es el único recurso que permite erradicar completamente la enfermedad. La técnica quirúrgica ha sufrido en los últimos tiempos avances de gran calado. Los estudios de Heald y el grupo de Basingstoke sobre la anatomía

quirúrgica del recto, con la definición del plano de disección para conseguir la resección del tumor con integridad de la fascia mesorrectal, con la técnica de la Escisión Mesorrectal Total (EMT), han sido claves para conseguir una estandarización en esta cirugía (36,37).

La técnica quirúrgica se orienta hacia la obtención de un espécimen perfecto que incluya recto, grasa mesorrectal con su envoltura fascial íntegra, pedículos vasculares mesentéricos con ligaduras altas y márgenes de sección libres de tumor. Esta pieza operatoria, que se va a remitir íntegra al laboratorio de Patología, va a ser analizada por los patólogos, siguiendo el protocolo de estudio promovido por Quirke (38), constituyendo una auditoría del trabajo del cirujano. La estandarización del estudio patológico de la pieza operatoria y sus posteriores análisis van a permitir la descripción de factores pronósticos nuevos de evolución de la enfermedad como la invasión de la fascia mesorrectal por el tumor (39,40).

El nivel de especialización de la cirugía rectal, derivado de los factores anteriormente expuestos, ha sido objeto de estudio con la finalidad de responder a la pregunta de si el “factor cirujano”, especializado en el tratamiento del CR, influía en los resultados del mismo. Numerosos estudios han confirmado que la especialización en la cirugía colorrectal actúa como variable independiente para la obtención de mejores resultados tras la intervención (41,42,43,44,45).



**Figura 7.** Resección rectal con EMT.

Los resultados en cirugía del cáncer de recto tras una EMT deben mantener unos estándares de calidad que han sido objeto de estudio por múltiples autores; se considera que en la actualidad es posible preservar los esfínteres en más del 70% de los casos, la tasa global de dehiscencias debe ser inferior al 15% y la mortalidad operatoria entre el 2 y el 3% (46). La recurrencia local debe ser inferior al 10% y la supervivencia a los 5 años, entre el 70 y el 80% (47, 48, 49,50).

En resumen, la cirugía del cáncer de recto ha experimentado en los últimos 20 años una gran evolución por la continua aparición de cambios en diferentes escenarios de la práctica clínica. En el terreno diagnóstico, con la incorporación de la resonancia magnética a la estadificación preoperatoria, y su gran sensibilidad para la detección de la potencial infiltración de la fascia mesorrectal. En el terreno quirúrgico, la implantación indiscutible y global de la EMT y la evaluación objetiva de la calidad de la cirugía valorando parámetros como el margen de resección circunferencial y la calidad del mesorrecto en la pieza quirúrgica (51).

La irrupción de la cirugía laparoscópica en el cáncer de recto ha sido un tema más controvertido que a nivel del cáncer de colon, fundamentalmente por su mayor complejidad técnica. La localización anatómica del recto, la necesidad de realizar una escisión total mesorrectal (EMT) con márgenes adecuados, la realización de una anastomosis y su vecindad con el plexo hipogástrico la hacen una técnica más compleja. A pesar de todos estos factores los estudios demuestran que la cirugía laparoscópica en el cáncer de recto, en manos expertas, tiene unos resultados oncológicos y funcionales similares a los de la cirugía abierta (52, 53,54).

La conversión a cirugía abierta varía entre el 5-20% en la literatura. Depende de la destreza del cirujano y de las características del paciente; entre los estudios fase III sobre este tema se aprecia un descenso de la tasa de conversiones con la experiencia de los cirujanos (50). La conversión no se considera una complicación sino una maniobra alternativa que permite completar el procedimiento de la manera más segura para el paciente.

### **1.2.2. Tratamiento radioterápico.**

Existe evidencia sólida del papel de la radioterapia (RT) en la reducción del riesgo de recurrencia local. La radioterapia sigue siendo un componente importante del tratamiento multimodal del cáncer de recto, particularmente si existe amenaza de la FMR. Las dos modalidades actualmente usadas de forma rutinaria, la radioterapia preoperatoria de ciclo corto y la quimioradioterapia neoadyuvante de ciclo largo se apoyan en grandes ensayos clínicos aleatorizados (55, 56,57).



Estas dos modalidades están indicadas en el cáncer de recto localmente avanzado, ambas se consideran como tratamiento estándar y el uso de cada una depende del equipo multidisciplinar donde se trate al paciente ( 58,59).

Aunque actualmente consideremos que la radioterapia debe formar parte del tratamiento estándar del LARC, existen estudios que atribuyen a la radioterapia un aumento de la morbilidad quirúrgica, llegando en algunos casos a comprometer una adecuada administración de la quimioterapia adyuvante en el postoperatorio, por la tardía resolución de las complicaciones quirúrgicas. Además la radioterapia también tiene los riesgos añadidos de la toxicidad tardía y de la aparición de segundas neoplasias pélvicas (60,61).

Con la universalización de la cirugía de resección rectal con EMT los ensayos aleatorizados recientes de LARC muestran que las altas tasas de recurrencia local de la década de 1990 se han reducido a valores menores del 10% con la utilización de cualquier modalidad de radioterapia (62,63).

De esta manera el principal problema para frenar la progresión de la enfermedad está virando desde el control de la recaída local hacia el riesgo de enfermedad metastásica como problema predominante, sabiendo que las cifras de recaída sistémica a los 5 años pueden situarse por encima del 30% (64),superando ampliamente a las de recidiva local.

### **1.2.3. Tratamiento quimioterápico.**

Esta evolución del problema ha llevado a los oncólogos a trabajar sobre la hipótesis de mejorar el control sistémico de la enfermedad desde el diagnóstico,

iniciando la estrategia de tratamiento con una quimioterapia neoadyuvante, para a continuación conseguir el control local de la enfermedad mediante cirugía con EMT. En este sentido la fiabilidad alcanzada hoy en día por la RM para la detección de la invasión de la FMR y el grado de afectación de la pared (27), permite seleccionar un conjunto de tumores en el grupo del LARC de bajo riesgo en los que la cirugía con EMT sería suficiente para conseguir el control local de la enfermedad.

Esta línea de trabajo abriría la puerta al uso selectivo de la radioterapia en estos escenarios, siendo sustituida bien por la cirugía de entrada con quimioterapia adyuvante, bien por una quimioterapia de inducción y posteriormente el tratamiento quirúrgico. Para ello la selección de los quimioterápicos más adecuados y administrados a dosis de máxima eficacia resulta esencial para poder aplicar estas nuevas estrategias terapéuticas y mejorar la supervivencia en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado.

Por tanto, la quimioterapia de inducción y la quimioterapia de consolidación antes de la cirugía son nuevas opciones terapéuticas en desarrollo actualmente para mejorar los resultados y conseguir un mejor control de la enfermedad sistémica (65). Además otra de las potenciales ventajas de la quimioterapia neoadyuvante es conseguir una administración completa del tratamiento con dosis activas y con una secuencia adecuada, sin comprometer los resultados de la cirugía (66), ya que un buen número de pacientes no recibe de forma adecuada o completa el tratamiento quimioterápico adyuvante debido a las complicaciones postoperatorias o por una lenta recuperación tras la intervención.

La importancia de todos estos nuevos planteamientos terapéuticos se refleja en el hecho de que el *National Institute of Clinical Excellence* ha establecido como prioridad de investigación futura, dentro del área del cáncer colorrectal, las estrategias de tratamiento neoadyuvante en el cáncer de recto (67).

Siguiendo esta línea de investigación, se han conocido recientemente los estudios fase II de F. Martos (68), Uehara (69) y Schrag (70), publicados entre 2013 y 2014 que siguen esta estrategia; incluyen entre 32 y 46 pacientes, utilizan la RM para seleccionar a los pacientes con LARC en estadios II y III y candidatos a una resección quirúrgica R0 según criterio del cirujano. El tratamiento incluyó diferentes esquemas de quimioterapia neoadyuvante, según preferencias de cada grupo, con cirugía posterior entre la 2ª y la 4ª semana.

La administración de QT adyuvante quedaba a juicio del oncólogo. Los resultados que obtienen en términos de respuesta completa patológica fueron del 13 al 25%, las tasas de resección R0 del 90 al 100% y se completaron entre el 81 y el 90 % de las dosis de tratamiento QT. La radioterapia se administró después de la intervención quirúrgica únicamente si existía progresión de enfermedad entre el diagnóstico de estadiaje por RM y el informe del patólogo de la pieza operatoria.

Del análisis de estas experiencias obtenidas con esta nueva estrategia de neoadyuvancia con sólo quimioterapia en pacientes seleccionados por RM con LARC de bajo riesgo, observamos que presentan resultados similares, en términos de respuesta al tratamiento que la terapéutica estándar. No obstante, hay que resaltar que son pocos los estudios publicados con esta estrategia, con escaso número de pacientes y de fase II, por lo que no se puede extraer ninguna

conclusión firme salvo que actúan como estudios generadores de hipótesis.

### **1.3. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DEL CÁNCER DE RECTO.**

El estudio histológico de las piezas quirúrgicas en cáncer de recto constituye actualmente un elemento capital en el abordaje multidisciplinar de la enfermedad. Por una parte establece el diagnóstico y estadificación definitivas lo cual tendrá implicación en la estrategia terapéutica posterior. Además marcará el pronóstico de la enfermedad, auditará y dictaminará la calidad de la técnica quirúrgica. Por estos motivos la presencia del patólogo en el equipo multidisciplinar es imprescindible.

El protocolo de evaluación de las muestras anatomopatológicas de cáncer de recto después de la quimio/radioterapia se inicia con la recepción de las piezas operatorias en el laboratorio, en fresco y sin abrir, en cuanto sea posible tras la resección, con objeto de realizar una evaluación macroscópica satisfactoria. Tras la recepción de la pieza por parte del anatomopatólogo, deberá realizarse una evaluación del mesorrecto con el empleo de la escala propuesta por Quirke y Nagtegaal (completa, moderada o incompleta) (71).

En caso de resección abdominoperineal, se debe evaluar también la calidad de la resección del canal anal, aplicando una escala similar (72). Se recomienda fotografiar las piezas en la zona anterior y posterior, con objeto de documentar su estado. A continuación, se tiñe con tinta china el margen de resección quirúrgico no peritonealizado (margen de resección radial o circunferencial) en la proximidad del tumor, con objeto de permitir la posterior identificación de la invasión del margen y se abre la pieza por la superficie anterior, desde el margen proximal y hasta la reflexión peritoneal.

Se fija durante al menos 72 horas y posteriormente se realizan cortes transversales/radiales finos en dirección caudo-craneal donde se obtienen cortes que incluyan el tumor, el tejido adiposo con los ganglios linfáticos adyacentes y los márgenes de resección seroso y no peritonealizado. Se recomienda obtener fotografías de estos cortes, lo cual permite disponer de un registro permanente del aspecto macroscópico que puede preservarse para presentarlo luego en reuniones del equipo multidisciplinario y llegar a establecer una correlación radiológica-anatomopatológica.

Cuando persistan tumores identificables macroscópicamente, se realizarán al menos 5 cortes, en los que el margen radial debe incluirse en la parte macroscópica más próxima y toda el área hasta el margen debe ser de menos de 3 mm macroscópicamente. Se debe identificar si el borde distal del tumor se localiza por encima, en o por debajo de la reflexión peritoneal.

Los tumores rectales a los que se ha aplicado una quimioterapia y/o radioterapia pueden sufrir una regresión que haga que no pueda identificarse de manera clara tumor residual. En tales casos, deberán obtenerse en primer lugar al menos cinco cortes de la zona ulcerada donde supuestamente se localizaba el tumor originalmente y si en ellos no se observa tumor residual en el examen microscópico, se deben realizar cortes seriados en todos los bloques y, en el supuesto de que continúe sin aparecer tumor, se debe muestrear la mayor parte del área fibrótica y cicatricial.

Todos los ganglios linfáticos presentes en la grasa mesorrectal deberán ser analizados, tanto los que se encuentren en la región del tumor como los que sean

proximales o distales a ella. El número de ganglios existentes en la pieza de resección colorrectal es impredecible. Actualmente se acepta en general que el promedio debe ser superior a 12 para poder confirmar que la práctica de disección ganglionar utilizada por el anatomopatólogo es correcta (72). Por debajo de esta cifra existe el riesgo de que pasen desapercibidos ganglios linfáticos de un tamaño inferior a 0,5 cm.

En caso de que se hayan extirpado menos de 12 ganglios (73), puede ser aconsejable utilizar métodos adicionales para facilitar la identificación de los ganglios linfáticos macroscópicos existentes en la grasa. Los ganglios linfáticos que estén situados a muy poca distancia del margen de resección no peritonealizado deben ser incluidos en bloques de tal manera que permitan la medición de la distancia de cualquier tumor que puedan contener respecto al margen.

La evaluación microscópica debe incluir los siguientes parámetros: tipo histológico y grado de diferenciación del tumor, tamaño del tumor, presencia de gemaciones tumorales o grupos de tumor pobremente diferenciados, invasión angiolinfática (incluyendo la venosa extramural/EMVI) y perineural, profundidad de infiltración tumoral (T1-T4), estado de los márgenes de resección longitudinales y circunferencial (< o igual de 1mm), grado de regresión tumoral, estado de los ganglios linfáticos y estadio patológico pTNM (según TNM 7ª Edición).

En el supuesto de una posible respuesta completa anatomopatológica (ypT0N0) que se define como la ausencia de células tumorales viables en la pieza quirúrgica, se recomienda el estudio histopatológico del área fibrosa/nodular completa con 3 niveles por bloque de parafina. Además, en los casos dudosos puede

realizarse un estudio inmunohistoquímico adicional con pan-citoqueratina (AE1/AE3), para descartar la presencia de células tumorales aisladas.

El grado de regresión tumoral puede evaluarse usando varios métodos, en Europa se usa más frecuentemente por los patólogos el sistema Dworak, sin embargo en América es frecuente el uso de la clasificación de la AJCC siendo esta la que mayor significado pronóstico parece tener (74,75).

Algunos oncólogos prefieren el sistema Mandard que es el mismo utilizado por los radiólogos y que se usó inicialmente en la estimación del grado de regresión tumoral en cáncer de esófago (76). Dworak y Mandard utilizan una clasificación de la regresión en una escala de cinco categorías en función de la proporción de tejido tumoral viable y fibrosis. Con objeto de conseguir una correlación fácil entre los parámetros radiológicos y los anatomopatológicos, algunos autores sugieren el empleo del sistema Mandard que consiste en gradar de la siguiente manera: TRG1: respuesta patológica completa (ausencia de células tumorales viables), TRG2: regresión buena (células tumorales viables dispersas + fibrosis/inflamación/mucina acelular donde la fibrosis supera a las células tumorales), TRG3: regresión moderada (abundantes células tumorales viables pero continúa predominando la fibrosis/inflamación/mucina acelular), TRG4: regresión mala/pobre (la cantidad de células tumorales residuales supera a la fibrosis/inflamación/mucina acelular), TRG5: ausencia de regresión tumoral.

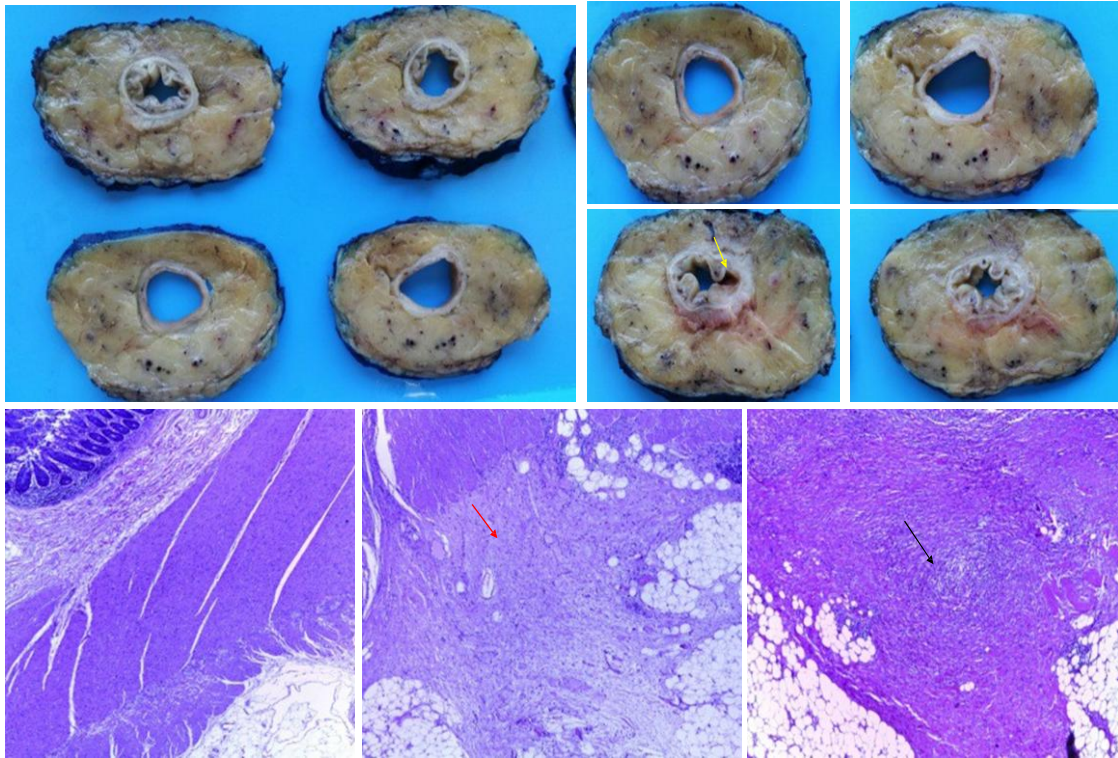
Grado de regresión tumoral	Descripción
Grado 1	Ausencia de tumor residual y fibrosis extendida a través de diferentes capas de la pared rectal
Grado 2	Células tumorales residuales poco frecuentes dispersas a lo largo de la fibrosis
Grado 3	Incremento del número de células tumorales residuales viables pero con predominio de fibrosis
Grado 4	Tumor residual que supera la fibrosis
Grado 5	Ausencia de regresión tumoral

**Tabla 1.** Clasificación de Mandard.

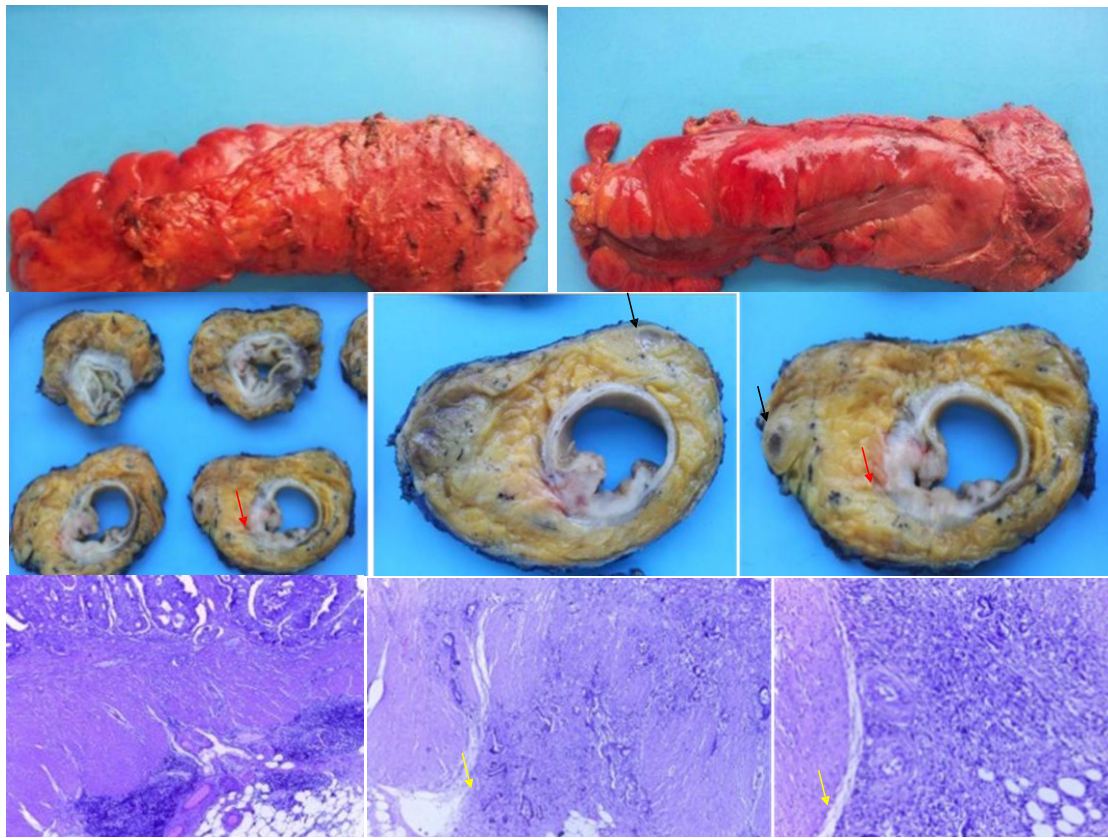
Grado de regresión tumoral	Descripción
Grado 0	Sin regresión tumoral
Grado 1	Masa tumoral predominante con fibrosis obvia y/o vasculopatía
Grado 2	Cambios fibróticos predominantes con escasas células tumorales ó grupos celulares (fáciles de encontrar)
Grado 3	Muy pocas células tumorales (difíciles de hallar microscópicamente) en tejido fibroso con o sin sustancia mucosa
Grado 4	Regresión total ó respuesta patológica Completa. Sin células tumorales, sólo fibrosis

**Tabla 2.** Clasificación de Dworak.





**Figura 8.** Caso con respuesta patológica completa, ypT0N0, no se observa tumor macroscópicamente ni histológicamente. Flecha amarilla: ulcera macroscópica residual, Flecha roja: fibrosis sin tumor, Flecha negra: inflamación crónica sin tumor.



**Figura 9.** Caso con pobre respuesta al tratamiento neoadyuvante, TRG4 según Mandard (TRG1 según Dworak), se observa tumor macroscópicamente evidente que parece de inicio ypT2 con dudas de ypT3 (flecha roja) y que la histología confirma que se trata de un ypT3 con infiltración de la grasa subserosa. Flecha negra (ganglio linfático cercano a la fascia mesorectal). Estadio patológico: ypT3N1a.

## **JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.**



El tratamiento estándar del cáncer de recto localmente avanzado está constituido, en la actualidad, por el tratamiento combinado con radioterapia preoperatoria, quimioterapia y cirugía con EMT.

Sin embargo, los efectos de la radioterapia, tanto precoces sobre los resultados de la cirugía, como tardíos sobre la función pélvica y la posibilidad de desarrollo de segundos tumores, han planteado la posibilidad de esquemas terapéuticos alternativos que soslayan la utilización de la radioterapia.

La universalización de la técnica de resección quirúrgica con EMT ha conseguido un descenso de las tasas de recidiva local inferiores al 10% y que en equipos especializados pueden situarse por debajo del 5%. Estas cifras indican que el control local de la enfermedad puede conseguirse con la cirugía en casos seleccionados, quedando el control de la enfermedad sistémica, que pasa a ser el mayor riesgo de recaída, a expensas del tratamiento con quimioterapia.

Sobre la base de estas consideraciones se formula la siguiente hipótesis: en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía con escisión total del mesorrecto, en casos seleccionados, frente al tratamiento estándar, obtiene resultados equivalentes en cuanto a morbilidad y mortalidad postquirúrgica sin comprometer la tasa de recidiva local ni la supervivencia a largo plazo.



## **2. OBJETIVOS.**





### **Objetivo principal**

Comparar las cifras de morbilidad y mortalidad postoperatoria en un grupo de pacientes seleccionados con cáncer de recto localmente avanzado tratados con quimioterapia neoadyuvante y cirugía con escisión mesorrectal total, frente a otro grupo de pacientes con cáncer de recto localmente avanzado que recibieron el tratamiento neoadyuvante estándar basado en la radioterapia y cirugía con escisión mesorrectal total.

### **Objetivos secundarios**

- Comparar la tasa de recidivas local y sistémica, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad entre los dos grupos de estudio.
- Comparar la tasa de resecciones R0, calidad del mesorrecto, número de ganglios analizados, grado de regresión tumoral y reducción de la estadificación del tumor (*downstaging*) entre ambos grupos.



### **3. MATERIAL Y MÉTODOS.**



## **4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

### **4.1.1. Tipo de estudio.**

Estudio retrospectivo observacional de una base de datos prospectiva de pacientes operados de cáncer de recto en el Servicio de Cirugía del Instituto Valenciano de Oncología (IVO). Todos los datos fueron recogidos y analizados garantizando la confidencialidad y el anonimato de los pacientes.

### **4.1.2. Identificación de pacientes y selección de casos.**

Entre enero de 2006 y junio de 2015 se han intervenido en el IVO 216 pacientes con cáncer de recto. De ellos se excluyeron del estudio 55 pacientes por presentar metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, 11 casos por corresponder a resecciones paliativas y 49 por corresponder a pacientes con tumores en estadio I (Figura 10).

La selección de los pacientes incluidos en el estudio comprende aquellos con cáncer de recto localmente avanzado a los que se ha realizado una resección de recto con intención curativa y que previamente a la cirugía habían recibido tratamiento neoadyuvante con radioterapia, radioterapia más quimioterapia o quimioterapia sola. Como cáncer de recto localmente avanzado se consideran aquellos tumores rectales estadios II y III de la clasificación UICC. Como intención curativa se define que el cirujano considera que el tumor puede ser extirpado de forma radical sin resto tumoral en el paciente tras la cirugía.

Según el tipo de tratamiento neoadyuvante recibido y el periodo en el cual se trataron se han establecido dos grupos de pacientes:

### **Grupo 1 (Tratamiento estándar, TE)**

Pacientes tratados antes de 2010 que recibieron el tratamiento neoadyuvante estándar basado en radioterapia. Se indicó como tratamiento estándar para el cáncer de recto localmente avanzado independientemente de su localización a nivel rectal o del riesgo de recidiva local.

Estos pacientes recibieron dosis entre 45 y 54 Gy según los casos, con técnica de 2 ó 3 campos, fraccionadas en sesiones de 1,8 Gy hasta completar la dosis total, habitualmente 5 días a la semana durante 5 semanas. Se administró quimioterapia concurrente a dosis radiosensibilizantes basada en fluoropirimidinas: 5-FU 225 mg/m<sup>2</sup>/día vía IV en administración continua por un periodo de 7 días durante el tratamiento con RT, o capecitabina oral a dosis de 825 mg/m<sup>2</sup> 2 veces al día durante 5 semanas. Tras este tratamiento neoadyuvante se programó la cirugía de resección rectal con EMT entre 4 y 6 semanas después de finalizar la RT. Tras la cirugía y a criterio del oncólogo con la participación del grupo multidisciplinar se administró la QT adyuvante, entre 6-12 ciclos de FOLFOX: oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup>, IV en 2 h el día 1 de cada 14 días del ciclo, leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>, IV en 2 h el día 1 de cada 14 días del ciclo, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>, IV en bolo el día 1 seguido de 1200 mg/m<sup>2</sup> IV en 24 h los días 1 y 2 de cada 14 días del ciclo.

Algunos pacientes de este grupo de tratamiento basado en la radioterapia, que tenían alto riesgo de recaída local y sistémica por presentar en la RM signos de mal pronóstico como T4, T3c-d, amenaza de FMR, N2 y EMVI +, recibieron además 4-6 ciclos de FOLFOX previa a la radioterapia y tras la recuperación del paciente de la intervención quirúrgica, a criterio del oncólogo, se administraron 6-8 ciclos más de

FOLFOX, completando el tratamiento de 12 ciclos.

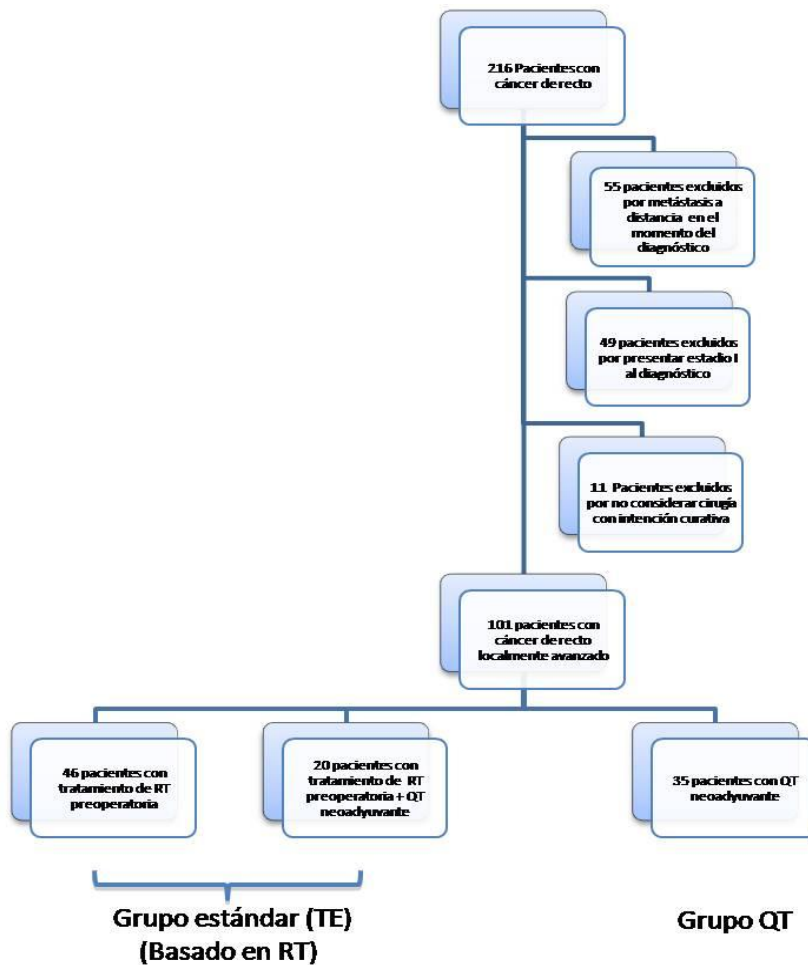
Dado que en el grupo estándar se incluyen tanto pacientes con RT sola (n=46) como pacientes con RT y QT asociada (n=20), para poder justificar su agrupación como un mismo grupo se ha realizado un análisis preliminar específico de las características preoperatorias entre ambos.

### **Grupo 2 (Quimioterapia neoadyuvante, QT).**

A partir de 2010 se inicia una nueva estrategia terapéutica que plantea la administración de quimioterapia neoadyuvante en los tumores de tercio superior T3 o T4 independientemente de la situación de la FMR y EMVI y en tumores de tercio medio o inferior con criterios de bajo riesgo de recidiva local y sistémica según la RM: T3a/3b, N0, sin amenaza de FMR y EMVI-.

En este grupo se utilizaron como QT dos estrategias diferentes:

- a) Capecitabina y oxaliplatino (CAPOX) con bevacizumab 4 ciclos. Los 3 primeros con los tres fármacos y el cuarto ciclo sólo con capecitabina y oxaliplatino suspendiendo el bevacizumab para poder programar la cirugía de resección rectal con EMT a las 4 semanas de finalizar la QT. Las dosis fueron: capecitabina 825 mg/m<sup>2</sup> via oral 2 veces al día, días 1 al 14, Oxaliplatino 100 mg/m<sup>2</sup> IV día 1. Bevacizumab: 5 mg/kg IV cada 2 semanas 3 dosis (semanas 1, 3 y 5).
- b) FOLFOX 6 ciclos, con la dosificación antes referida, 3 en neoadyuvancia y 3 en adyuvancia. La cirugía se programó a las 4 semanas después de acabar la QT.



**Figura 10. Diagrama de flujo de la selección de pacientes del estudio**

#### 4.1.3. Descripción de las variables del estudio.

En el presente estudio se han recogido las siguientes variables:

##### Datos demográficos del paciente:

- Sexo.
- Edad.
- Riesgo anestésico (clasificación de la *American Society of Anaesthesiologist, ASA*).



**Diagnóstico por RM:**

- T (0, 1, 2,3a, 3b, 3c, 3d, 4).
- N (positivo, negativo).
- Estadio clínico (0, I, II, III, IV).
- Distancia tumor-margen de ano en mm.
- Afectación FMR (positivo, negativo).
- EMVI (positivo, negativo).

**Tipo de tratamiento neoadyuvante:**

- Estándar (basado en RT).
- QT sola.

**Tratamiento quirúrgico:**

- Fecha de intervención.
- Cirujano responsable (cirujano colorrectal, cirujano general).
- Procedimiento quirúrgico (resección anterior baja, amputación abdomino-perineal, intervención de Hartmann).
- Estancia postoperatoria (días).

**Morbilidad y mortalidad postoperatoria** (considerando el período durante el ingreso hospitalario o durante los primeros 30 días tras la cirugía).

- Mortalidad (si, no).
- Morbilidad (si, no).
- Reintervenciones (si, no).
- Reingresos (si, no).

- Fístula anastomótica (si, no).
- Infección (si, no)
- Clasificación de infección de sitio quirúrgico (superficial, profunda, órgano/espacio) (48).
- Clasificación de Clavien – Dindo (0-5). (Tabla 3).

	Definitions
I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment other than the “ <b>allowed therapeutic regimens</b> ”, or surgical, endoscopic and radiological interventions
II	Requiring <b>pharmacological</b> treatment with drugs beyond those allowed for grade I complications. Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included.
III	Requiring <b>surgical, endoscopic or radiological intervention</b> .
IV	<b>Life-threatening complication</b> requiring critical care management; CNS complications including brain haemorrhage and ischemic stroke (excluding TIA), sub-arachnoidal bleeding.
V	<b>Death</b> of a patient



STARSurgII : DISCOVER Protocol Launch  
16<sup>th</sup> September 2014, Royal College of Surgeons of England

**Tabla 3.** Clasificación de Clavien-Dindo (tomado de Royal College of Surgeons of England)

#### **Informe anatómico-patológico del espécimen operatorio:**

- Margen longitudinal afecto (si, no).
- Margen circunferencial afecto (si, no).
- Relación con la reflexión peritoneal del extremo distal del tumor (RP) (encima de la RP, a nivel de la RP, debajo de la RP).
- Calidad del mesorrecto (completa, moderada, incompleta).
- Estadio ypT (0, 1, 2, 3, 4).
- Estadio ypN (0, 1, 2).

- Número de ganglios afectos.
- Número total de ganglios analizados.
- Grado de regresión tumoral (TRG, escala de Mandard: 0-4).
- Estadio patológico (0, I, II, III, IV).

**Seguimiento y supervivencia:**

- Fecha de recaída local.
- Fecha de recaída sistémica.
- Fecha de última revisión.
- Fecha de exitus.

**4.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

A partir de la base de datos general y una vez establecidos los parámetros a analizar en el estudio, se confeccionó otra base de datos específica para esta investigación con el programa informático IBM SPSS Statistics® versión 19.0 para Windows® (2010, SPSS Inc., Chicago, IL).

Los datos que proceden de variables cualitativas se presentan como valores absolutos y porcentajes del total. Las variables continuas se presentan como media  $\pm$  desviación típica y como mediana y rango cuando la desviación típica es mayor que la media.

Se realizó inicialmente un estudio descriptivo de la muestra, donde se analizaron las características principales de toda la serie y de los grupos de tratamiento. Como se ha indicado previamente en la descripción del grupo 1 (tratamiento estándar) se realizó un análisis preliminar de los pacientes que

recibieron únicamente tratamiento con radioterapia frente a los que recibieron radioterapia y quimioterapia para poderlos agrupar como un único grupo.

Para la comparación de variables cualitativas se realizaron tablas de contingencia utilizando Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Para la comparación de variables continuas se utilizó el test de la t de Student cuando los valores seguían una distribución normal o la U de Mann-Whitney en caso contrario. Se consideró que existían diferencias estadísticamente significativas para una  $p < 0.05$  y los intervalos de confianza aplicados fueron del 95 %.

Para el estudio de la supervivencia global y libre de enfermedad se ha utilizado el método de supervivencia de Kaplan-Meier y la comparación entre las curvas mediante el test de log-rank. Para poder ajustar el valor de p tanto en la supervivencia libre de enfermedad como en la supervivencia global se ha realizado además una regresión de Cox de acuerdo a las variables preoperatorias significativas entre ambos grupos, estándar frente a quimioterapia sola.

Finalmente, para establecer el peso relativo de la radioterapia sobre las complicaciones postoperatorias se ha realizado una Regresión Logística Binaria entre los diferentes grupos de tratamiento neoadyuvante, lo cual permite calcular los correspondientes Odds Ratios ajustados.

## **5. RESULTADOS.**



## 5.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA SERIE.

La serie comprende un total de 101 pacientes intervenidos con intención curativa por cáncer de recto localmente avanzado entre enero de 2006 y junio de 2015 en el Instituto Valenciano de Oncología y que previamente a la intervención habían recibido tratamiento neoadyuvante.

En la *Tabla 4* se presentan las características generales de los pacientes; el 54% varones y el 46% mujeres, con una edad media de 65 años.

En cuanto al riesgo anestésico el 60% de los pacientes se encontraban en la escala de bajo riesgo (ASA I-II).

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES		
Edad	65 ± 10 años (32-83)	
Sexo	Mujer	47 (46 %)
	Varón	54 (54 %)
Clasificación ASA	I	13 (14%)
	II	41 (46%)
	II	35 (39%)
	IV	1 (1%)
	No clasificados	11

**Tabla 4.** Características generales de la serie.

### 5.1.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

El 56% de los pacientes fueron intervenidos por cirujanos con formación específica en cirugía colorrectal. Se practicaron un 65% de resecciones rectales con restablecimiento de tránsito intestinal, un 28% de amputaciones abdomino-perineales y un 7% de resecciones rectales con colostomía terminal y con preservación esfinteriana (intervención de Hartmann). Al finalizar el tratamiento completo del

cáncer de recto fue reconstruido el tránsito intestinal en 4 pacientes quedando un 31% de estomas definitivos en esta serie de pacientes.

La estancia media postoperatoria fue de 11 días. El 45% de las intervenciones se completaron por vía laparoscópica, con una tasa de conversión del 42%. Los datos quirúrgicos quedan recogidos en la Tabla 5.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO		
Cirujano CR	Sí	57 (56%)
	No	44 (44%)
Procedimiento quirúrgico	Resección anterior baja	66 (65%)
	Amputación abdomino-perineal	28 (28%)
	Intervención de Hartmann	7 (7%)
Estancia media postoperatoria	11 ± 6 días (4-36)	
Anastomosis	Sí	66 (65%)
	No	35 (35%)
Estoma definitivo	Sí	31 (31%)
	No	70 (69%)
Ileostomía temporal	Sí	57 (56%)
	No	44 (44%)
Cirugía laparoscópica	Sí	45 (45%)
	No	56 (55%)
Conversión	Sí	19 (42 %)
	No	26 (58%)

**Tabla 5.** Tratamiento quirúrgico.

### 5.1.2. MORBILIDAD Y MORTALIDAD POSTOPERATORIA.

Se recogen en la Tabla 6 los eventos adversos postoperatorios. El 12% de los pacientes precisaron una reintervención y el 10% tuvieron que volver a ser admitidos en el hospital durante los 30 días posteriores al alta por un proceso relacionado con su diagnóstico principal. La mortalidad postoperatoria fue del 1%. El 37% de los pacientes



presentó alguna complicación, fundamentalmente infecciosa (29%). En la clasificación de infección de sitio quirúrgico destaca la infección de herida profunda, el 50% de todas las infecciones. Existió un 11% de fístula anastomótica.

<b>MORBILIDAD Y MORTALIDAD POSTOPERATORIA</b>		
Reintervenciones	Sí	12 (12%)
	No	89 (88%)
Reingresos	Sí	10 (10%)
	No	91 (90%)
Complicaciones	Sí	37 (37%)
	No	64 (63%)
Fístula anastomótica	Sí	7 (11%)
	No	59 (89%)
Infección	Sí	29 (29%)
	No	72 (71%)
Infección sitio quirúrgico	Superficial	6 (21%)
	Profunda	14 (50%)
	Órgano / Espacio	8 (29%)
Clasificación Clavien - Dindo	0	57 (56%)
	I	4 (4%)
	II	19 (19%)
	III	12 (12%)
	IV	8 (8%)
	V	1 (1%)
Mortalidad postoperatoria	Sí	1 (1%)
	No	100 (99%)
Estancia media postoperatoria	11 ± 6 días (4-36)	

**Tabla 6.** Morbilidad y mortalidad postoperatoria.

### **5.1.3. DIAGNÓSTICO POR RESONANCIA MAGNÉTICA.**

El 96% de los pacientes fue explorado con RM. El 89% de los tumores se encontraban a nivel o por debajo de la reflexión peritoneal. La distancia media al margen anal fue de 68 mm. El 86% de los tumores se clasificó como T3 y el 51% como N positivo. La RM diagnosticó un 23% de afectación de FMR y un 47% de EMVI positivo. Finalmente se estadificó en preoperatorio un 49% de estadios II y un 51% de estadios III de la UICC. Los datos se exponen en la Tabla 7.

DIAGNÓSTICO POR RESONANCIA MAGNÉTICA		
RM	Sí	97(96%)
	No	4(4%)
RM: distancia de margen anal al tumor	68 ± 32 mm (10-130)	
Relación tumor - nivel de la reflexión peritoneal	Debajo	69 (68%)
	A nivel	21 (21%)
	Sobre	11 (11%)
RM: Clasificación T	2	2 (2%)
	3	16 (16%)
	3a	6 (6%)
	3b	50 (51%)
	3c	11 (12%)
	3d	1 (1%)
	4	11 (12%)
RM: Clasificación N	Positivo	49 (51%)
	Negativo	48 (49%)
RM: Afectación FMR	Positivo	22 (23%)
	Negativo	75 (77%)
RM: EMVI	Positivo	37 (47%)
	Negativo	41 (53%)
RM: Estadificación clínica	II	48 (49%)
	III	49 (51%)

**Tabla 7.** Diagnóstico por RM.

#### 5.1.4. TRATAMIENTO PREOPERATORIO Y POSTOPERATORIO.

Los pacientes llevaron diferentes esquemas de tratamiento tanto en la etapa preoperatoria como en el postoperatorio. El 65% de los pacientes llevaron tratamiento preoperatorio basado en radioterapia y algunos en este grupo, un 20% del total de la serie, además quimioterapia de inducción. Un 35% llevaron únicamente quimioterapia preoperatoria.

En la fase postoperatoria sólo un 3% del total de pacientes precisaron radioterapia y un 69% recibieron quimioterapia adyuvante. Los datos se presentan en la Tabla 8.

TRATAMIENTO PREOPERATORIO		
Tipos de tratamiento preoperatorio	Radioterapia sólo	46 (45%)
	Radioterapia + Quimioterapia	20 (20%)
	Quimioterapia sólo	35 (35%)
Agrupación de tratamientos preoperatorios	Basado en RT (Estándar)	66 (65%)
	Quimioterapia sólo	35 (35%)
TRATAMIENTO POSTOPERATORIO		
Radioterapia postoperatoria	Sí	3 (3%)
	No	98 (97%)
Quimioterapia adyuvante	Sí	70 (69%)
	No	31 (31%)

**Tabla 8.** Tratamiento preoperatorio y postoperatorio.

#### 5.1.5. ANATOMÍA PATOLÓGICA.

Se recogieron los datos de afectación de margen longitudinal (0% afecto) y margen radial o circunferencial (6% afecto). Como parámetros de evaluación de la pieza quirúrgica se recogió la calidad del mesorrecto y del mesoano (en las amputaciones abdomino-perineales). El mesorrecto fue incompleto en un 15% de los casos y el mesoano en ningún caso de los 14 analizados.

Los datos de estadificación T y N resultaron en una clasificación final ypTN de: 16% ypT0N0 (respuesta patológica completa), un 32% de estadios I, un 23% de estadios II, un 29% de estadios III y ningún caso de progresión a enfermedad sistémica con diagnóstico anatómo-patológico (estadio IV). Se analizaron una media de 15 ganglios por espécimen estudiado.

Del análisis del grado de regresión tumoral según la escala de Dworak destacó un 19% de esterilización del tumor (Grado 4), un 34% de buena respuesta con escaso resto tumoral (Grado 3) y únicamente un 1% de ausencia completa de respuesta al tratamiento preoperatorio. Los datos se exponen en la Tabla 9.

<b>ANATOMÍA PATOLÓGICA</b>		
Margen longitudinal	Libre	101 (100%)
	Afecto	0 (0%)
Margen circunferencial	Libre	95 (94%)
	Afecto	6 (6%)
Calidad mesorrecto	Completo	60 (60%)
	Moderado	25 (25%)
	Incompleto	15 (15%)
Calidad mesoano	Completo	8 (57%)
	Moderado	6 (43%)
	Incompleto	0 (0%)
Clasificación ypT	ypT0	19 (19%)
	ypT1	5(5%)
	ypT2	37(37%)
	ypT3	35(34%)
	ypT4	5(5%)
Clasificación ypN	ypN0	74 (73% <sup>9</sup> )
	ypN1	19 (19%)
	ypN2	8 (8%)
Número de ganglios analizados	15 ± 5 ganglios (3-31)	
Estadificación yp TNM	Estadio 0	16 (16%)
	Estadio I	33 (32%)
	Estadio II	23 (23%)
	Estadio III	29 (29%)
	Estadio IV	0 (0%)
Grado de regresión tumoral Clasificación TRG de Dworak	Grado 0	1 (1%)
	Grado 1	24 (24%)
	Grado 2	22 (22%)
	Grado 3	35 (34%)
	Grado 4	19 (19%)

**Tabla 9.** Anatomía patológica.

### 5.1.6. SEGUIMIENTO Y SUPERVIVENCIA.

En la Tabla 10 se exponen los datos de seguimiento oncológico. Se produjeron un 3% de recidivas locales y un 15% de progresiones sistémicas de la enfermedad.

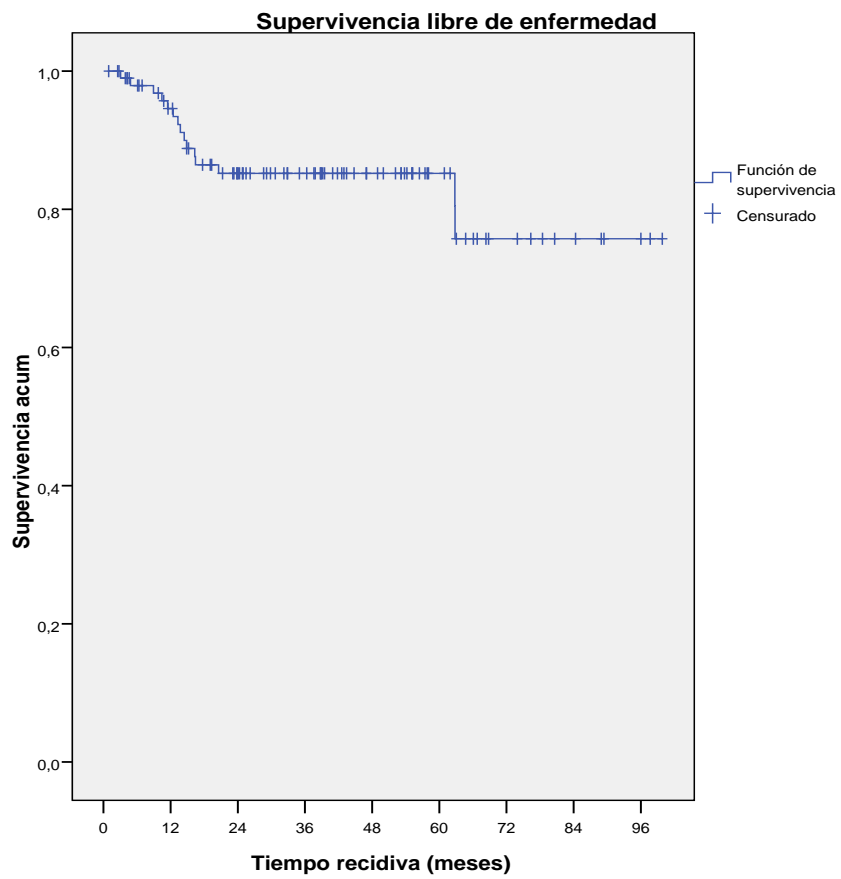
En los pacientes que presentaron recaída ésta se produjo en un tiempo medio de 35 meses y los que fallecieron lo hicieron en un tiempo medio de 39 meses.

La supervivencia libre de enfermedad de la serie completa (101 pacientes) a 1, 3 y 5 años fue del 94%, 85% y 85% respectivamente (Figura 11).

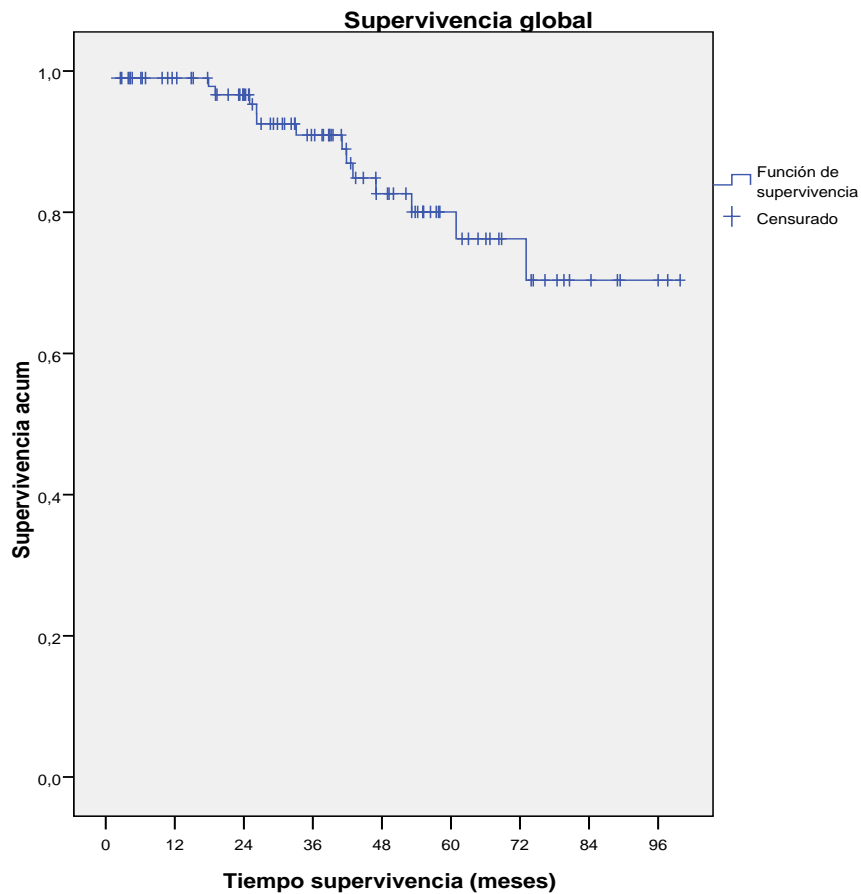
La supervivencia global de la serie completa (101 pacientes) a 1, 3 y 5 años fue del 99%, 90% y 76% respectivamente (Figura 12).

SEGUIMIENTO Y SUPERVIVENCIA		
Recidiva local	Sí	3(3%)
	No	98(97%)
Recaída sistémica	Sí	15(15%)
	No	86(85%)
Tiempo medio hasta recaída	35 ± 23 meses (3-98)	
Muerte	Sí	14(14%)
	No	87 (86%)
Tiempo medio hasta muerte	39 ± 23 meses (1-98)	
Tiempo medio de seguimiento	41 ± 24 meses (1-100)	

**Tabla 10.** Seguimiento y supervivencia.



**Figura 11.** Curva de Supervivencia libre de enfermedad de la serie general (n=101).



**Figura 12.** Curva de Supervivencia global de la serie general (n=101).

## 5.2. SUBANÁLISIS DEL GRUPO DE TRATAMIENTO ESTÁNDAR.

El análisis que se presenta en la Tabla 11 se realiza con el objetivo de comparar los dos grupos de tratamiento preoperatorio basados en radioterapia para valorar su grado de homogeneidad y la posibilidad de agruparlos como grupo de tratamiento estándar. Utilizamos para este análisis las siguientes variables: edad, sexo, clasificación ASA, procedimiento quirúrgico, anastomosis, estoma definitivo, ileostomía temporal, reintervenciones, reingresos, complicaciones, fístulas anastomóticas, infección, infección de sitio quirúrgico, muerte, estadio por RM, nivel de la reflexión peritoneal por RM, afectación de FMR, EMVI, distancia a margen anal por RM, margen longitudinal, margen

circunferencial, calidad del mesorrecto, grado de regresión tumoral, ypT, nº de ganglios analizados, ypN, estadio ypTN, recidiva local, recidiva sistémica y muerte. También se calcularon las curvas de supervivencia global y libre de enfermedad de ambos subgrupos.

El resultado del análisis no arroja diferencias significativas en ninguno de estos parámetros por lo que concluimos que los 2 subgrupos que constituyen el tratamiento estándar son homogéneos y se pueden agrupar.

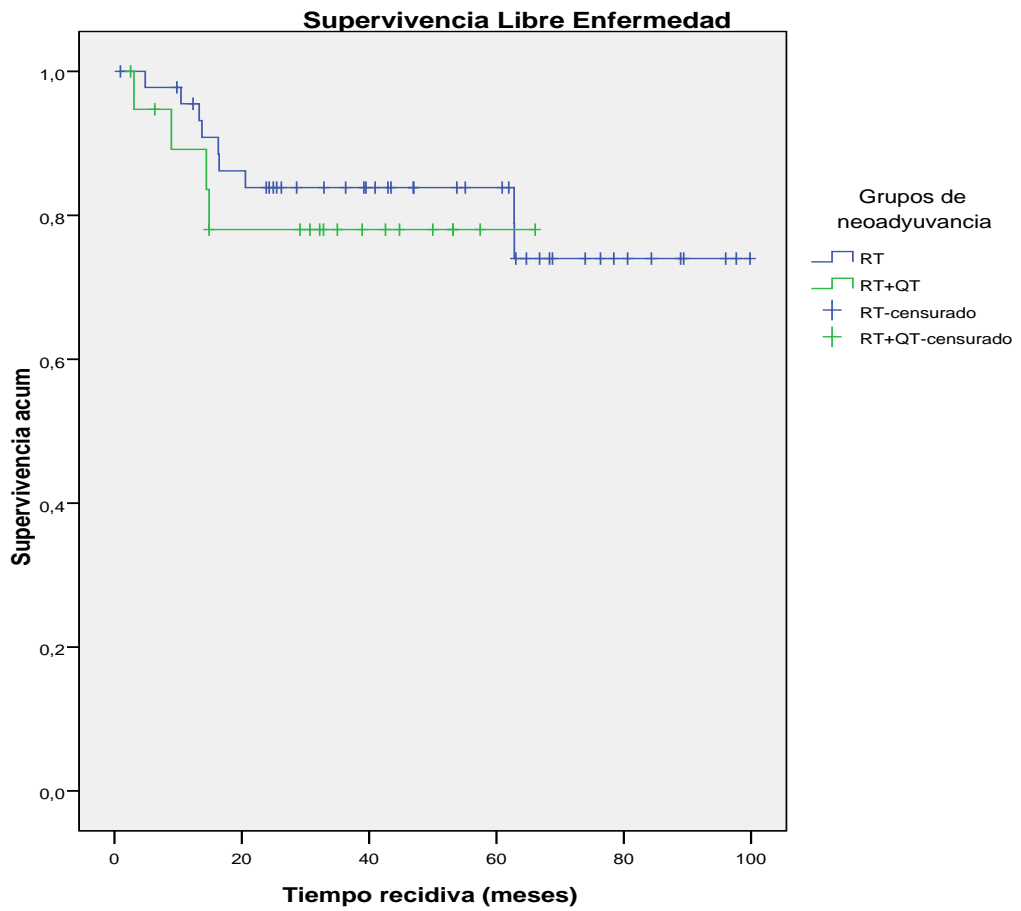
SUBANÁLISIS DEL GRUPO DE TRATAMIENTO ESTÁNDAR					
	RT sólo (n=46)		RT + QT (n=20)		
Edad	68 ± 8 años (48-83)		61 ± 12 años (32-77)		p=0,199
Sexo	Mujer	46%	Mujer	45%	p=0,961
	Varón	54%	Varón	55%	
ASA	I	12%	I	18%	p=0,701
	II	42%	II	29%	
	III	44%	III	53%	
	IV	2%	IV	0%	
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y MORBIMORTALIDAD POSTOPERATORIA					
	RT sólo (n=46)		RT + QT (n=20)		
Procedimiento quirúrgico	RAB	52%	RAB	60%	p=0,387
	AAP	39%	AAP	40%	
	Hartmann	9%	Hartmann	0%	
Anastomosis	Si	52%	Si	60%	p=0,557
	No	48%	No	40%	
Estoma definitivo	Si	46%	Si	40%	p=0,671
	No	54%	No	60%	
Ileostomía temporal	Si	50%	Si	60%	p=0,454
	No	50%	No	40%	
Reintervención	Si	20%	Si	5%	p=0,129
	No	80%	No	95%	
Reingreso	Si	11%	Si	15%	p=0,637
	No	89%	No	85%	
Complicaciones	Si	48%	Si	40%	p=0,557
	No	52%	No	60%	
Fístula anastomótica	Si	11%	Si	5%	p=0,446
	No	89%	No	95%	
Infección	Si	37%	Si	40%	p=0,815
	No	63%	No	60%	
Infección de sitio quirúrgico	No	65%	No	60%	p=0,678
	Superficial	4%	Superficial	10%	
	Profunda	20%	Profunda	25%	
	Órgano/espacio	11%	Órgano/espacio	5%	
Muerte	Si	2%	Si	0%	p=0,506
	No	98%	No	100%	



DIAGNÓSTICO POR RM					
Estadio por RM	II	36%	II	50%	p=0,284
	III	64%	III	50%	
RM: Nivel de la reflexión peritoneal	Debajo	85%	Debajo	70%	p=0,259
	A nivel	13%	A nivel	20%	
	Sobre	2%	Sobre	10%	
Invasión FMR	Libre	76%	Libre	55%	p=0,091
	Afecta	24%	Afecta	45%	
EMVI	Positivo	40%	Positivo	39%	p=0,172
	Negativo	60%	Negativo	61%	
Distancia a margen anal por RM	56 ± 32 mm		53 ± 34 mm		p=0,588
ANATOMÍA PATOLÓGICA					
	RT sólo (n=46)		RT + QT (n=20)		
Margen longitudinal	Libre	100%	Libre	100%	p=0,5
	Afecto	0%	Afecto	0%	
Margen circunferencial	Libre	96%	Libre	95%	p=0,907
	Afecto	4%	Afecto	5%	
Calidad del mesorrecto	Completo	56%	Completo	80%	p=0,188
	Moderado	24%	Moderado	10%	
	Incompleto	20%	Incompleto	10%	
Grado de regresión tumoral. Escala de Dworak	Grado 0	0%	Grado 0	0%	p=0,675
	Grado 1	24%	Grado 1	30%	
	Grado 2	13%	Grado 2	20%	
	Grado 3	46%	Grado 3	30%	
	Grado 4	17%	Grado 4	20%	
ypT	ypT0	17%	ypT0	20%	p=0,509
	ypT1	6%	ypT1	0%	
	ypT2	35%	ypT2	35%	
	ypT3	40%	ypT3	35%	
	ypT4	2%	ypT4	10%	
Nº Ganglios analizados	14 ± 5 ganglios		14 ± 6 ganglios		p=0,237
ypN	ypN0	76%	ypN0	65%	p=0,313
	ypN1	20%	ypN1	20%	
	ypN2	4%	ypN2	15%	
Estadio ypTNM	Estadio 0	15%	Estadio 0	15%	p=0,313
	Estadio 1	37%	Estadio 1	20%	
	Estadio 2	24%	Estadio 2	25%	
	Estadio 3	24%	Estadio 3	40%	
	Estadio 4	0%	Estadio 4	0%	
SEGUIMIENTO ONCOLÓGICO					
	RT sólo (n=46)		RT + QT (n=20)		
Recidiva local	Si	4%	Si	0%	p=0,344
	No	96%	No	100%	
Recidiva sistémica	Si	20%	Si	20%	p=0,967
	No	80%	No	80%	
Muerte	Si	22%	Si	15%	p=0,527
	No	78%	No	85%	

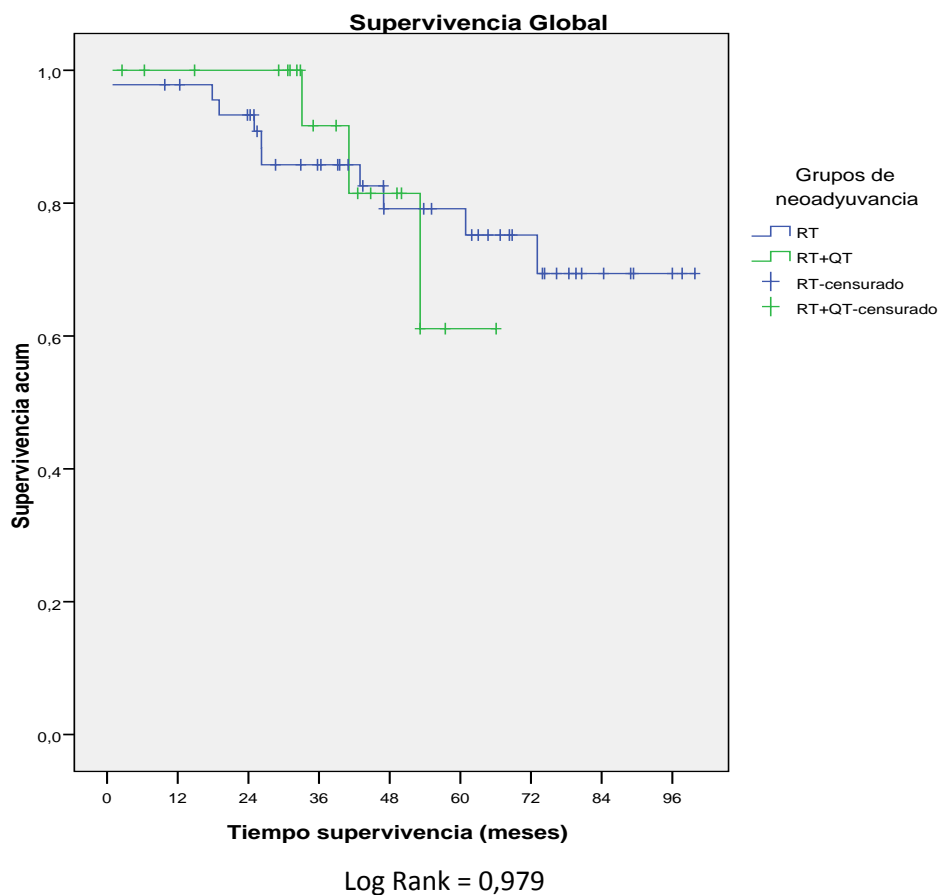
**Tabla 11:** Subanálisis de los subgrupos que constituyen el tratamiento estándar.

**Curva de supervivencia libre de enfermedad.**



**Figura 13.** Curvas de Supervivencia libre de enfermedad de los subgrupos del tratamiento estándar.

## Curva de supervivencia global.



**Figura 14.** Curvas de Supervivencia Global de los subgrupos del tratamiento estándar.

### 5.3. COMPARACIÓN DE GRUPOS: ESTÁNDAR *versus* QUIMIOTERAPIA SOLA.

#### 5.3.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES.

Los resultados que se presentan en la Tabla 12 describen y comparan los dos grupos de tratamiento (estándar *versus* QT sola). Se observan diferencias con significación estadística en las variables cirujano colorrectal y procedimiento quirúrgico ( $p=0,0001$  y  $p=0,002$  respectivamente). La variable cirujano colorrectal tiene una explicación temporal ya que el inicio en el tiempo de la QT neoadyuvante se asoció a la entrada en el Servicio de cirujanos con especialización en cirugía colorrectal. La diferencia

significativa en el procedimiento quirúrgico refleja una selección de tumores más proximales del recto y por lo tanto un mayor porcentaje de resecciones anteriores (86% vs 54%) y un menor porcentaje de amputaciones abdomino-perineales (6% vs 39%) en el grupo de tratamiento QT.

CARACTERÍSTICAS GENERALES					
	ESTÁNDAR (n=66)		QT SÓLO(n=35)		
Edad	65 ± 10 años		63 ± 10 años		p=0,342
Sexo	Mujer	45%	Mujer	49%	p=0,765
	Varón	55%	Varón	51%	
ASA	I	13%	I	17%	p=0,138
	II	38%	II	60%	
	III	47%	III	23%	
	IV	2%	IV	0%	
Cirujano colorrectal	Sí	42%	Sí	83%	p=0,0001
	No	58%	No	17%	
Procedimiento quirúrgico	RAB	54%	RAB	86%	p=0,002
	AAP	39%	AAP	6%	
	Hartmann	6%	Hartmann	8%	

**Tabla 12.** Características generales. Diferencias entre grupos.

### 5.3.2. DIAGNÓSTICO POR RESONANCIA MAGNÉTICA.

Los resultados del estudio diagnóstico por RM presentan, en la Tabla 13, resultados concordantes con los criterios de selección de tumores rectales de bajo riesgo para su tratamiento con QT sin RT preoperatoria.

En cuanto a la situación del tumor son significativas las diferencias del nivel de la reflexión peritoneal (p=0,001) y la distancia a margen anal (p=0,0001) indicando que el sesgo de selección tiende a indicar QT sólo con mayor frecuencia a los tumores rectales más proximales (tercios medio o superior).

En cuanto a las características de agresividad del tumor también se aprecian diferencias significativas en cuanto al estadiaje RM ( $p=0,016$ ), N por RM ( $p=0,016$ ) e invasión de FMR ( $p=0,013$ ), poniéndose de manifiesto que los tumores más avanzados han sido tratados con radioterapia preoperatoria.

DIAGNÓSTICO POR RESONANCIA MAGNÉTICA					
	ESTÁNDAR (n=66)		QT SÓLO(n=35)		
Estadio por RM	II	40%	II	66%	<b>p=0,016</b>
	III	60%	III	34%	
Nivel de la reflexión peritoneal	Debajo	80%	Debajo	46%	<b>p=0,001</b>
	A nivel	15%	A nivel	31%	
	Sobre	5%	Sobre	23%	
T por RM	T2	3%	T2	0%	p=0,220
	T3	82%	T3	94%	
	T4	15%	T4	6%	
N por RM	N0	40%	N0	66%	<b>p=0,016</b>
	N1	60%	N1	34%	
Invasión FMR	Libre	69%	Libre	91%	<b>p=0,013</b>
	Afecta	31%	Afecta	9%	
EMVI	Positivo	51%	Positivo	54%	p=0,784
	Negativo	49%	Negativo	46%	
Distancia a margen anal por RM	55± 32 mm		87 ± 22 mm		<b>p=0,0001</b>

**Tabla 13.** Diagnóstico por RM. Diferencias entre grupos.

### 5.3.3. MORBILIDAD, MORTALIDAD, ESTANCIA MEDIA POSTOPERATORIA.

En la Tabla 14 se exponen los resultados de morbimortalidad y estancia media postoperatoria. A destacar la significación estadística de las variables: complicaciones

(p=0,009), infección (p=0,004), infección de sitio quirúrgico (p=0,003), clasificación Clavien-Dindo (p=0,018) y estancia postoperatoria. Todas ellas a favor del grupo con tratamiento de QT sin RT.

<b>MORBILIDAD, MORTALIDAD Y ESTANCIA MEDIA POSTOPERATORIA</b>					
	<b>ESTÁNDAR (n=66)</b>		<b>QT SÓLO (n=35)</b>		
Reintervenciones	Si	15%	Si	6%	p=0,141
	No	85%	No	94%	
Reingresos	Si	12%	Si	6%	p=0,256
	No	88%	No	94%	
Complicaciones	Si	46%	Si	20%	<b>p=0,009</b>
	No	54%	No	80%	
Fístula anastomótica	Si	9%	Si	3%	p=0,230
	No	91%	No	97%	
Infección	Si	38%	Si	11%	<b>p=0,004</b>
	No	62%	No	89%	
Infección de sitio quirúrgico	No	64%	No	88%	<b>p=0,003</b>
	Superficial	6%	Superficial	6%	
	Profunda	21%	Profunda	0%	
	Órgano/Espacio	9%	Órgano/Espacio	6%	
Clasificación Clavien - Dindo	0	45%	0	77%	<b>p=0,018</b>
	I	3%	I	6%	
	II	26%	II	6%	
	III	17%	III	3%	
	IV	8%	IV	8%	
	V	1%	V	0%	
Muerte	Si	2%	Si	0%	p=0,653
	No	98%	No	100%	
Estancia postop.	12 ± 6 días (4 – 36)		8 ± 4 días (3-20)		<b>p=0,001</b>

**Tabla 14.** Morbilidad, mortalidad, estancia postoperatoria. Diferencias entre grupos.

#### **5.3.4 CALIDAD DEL PROCESO.**

Las variables de resultado final del proceso sólo presentan diferencias estadísticamente significativas en el número de ganglios analizados por el patólogo (p=0,021), mientras que los parámetros de seguimiento (recidiva local, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global), de calidad de espécimen quirúrgico

(resecciones R0 y calidad del mesorrecto) y de respuesta del tumor al tratamiento (grado de regresión tumoral) no presentan diferencias estadísticamente significativas (Tabla 15).

CALIDAD DEL PROCESO					
	ESTÁNDAR (n=66)		QT SÓLO (n=35)		
Recidiva local	Si	3%	Si	3%	p=0,725
	No	97%	No	97%	
Recaída sistémica	Si	20%	Si	6%	p=0,051
	No	80%	No	94%	
Supervivencia libre de enfermedad	81 meses		55 meses		p=0,221
Supervivencia global	82 meses		56 meses		p=0,204
Resecciones R0	Si	95%	Si	91%	p=0,343
	No	5%	No	9%	
Calidad del mesorrecto	Completa	64%	Completa	53%	p=0,236
	Moderada	20%	Moderada	35%	
	Incompleta	16%	Incompleta	12%	
Nº ganglios analizados	14 ± 5 ganglios (3 - 31)		17 ± 5 ganglios (5 - 31)		<b>p=0,021</b>
Grado de regresión tumoral Clasificación TRG de Dworak	Grado 0	0%	Grado 0	3%	p=0,77
	Grado 1	26%	Grado 1	20%	
	Grado 2	15%	Grado 2	34%	
	Grado 3	41%	Grado 3	23%	
	Grado 4	18%	Grado 4	20%	

**Tabla 15.** Calidad del proceso.

### 5.3.5. INFRAESTADIFICACIÓN (*DOWNSTAGING*).

Los resultados de infraestadificación permiten valorar la eficacia del tratamiento sobre el tumor y los ganglios. Ambos tratamientos demuestran su actividad en los estadios II y III definidos por RM. El tratamiento estándar consigue un *downstaging* del 52% de los casos en estadio II y del 73% en estadio III, mientras que el tratamiento con QT presenta un *downstaging* del 61% en estadios II y del 58% en estadios III. Ambos tratamientos consiguen un porcentaje similar en respuestas completas patológicas: 16% el grupo de tratamiento estándar y 17% el grupo de tratamiento QT (Tabla 16).

DOWNSTAGING			Estadificación ypTN				
			0	I	II	III	Total
Grupo Estándar	Estadificación por RM	II	<b>3</b> <b>(12%)</b>	<b>10</b> <b>(40%)</b>	5 (20%)	7 (28%)	25 (100%)
		III	<b>7</b> <b>(19%)</b>	<b>10</b> <b>(27%)</b>	<b>10</b> <b>(27%)</b>	10 (27%)	37 (100%)
Total		10 (16%)	20 (32%)	15 (24%)	17 (28%)	62 (100%)	
Grupo QT		II	<b>6</b> <b>(26%)</b>	<b>8</b> <b>(35%)</b>	4 (17%)	5 (22%)	23 (100%)
		III	<b>0</b> <b>(0%)</b>	<b>4</b> <b>(33%)</b>	<b>3</b> <b>(25%)</b>	5 (42%)	12 (100%)
	Total	6 (17%)	12 (34%)	7 (20%)	10 (29%)	35 (100%)	

**Tabla 16.** Infraestadificación.

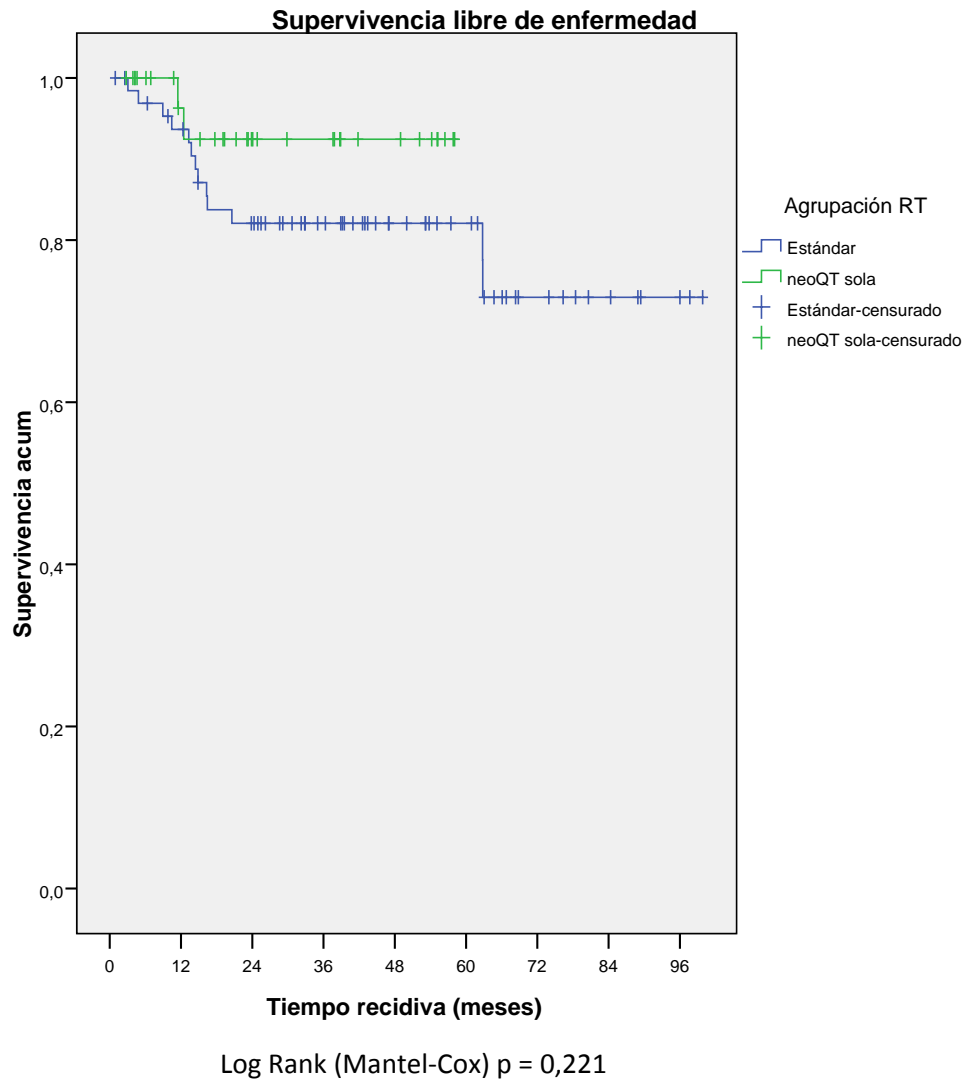
Al comparar los porcentajes de infraestadificación entre ambos grupos de tratamiento no se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,658$ ) (Tabla 17).

		Estándar	QT	
<b>Downstaging</b>	Si	64%	60%	p=0,658
	No	36%	40%	

**Tabla 17.** Downstaging. Comparación entre grupos.



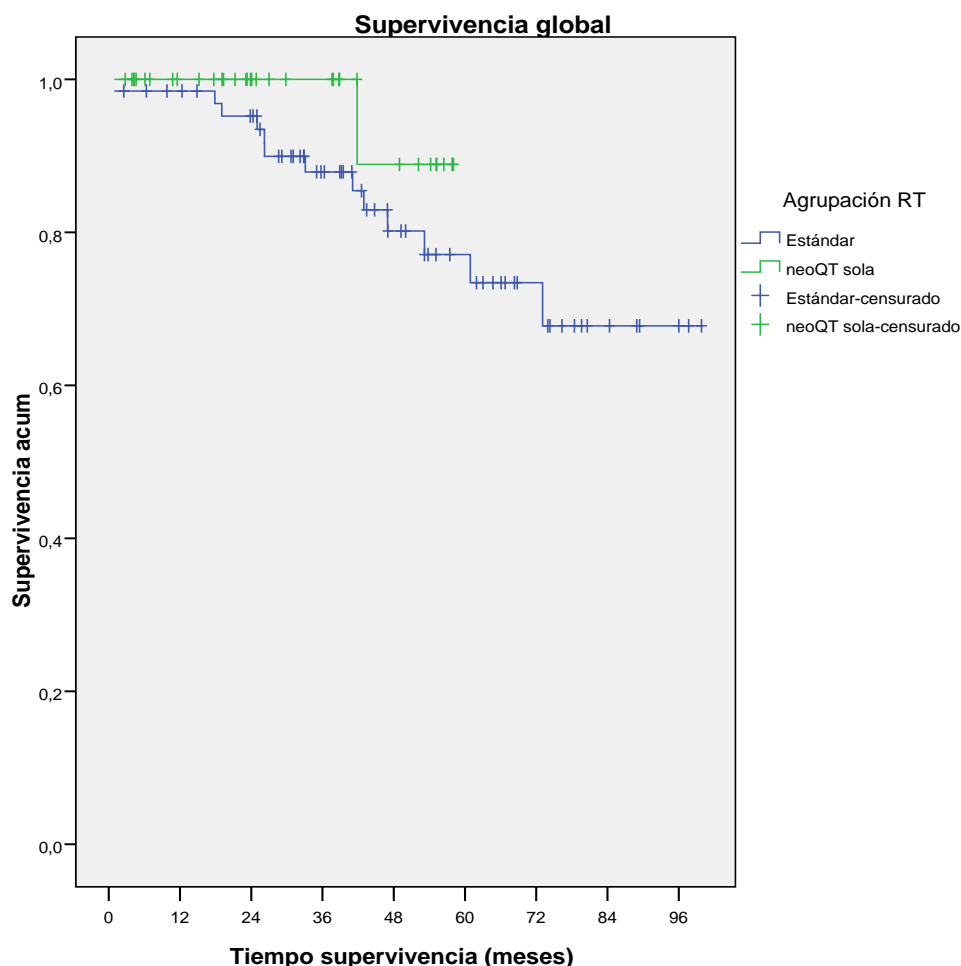
### 5.3.6. CURVAS DE SUPERVIVENCIA.



**Figura 15.** Curvas de Supervivencia libre de enfermedad de los grupos de tratamiento.

La supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años en el grupo de tratamiento estándar es del 93 %, 82% y 73% respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años en el grupo de tratamiento con quimioterapia sola es en todos los puntos de corte indicados del 92%. La comparación de la supervivencia libre de enfermedad entre ambos grupos no ha resultado estadísticamente significativa ( $p=0,221$ ). Dado que

en la comparación de las características generales y de diagnóstico por RM de ambos grupos se detectaron diferencias estadísticamente significativas en las variables cirujano colorrectal, procedimiento quirúrgico, estadio por RM, nivel de la reflexión peritoneal por RM, N por RM, invasión FMR y distancia a margen anal por RM (Tablas 12 y 13) se procedió a realizar una regresión de Cox para ajustar la p según dichas variables significativas y evitar posibles efectos de confusión, resultando la p ajustada de 0,464 y



por tanto tampoco estadísticamente significativa.

Log Rank (Mantel-Cox)  $p = 0,204$

**Figura 16.** Curvas de Supervivencia Global de los grupos de tratamiento.

La supervivencia global a 1, 3 y 5 años en el grupo de tratamiento estándar es del 98 %, 87% y 73% respectivamente. La supervivencia global a 1, 3 y 5 años en el grupo de tratamiento con quimioterapia sola es del 100 % a 1 y 3 años y del 88% a los 5 años resultando de la comparación de ambas curvas una p no significativa ( $p=0,202$ ) sin ajustar, y que una vez ajustada por los mismos parámetros que la supervivencia libre de enfermedad es de 0,184.

### 5.3.7. PESO RELATIVO DE LA RADIOTERAPIA SOBRE LAS COMPLICACIONES.

Dado que se ha observado de forma estadísticamente significativa (Tabla 14) que el tratamiento estándar basado en la radioterapia preoperatoria presentaba una mayor tasa de complicaciones postquirúrgicas que el tratamiento con quimioterapia sola, se ha planteado la cuestión de cuál sería el peso relativo de la RT sobre dichas complicaciones. Para ello se realizó una Regresión Logística Binaria resultando que la administración de RT sola aumenta la tasa de complicaciones postquirúrgicas 3,6 veces más que la administración de quimioterapia sola de una forma significativa ( $p=0,012$ ) y que la administración de RT y QT las aumenta 2,6 veces más que la administración de quimioterapia sola, aunque sin alcanzar significación estadística ( $p=0,115$ ).

		Odds ratio	
Grupos de tratamiento	RT	3,6	<b>p=0,012</b>
	RT + QT	2,6	p=0,115
	QT	1	

**Tabla 18.** Importancia relativa (*Odds ratio*) de la RT sobre las complicaciones postquirúrgicas.



## **6. DISCUSIÓN.**



El tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado es complejo ya que para obtener su curación se utilizan y combinan diferentes recursos terapéuticos tales como la radioterapia, la quimioterapia y la cirugía.

La radioterapia y la cirugía abordan el control local mientras que la quimioterapia intenta controlar e impedir la extensión sistémica de la enfermedad, aunque también tiene efecto a nivel local y regional.

Diferentes avances en cada una de estas disciplinas han ido haciendo evolucionar y cambiando los estándares de tratamiento de esta enfermedad.

También hay que reseñar los importantes avances en el terreno del diagnóstico clínico. El desarrollo de la resonancia magnética y su aplicación en el estudio de la pelvis complementada con la capacidad diagnóstica de la ecografía endorrectal han permitido afinar la estadificación local (T) y regional (N) de la enfermedad que es de capital importancia a la hora de seleccionar el tratamiento.

Los estadios precoces de la enfermedad (T1N0 o T2N0), pueden ser tratados solamente con cirugía (25,77). El diagnóstico histológico preoperatorio es un componente esencial. Aunque la mayoría de los tumores de recto son adenocarcinomas, tumores menos frecuentes como el tumor de células escamosas, los tumores carcinoides y los melanomas también pueden presentarse (78,79).

El examen clínico mediante tacto rectal es muy importante. Identifica a los tumores distales que probablemente requerirán una amputación abdomino-perineal. Además el TR permite identificar el tamaño, la fijeza del tumor y su potencial adherencia o infiltración a estructuras locales tales como la próstata o la vagina. La colonoscopia

permite la exploración integral del colon y recto, así como la biopsia de los tumores y su clasificación. También permitirá la resección de lesiones pequeñas y su posterior análisis.

La enfermedad metastásica debe ser descartada mediante la TAC con contraste de tórax, abdomen y pelvis. Especialmente importante es la inclusión del tórax en el estudio por la propensión del cáncer de recto a metastatizar en el pulmón. Aunque la TAC puede identificar el tumor primario e incluso los ganglios regionales tiene poca precisión para el estadiaje local de la enfermedad.

El análisis de sangre rutinario debe incluir análisis de marcador tumoral CEA que será útil como medida de la carga tumoral (25). La ecografía endorrectal y la resonancia magnética son los métodos más precisos para evaluar el estadio T y N de la enfermedad. La ecografía es muy dependiente de la experiencia del explorador. La resonancia magnética permite imágenes de alta resolución y es capaz de determinar la afectación de la fascia mesorrectal y por tanto positividad en los márgenes circunferenciales (80, 81). Es importante destacar que ninguna de las pruebas de imagen es capaz de predecir con precisión la afectación de los ganglios. Ganglios de menos de 5 mm pueden potencialmente contener tumor. Por lo tanto el estadiaje clínico de los tumores rectales a nivel ganglionar se considera como una estimación.

En el terreno de la radioterapia los estudios de Sauer (55,82), Gerard (62), Bosset (59), Kapiteijn (57) y del Swedish Rectal Cancer Trial (56), han definido claramente el papel de la radioterapia en el cáncer de recto localmente avanzado.

Por lo que respecta a la quimioterapia, gran parte de la evidencia en la que se basa la demostración de la actividad de la quimioterapia en el cáncer de recto se deriva de los ensayos clínicos de quimioterapia adyuvante en cáncer de colon. El estudio que



compara 5-FU y leucovorín contra capecitabina sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global es la base para utilizar cualquiera de estos dos fármacos con fluoropirimidinas como base del tratamiento quimioterápico (83). El estudio MOSAIC demostró que la adición de oxaliplatino al 5-Fluorouracilo o capecitabina producía ventajas de supervivencia en los pacientes con cáncer colorrectal por lo que se consideró como estándar en el tratamiento quimioterápico del cáncer colorrectal, criterio que se utiliza actualmente (85).

De esta manera el tratamiento contemporáneo del cáncer de recto localmente avanzado incluye radioterapia preoperatoria, seguida de cirugía y posteriormente tras 4-6 semanas de recuperación del paciente quimioterapia adyuvante. Sin embargo muchos pacientes con cáncer de recto mueren a causa de la enfermedad sistémica. El problema del paradigma de tratamiento actual es que no se administra un tratamiento sistémico eficaz hasta unos 4 meses después del diagnóstico, tiempo que comprende las dos semanas de diagnóstico y estadificación, 6 semanas de radioterapia, 6 semanas de recuperación prequirúrgica, 1 semana de cirugía y 5 semanas de recuperación postquirúrgica previas al inicio de la quimioterapia sistémica. Esto quiere decir que el tratamiento sistémico comenzará aproximadamente 20 semanas después del diagnóstico permitiendo la posible diseminación de micrometástasis.

Series recientes de diferentes centros han demostrado que con esta secuencia los pacientes no completan el tratamiento sistémico adyuvante en aproximadamente un 20 % de los casos (85). Basados en estos datos se ha promovido el interés de desplazar el tratamiento sistémico al principio de la estrategia multimodal de tratamiento. En esta

línea de investigación se han realizado varios estudios con la utilización de quimioterapia neoadyuvante (86, 87,88).

La cirugía para el cáncer de recto se recomienda dentro de las 6-8 semanas tras completar la radioterapia neoadyuvante que permite una regresión tumoral sin excesivo grado de fibrosis. Algunos estudios sugieren que la prolongación del intervalo entre radioterapia y cirugía incrementa la respuesta completa patológica sin un aumento de las complicaciones quirúrgicas (89,90). El abordaje quirúrgico de elección incluye la extirpación del recto con su mesorrecto completo lo que constituye la escisión mesorrectal total. Esta técnica reduce la probabilidad de afectación patológica del margen circunferencial y en consecuencia una reducción de las tasas de recurrencia pélvica (36,37).

En este contexto se enmarca la tesis que se presenta, cuyos resultados se discuten a continuación.

Las características generales de la serie de pacientes de este estudio con una edad media de  $65\pm 10$  años y un 54 % de varones, no difieren de las de las series más numerosas en España agrupadas en el Proyecto Vikingo que en 2013 contaba con datos de 9.211 pacientes con cáncer de recto operados en 79 hospitales (edad media  $67\pm 11$  años y 65% varones) (42). En lo referente al tipo de procedimiento quirúrgico realizado vemos que en los tres tipos de resección practicados tampoco existe diferencias con la serie anteriormente reseñada (resecciones anteriores 65% vs 68%, amputaciones abdomino-perineales 28% vs 24% e intervenciones de Hartmann 7% vs 8%). Esto indica que la tipología de los pacientes y las características de los cirujanos no difieren entre nuestro Centro y el resto de hospitales de nuestro país.

Por lo que respecta a nuestros resultados con el abordaje laparoscópico debemos indicar que se comenzó a practicar de una manera más sistemática a partir de la publicación de niveles de evidencia que normalizaban la utilización de esta vía en la cirugía del cáncer de recto (91, 92,93). Nuestra tasa de conversión (42%) es superior a las tasas publicadas en la literatura (5-20%) debido a la curva de aprendizaje de los cirujanos en esta patología (94,95). En nuestra serie hemos observado una tasa de complicaciones del 37 % que se asemeja a las publicadas en series de pacientes con tratamiento neoadyuvante basado en radioterapia (32-46 %) y que incluyen complicaciones mayores y menores pero con repercusión sobre la situación del paciente. Como se describe en otras publicaciones (98,99) nuestro estudio presenta una elevada tasa de infección (29%) fundamentalmente a expensas de la infección de la herida perineal en los pacientes que han sido sometidos a una amputación abdomino-perineal.

Un ítem de capital importancia en este tipo de cirugía es la fístula anastomótica. Nuestra serie ha presentado un porcentaje global del 11%. En la literatura se publican rangos que oscilan entre 0-17,4% (100, 101,102). Sin embargo estos resultados son difíciles de comparar por la heterogeneidad de estos estudios y el diferente significado asignado al término *fístula*. La realización de un estoma temporal se aconseja para tumores localizados por debajo de 6 cm del margen anal por el riesgo aumentado de filtración anastomótica. En nuestro grupo se ha utilizado la ileostomía temporal en un 56 % de los procedimientos con anastomosis coloanal o colorrectal baja. La mortalidad operatoria registrada en los 30 primeros días después de la cirugía o durante el ingreso del paciente si este se prolongó más allá de 1 mes fue del 1 %. Estos resultados son similares a los descritos por Enker et al. (103), Heald et al. (37) y Read et al. (104). Consideramos que un factor importante para la baja mortalidad que se presenta en

nuestro estudio es la no existencia de pacientes operados de urgencia, condición asociada a un incremento de la morbilidad y la mortalidad. En resumen, la utilización de tratamiento quimioterápico y radioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado en nuestra serie no está asociada a un mayor porcentaje de complicaciones postoperatorias tempranas ni fistula anastomótica ni mortalidad postoperatoria que las publicadas en series similares en la literatura reciente.

En nuestro centro se sigue un protocolo estandarizado para el estudio de las piezas quirúrgicas del cáncer colorrectal que incluye estudio de afectación de los márgenes longitudinal y circunferencial, calidad del mesorrecto y grado de regresión tumoral además de la clasificación final pTNM. Nuestros resultados en cuanto a afectación de márgenes han sido del 0% en margen longitudinal y del 6% en margen circunferencial, cifras comparables a las descritas en la literatura que presentan valores de afectación entre 5,7 y 16,4% en margen circunferencial (105,106). Otro factor a considerar a la hora de analizar la efectividad del tratamiento neoadyuvante sobre el tumor es el grado de regresión tumoral obtenido. En nuestra serie obtuvimos una respuesta completa patológica del 19 % que sumados al 34 % de grado de regresión tumoral 3 de la clasificación de Dworak (74) suman un total de un 53 % de pacientes buenos respondedores cifras concordantes con los trabajos de Vecchio et al. (107), Huebner et al. (108) y Habr-Gama et al. (109).

Los datos de seguimiento oncológico de la serie general son del 3% en recidivas locales, del 15% en recaída sistémica y del 14% de mortalidad, con un tiempo medio de seguimiento de  $41 \pm 24$  meses. Estos resultados son de importancia capital para la valoración global del tratamiento multimodal en estos pacientes.

Las cifras de recidiva local en series comparables, es decir pacientes en estadios II y III de la UICC, y que hayan recibido tratamiento neoadyuvante, oscilan entre el 3 y el 10% (42, 110, 111) y están recogidas en registros de cáncer de recto con elevado número de pacientes. Se han invocado otros factores que pueden condicionar la aparición de recidiva local tras la cirugía de resección rectal con escisión mesorrectal total, tales como el tiempo de seguimiento (112) o la tasa de resecciones R1 (113,114). Una de las limitaciones que presenta nuestro estudio para la comparación de las cifras de recidiva local con otras publicaciones es el corto tiempo de seguimiento de nuestros datos. Como describe Merkel et al. (112) la recidiva local tras el tratamiento neoadyuvante estándar y la resección quirúrgica se presenta en un 25% de los pacientes más tarde de los 5 años de seguimiento, cifras que de momento no alcanza nuestra serie. En cuanto a la tasa de resecciones R1 (afectación del margen circunferencial en el estudio anatomo – patológico) nuestras cifras como hemos indicado con anterioridad son del 6%, encontrándose entre las descritas en la literatura (105-106). En resumen, en lo que respecta a las cifras de recidiva local de nuestra serie general de pacientes, nuestros datos se encuentran dentro de lo publicado por otros autores aunque con la limitación de disponer de un tiempo de seguimiento corto, lo que hace previsible la aparición de nuevos casos en el futuro.

Las cifras de recaída sistémica y de supervivencia global en nuestro estudio se sitúan en el 15% y en el 86% respectivamente con el seguimiento, ya citado, de  $41 \pm 24$  meses. En destacados estudios de largo seguimiento con gran volumen de pacientes con tratamiento neoadyuvante (82, 115, 116) las cifras de supervivencia global a los cinco años se sitúan entre el 68 y el 77%, mientras que cuando se alcanzan los diez años de seguimiento estos valores descienden a cifras entre el 50 y el 60%. Los valores de recaída

sistémica tanto en las series antes citadas como en otras publicaciones que investigan estos parámetros se sitúan alrededor del 30% a los diez años (117,118). De nuevo debemos indicar la limitación de nuestro estudio del seguimiento menor de cinco años que nos impide comparar con objetividad nuestros resultados con las series que son referencia en la literatura. Sin embargo al analizar las curvas de supervivencia tanto global como libre de enfermedad de las grandes series observamos que los valores temporales a los 3 años de seguimiento se encuentran en el rango de nuestros resultados, recaída sistémica entre 15% y 20% y supervivencia global entre el 80% y el 85%. En general lo que se observa con el análisis global de los factores recidiva local, recaída sistémica y supervivencia global es que aunque se ha mejorado claramente el control local de la enfermedad no se ha conseguido repercutir esta mejoría en las cifras de supervivencia global, lo que evidencia que cualquier aumento en las cifras de supervivencia global requerirá un mejor control de la enfermedad sistémica.

Cuando se seleccionaron los pacientes para el estudio se constató la existencia de tres grupos con estrategias diferentes en la fase de tratamiento preoperatorio. El primer grupo con el esquema de tratamiento estándar basado en radioterapia de ciclo largo y cirugía tras 4 – 6 semanas de recuperación; el segundo grupo, estaba constituido por enfermos con tumores rectales con mayor perfil de riesgo y en los que se decidió en el comité multidisciplinar añadir previamente a la radioterapia estándar una quimioterapia de inducción con 4-6 ciclos de FOLFOX con el objetivo de tratar las posibles micrometástasis responsables en un futuro de las recaídas sistémicas. Los posibles beneficios de la agregación de quimioterapia de inducción a la radioterapia preoperatoria convencional se empezaron a poner de manifiesto con la publicación del estudio de Chau (86) en 2006. Nuestro grupo se sumó a esta tendencia de tratamiento y con el avance en

el tiempo lideró un estudio multicéntrico fase II que planteó ofrecer a un grupo de pacientes con tumores rectales con perfiles de bajo riesgo un tratamiento neoadyuvante con quimioterapia sólo y radioterapia selectiva únicamente si se objetivaba falta de respuesta o progresión de la enfermedad antes del tratamiento quirúrgico (68). Tras la finalización del estudio, con buenos resultados, y la aparición de la opción de la quimioterapia de inducción en las principales guías clínicas (25) se adoptó esta estrategia de tratamiento de forma sistemática en pacientes seleccionados. Estos pacientes constituyen el tercer grupo del estudio.

Al estar basado el tratamiento preoperatorio de los dos primeros grupos en la radioterapia se planteó agruparlos, por lo que se realizó un subanálisis para estudiar su homogeneidad y valorar dicha agrupación. Se compararon 32 variables que comprendían variables demográficas, de procedimiento quirúrgico, de morbilidad y mortalidad postcirugía, de diagnóstico por resonancia magnética, de estudio anatomopatológico de espécimen operatorio y de seguimiento oncológico. También se compararon las cifras de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global por medio de curvas de Kaplan – Meier. Para las variables cuantitativas se utilizó la comparación de medias y para las cualitativas se utilizó la comparación de porcentajes por medio del test de chi cuadrado. Para las curvas de supervivencia y supervivencia libre de enfermedad se utilizó la prueba de Log Rank. En ninguna de las 32 variables se demostró significación estadística ( $p < 0,05$ ) por lo que se decidió su agrupación en un único grupo de 66 pacientes que se consideró como grupo de tratamiento estándar y que se procedió a comparar con el grupo de quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía de 35 pacientes.

Al analizar el primer bloque de variables generales: edad, sexo, ASA, procedimiento quirúrgico e intervención practicada por cirujano con formación específica en cirugía colo-rectal , considerando esta formación como la pertenencia al grupo de cirujanos que han realizado el entrenamiento específico para cirugía rectal de la Asociación Española de Cirujanos (Programa Vikingo) y la realización de un número de cirugías rectales de entre 25 a 30 al año, se obtuvieron dos resultados estadísticamente significativos: la variable cirujano colorrectal ( $p=0,0001$ ) y la variable procedimiento quirúrgico ( $p=0,002$ ). Las variables edad, sexo y estadio ASA no presentaban diferencias significativas. La explicación de la diferencia en la variable cirujano colorrectal puede atribuirse a la llegada al Servicio en el período en que se iniciaron los esquemas de neoadyuvancia de cirujanos con formación específica colorrectal que se encargaron de esta patología. La diferencia en la variable procedimiento quirúrgico ( $p=0,002$ ) puede justificarse en la selección de pacientes de bajo riesgo para el grupo de quimioterapia, con lo que se seleccionaron tumores de tercio medio y superior y se evitaron los tumores de tercio inferior lo que se refleja en la diferencia de porcentajes de resecciones anteriores y amputaciones abdomino – perineales en el grupo de quimioterapia (86% y 6% respectivamente) frente a los del grupo de radioterapia (54% y 39% respectivamente).

El grupo de variables de diagnóstico por resonancia magnética presenta en la comparación de los dos grupos diferencias significativas en cinco parámetros, también reflejando el sesgo de selección de casos ya explicado con anterioridad. Dos variables se refieren a la situación del tumor en el recto: nivel del tumor respecto a la reflexión peritoneal ( $p=0,001$ ) y distancia al margen anal; en el grupo de quimioterapia la distancia media fue de  $87 \pm 22$  mm mientras que en el grupo de tratamiento estándar fue de  $55 \pm$



32 mm ( $p=0,0001$ ). En lo referente al estadiaje del tumor las variables estadio RM ( $p=0,016$ ), clasificación N por RM ( $p=0,016$ ) e invasión de FMR ( $p=0,013$ ) también alcanzaron diferencias significativas. El sesgo de selección también se reflejó en este apartado donde los tumores más proximales y menos evolucionados se indicaron para quimioterapia neoadyuvante.

En cuanto a morbilidad, mortalidad y estancia media postoperatoria, de las 9 variables comparadas no hallamos significación estadística en reintervenciones, reingresos, fístula anastomótica ni mortalidad postoperatoria con valores de  $p>0,05$ . Las variables complicaciones ( $p=0,009$ ), infección ( $p=0,004$ ), infección de sitio quirúrgico ( $p=0,003$ ), clasificación de complicaciones según escala de Clavien – Dindo ( $p=0,018$ ) y estancia media postoperatoria ( $12 \pm 6$  días en el grupo de tratamiento estándar y  $8 \pm 4$  días en el grupo de tratamiento con quimioterapia) sí que presentaron diferencias estadísticamente significativas.

Estos resultados marcan una diferencia clara entre la morbilidad postoperatoria entre los dos grupos que puede tener explicación considerando tanto la dificultad técnica asociada a la situación de los tumores en el recto como a la mayor evolución de los tumores operados en el grupo de radioterapia.

Por lo que respecta a la calidad del proceso, en que se utilizaron variables anatomopatológicas (tasa de resecciones R0, calidad del mesorrecto, número de ganglios analizados, grado de regresión tumoral según escala de Dworak) y variables de seguimiento a largo plazo (tasas de recidiva local y recaída a distancia, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global) únicamente presentó significación estadística el número de ganglios analizados siendo de  $14 \pm 5$  ganglios en el grupo de

tratamiento estándar y de  $17 \pm 5$  ganglios en el grupo de tratamiento con quimioterapia. En la comparación del grado de regresión tumoral no existieron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,77$ ). Se obtuvo una respuesta patológica completa (grado 4 de Dworak) del 18% en el grupo estándar y del 20% en el grupo de quimioterapia. El grado de regresión tumoral indica la actividad del tratamiento sobre el tumor y es un indicador a corto plazo de la efectividad de la terapéutica aplicada y de la sensibilidad del tumor a la misma. Estudios recientes han correlacionado el grado de regresión tumoral con los resultados oncológicos a largo plazo con el objetivo de disponer de un indicador temprano de la evolución a largo plazo de la enfermedad (*surrogate end point*) (119,120). Estos estudios confirman, basándose en series amplias con resultados a largo plazo superiores a 10 años y estudios estadísticos multivariantes, que el grado de regresión tumoral es una variable independiente y estadísticamente significativa para predecir la aparición de metástasis, la recidiva local, la supervivencia libre de enfermedad y por lo tanto la supervivencia global.

Relacionado con el grado de regresión tumoral y como consecuencia de la actividad del tratamiento sobre el tumor se puede producir una infraestadificación del tumor al comparar el estadio al diagnóstico obtenido por resonancia magnética con el resultado final del informe patológico. En nuestra serie se produjo una infraestadificación del 64% en el grupo de tratamiento estándar y del 60% en el grupo de tratamiento con quimioterapia ( $p=0,658$ ), por lo que ambos tratamientos mostraron actividad contra el tumor pero sin diferencias estadísticamente significativas.

Se compararon las curvas de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global de ambos grupos. En la supervivencia libre de enfermedad no existió

significación estadística entre los dos grupos al aplicar el test de Log Rank, la supervivencia libre de enfermedad a 1 , 3 y 5 años fue del 93%, 82%, y 73% en el grupo estándar y del 92% en los tres puntos de corte del grupo con quimioterapia ( $p=0,221$ ). Como en la fase de comparación de las características generales y de diagnóstico de ambos grupos se detectaron diferencias estadísticamente significativas en las variables cirujano colorrectal, procedimiento quirúrgico, estadio por resonancia magnética, nivel de la reflexión peritoneal con respecto al tumor por resonancia magnética, clasificación N (ganglios) por resonancia magnética, invasión de la fascia mesorrectal por resonancia magnética y distancia a margen anal por resonancia magnética y considerando que esta diferencia entre las variables podía afectar a los resultados postoperatorios precoces y a largo plazo, se procedió a realizar un análisis de regresión lineal de Cox para ajustar la  $p$  según dichas variables significativas y así evitar posibles efectos de confusión. El resultado de la  $p$  ajustada fue de  $p=0,464$  y por lo tanto tampoco estadísticamente significativa.

En cuanto a la supervivencia global a 1, 3 y 5 años en el grupo de tratamiento estándar fue del 98%, 87% y 73% respectivamente , mientras que en el grupo de tratamiento con quimioterapia fue del 100% a 1 y 3 años y del 88% a los 5 años, resultando una diferencia no significativa ( $p=0,202$ ) sin ajustar y que posteriormente, una vez ajustada utilizando los mismos parámetros que para la supervivencia libre de enfermedad es de 0,184, no alcanzando tampoco significación estadística.

Del análisis completo entre los dos grupos de tratamiento y teniendo en cuenta las dos limitaciones más importantes del estudio: la selección de casos en cada grupo y el corto tiempo de seguimiento de la serie en comparación con los estudios más

consistentes publicados (55, 82, 116) podemos deducir que el grupo de tratamiento con quimioterapia presenta un menor número de complicaciones que el de tratamiento estándar basado en la radioterapia pero que en el seguimiento oncológico no existen diferencias significativas entre ambos grupos.

Dado que hemos observado significación estadística en la tasa de complicaciones tras la cirugía en el grupo de tratamiento estándar basado en la radioterapia nos hemos planteado analizar cual sería el peso relativo de la radioterapia preoperatoria sobre dichas complicaciones. Para ello se realizó un análisis de Regresión Logística Binaria que nos permitió conocer los correspondientes *Odds Ratio* ajustados. El *Odds Ratio* se define como la posibilidad de que una condición de salud o enfermedad se presente en un grupo de población frente al riesgo de que ocurra en otro. Para la realización de este análisis se tuvieron en cuenta los tres grupos de tratamiento, desagregando el grupo de tratamiento estándar basado en radioterapia quedando finalmente: un grupo de radioterapia preoperatoria sola, un grupo de radioterapia y quimioterapia preoperatoria y otro grupo de quimioterapia preoperatoria sola. Los resultados mostraron que la administración de radioterapia sola frente a la administración de quimioterapia sola aumentaba 3,6 veces las posibilidades de que se presentaran complicaciones postoperatorias, siendo esta relación estadísticamente significativa ( $p=0,012$ ). También resultó que la administración de quimioterapia y radioterapia preoperatoria frente a la administración de quimioterapia sola aumentaba 2,6 veces las posibilidades de que se presentaran complicaciones postoperatorias, aunque sin alcanzar esta relación significación estadística ( $p=0,115$ ). Los efectos adversos de la radioterapia preoperatoria tanto a nivel precoz, incluyendo el período postoperatorio como a nivel tardío, han sido estudiados por diferentes autores. En el estudio de Birgisson (121) se analizan y

comparan dos grupos de 572 y 575 pacientes con radioterapia preoperatoria y sin ella, resultando que en fase preoperatoria precoz, durante los seis primeros meses tras la intervención quirúrgica, se producen más reingresos en el grupo con radioterapia con una diferencia estadísticamente significativa, causados por problemas infecciosos ( $p<0,01$ ) y por complicaciones de origen gastrointestinal ( $p<0,01$ ). A nivel tardío, después de seis meses tras la cirugía, también se produce este fenómeno apreciando un número mayor de reingresos en el grupo de radioterapia causados por obstrucción intestinal ( $p=0,02$ ) y cuadros de dolor abdominal con náuseas y vómitos precisando hospitalización ( $p=0,01$ ). Estos resultados son concordantes con los observados por Sauer *et al.* (55), Frykholm *et al.* (122) y Holm *et al.* (123) que también recogen la toxicidad tardía a nivel pélvico con aumento de fracturas óseas, complicaciones genitourinarias, problemas funcionales en la continencia y la función defecatoria y aparición de segundos tumores radioinducidos en el área pélvica.

Una vez constatadas las diferencias entre los dos grupos del estudio y tras haber comprobado en la primera parte de la discusión que los resultados de la serie general se encuentran dentro de los estándares de las series publicadas queremos comparar los resultados específicos de nuestro grupo “experimental” solo con quimioterapia preoperatoria con estudios similares en la literatura. Hasta la fecha únicamente se han publicado 5 estudios que aborden esta estrategia de tratamiento en cánceres de recto localmente avanzados. El estudio de Cercek *et al.* (124) presenta únicamente 4 pacientes que en el contexto de tratamiento con quimioterapia de inducción seguido de radioterapia preoperatoria declinaron el tratamiento radioterápico por lo que, dado su bajo número y su intención de tratamiento, no vamos a utilizar como comparativo. Los otros cuatro estudios restantes de Ishii *et al.* en 2010 (125), Uehara *et al.* en 2013 (69),

Schrag et al. en 2014 (70) y Fernández-Martos *et al.* también en 2014 (68), presentan un número de pacientes entre 26 y 46, comparable con nuestra serie de 35 pacientes.

Todos estos estudios presentaron una selección de pacientes similar: cánceres rectales en estadios II y III diagnosticados por resonancia magnética y que desde el punto de vista del cirujano era factible conseguir una resección R0 con una cirugía de escisión mesorrectal total. Salvo el estudio de Schrag *et al.* del Memorial Sloan –Kettering el resto de estudios fueron multicéntricos.

Se utilizaron diferentes esquemas terapéuticos en la quimioterapia de inducción, aunque todos se basaron en la utilización de fluoropirimidinas. El estudio de Ishii describe un tratamiento con dos ciclos de FOLFIRI, combinación de ácido folínico, que incrementa el efecto del 5-Fluoracilo por medio de la inhibición de la enzima timidilato sintetasa, 5-Fluoracilo e irinotecan, otra droga citotóxica. Los estudios de Uehara y Fernández-Martos utilizaron 4 ciclos del esquema CAPOX con Bevacizumab que combina capecitabina oral con oxaliplatino más Bevacizumab como antiangiogénico. El estudio del Memorial Sloan-Kettering utilizó 6 ciclos de FOLFOX con Bevacizumab. Los pacientes de nuestro estudio, como se describió en el capítulo de material y métodos, recibieron dos esquemas diferentes de quimioterapia de inducción, los primeros doce pacientes CAPOX con Bevacizumab y los siguientes pacientes 6 ciclos de FOLFOX.

En cuanto a la morbilidad y mortalidad postoperatoria los estudios presentaron unas tasas de complicaciones entre el 15% y el 43%, quedando el 20% de complicaciones de nuestra serie dentro de ese rango. Los datos de fístula anastomótica oscilaron entre el 0% (Schrag et al.) y el 28% (Uehara et al.), por lo que nuestros resultados (3%) se encuentran entre los anteriormente citados. Si ampliamos la comparación a los estudios

clásicos con el tratamiento estándar de radioterapia preoperatoria vemos cifras entre el 1% del estudio STAR-01 (126) y del 5,7% del estudio ACCORD (127), resultados también comparables con nuestra serie en un evento adverso tan específico en esta patología como es la fístula anastomótica. En lo referente a la mortalidad postoperatoria, que en nuestro grupo es del 0%, oscila entre el 0% de Ishii *et al.* al 3% de Schrag *et al.* y Uheara *et al.*

Las respuestas patológicas completas se producen en todas las series; la mayor en la de Schrag *et al.* con un 25% y la menor en el estudio de Ishii *et al.* con un 4%. En nuestro estudio se sitúa en un 20%. Las resecciones R0 tras los diferentes esquemas de quimioterapia de inducción utilizados van del 90 al 100%, mientras que el resultado en nuestro grupo es del 91%. La infraestadificación oscila entre el 48% y el 60%, siendo del 60% en nuestro estudio. La cifra de buenos respondedores en el grado de regresión tumoral, que se obtiene sumando los grados 3 y 4 de la escala de Dworak, y que incluyen los tumores que se han reducido más de un 50% hasta la respuesta patológica completa (ausencia de células tumorales viables) se sitúa entre un 42% y un 66%, siendo de un 43% en nuestra serie.

Las cifras de recaída local en el estudio de Schrag *et al.* son del 0% a los cuatro años de seguimiento, Fernández Martos *et al.* presenta un 2% con dos años de seguimiento y el estudio japonés de Ishii *et al.* publica un 11% con un seguimiento de 6 años. Nuestro estudio ha recogido un 3% de recaídas locales con un seguimiento medio de 41 meses.

La supervivencia libre de enfermedad de los estudios antes referidos se sitúa entre el 89% a los 4 años del estudio del Memorial Sloan-Kettering y 74% del estudio

japonés de Ishii *et al.* a los 5 años. Nuestros resultados de supervivencia libre de enfermedad en el grupo de tratamiento sólo con quimioterapia se sitúan en el punto de corte del 92% a los 1, 3 y 5 años.

En lo referente a la supervivencia global, en los datos de los estudios que utilizamos como referencia encontramos valores que oscilan entre el 84% y el 91%, con seguimientos entre 4 y 5 años. Nuestro grupo presenta unas cifras de supervivencia global del 98%, 87% y del 73% a 1, 3 y 5 años respectivamente.

Como colofón a esta discusión de resultados podemos colegir que, por las variables analizadas de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado tratados en el Instituto Valenciano de Oncología, los resultados obtenidos en cada fase del proceso de diagnóstico, tratamiento y seguimiento se encuentran comprendidos entre los publicados en las series más significativas de la literatura al respecto. Además también hemos observado que en los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado de bajo riesgo, definido por resonancia magnética, es factible y efectivo realizar un tratamiento preoperatorio con quimioterapia sola sin menoscabo de la obtención de unos resultados adecuados tanto de calidad de espécimen quirúrgico como de seguimiento oncológico. Estos resultados además se encuentran dentro de los estándares obtenidos de las escasas publicaciones existentes en esta nueva línea de investigación.

Múltiples hipótesis de trabajos y preguntas se han abierto tras la publicación de los ensayos clínicos fase II (68,69,70) basados en quimioterapia neoadyuvante sin radioterapia preoperatoria sobre los que hemos trabajado: ¿Qué pacientes debemos seleccionar? ¿Qué fármacos o que combinación de ellos debemos utilizar? ¿Cómo



identificar el perfil molecular de los pacientes que van a responder al tratamiento? ¿Qué pacientes no van a precisar radioterapia preoperatoria? ¿Qué papel va a tener la cirugía con el cambio de paradigma que se avecina? ¿Qué efectos secundarios del tratamiento neoadyuvante vamos a encontrar en el proceso quirúrgico y cómo vamos a poder prevenirlos o evitarlos?

Muchas preguntas de difícil respuesta pero que abren una vía de investigación de gran interés. Los cirujanos, como todos los miembros en los comités multidisciplinares que deciden las estrategias de estos pacientes debemos estar permanente actualizados y recoger cuidadosamente todos los datos que emanen del manejo de estos pacientes. Esta información será de gran importancia cuando necesitemos conocer y responder a preguntas como las anteriormente planteadas.

Basta con enumerar los ensayos clínicos fases II y III actualmente en marcha sobre el papel de la quimioterapia neoadyuvante como alternativa preoperatoria a la radioterapia para saber el interés que esta línea de investigación ha promovido (128):

Estudio BACCHUS, fase II, *end point* principal respuesta patológica completa; estudio RAPIDO, fase III, *end point* principal supervivencia libre de enfermedad a los 3 años; estudio COPERNICUS, fase II, *end point* principal porcentaje de pacientes que completan el tratamiento; estudio NCT00865189, fase II, *end point* principal respuesta patológica completa; estudio NCT01211210, fase II, *end point* principal supervivencia libre de enfermedad a los 3 años; estudio NCT00070434 *end point* principal respuesta; estudio NCT00833131, *end point* principal tasa de resecciones R0; estudio NCT00831181, *end point* principal respuesta patológica completa; estudio PROSPECT, fase II/III, *end point* principal tasa de resecciones R0; estudio japonés (129) *end point* principal

porcentaje de pacientes que completan el tratamiento.

Tenemos la esperanza que todos estos estudios y la colaboración de otros muchos científicos ayuden en la tarea de mejorar el tratamiento del cáncer de recto y que muchos pacientes puedan beneficiarse de estos avances.

## **7. CONCLUSIONES.**



1. La morbilidad postoperatoria en un grupo de pacientes seleccionados con cáncer de recto localmente avanzado tratados con quimioterapia neoadyuvante y cirugía con escisión mesorrectal total es significativamente inferior (20% vs 40%) a la que aparece cuando se administra tratamiento preoperatorio basado en radioterapia seguido de cirugía con escisión mesorrectal total. Sin embargo la mortalidad postoperatoria no difirió entre ambos grupos (0% vs 2%).
2. La tasa de recidiva local (3% en ambos grupos), recaída sistémica (6% en el grupo de quimioterapia neoadyuvante vs 20% en el grupo de tratamiento estándar), la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad no fueron significativamente diferentes.
3. La tasa de resecciones R0 (91% en el grupo de quimioterapia neoadyuvante vs 95% en el grupo de tratamiento estándar), la calidad del mesorrecto (completa 53%, moderada 35% e incompleta 12% en el grupo de quimioterapia neoadyuvante vs completa 64%, moderada 20% e incompleta 16% en el grupo de tratamiento estándar), el grado de regresión tumoral y la reducción de la estadificación del tumor (60% en el grupo de quimioterapia neoadyuvante vs 64% en el grupo de tratamiento estándar) fue similar entre ambos grupos, mientras que el número de ganglios analizados fue mayor en el grupo de tratamiento con sólo quimioterapia neoadyuvante (17 vs 14 ganglios).

Como conclusión general podemos afirmar que el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante sola, en un grupo de pacientes seleccionados de cáncer de recto localmente avanzado, presenta una menor tasa de complicaciones postoperatorias con unos resultados oncológicos similares a los obtenidos con el tratamiento preoperatorio estándar basado en radioterapia.

## **8. BIBLIOGRAFÍA.**





1. De Angelis R, Sant M, Coleman MP et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014; 15:23-34.
2. Béjar L, Gili M, López J et al. Trends in colorectal cancer in Spain from 1951-2007 and alcohol and cigarette consumption. *C Gastroenterol Hepatol.* 2010; 33:71-9.
3. Bouvier AM, Launoy G. Epidemiology of colorectal cancer. *Rev Prat.* 2015; 65:767-73.
4. Allemani C, Weir HK, Carreira H et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet.* 2015 14; 385:977-1010.
5. Béjar Prado LM, Gili M, Ramírez G et al. Dietary changes and colorectal cancer trends in Spain during 1951-2007. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010; 102:159-68.
6. Chu KC, Tarone RE, Chow WH et al. Temporal patterns in colorectal cancer incidence, survival, and mortality from 1950 through 1990. *J Natl Cancer Inst.* 1994 6; 86:997-1006.
7. Reiter W, Stieber P, Reuter C et al. Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2000; 20:5195-8.
8. Abdul-Baki H, Schoen RE, Dean K et al. Public reporting of colonoscopy quality is associated with an increase in endoscopist adenoma detection rate. *Gastrointest Endosc.* 2015; 82:676-82.
9. Plumb AA, Fanshawe ThR, Peter Phillips et al. Small polyps at endoluminal CT colonography are often seen but ignored by radiologists. *Am J Roentgenol.* 2015; 205:424-31.

10. Mulder SA. Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch population-based study. *Cancer Epidemiol.* 2010; 35:442-447.
11. Atkin W. Computed tomographic colonography *versus* colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2013; 381:1194-1202.
12. Rafaelsen SR, Sorensen T, Jakobsen A *et al.* Transrectal ultrasonography and magnetic resonance imaging in the staging of rectal cancer. Effect of experience. *Scand J Gastroenterol.* 2008; 43:440-446.
13. Solomon, MJ, McLeod, RS Endoluminal transrectal ultrasonography: accuracy, reliability, and validity. *Dis Colon Rectum.* 1993; 36:200-205.
14. Lahaye, MJ. Imaging for predicting the risk factors--the circumferential resection margin and nodal disease--of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR.* 2005; 26:259-268.
15. Puli, SR. Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16:1255-1265.
16. Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG *et al.* Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg.* 2003; 90:355- 64.
17. Evans J, Patel U, Brown G. Rectal cancer: primary staging and assessment after chemoradiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 2011; 21:169-77.

18. Chand M, Bhangu A, Wotherspoon A et al. EMVI-positive stage II rectal cancer has similar clinical outcomes as stage III disease following pre- operative chemoradiotherapy. *Ann Oncol.* 2014; 25:858-63.
19. Maizlin ZV, Brown JA, So G et al. Can CT replace MRI in preoperative assessment of the circumferential resection margin in rectal cancer? *Dis Colon Rectum.* 2010; 53:308-14.
20. Taylor, FG. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg.* 2011; 253:11-719.
21. Rectal cancer. Benson AB 3rd, Bekaii-Saab T, Chan E, et al. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012; 10:1528-64.
22. Hundt W, Braunschweig R, Reiser M. Evaluation of spiral CT in staging of colon and rectum carcinoma. *Eur Radiol.* 1999; 9:78-84.
23. McAndrew MR, Saba AK. Efficacy of routine preoperative computed tomography scans in colon cancer. *Am Surg.*1999; 65:205-208.
24. Koh JL, Yan TD, Glenn LF. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.*1999; 16:327-333.
25. Benson AB 3rd, Venook AP, Bekaii-Saab T et al. Rectal Cancer, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015; 13:719-28.

26. Furukawa H. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut*.2006; 55:1007-1011.
27. Nahas CS. Positron emission tomography detection of distant metastatic or synchronous disease in patients with locally advanced rectal cancer receiving preoperative chemoradiation. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15:704-711.
28. IFamen P. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer*. 2001; 37:862-869.
29. Edge SB, Byrd DR, Compton CC *et al*. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. *Springer*. 2010: 315-9.
30. MRI of Rectal Cancer: An Overview and Update on Recent Advances. *AJR Am J Roentgenol*. 2015; 205:789-94.
31. Bugg WG, Andreou AK, Biswas D *et al*. The prognostic significance of MRI-detected extramural venous invasion in rectal carcinoma. *Clin Radiol*. 2014; 69:619-23.
32. Battersby NJ, How P, Moran B *et al*. MERCURY II Study Group. Prospective Validation of a Low Rectal Cancer Magnetic Resonance Imaging Staging System and Development of a Local Recurrence Risk Stratification Model: The MERCURY II Study. *Ann Surg*. 2015; 27: 315-23.
33. Ryan JE, Warriar SK, Lynch AC *et al*. Assessing pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2015; 17:849-61.

34. Vaughan-Shaw PG, Wheeler J, Borley NR *et al.* The impact of a dedicated multidisciplinary team on the management of early rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2015; 20:324-8.
35. Benson AB 3rd, Venook AP, Bekaii-Saab T *et al.* Rectal Cancer, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015; 13:719-28.
36. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery. The clue to pelvis recurrence? *Br J Surg.* 1982; 69:613-6.
37. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RDH *et al.* Rectal cancer. The Basingstoke experience of total Mesorectal Excision, 1978- 1997. *Arch Surg.* 1998; 133:894- 9.
38. Campa-Thompson M, Weir R, Calcetera N *et al.* Pathologic processing of the total mesorectal excision. *Clin Colon Rectal Surg.* 2015; 28:43-52.
39. Quirke P. Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *Lancet Oncol.* 2003; 4:695-702.
40. Quirke P, Sttelle R, Monson J *et al.* Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet.* 2009; 373:821-8.
41. García-Granero E. El factor cirujano y la calidad de la cirugía en el pronóstico del cáncer de recto. Implicaciones en la especialización y organización. *Cir Esp.* 2006; 79:75-7.
42. Ortiz H, Codina A; en representación del Grupo Colaborador del Proyecto Vikingo. The Spanish Association of Surgeon's audited teaching programme for rectal cancer. Results

after six years. *Cir Esp.* 2013; 91:496-503.

43. Lujan J, Hernández Q, Valero G *et al.* Influencia del factor cirujano en el tratamiento quirúrgico del cáncer de recto con radioquimioterapia preoperatorio. Estudio comparativo. *Cir Esp.* 2006; 79:89-94.

44. Wibe A, Eriksen MT, Syse A *et al.* Effect of hospital caseload on long-term outcome after standardization of rectal cancer surgery at a national level. *Br J Surg.* 2005; 92:217-24.

45. Rogers SO, Wolf RE, Zaslavsky A, Wright W, Allanan J. Relation of surgeon and hospital volume to processes and outcomes of colorectal cancer surgery. *Ann Surg.* 2006; 244:1003-11.

46. Kapiteijn E, Putter H, Van de Velde C, Cooperative Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in Netherlands. *Br J Surg.* 2002; 89:1142-9.

47. Khuri S, Daley J, Henderson W *et al.* Risk adjustment of the postoperative mortality rate for the comparative assessment of the quality of surgical care: results of the National Veterans Affairs Surgical Risk Study. *J Am Coll Surg.* 1997; 185:315-27.

48. M Pera, M Pascual. Estándares de calidad de la cirugía del cáncer de recto. *Gastroenterol Hepatol.* 2005; 28:417-25.

49. Tekkis P, Poloniecki J, Thompson M *et al.* *The ACPGBI Colorectal Cancer Study.* 2002. Part A: Unadjusted Outcomes. London: Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland; 2002.

50. Tekkis P, Prytherch D, Kocher H *et al.* Development of a dedicated risk-adjustment scoring system for colorectal surgery (colorectal POSSUM). *Br J Surg.* 2004; 91:1174-82.
51. García-Granero E. Surgical options in locally advanced cancer of the distal third of the rectum. Need for superspecialization. Introduction. *Cir Esp.* 2014; 92 Suppl 1:1-3.
52. Lujan J, Valero G, Hernandez Q, *et al.* Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. *Br J Surg.* 2009; 96:982-9.
53. Kang SB, Park JW, Jeong SY *et al.* Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): Short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11:37-45.
54. Denoya P, Wang H, Sands D *et al.* Short-term outcomes of laparoscopic total mesorectal excision following neoadjuvant chemoradiotherapy. *Surg Endosc.* 2010; 24:933-8.
55. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, *et al.* German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1731-40.
56. The Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable cancer. *N Engl J Med.* 1997; 336: 980-7.
57. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, *et al.* Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001; 345: 638-46.
58. Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiation therapy in

operable rectal carcinoma: a prospective randomized trial. *Cancer*. 1990; 66: 49-55.

59. Bosset JF, Collette L, Calais G, *et al*. Chemoradiotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1114-23.

60. Swellengrebel HA, Marijnen CA, Verwaal VJ. Toxicity and complications of preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Br J Surg*. 2011; 98:418–426.

61. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U *et al*. Glimelius B. Occurrence of second cancers in patients treated with radiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23:6126–6131.

62. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, *et al*. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-T4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 4620-5.

63. Rouanet P, Rivoire M, Lelong B, *et al*. Sphincter preserving surgery after preoperative treatment for ultra-low rectal carcinoma: a French multicenter prospective trial: GRECCAR 1 [abstract]. *J Clin Oncol*. 2006; 24 (18 Suppl.): 3527.

64. Glynne-Jones R, Kronfli M. Locally Advanced Rectal Cancer A Comparison of Management Strategies. *Drugs*. 2011; 71: 1153-1177.

65. Glynne-Jones R, Anyamene N, Moran B *et al*. Neoadjuvant chemotherapy in MRI-staged high-risk rectal cancer in addition to or as an alternative to preoperative chemoradiation? *Ann Oncol*. 2010; 23: 2517-2526.

66. Horisberger K, Hofheinz RD, Palma P, *et al*. Tumor response to neoadjuvant



chemoradiation in rectal cancer: predictor for surgical morbidity? *Int J Colorectal Dis.* 2008; 23 (3): 257-64.

67. Van Cutsem E, Dicato M, Haustermans K. The diagnosis and management of rectal cancer: expert discussion and recommendations derived from the 9th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona 2007. *Ann Oncol.* 2008; 19: A11–A18.

68. Fernandez-Martos C, Brown G, Estevan R *et al.* Preoperative chemotherapy in patients with intermediate-risk rectal adenocarcinoma selected by high- resolution magnetic resonance imaging: the GEMCAD 0801 Phase II Multicenter Trial. *Oncologist.* 2014; 19:1042-3.

69. Uehara K, Hiramatsu K, Maeda A, *et al.* Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine and bevacizumab without radiotherapy for poor-risk rectal cancer: N-SOG 03 Phase II trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2013; 43:964-71.

70. Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol.* 2014 20; 32:513-8.

71. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E *et al.* Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 1729-34.

72. Ishihara S, Fukushima Y, Akahane T *et al.* Number of Lymph Nodes in Rectal Cancer is Correlated with Response to Preoperative Chemoradiotherapy but is not Associated with Patient Survival. *Hepatogastroenterology.* 2014; 61:1000- 7.

73. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E *et al.* Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 1729-34.
74. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis.* 1997; 12:19-23.
75. Washington P. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum. Based on *AJCC/UICC TNM*, 7th edition Protocol web posting date: June 2012.
76. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC *et al.* Pathological assessment of tumour regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathological correlations. *Cancer.* 1994; 73: 2680-6.
77. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, *et al.* ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol.* 2012; 23: 2479-516.
78. Quirke P, Williams GT. Minimum Dataset for Colorectal Cancer Histopathology Reports. *Royal College of Pathologists.* 1998. London, United Kingdom, pp 1–27.
79. Navarro Fos S, Ferrández Izquierdo A, Vera Sempere F *et al.* Carcinomas de colon con diferenciación escamosa: estudio histológico e inmunohistoquímico de 3 casos. *Rev Esp Enferm Apar Dig.* 1986; 70: 389-93.
80. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF *et al.* Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet.* 2001; 357:497-504.

81. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ*. 2006; 333:779.
82. Sauer R, Liersch T, Merkel S *et al*. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*. 2012; 30:1926-33.
83. Twelves C, Wong A, Nowacki MP *et al*. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352:2696-704.
84. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L *et al*. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350:2343-51.
85. Khrizman P, Niland JC, ter Veer A *et al*. Postoperative adjuvant chemotherapy use in patients with stage II/III rectal cancer treated with neoadjuvant therapy: a national comprehensive cancer network analysis. *J Clin Oncol*. 2013; 31:30-8.
86. Chau I, Brown G, Cunningham D *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; 24:668-74.
87. Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D *et al*. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11:241-8.
88. Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J *et al*. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus

oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. *J Clin Oncol*. 2010; 28:859-65.

89. Habr-Gama A, Perez RO, Proscuschim I *et al*. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 71:1181-8.

90. Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K *et al*. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial. *Ann Surg*. 2011; 254:97-102.

91. Lujan J, Valero G, Hernandez Q *et al*. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. *Br J Surg*. 2009; 96:982–9.

92. Kang SB, Park JW, Jeong SY *et al*. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): Short-term outcomes of an open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11:37–45.

93. Denoya P, Wang H, Sands D *et al*. Short-term outcomes of laparoscopic total mesorectal excision following neoadjuvant chemoradiotherapy. *Surg Endosc*. 2010; 24:933–8.

94. Leroy J, Jamali F, Forbes L *et al*. Laparoscopic total mesorectal excision (TME) for rectal cancer surgery: Long-term outcomes. *Surg Endosc*. 2004; 18:281–9.

95. Biondo S, Ortiz H, Lujan J *et al*. Quality of mesorectum after laparoscopic resection for rectal cancer. Results of an audited teaching program in Spain. *Colorectal Dis*. 2010; 12:24–31.

96. Valenti V, Hernandez-Lizoain JL, Baixauli J *et al.* Analysis of early postoperative morbidity among patients with rectal cancer treated with and without neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14:1744-51.
97. Kulu Y, Tarantino I, Billeter AT *et al.* Comparative Outcomes of Neoadjuvant Treatment Prior to Total Mesorectal Excision and Total Mesorectal Excision Alone in Selected Stage II/III Low and Mid Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015 (en prensa).
98. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. *Lancet.* 1996; 348:1610-4.
99. Swedish Rectal Cancer Trial. Initial report from a Swedish multicentre study examining the role of preoperative irradiation in the treatment of patients with resectable rectal carcinoma. *Br J Surg.* 1993; 80:1333-6.
100. Pucciarelli S, Toppan P, Friso ML *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; 42:1276-83
101. Marijnen CA, Kapiteijn E, van de Velde CJ *et al.* Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 2002; 20:817-25.
102. Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA *et al.* Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg.* 2005; 92:211-6.

103. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML *et al.* Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg.* 1995; 181:335-46.
104. Read TE, Ogunbiyi OA, Fleshman JW *et al.* Neoadjuvant external beam radiation and proctectomy for adenocarcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum.* 2001; 44:1778-90.
105. Frasson M, Garcia-Granero E, Roda D *et al.* Preoperative chemoradiation may not always be needed for patients with T3 and T2N+ rectal cancer. *Cancer.* 2011; 117(14):3118-25.
106. Strassburg J, Ruppert R, Ptok H *et al.* MRI-based indications for neoadjuvant radiochemotherapy in rectal carcinoma: interim results of a prospective multicenter observational study. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18:2790-9.
107. Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD *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; 62:752-60.
108. Huebner M1, Wolff BG, Smyrk TC *et al.* Partial pathologic response and nodal status as most significant prognostic factors for advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *World J Surg.* 2012; 36:675-83.
109. Habr-Gama A, Sabbaga J, Gama-Rodrigues J *et al.* Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? *Dis Colon Rectum.* 2013; 56:1109-17.
110. Bernstein TE, Endreth BH, Romundstad P *et al.* Norwegian Colorectal Cancer Registry. Improved local control of rectal cancer reduces distant metastases. *Colorectal Dis.* 2012; 14:668-78.

111. Wibe A, Eriksen MT, Syse A *et al.* Effect of hospital caseload on long-term outcome after standardization of rectal cancer surgery at a national level. *Br J Surg.* 2005; 92:217-24.
112. Merkel S, Mansmann U, Hohenberger W *et al.* Time to locoregional recurrence after curative resection of rectal carcinoma is prolonged after neoadjuvant treatment: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2011, 13:123-31.
113. Debove C, Maggiori L, Chau A *et al.* What happens after R1 resection in patients undergoing laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer? A study in 333 consecutive patients. *Colorectal Dis.* 2015, 17:197-204.
114. Tilly C, Lefèvre JH, Svrcek M *et al.* R1 rectal resection: look up and don't look down. *Ann Surg.* 2014 Nov; 260(5):794-9.
115. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID *et al.* Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12:575-82.
116. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID *et al.* The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg.* 2007; 246:693-701.
117. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R *et al.* Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2009; 373:811-20.
118. Rödel C, Sauer R. Integration of novel agents into combined-modality treatment for rectal cancer patients. *Strahlenther Onkol.* 2007; 183:227-35.

119. Valentini V, Minsky BD. Tumor regression grading in rectal cancer: is it time to move forward? *J Clin Oncol*. 2014; 32:1534-6.
120. Fokas E, Liersch T, Fietkau R *et al*. Tumor regression grading after preoperative hemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol*. 2014; 32:1554-62.
121. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U *et al*. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol*. 2005; 23:8697-705.
122. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum*. 1993; 36:564-72.
123. Holm T, Singnomklao T, Rutqvist LE *et al*. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long term follow-up of two randomized trials. *Cancer*. 1996; 78:968-76.
124. Cercek A, Goodman KA, Hajj C *et al*. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014; 12:513-9.
125. Ishii Y, Hasegawa H, Endo T *et al*. Medium-term results of neoadjuvant systemic chemotherapy using irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin in patients with locally advanced rectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2010; 36:1061-5.
126. Aschele C, Cionini L, Lonardi S *et al*. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: a pathologic



results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29:2773-80.

127. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S *et al*. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30:4558-65.

128. Glynne-Jones R, Chau I. Neoadjuvant therapy before surgical treatment. *EJC Suppl*. 2013; 11: 45-59.

129. Uehara K, Ishiguro S, Sakamoto E *et al*. Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with XELOX plus bevacizumab for locally advanced rectal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2011; 41:1041-4.



## **9. ANEXOS.**



## 9.1. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.

1. 5-FU: 5-Fluoracilo.
2. AJCC: *American Joint Committee on Cancer*.
3. ASA: *American Society of Anesthesiologist*.
4. CAPOX: capecitabina + oxaliplatino.
5. CEA: antígeno carcinoembrionario.
6. CCR: cáncer colorrectal.
7. CR: cáncer rectal.
8. EMVI: invasión vascular extramural.
9. EMT: escisión mesorrectal total.
10. FMR: fascia mesorrectal.
11. FOLFOX: ácido folínico, 5-Fluoracilo, oxaliplatino.
12. Gy: Greys.
13. IBM: *International Business Machines*.
14. IVO: Instituto Valenciano de Oncología.
15. LARC: cáncer de recto localmente avanzado.
16. LV: leucovorín.
17. M: metástasis.

18. N: *node* (ganglio).
19. PET-TC: Tomografía por Emisión de Positrones.
20. QRT: quimiorradioterapia.
21. QT: quimioterapia.
22. RM: resonancia magnética.
23. RT: radioterapia.
24. SPSS: *Statistics Package for Social Sciences*.
25. T: tumor.
26. TAC-TAP: tomografía axial computarizada tóraco-abdomino-pélvica.
27. TRG: grado de regresión tumoral.
28. UICC: *International Union Against Cancer*.

## **9.2. ÍNDICE DE TABLAS.**

- Tabla 1. Clasificación de Mandard.
- Tabla 2. Clasificación de Dworak.
- Tabla 3. Clasificación de Clavien – Dindo.
- Tabla 4. Características generales de la serie.
- Tabla 5. Tratamiento quiurúrgico.
- Tabla 6. Morbilidad y mortalidad postoperatoria.

- Tabla 7. Diagnóstico por RM.
- Tabla 8. Tratamiento preoperatorio y postoperatorio.
- Tabla 9. Anatomía patológica.
- Tabla 10. Seguimiento y supervivencia.
- Tabla 11. Subanálisis de subgrupos que constituyen el tratamiento estándar.
- Tabla 12. Características generales. Diferencias entre grupos.
- Tabla 13. Diagnóstico por RM. Diferencias entre grupos.
- Tabla 14. Morbilidad, mortalidad, estancia postoperatoria. Diferencias entre grupos.
- Tabla 15. Calidad del proceso.
- Tabla 16. Infraestadificación.
- Tabla 17. Downstaging. Comparación entre grupos.
- Tabla 18. Importancia relativa (Odds ratio) de la RT sobre las complicaciones quirúrgicas.

### **9.3. ÍNDICE DE FIGURAS.**

- Figura 1. Cáncer rectal. Colonoscopia diagnóstica.
- Figura 2. Tumor rectal. Ecografía endorrectal.
- Figura 3. Tumor rectal afectando fascia mesorrectal. Resonancia pélvica.
- Figura 4. Metástasis hepáticas de origen rectal. TAC tóraco-abdomino-pélvico.

- Figura 5. Implante en estoma de origen rectal. PET-TC.
- Figura 6. Clasificación TNM 7ª edición de AJCC/UICC.
- Figura 7. Resección rectal con EMT.
- Figura 8. Caso con respuesta patológica completa.
- Figura 9. Caso con pobre respuesta al tratamiento neoadyuvante.
- Figura 10. Diagrama de flujo de la selección de pacientes del estudio.
- Figura 11. Curva de supervivencia libre de enfermedad de la serie general.
- Figura 12. Curva de supervivencia global de la serie general.
- Figura 13. Curvas de supervivencia libre de enfermedad de los subgrupos del tratamiento estándar.
- Figura 14. Curvas de supervivencia global de los subgrupos del tratamiento estándar.
- Figura 15. Curvas de supervivencia libre de enfermedad de los grupos de tratamiento.
- Figura 16. Curvas de supervivencia global de los grupos de tratamiento.