



VNIVERSITATIS VALÈNCIA  
Facultat de Medicina i Odontologia

Departament de Medicina

TESIS DOCTORAL

Programa de Medicina 3139-RD99/2011

**Factores pronósticos en el cáncer de recto localmente  
avanzado tratado con quimioradioterapia neoadyuvante  
seguida de cirugía. Valor pronóstico del *Neoadjuvant Rectal*  
*Score* y del nomograma de Valentini.**

Tesis doctoral presentada por:

**Susana Roselló Keränen**

Licenciada en Medicina  
Especialista en Oncología Médica

Dirigida por:

**Dr. Andrés Cervantes Ruipérez**

**Dr. Eduardo García–Granero Ximénez**

**Dr. Matteo Frasson**

Valencia, Mayo de 2016



D. **ANDRÉS CERVANTES RUIPÉREZ**, Doctor en Medicina, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universitat de València, Jefe del Servicio de Oncología y Hematología del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

D. **EDUARDO GARCÍA-GRANERO XIMÉNEZ**, Doctor en Medicina, Catedrático del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universitat de València, Jefe del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fé de Valencia.

D. **MATTEO FRASSON**, Doctor en Medicina, Especialista en Cirugía General. Miembro del Staff en el Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fé de Valencia.

#### CERTIFICAN

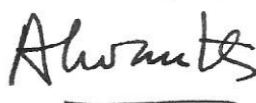
Que la Licenciada en Medicina Dña. **SUSANA ROSELLÓ KERÄNEN** ha realizado bajo nuestra dirección, en el Departament de Medicina de la Universitat de València, el trabajo titulado: **‘Factores pronósticos en el cáncer de recto localmente avanzado tratado con quimioradioterapia neoadyuvante seguida de cirugía. Valor pronóstico del *Neoadjuvant Rectal Score* y del nomograma de Valentini’**, que reúne los requisitos para su lectura y para optar al grado de Doctor por la Universitat de València.

Y para que conste, firmamos la presente en Valencia a 11 de Mayo de 2016.

E. García-Granero Ximénez

A. Cervantes Ruipérez

M. Frasson





## **AGRADECIMIENTOS**

A mis hijas, Elsa y Lena. Sois mi alegría y mi mayor tesoro. Sé que a veces no es fácil compartirme con mi trabajo, pero siempre vais a poder contar conmigo. Esta Tesis os la dedico a vosotras.

A Ezequiel. Me haces reír, me complementas. No podría imaginar un mejor compañero de vida.

A mi madre Marja-Leena por tu cuidado siempre y por ser un ejemplo de mujer esforzada. A mi padre Manuel por darte siempre a los demás.

A mi querida hermana Laura.

A mis abuelos Manuel y Josefina.

A Ester C y Ester G por vuestra amistad a prueba de fuego.

A Andrés. Te debo tanto que no sabría expresarlo con palabras. Gracias por ser maestro, compañero y amigo.

A Eduardo. El comité de tumores colorrectales fue mi escuela y fuente de motivación en mis primeros pasos como Oncóloga, en gran medida gracias a tí. Gracias por tu entrega.

A Matteo, por tu impagable ayuda en este proyecto.

A Esther Jordá y Salvador Campos, muchas gracias por vuestra ayuda desinteresada en la realización de este trabajo.

Este trabajo es fruto del esfuerzo  
de un equipo de excelentes profesionales,  
y quiero agradecer a todos los que durante estos años  
han formado parte de él.





## RESUMEN

**Antecedentes:** La quimiorradioterapia (QR) neoadyuvante es parte del tratamiento estándar del cáncer de recto localmente avanzado (CRLA). Diferentes variables patológicas y clínicas van a ayudar a estimar el riesgo de recaída o muerte de cada paciente. Valentini et al. desarrollaron tres nomogramas que predicen la probabilidad de recaída local (RL), recaída sistémica (RS) y muerte en pacientes con cáncer de recto tratado con QR neoadyuvante. El *Neoadjuvant Rectal Score* se ha desarrollado a partir del nomograma de Valentini para la supervivencia global (SG) utilizando las tres variables con mayor peso relativo: cT, ypT e ypN.

**Objetivos:** Analizar las diferentes variables pronósticas preoperatorias, relacionadas con los tratamientos aplicados y postoperatorias en una serie de pacientes con CRLA tratado con QR neoadyuvante. Validación de los nomogramas de Valentini y el *NAR Score* en esta serie de pacientes.

**Metodología:** Este es un estudio retrospectivo realizado a partir de una serie de pacientes diagnosticados de CRLA en el Hospital Clínico Universitario de Valencia entre 1998 y 2011. Todos ellos fueron tratados con QR neoadyuvante seguida escisión total del mesorrecto, y algunos recibieron quimioterapia (QT) adyuvante. El análisis estadístico se realizó con curvas de Kaplan-Meier, la prueba Log-rank y regresión de Cox, identificando las variables que son factor de riesgo independiente para la supervivencia libre de enfermedad (SLE), supervivencia libre de recaída local (SLRL) y SG. Posteriormente se aplicaron los nomogramas de Valentini y el *NAR Score* a esta

serie de pacientes, obteniendo una puntuación que permite clasificarlos en tres grupos de bajo, intermedio o alto riesgo. La discriminación de las pruebas se calculó con el *c-index*.

**Resultados:** Las variables que demostraron ser factor de riesgo independiente para SLRL, SLE y SG fueron la presencia de invasión vascular, linfática y/o perineural y el peor grado de regresión de Dworak. La SG a 5 años en el nomograma de Valentini fue del 83%, 77% y 67% para los grupos de bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente ( $p=0,023$ ) y la SG a 5 años con el *NAR Score* fue del 84%, 71% y 59% para los grupos de bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente ( $p=0,004$ ); la discriminación de la prueba determinada con el *c-index* fue de 0,64 y 0,63, respectivamente. Cuando la puntuación fue analizada como variable continua, tanto los nomogramas como el *NAR Score* demostraron una asociación estadísticamente significativa con las RL, RS y SG a 5 años, con unos *c-index* entre 0,60 y 0,70.

**Conclusiones:** La presencia de invasión vascular, linfática y/o perineural y un peor grado de regresión de Dworak son factores de riesgo independientes para la SLRL, SLE y SG en los pacientes con CRLA tratado con QR neoadyuvante. La validación de los nomogramas de Valentini y el *NAR Score* en nuestra serie confirma su valor para predecir un evento combinando diferentes variables en un modelo estadístico.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN GENERAL.....	23
1.1. Epidemiología del cáncer de recto.....	30
1.2. Diagnóstico y evaluación preoperatoria del cáncer de recto. ....	30
1.2.1. Presentación y diagnóstico. ....	30
1.2.2. Estadificación locoregional. Ecografía endorectal. Resonancia magnética pélvica. 31	
1.3. Cirugía del cáncer de recto. ....	36
1.3.1. Intervención de Hartmann. ....	36
1.3.2. Amputación abdomino-perineal (AAP).....	37
1.3.3. Resección anterior (RA).....	40
1.3.4. Escisión total del mesorrecto (ETM).....	41
1.3.5. Resección rectal con preservación nerviosa. ....	42
1.3.6. Laparoscopia. ....	43
1.4. Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del cáncer de recto. ....	44
1.4.1. Radioterapia neoadyuvante. ....	44
1.4.2. Quimioradioterapia neoadyuvante.....	47
1.4.3. Quimioterapia neoadyuvante.....	55
1.4.4. Tratamiento adyuvante.....	57
1.4.5. Manejo multidisciplinar del cáncer de recto. Comité de tumores colorrectales.....	60
1.5. Estadaje patológico del cáncer de recto. ....	64
1.5.1. Clasificación TNM.....	64
1.5.2. Calidad del mesorrecto.....	66
1.5.3. Margen de resección circunferencial (MRC).....	66
1.5.4. Estadaje patológico tras tratamiento neoadyuvante. Valoración del grado de regresión tumoral. ....	68
1.5.5. El Neoadjuvant Rectal Score (NAR) y los nomogramas de Valentini como predictores de recaída y supervivencia.....	71
2. OBJETIVOS .....	79
3. METODOLOGÍA.....	83
3.1. Comité de tumores colorrectales.....	83
3.2. Fuente de los datos del estudio. ....	84
3.3. Pacientes.....	86
3.4. Consideraciones éticas.....	87
3.5. Recogida de los datos y definición de las variables. ....	88
3.5.1. Datos demográficos.....	88

3.5.2.	Datos clínicos.....	88
3.5.3.	Factores relacionados con la estadificación locorregional.....	89
3.5.4.	Factores relacionados con los tratamientos aplicados.....	113
3.5.5.	Factores relacionados con el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica.....	124
3.5.6.	Aplicación de los nomogramas de Valentini. Cálculo del Neadjuvant Rectal Score.....	129
3.5.7.	Factores relacionados con el seguimiento.....	131
3.6.	Análisis estadístico.....	133
3.6.1.	Estudio descriptivo.....	133
3.6.2.	Estudio de supervivencia. Definiciones.....	134
3.6.3.	Análisis univariado.....	135
3.6.4.	Análisis multivariado.....	135
3.6.5.	Discriminación del modelo predictivo.....	136
4.	RESULTADOS.....	139
4.1.	Estudio descriptivo de los pacientes del estudio.....	139
4.1.1.	Datos demográficos.....	140
4.1.2.	Datos clínico-patológicos.....	140
4.1.3.	Estadificación locoregional en el momento del diagnóstico.....	141
4.2.	Estudio descriptivo de los tratamientos recibidos.....	147
4.2.1.	Tratamiento neoadyuvante. Toxicidades derivadas del mismo.....	147
4.2.2.	Procedimiento quirúrgico. Complicaciones derivadas del mismo.....	151
4.2.3.	Quimioterapia adyuvante.....	156
4.3.	Estudio descriptivo de los resultados anatomopatológicos.....	157
4.4.	Estudio descriptivo de los resultados oncológicos.....	163
4.5.	Estudio de factores pronósticos relacionados con la supervivencia.....	169
4.5.1.	Análisis univariado.....	169
4.5.2.	Análisis multivariado.....	178
4.6.	Aplicación del NAR Score y los nomogramas de Valentini en esta serie de pacientes.....	189
5.	DESARROLLO ARGUMENTAL.....	200
6.	CONCLUSIONES.....	220
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	224

## **ABREVIATURAS:**

5FU: 5-Fluorouracilo.

a.: años.

AAP: Amputación abdomino-perineal.

AIC: *Akaike information criterion*.

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*

AP: Anteroposterior.

Cape: Capecitabina.

CEA: Antígeno carcinoembrionario.

Cet: Cetuximab.

CH: Concentrado de hematíes.

cm: centímetros.

CMD: Comité multidisciplinar.

CPE: Cirugía preservadora de esfínteres.

CRLA: Cáncer de recto localmente avanzado.

CTV: *Clinical target volume*.

Cx: Cirugía.

EC: Ensayo Clínico

EER: Ecografía endorectal.

ES: Estadísticamente significativo.

ETM: Escisión total del mesorrecto.

ESTM: Escisión subtotal del mesorrecto.

FMO: Fallo multiorgánico.

GTV: *Gross tumor volume*.

HCUV: Hospital Clínico Universitario de Valencia.

HDA: Hemorragia digestiva alta.

HR: *Hazard Ratio*.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IAMSEST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del ST.

IC: Intervalo de confianza.

IM: *Internal Margin*.

Irino: Irinotecan.

IV: Intravenoso

LLN: *Lower Limit of Normal*. Límite inferior de la normalidad.

MRC: Margen de resección circunferencial.

NAR: *Neoadjuvant Rectal (NAR)*.

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*.

NIH: *National Institutes of Health*.

Oxali: Oxaliplatino

PA: Posteroanterior.

PC: Perfusión continua.

p. ej: por ejemplo.

PET: Tomografía por emisión de positrones

PTV: *Planning target volume*

QR: Quimioradioterapia.

QT: Quimioterapia.

RA: Resección anterior.

RAUB: Resección anterior ultrabaja

RCp: Respuesta completa patológica.

RL: Recaída local.

RM: Resonancia magnética.

RS: Recaída sistémica.

RT: Radioterapia

SG: Supervivencia global.

SLE: Supervivencia libre de enfermedad.

SLRL: Supervivencia libre de recaída local.

SM: *Setup Margin*.

SNC: Sistema nervioso central.

TEP: Tromboembolismo pulmonar.

TRG: Grado de regresión tumoral.

TROG: *Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG)*.

UICC: *Union Internationale Contre le Cancer*.





## LISTA DE TABLAS:

Tabla 1. EC que comparan RT de curso corto preoperatoria y cirugía vs. cirugía sólo.	46
Tabla 2. EC que comparan RT de curso corto con QR preoperatoria.....	47
Tabla 3. EC que comparan QR preoperatoria vs. postoperatoria.....	49
Tabla 4. EC que comparan RT con fraccionamiento convencional preoperatoria vs. QR preoperatoria.....	50
Tabla 5. EC Fase III de QR preoperatoria con oxaliplatino. ....	53
Tabla 6. EC Fase II de QR preoperatoria con fármacos biológicos en cáncer de recto.	55
Tabla 7. EC con diferentes esquemas con QT de inducción preoperatoria.....	57
Tabla 8. Grupos de tratamiento según las características de la RM preoperatoria.....	61
Tabla 9. AJCC Cancer Staging Manual para cáncer de colon y recto. 6ª edición.....	92
Tabla 10. Agrupación del cáncer de colon y recto por estadios según la AJCC Cancer Staging Manual. 6ª edición. ....	93
Tabla 11. Nacional Cancer Institute Common Toxicity Criteria, versión 2.0. Toxicidades más relevantes de este estudio. ....	120
Tabla 12. Características demográficas y clínico-patológicas de los pacientes de este estudio. ....	141
Tabla 13. Características de la estadificación locoregional mediante rectoscopia rígida y tacto rectal. ....	142
Tabla 14. Estadificación locorregional mediante ecografía endorectal. ....	143
Tabla 15. Estadificación locorregional mediante RM pélvica.....	145
Tabla 16. Comparación entre la estadificación clínica de T con EER y RM pélvica...	146
Tabla 17. Comparación entre la estadificación clínica de N con EER y RM pélvica. .	146
Tabla 18. Comparación entre estadio T máximo y estadio N máximo determinado con EER o RM. ....	147
Tabla 19. Características del tratamiento neoadyuvante. ....	149
Tabla 20. Toxicidad derivada del tratamiento de QR.....	150
Tabla 21. Asociación entre el esquema de QT combinado con la RT y el grado de toxicidad. ....	151
Tabla 22. Características de los procedimientos quirúrgicos realizados.....	152
Tabla 23. Asociación entre el tipo de cirugía propuesta y la cirugía realizada. ....	153
Tabla 24. Morbilidad postoperatoria.....	154
Tabla 25. Complicaciones más frecuentes en el postoperatorio. ....	155
Tabla 26. Quimioterapia adyuvante. ....	156
Tabla 27. Características del estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica.....	158
Tabla 28. Comparación entre la afectación de la fascia mesorrectal predicha mediante las técnicas de imagen y el margen de la pieza quirúrgica. ....	160
Tabla 29. Grado de regresión según la clasificación de Dworak.....	161
Tabla 30. Esquema de QT en combinación con la RT y respuesta completa patológica. ....	162
Tabla 31. Recaídas locorregionales y/o sistémicas.....	166
Tabla 32. Localización de las recaídas sistémicas.....	167
Tabla 33. Causas del fallecimiento de los pacientes.....	168

Tabla 34. Análisis univariado para determinar la relación con la SLE, SLRL y SG de las variables potencialmente pronósticas preoperatorias. ....	170
Tabla 35. Análisis univariado para determinar la relación con la SLE, SLRL y SG de las variables potencialmente pronósticas relacionadas con la quimioterapia y radioterapia. ....	171
Tabla 36. Análisis univariado para determinar la relación con la SLE, SLRL y SG de las variables potencialmente pronósticas relacionadas con la cirugía. ....	172
Tabla 37. Análisis univariado para determinar la relación con la SLE, SLRL y SG de las variables potencialmente pronósticas relacionadas con el estudio anatomopatológico. ....	173
Tabla 38. Análisis univariado para determinar la relación con la SLE, SLRL y SG del grado de regresión de Dworak. ....	174
Tabla 39. Análisis univariado para determinar la relación de presentar o no una RCp con la SLE, SLRL y SG .....	175
Tabla 40. Análisis univariado para determinar la relación con la SLE, SLRL y SG del grado de regresión de Dworak agrupado. ....	175
Tabla 41. Análisis multivariado de las variables pronosticas relacionadas con la SLE. ....	178
Tabla 42. Análisis multivariado de las variables pronosticas relacionadas con la SLRL. ....	181
Tabla 43. Análisis multivariado de las variables pronosticas relacionadas con la SG. ....	185
Tabla 44. Grupos NAR Score. ....	189
Tabla 45. Supervivencia global para los diferentes grupos de NAR Score. ....	189
Tabla 46. Resultados de la aplicación del nomograma de Valentini para predecir el riesgo de recaída local a 5 años en los pacientes de este estudio. ....	191
Tabla 47. Resultados de la aplicación del nomograma de Valentini para predecir el riesgo de recaída sistémica a 5 años en nuestra serie de pacientes. ....	193
Tabla 48. Resultados de la aplicación del nomograma de Valentini para predecir el riesgo de muerte a 5 años en nuestra serie de pacientes. ....	195

## LISTA DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Artículo original publicado por Miles en The Lancet en 1908. ....	38
Ilustración 2. AAP convencional (Tomado de Holm et al). (71).....	39
Ilustración 3. AAP extraelevadora (Tomado de Holm et al.) (71).....	40
Ilustración 4. Primera página de la Base de datos de la Unidad de Coloproctología del HCUV.....	84
Ilustración 5. Segunda página del formulario de recogida de datos de la base de la Unidad de Coloproctología del HCUV. ....	85
Ilustración 6. Página de recogida de las posibles complicaciones relacionadas con la cirugía de la base de datos de la Unidad de Coloproctología del HCUV. ....	85
Ilustración 7. Localización de los tumores rectales. Tercio inferior, medio y superior..	90
Ilustración 8. Ecógrafo Brüel & Kjaer Medical Systems Pro Focus 2202.....	94
Ilustración 9. Tumor que no sobrepasa la mucosa (uT0).....	96
Ilustración 10. Tumor que infiltra mucosa y submucosa (uT1).....	97
Ilustración 11. Tumor que sobrepasa la submucosa e infiltra hasta la muscular (uT2)..	98
Ilustración 12. Tumor con infiltración mesorrectal de 3.88 mm (uT3).....	99
Ilustración 13. Tumor que infiltra el útero (uT4). ....	100
Ilustración 14. Adenopatía de aspecto benigno (uN0).....	101
Ilustración 15. Adenopatía sospechosa de malignidad (uN+). ....	102
Ilustración 16. Infiltración tumoral que no sobrepasa la muscularis propria (T2). ....	104
Ilustración 17. Infiltración mesorrectal >5 mm (T3c). ....	105
Ilustración 18. Infiltración tumoral de la parte superior del útero (T4). ....	106
Ilustración 19. Adenopatía no tumoral (N0).....	107
Ilustración 20. Adenopatías metastásicas. ....	108
Ilustración 21. Tumor que infiltra la fascia anterior y la próstata. ....	109
Ilustración 22. Fascia mesorrectal libre.....	110
Ilustración 23. Nódulo mesorrectal que invade pequeñas venas ....	111
Ilustración 24. Proforma completada a partir de los datos de la RM pélvica realizada a cada paciente con reciente diagnóstico de cáncer de recto en el HCUV. ....	112
Ilustración 25. Acelerador lineal PRECISE de ELEKTA. ....	114
Ilustración 26. Planificación 3D. Órganos de riesgo. ....	115
Ilustración 27. Planificación 3D. Delimitación de volúmenes.....	116
Ilustración 28. Planificación 3D. PTV definitivo. ....	117
Ilustración 29. Proforma utilizada en la estadificación anatomopatológica del cáncer de recto resecado en el HCUV.....	125
Ilustración 30. Evaluación macroscópica de la calidad del mesorrecto. A: Plano mesorrectal. B: Plano intramesorrectal. C: Plano muscularis propria (214). ....	127
Ilustración 31. Nomogramas para la predicción de (A) recaída local, (B) recaída sistémica y (C) supervivencia global a los 5 años (5). ....	130
Ilustración 32. Fórmula para calcular el NAR Score.....	131
Ilustración 33. Pacientes incluidos en este estudio.....	139
Ilustración 34. Curva de Kaplan-Meier de recaída local para toda la serie.....	163
Ilustración 35. Curva de Kaplan-Meier de SLE para toda la serie.....	164

Ilustración 36. Curva de Kaplan-Meier de SG para toda la serie.....	165
Ilustración 37. Curvas de Kaplan-Meier para la SLE según la presencia o no de signos de invasión vascular, linfática y/o perineural. ....	179
Ilustración 38. Curvas de Kaplan-Meier para la SLE según el grado de regresión de Dworak. ....	180
Ilustración 39. Curvas de Kaplan-Meier para la SLRL según la presencia o no de signos de invasión vascular, linfática y/o perineural. ....	182
Ilustración 40. Curvas de Kaplan-Meier para la SLRL según el grado de regresión de Dworak. ....	183
Ilustración 41. Curvas de Kaplan-Meier para la SLRL según ypN. ....	184
Ilustración 42. Curvas de Kaplan-Meier para la SG según la presencia o no de signos de invasión vascular, linfática y/o perineural.....	186
Ilustración 43. Curvas de Kaplan-Meier para la SG según el grado de regresión de Dworak. ....	187
Ilustración 44. Curvas de Kaplan-Meier para la SG para QT adyuvante.....	188
Ilustración 45. Curvas de Kaplan-Meier para la SG según el NAR Score.....	190
Ilustración 46. Curvas de Kaplan-Meier para la SLRL para los tres grupos de riesgo calculados a partir del nomograma de Valentini. ....	192
Ilustración 47. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de recaída sistémica para los tres grupos de riesgo calculados a partir del nomograma de Valentini. ....	194
Ilustración 48. Curvas de Kaplan-Meier para la SG para los tres grupos de riesgo calculados a partir del nomograma de Valentini. ....	196
Ilustración 49. Curva ROC comparando la puntuación del nomograma como variable continua o agrupada en tres categorías para la SG. ....	197

# **INTRODUCCIÓN**

## **GENERAL**



## 1. INTRODUCCIÓN GENERAL

Hoy en día, el tratamiento estándar del cáncer de recto es quirúrgico y se puede asociar a un tratamiento neoadyuvante: bien con radioterapia (RT) de curso largo combinada con quimioterapia (QT) basada en 5-fluorouracilo (5FU) o RT de curso corto, dependiendo de la extensión tumoral en el momento del diagnóstico (1,2). Como resultado, la tasa de recaídas locales (RL) a los 5 años es menor al 10% y la incidencia de recaídas sistémicas (RS) es del 35%. El tratamiento preoperatorio tiene un gran impacto sobre el control local de la enfermedad, pero no tanto sobre la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG). El beneficio de la QT adyuvante en el control de las RS es más limitado. El tratamiento de quimioradioterapia (QR) puede producir una toxicidad significativa, siendo frecuentes la diarrea, radiodermatitis y complicaciones perineales (3). La cirugía también tiene complicaciones y una mortalidad del 4-11%, dependiendo de la edad y comorbilidad del paciente (4). La decisión de qué tratamiento es el indicado para cada paciente estará basada principalmente en la estadificación locorregional del tumor primario; el riesgo de un sobre o infratratamiento conlleva toxicidades innecesarias con impacto en la calidad de vida, o por el contrario un tratamiento insuficiente con peores resultados oncológicos. Diferentes factores pronósticos pre y postoperatorios pueden ser de ayuda para determinar el riesgo de resección incompleta, recaída o muerte, y en base a esto elegir el mejor tratamiento.

Hay pocos factores pronósticos relacionados con la epidemiología en el cáncer de recto. En un análisis conjunto basado en cinco ensayos clínicos (EC) europeos de cáncer de recto tratado con (QT)RT preoperatoria, se observó cómo el sexo femenino se asociaba

con una mejor SG (5). En ese mismo trabajo no se observaron diferencias en cuanto a RL o SLE en los diferentes grupos de edad. Sin embargo, la toxicidad y adherencia al tratamiento suele ser peor en los pacientes más mayores.

Entre los factores analíticos destaca el nivel de antígeno carcinoembrionario (CEA). Cuando está elevado en el momento del diagnóstico tiene un impacto negativo en la supervivencia (6,7). Niveles de CEA elevados previo a un tratamiento de QR, se asocian con un menor grado de regresión tumoral que cuando el CEA es normal (8).

La histología tumoral también tiene valor pronóstico. La mayoría de tumores rectales son adenocarcinomas, algunos de los cuales tienen mucina intracelular (células en anillo de sello). La presencia de células en anillo de sello ocurre en un 1-2% de los adenocarcinomas, y es un factor de riesgo independiente de mal pronóstico para la supervivencia (9). El grado histológico hace referencia al grado de diferenciación celular y los tumores pobremente diferenciados tienen un peor pronóstico (10,11).

No hay EC prospectivos para evaluar el valor pronóstico que tiene la localización tumoral. Un análisis de subgrupo dentro de un EC holandés de RT de curso corto seguida de cirugía con escisión total del mesorrecto (ETM) vs cirugía solo, demostró que el efecto de la RT era mayor conforme la distancia del margen anal se incrementaba. En este estudio una proporción significativa de los tumores de tercio distal tenían márgenes afectados, una condición que la RT de curso corto no puede compensar (12). Al excluir a estos pacientes del análisis, se observó que el efecto de la RT en la disminución de las RL era independiente de la altura tumoral (13,14).

El valor pronóstico de la estadificación clínica es limitado cuando los pacientes reciben un tratamiento neoadyuvante. Las técnicas de imagen que permiten determinar con más precisión la extensión del tumor primario son la ecografía endorectal (EER) y la



resonancia magnética (RM) pélvica. La EER predice con bastante exactitud el estadio T en los tumores más iniciales (T1 o T2). Sin embargo, en tumores más voluminosos que infiltran la grasa y/o estructuras adyacentes, la ecografía tiene limitaciones (2). La identificación de adenopatías metastásicas es difícil, ya que está basada en criterios de tamaño y morfológicos, aunque la importancia de la detección de adenopatías metastásicas es relativa, ya que desde la introducción de la ETM los tumores con ganglios positivos tienen una tasa de RL baja (15). Sin embargo, es un dato a tener en cuenta para decidir la indicación de un tratamiento neoadyuvante. En el trabajo publicado por Valentini et al, se observó cómo los estadios clínicos T y N se asociaban de manera estadísticamente significativa con la SG, RL (sólo cT) y RS (sólo cN) (5). La subclasificación de los tumores T3 (T3/b  $\leq$ 5mm vs. T3c/d  $>$ 5mm) tiene valor pronóstico y ha sido validada en el EC prospectivo MERCURY, observando una concordancia entre la estadificación clínica con RM de alta resolución y el estudio de la pieza quirúrgica (16). Aquellos tumores con mayor invasión mesorrectal ( $>$ 5mm) tenían una menor supervivencia, independientemente de si había o no afectación ganglionar. Definir la relación entre el tumor y la fascia mesorrectal es mandatorio para decidir la necesidad de un tratamiento neoadyuvante, ya que la afectación del margen de resección circunferencial (MRC) aumenta el riesgo de RL. La RM pélvica es muy precisa en la predicción de la afectación de la fascia mesorrectal, con un alto grado de concordancia con la histología (92%) (17,18). La presencia de adenopatías en contacto con la fascia mesorrectal, por el contrario, no se asocia con un aumento del riesgo de MRC afecto (19). La RM pélvica permite también identificar la presencia de invasión venosa extramural, la cual es un factor pronóstico adverso para la SG y RL, independientemente del estadio tumoral (20).

Tanto la EER como la RM pélvica ayudarán a definir la extensión tumoral locorregional y plantear la mejor estrategia de tratamiento. Los tumores menos avanzados (cT1-cT3a/b cN0; tercio superior o medio; fascia mesorrectal >1 mm) pueden tratarse sólo con cirugía, evitando las toxicidades de un tratamiento de QR (21). Los tumores más avanzados (cT4; cN2; afectación de la fascia mesorrectal; invasión venosa extramural) deberían recibir siempre QR para favorecer una infraestadificación que facilite una resección con márgenes libres. Los tumores intermedios (>cT3a/b, fascia mesorrectal >1 mm) deberían recibir un tratamiento preoperatorio con RT de curso corto o QR, aunque en el caso de los tumores T4a de tercio superior es controvertido (22). Esta discusión ha de tener lugar siempre en el contexto de un comité multidisciplinar (CMD) (23,24).

Los factores pronósticos más importantes en el cáncer de recto localizado se obtienen del estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica. En los tumores T3 la distancia máxima de infiltración tumoral desde la muscularis propria tiene valor pronóstico. Los tumores T3 más avanzados tienen mayor riesgo de RL y menor supervivencia que los tumores T3 más iniciales; sin embargo, esto no está contemplado en la clasificación TNM (25). La 7ª versión de la clasificación TNM introduce una división entre T4a (infiltración del peritoneo visceral) y T4b (infiltración de órganos o estructuras adyacentes) (26). Los tumores T4a tienen una mayor supervivencia que los T4b, independientemente del estatus ganglionar (27).

La presencia de adenopatías metastásicas en la pieza quirúrgica tras un tratamiento neoadyuvante es un factor pronóstico muy desfavorable ya que indica resistencia tumoral al tratamiento. En la era de la ETM, la presencia de adenopatías metastásicas ya no aumenta el riesgo de RL, pero sí de RS (28). El tratamiento neoadyuvante influye en

el número de ganglios aislados, que suele ser menor que en los pacientes que no han recibido tratamiento preoperatorio (29). En un EC holandés de cáncer de recto tratado con RT neoadyuvante, se observó cómo aquellos pacientes estadificados como N0 pero con un número de ganglios aislado menor o igual a 7, tenían un intervalo libre de recaída más corto que los que tenían 8 adenopatías o más. Sin embargo, en el grupo de pacientes N+ no se observaron diferencias en el pronóstico.

La afectación de los márgenes de resección en la pieza quirúrgica aumenta el riesgo de RL y/o a distancia y empeora la supervivencia, independientemente de si el paciente ha recibido o no tratamiento preoperatorio. Un meta-análisis con más de diecisiete mil pacientes con cáncer de recto demostró que, tras un tratamiento neoadyuvante, el valor predictivo del MRC para la RL es significativamente mayor que en los pacientes tratados solo con cirugía (30). Esto puede ser debido a que los pacientes que han recibido un tratamiento neoadyuvante suelen tener tumores localmente avanzados, y la afectación del MRC puede reflejar una resistencia del tumor al tratamiento e indica una ausencia de infraestadificación. La calidad macroscópica del mesorrecto es otro factor pronóstico relevante. Los pacientes con un mesorrecto insatisfactorio presentan una mayor incidencia de recaídas locorregionales y/o a distancia (31,32). La presencia de invasión linfovascular y/o perineural es otro factor pronóstico demostrado en el cáncer de colorrectal (10,33–35).

El grado de regresión tumoral va desde la regresión total del tumor hasta una ausencia de respuesta. El tratamiento combinado de QR consigue algún grado de infraestadificación tumoral en un 40-60% de los pacientes, y entre un 10 y un 20% tendrán una respuesta completa patológica (RCp). Evaluar la respuesta tumoral es útil para predecir los resultados oncológicos y plantear la necesidad de más tratamiento. Según la experiencia de Rödel et al, la remisión completa del tumor primario se

asociaba con un mejor control local y una disminución del riesgo de metástasis a distancia con una SLE del 86% a 5 años, mientras que los tumores que no respondían al tratamiento de QR tenían una peor SLE (63%) (36).

En el tratamiento del cáncer de recto determinar el mejor tratamiento dependerá de las características pronósticas del paciente y de la enfermedad. Recientemente Valentini et al. desarrollaron unos nomogramas que permitían predecir las recaídas locales, sistémicas y el riesgo de muerte a partir de una muestra de pacientes diagnosticados de cáncer de recto localmente avanzado (CRLA) que habían recibido tratamiento neoadyuvante (5). Estos nomogramas incluían variables clínicas, patológicas y relacionadas con los tratamientos recibidos, y permitían separar a los pacientes en tres grupos de bajo, intermedio y alto riesgo de RL, RS y muerte a los 5 años. Este modelo fue validado externamente con pacientes de otro EC europeo. Posteriormente, Yothers y George a partir del trabajo de Valentini desarrollaron una fórmula simplificada que permite calcular el *Neoadjuvant Rectal (NAR) Score* utilizando únicamente las variables cT, ypN y ypT, y subdivide a los pacientes en tres grupos con pronóstico diferenciado (37,38). Se ha validado de manera independiente con pacientes del ensayo NSABP R-04, observando en este trabajo cómo el *NAR score* se relacionaba de manera significativa con la SG.

Este trabajo pretende analizar las variables pronósticas clínico-patológicas más relevantes en una serie de pacientes diagnosticados de CRLA tratado con QR neoadyuvante, y validar los nomogramas de Valentini y el *NAR Score* en esta serie. Estas herramientas pronósticas pueden ayudar a identificar aquellos pacientes con un mayor riesgo de recaída o muerte tras un tratamiento de QR neoadyuvante y cirugía, en

los que plantear nuevas estrategias de tratamiento postoperatorio pueda mejorar los resultados oncológicos, siempre dentro de EC aleatorizados prospectivos. También puede indicar la necesidad de un programa de seguimiento más estrecho que en pacientes con factores pronósticos más favorables.

### 1.1. Epidemiología del cáncer de recto.

El cáncer de recto supone un tercio de todos los cánceres colorrectales. El cáncer colorrectal es el tercer cáncer más frecuente en el mundo en varones (746,000 casos, 10% del total) y el segundo en mujeres (614000 casos, 9,2% del total), con una proporción más alta en varones que en mujeres (39). Casi un 55% de los casos ocurren en países desarrollados, en relación con los hábitos dietéticos, obesidad y tabaquismo (40). La mortalidad por cáncer colorrectal ha disminuido en los países occidentales, probablemente debido a mejoras en los tratamientos y los programas de detección precoz, sin embargo en las regiones menos desarrolladas del mundo se ha observado un aumento de la mortalidad.

### 1.2. Diagnóstico y evaluación preoperatoria del cáncer de recto.

La localización anatómica y fisiología del recto, dificulta el tratamiento quirúrgico con respecto al cáncer de colon (4). La diseminación directa del cáncer de recto es intramural y radial, invadiendo órganos o tejidos adyacentes. La diseminación indirecta tiene lugar a través de la sangre y linfáticos, metastatizando con más frecuencia a hígado y pulmones.

#### 1.2.1. Presentación y diagnóstico.

El cáncer de recto se suele presentar como una úlcera de fondo necrótico y bordes sobreelevados, como una masa endoluminal que surge de la mucosa y protruye hacia la luz o como una infiltración difusa de la pared rectal.

La sintomatología en el momento del diagnóstico es variable, siendo la clínica más frecuente el sangrado rectal, alteraciones del ritmo intestinal, dolor abdominal, mucorragia, tenesmo, astenia, pérdida de peso y con menos frecuencia la obstrucción intestinal (41). En el momento de la presentación de la enfermedad, un 20% de los pacientes tendrán enfermedad metastásica (42).

El diagnóstico se realizará mediante una biopsia tumoral obtenida con colonoscopia y/o rectoscopia rígida (43). Siempre que sea posible la colonoscopia deberá alcanzar el ciego, para detectar posibles tumores sincrónicos o pólipos adenomatosos en el marco cólico. El rectoscopio rígido permite medir de manera exacta la distancia desde el margen anal hasta el borde inferior del tumor, dato fundamental para decidir la estrategia de tratamiento. El tacto rectal proporcionará información adicional como la presencia o no de infiltración de esfínteres, el grado de fijeza del tumor y si existe una afectación circunferencial. Para detectar la presencia de metástasis a distancia, se recomienda la realización de un TAC abdomino-pélvico o ecografía abdominal, y para evaluar el tórax un TAC o una radiografía simple (44). El CEA debería determinarse en el momento del diagnóstico por su valor pronóstico y en el seguimiento (34,45). La realización de una tomografía por emisión de positrones (PET) no se recomienda de manera rutinaria.

#### 1.2.2. Estadificación locoregional. Ecografía endorectal. Resonancia magnética pélvica.

Una estadificación locoregional cuidadosa del tumor en el momento del diagnóstico es importante para determinar la indicación de un tratamiento

neoadyuvante, el cual ha demostrado que mejora los resultados oncológicos en tumores localmente avanzados, o para decidir la técnica quirúrgica.

Desde 1932 el sistema de clasificación de Dukes permitió estratificar a los pacientes según el riesgo y ayudar en la toma de decisión terapéutica (46). Esta clasificación tiene en cuenta la profundidad de infiltración transmural del tumor, así como la presencia de adenopatías tumorales. Otras clasificaciones como la de Astler y Coller añadieron algunas modificaciones a este sistema, el cual ha sido reemplazado finalmente por la clasificación de la *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) TNM. Fue publicada por primera vez en 1968, uniéndose a la del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) en 1987, y actualmente está en su séptima edición (26).

#### *Ecografía endorectal.*

Hildebrandt y Feifel sugirieron utilizar la clasificación TNM del AJCC asociando el prefijo ‘u’ para denotar la estadificación ultrasonográfica (47,48). La EER se considera la técnica de imagen de elección para determinar el grado de infiltración transmural en los tumores iniciales (uT1-uT2), y puede ayudar a identificar aquellos en los que una resección local pueda ser apropiada o no sea necesario un tratamiento preoperatorio (49). Tiene el inconveniente de que no se puede utilizar en tumores estenosantes o de tercio superior, y hay que tener en cuenta que la realización de una EER requiere de una curva de aprendizaje y será poco precisa en manos inexpertas (50,51). Hay datos muy variables en cuanto a su precisión. Algunos autores afirman que hasta un tercio de los pacientes pueden ser infra o supraestadificados (48). En el estudio de Sauer et al, un 18% de los pacientes que no habían recibido tratamiento neoadyuvante tenían



tumores estadio I en el estudio anatomopatológico, habiendo sido estadificados con EER como uT3-4 o N+ en el momento del diagnóstico (2). En otro trabajo se ha reportado un grado de precisión mayor, llegando al 89% en la infiltración transmural y el 80,2% para las adenopatías, sin embargo en este trabajo la proporción de tumores uT4 era muy pequeña (52). La EER permite determinar la profundidad de infiltración mesorrectal, diferenciando entre los tumores T3 más iniciales y los avanzados. Un estudio publicado por Esclapez et al. demostró que una infiltración mayor a 19 mm se asociaba con una mayor número de RL (53). Aunque la EER se ha utilizado en contadas ocasiones para evaluar la fascia mesorrectal, hay estudios que han demostrado que en tumores de tercio medio o inferior también puede predecir su afectación en la cara anterior con una precisión parecida a la de la RM pélvica (54).

La identificación de adenopatías metastásicas mediante EER es poco precisa (48). En dos meta-análisis se observó que la sensibilidad de la EER en la identificación de adenopatías tumorales estaba en torno al 67-75% y la especificidad del 75-78% (49,55). En el trabajo publicado por Valentini et al, se observó cómo los estadios clínicos T y N se asociaban de manera estadísticamente significativa con la SG, control local (sólo cT) y recaídas sistémicas (sólo cN) (5). La importancia de la detección de adenopatías metastásicas es relativa, ya que desde la introducción de la ETM los tumores con ganglios positivos tienen una tasa de RL baja (15). No obstante, la presencia de adenopatías metastásicas es un dato a tener en cuenta para decidir la indicación de un tratamiento neoadyuvante.

### *RM pélvica.*

De manera global, la RM es la técnica óptima para la estadificación locorregional del cáncer de recto. En un trabajo que comparaba la estadificación mediante EER y RM pélvica con la estadificación patológica, se observó una concordancia entre la estadificación patológica y la RM pélvica en un 94% de los casos, mientras que con la EER era del 65% (56). Otros estudios han demostrado una elevada concordancia entre la RM y la histología en cuanto al estadio T, el estadio N y la predicción de la afectación de la fascia mesorrectal (57,58). Una de las dificultades estriba en distinguir entre tumores T2 y T3, cuya diferencia está en la invasión de la grasa mesorrectal. Estos investigadores definieron los tumores T3 por la presencia de señal tumoral penetrando en la grasa mesorrectal en continuidad con la porción intramural del tumor, con una forma nodular o de base amplia. Diferentes autores han descrito la importancia pronóstica de la extensión de la invasión mesorrectal (59). Un estudio realizado por Merkel et al. demostró que aquellos pacientes con una diseminación extramural mayor de 5 mm tenía una supervivencia a 5 años del 54%, comparado con un 85% cuando la diseminación extramural era menor a 5 mm (25). La subclasificación de los tumores T3 (T3/b  $\leq$ 5mm vs. T3c/d  $>$ 5mm) tiene valor pronóstico y ha sido validada en el EC prospectivo MERCURY, observando una concordancia entre la estadificación clínica con RM de alta resolución y el estudio de la pieza quirúrgica (16). Aquellos tumores con mayor invasión mesorrectal ( $>$ 5mm) tenían una menor supervivencia, independientemente de si había o no afectación ganglionar. Estos estudios ponen de relieve la importancia que tiene identificar aquellos tumores de peor

pronóstico con mayor penetración mesorrectal, en los que un tratamiento preoperatorio puede reducir el tumor y mejorar la supervivencia.

Las resonancias de muy alta resolución han permitido que las adenopatías puedan ser evaluadas a través de criterios morfológicos como la forma, irregularidad de los bordes y señal heterogénea, y no solo por su tamaño, consiguiendo una sensibilidad y especificidad mayores (60,61).

La principal ventaja de la RM con respecto a la EER es que permite definir la relación entre el tumor y fascia mesorrectal. La afectación del margen de resección patológico empeora el pronóstico de manera significativa en términos de RL y SG. Al comparar la medida de la distancia del tumor a la fascia mesorrectal determinada mediante RM con la medida obtenida en el estudio histopatológico la precisión de predicción es del 92-95% (16–18). El valor predictivo de un margen negativo está entre el 93 y el 97% (62,63). El estudio multicéntrico prospectivo MERCURY demostró que la RM pélvica es la mejor prueba de imagen para predecir la afectación de la fascia mesorectal (16). De los 408 pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente de un cáncer de recto, el margen fue predicho correctamente en 327, con una especificidad del 92%. Este estudio demostró que es posible predecir un margen patológico negativo a partir de una distancia mayor de 1 mm en la RM. La presencia de adenopatías en contacto con la fascia mesorrectal, por el contrario, no se asocia con un aumento del riesgo de MRC afecto (19).

La RM pélvica permite también identificar la presencia de invasión venosa extramural con gran precisión, la cual es un factor pronóstico adverso para la SG y RL, independientemente del estadio tumoral (20,64). También permite valorar

la infiltración de los esfínteres con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 98%, lo cual puede ser importante para plantear una cirugía preservadora de esfínteres (CPE) (65).

La EER y la RM pélvica se consideran herramientas diagnósticas complementarias en la estadificación del cáncer de recto (66). En la práctica, se recomienda la realización de ambos procedimientos para maximizar la información sobre el estadio T y N, así como la presencia o no de afectación de la fascia mesorrectal, fundamental a la hora de seleccionar a aquellos pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento neoadyuvante.

### 1.3. Cirugía del cáncer de recto.

La primera resección rectal no se llevó a cabo hasta principios del siglo XIX (67). Hasta ese momento, el único procedimiento utilizado era la colostomía defuncionante a modo de paliación de la obstrucción del colon.

#### 1.3.1. Intervención de Hartmann.

Importantes avances en la técnica anestésica y la asepsia a principios del siglo XIX permitieron la realización de laparotomías. En 1879 se realizó la primera resección abdominal de un tumor de tercio superior con sutura intraperitoneal del recto distal. Tras la exéresis del recto, se procedía a la creación de una colostomía terminal. Este método fue muy extendido por el cirujano francés Henri Hartmann, y se sigue utilizando en cirugías de urgencia o procedimientos

paliativos. También constituye una opción adecuada en la cirugía curativa de cánceres del tercio medio e inferior en los que el factor paciente contraindique una anastomosis baja (p. ej. incontinencia fecal previa a la cirugía, enfermedades asociadas graves, edad muy avanzada, etc.) y sea posible, oncológicamente, preservar el aparato esfintérico tras obtener un margen distal correcto (68). Con esta técnica disminuye el tiempo quirúrgico y se evita la morbilidad asociada a la herida perineal.

### 1.3.2. Amputación abdomino-perineal.

A partir de la observación de que los tumores rectales diseminaban con frecuencia a los ganglios linfáticos, favoreciendo la recurrencia de la enfermedad, William Ernst Miles desarrolló una técnica de resección en bloque del cáncer de recto y adenopatías perirectales: la amputación abdomino-perineal (AAP). En 1908 publicó un artículo en *The Lancet* en el cual presentaba esta técnica que permitía un tratamiento curativo del cáncer de recto (Ilustración 1) (69). La mejoría en el campo de la anestesia, cuidados del paciente y otros factores redujeron la mortalidad de más del 30% hasta el 10% en décadas posteriores (67).

Ilustración 1. Artículo original publicado por Miles en The Lancet en 1908.

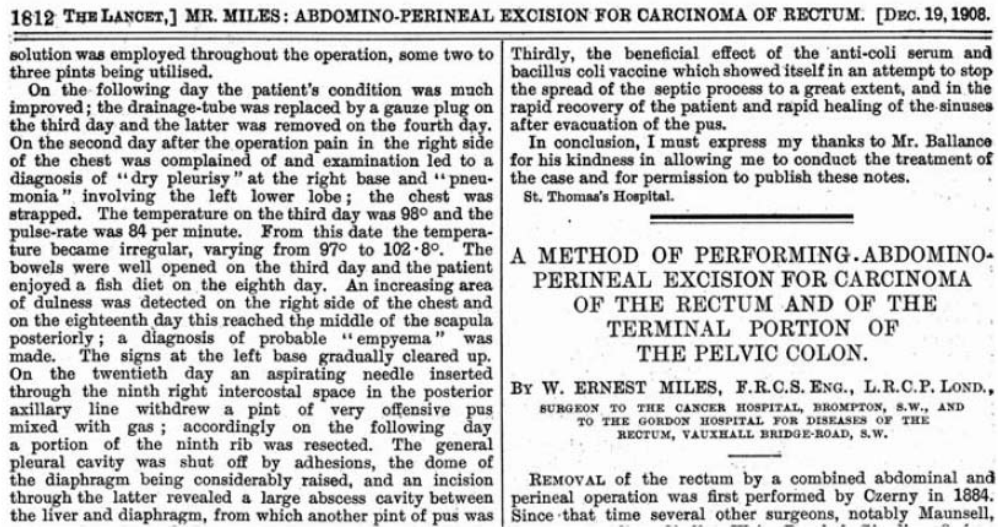


Figure 1. Original publication of W.E. Miles in the Lancet in 1908

La AAP implica la resección de recto, mesorrecto, canal anal, músculos elevadores, y parte de la grasa isquiorrectal y piel perineal (67), dejando una colostomía terminal permanente en la pared abdominal. El objetivo de la AAP es obtener unos márgenes negativos distal y circunferencial (70).

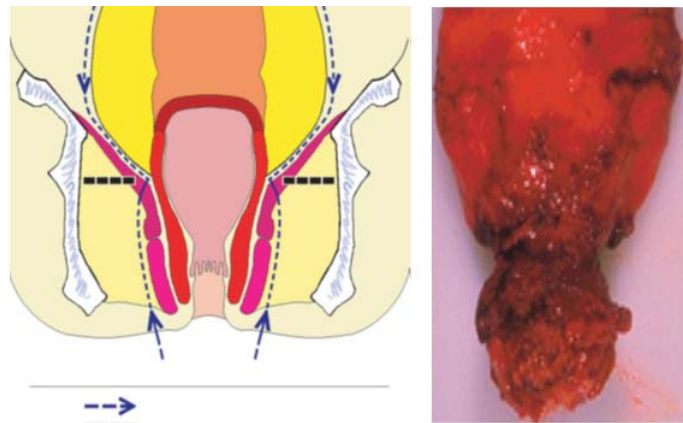
La AAP está indicada cuando el tumor penetra más allá de la muscularis propria e infiltra los músculos elevadores o el esfínter anal. Ha sido considerada la cirugía estándar en tumores de tercio inferior de recto, aunque implica para los pacientes llevar una colostomía de por vida y una alta incidencia de disfunciones sexuales y urinarias (68).

#### *AAP convencional.*

Al realizar una AAP convencional el cirujano sigue el plano por fuera del mesorrecto hacia el suelo pélvico y la parte superior del canal anal y el mesorrecto es resecado por dentro de los músculos elevadores (71). La pieza quirúrgica obtenida habitualmente tiene forma de 'reloj de arena', estrechándose

en el borde inferior del mesorrecto, justo por encima de los músculos elevadores. En este punto el MRC está a menudo próximo a la capa muscular rectal, con mayor riesgo de perforación y un mayor número de márgenes afectados (Ilustración 2)

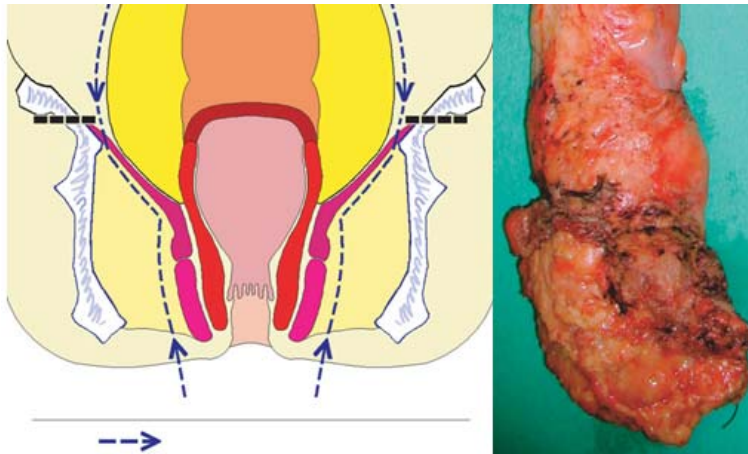
Ilustración 2. AAP convencional (Tomado de Holm et al). (71)



#### *AAP cilíndrica o extraelevadora.*

Debido al riesgo de perforación o afectación del margen de resección rectal, se han realizado esfuerzos para optimizar esta técnica quirúrgica (70). Diferentes publicaciones han enfatizado la importancia de reseccionar los músculos elevadores en continuidad con el recto distal (72). Esta técnica se denomina ‘AAP cilíndrica’ o ‘extraelevadora’, en oposición a la AAP convencional (71,73). La parte abdominal de la operación se realiza como una AAP convencional pero la disección se detiene en el plano de los elevadores y en el tiempo perineal el mesorrecto se reseca en el plano por fuera de la superficie exterior de los músculos elevadores, hasta su inserción en la pared pélvica. La pieza quirúrgica tendrá una forma cilíndrica, debido a que el músculo elevador está unido al mesorrecto (Ilustración 3).

Ilustración 3. AAP extraelevadora (Tomado de Holm et al.) (71)



### 1.3.3. Resección anterior.

Tras su desarrollo, la AAP de Miles se convirtió en el tratamiento de elección en el cáncer de recto, independientemente de la altura tumoral. En 1910 el cirujano americano Donald Balfour describió la técnica de la resección anterior (RA) con realización de una anastomosis termino-terminal (74). La seguridad de la cirugía preservadora de esfínteres quedó demostrada por Claude Dixon en 1948, cuando reportó los resultados de un trabajo con 400 pacientes con una mortalidad del 2,6% y una supervivencia a 5 años del 64% (75). La RA se estableció como el tratamiento de elección del cáncer de recto de tercios superior y medio.

Los principales objetivos de la cirugía son optimizar el control local y conseguir la curación de la enfermedad. Varios estudios realizados a partir de las piezas quirúrgicas demostraron la importancia de un MRC libre para disminuir el riesgo de RL tras la cirugía (76). En cuanto al margen distal, inicialmente se pensaba que una resección adecuada requería de 5 cm por debajo del tumor. Estudios posteriores demostraron que un margen de 1 cm no comprometía la



supervivencia o el control local (77,78). Esta observación facilitó una serie de avances en la técnica quirúrgica permitiendo preservar los esfínteres incluso en tumores del tercio distal del recto, siempre y cuando no infiltraran los esfínteres anales.

A finales de 1970 las técnicas preservadoras de esfínteres fueron reemplazando a la AAP. La introducción de dispositivos de grapado facilitó la posibilidad técnica de una anastomosis baja, reduciendo el riesgo de dehiscencia anastomótica. En 1972 Alan Parks describió una importante modificación de la técnica *pull-through*: la construcción de una anastomosis coloanal (79). En 1986 Lazorthes y Parc propusieron la creación de un reservorio colónico combinado con una anastomosis coloanal para mejorar la funcionalidad rectal (80).

#### 1.3.4. Escisión total del mesorrecto.

La escisión total del mesorrecto consiste en una escisión anatómica precisa del recto y su mesenterio y es la base del tratamiento óptimo del cáncer de recto, incrementando la tasa de preservación de esfínteres, disminuyendo las RL e incrementando la SG (81). La resección del recto con ETM puede realizarse con una de las siguientes opciones quirúrgicas, según de su localización y estadificación preoperatoria: RA, AAP o intervención de Hartmann (68).

En 1986 Philip Quirke identificó el valor predictivo positivo de la afectación del MRC para el desarrollo de una RL y peor supervivencia (76). La técnica de resección convencional consistía en una disección roma, que no conseguía erradicar de la pelvis la enfermedad mesorrectal, aumentando el riesgo de

márgenes laterales afectos (82). Heald desarrolló la técnica quirúrgica a través de unos planos quirúrgicos embriológicamente definidos, reconociendo el recto y mesorrecto como una estructura única. En 1982 introdujo la técnica de ETM, consiguiendo una disminución significativa de los márgenes laterales positivos y de las recaídas locorregionales (4%) (83,84). También favoreció que se incorporaran otras técnicas quirúrgicas como la resección anterior ultrabaja (RAUB) con ETM y anastomosis coloanal, al obtener mejores resultados funcionales que la AAP, con reducción de las RL (85).

La adopción de la técnica por diversos grupos de trabajo ha llevado a una reducción media de las RL del 19 al 6% a expensas de la concentración de pacientes, la especialización y la creación de unidades de cirugía colorrectal (86). La introducción de tratamientos preoperatorios con QT y/o RT puede conseguir una infraestadificación tumoral, facilitando los procedimientos quirúrgicos con preservación de esfínteres, y se ha convertido en tratamiento estándar de los tumores localmente avanzados o de tercio inferior. La realización de una ileostomía en asa es recomendable en cualquier anastomosis baja (a menos de 5 cm de la línea dentada) donde la tasa de fugas anastomóticas puede alcanzar el 20% (87), o en pacientes tratados con RT preoperatoria (88).

#### 1.3.5. Resección rectal con preservación nerviosa.

El concepto de la identificación y preservación de las estructuras nerviosas se inició en Japón (89). La combinación de la técnica de ETM con la preservación

nerviosa permite mantener la función urogenital en casi el 90% de los pacientes sin empeorar los resultados oncológicos (90,91).

#### 1.3.6. Laparoscopia.

Las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas tienen una importancia cada vez mayor en el manejo quirúrgico del cáncer de recto. Jacobs reportó la primera cirugía laparoscópica en 1991, permitiendo una recuperación más rápida que la cirugía abierta sin que se modificaran los resultados oncológicos o funcionales (92,93). Varios grupos llevaron a cabo ensayos aleatorizados controlados para determinar la seguridad de la cirugía laparoscópica en el cáncer colorrectal. El estudio CLASICC (*Conventional versus Laparoscopic-Assisted Surgery for Colorectal Cancer*) aleatorizó un total de 794 pacientes del Reino Unido con una aproximación 2:1 a favor de la laparoscopia, de los cuales 381 tenían cáncer de recto (94). Resultados preliminares no mostraron diferencias en morbilidad, mortalidad, resultados oncológicos ni en la calidad de vida de los pacientes. La estancia hospitalaria era más corta en los pacientes operados con laparoscopia. Sin embargo, en los pacientes en los que se había practicado una RA por laparoscopia había una proporción mayor de afectación del MRC (12 vs 6%,  $p = 0.19$ ).

En 2006 el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* actualizó sus guías para la cirugía del cáncer colorrectal, indicando que la cirugía laparoscópica era una alternativa recomendable a la cirugía abierta sólo para cirujanos que hubieran completado un entrenamiento adecuado y con suficiente experiencia (95).

#### 1.4. Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del cáncer de recto.

##### 1.4.1. Radioterapia neoadyuvante.

Durante muchos años el tratamiento del cáncer de recto fue solo quirúrgico, pero un gran número de pacientes presentaban recaídas pélvicas con la consiguiente morbilidad y mortalidad. Diferentes EC de los años 80 y 90 demostraron que la QR postoperatoria reducía las recaídas pélvicas y mejoraba la supervivencia, convirtiéndose en parte del tratamiento estándar de los pacientes con cáncer de recto resecao estadios II y III (96,97). En 1990, una conferencia de consenso del *National Institutes of Health (NIH)* recomendó el tratamiento de QR postoperatoria adyuvante para pacientes con cáncer de recto estadios II y III (98).

En años posteriores, la estrategia de tratamiento neoadyuvante demostró resultados más favorables. Una revisión sistemática de 131 artículos científicos incluyendo tres meta-análisis y 42 ensayos aleatorizados con más de veinticinco mil pacientes publicada en 2003, demostró que la RT preoperatoria era superior a la postoperatoria, ya que reducía de manera significativa las RL y prolongaba la supervivencia de los pacientes (99). También se observó que la cirugía con ETM comparada con la cirugía convencional había reducido las RL de un 28 a un 10-15%. Un ensayo de investigadores suecos realizado con 1168 pacientes aleatorizados a recibir o no RT de curso corto (25 Gy administrados en 5 días) seguida de cirugía inmediata sin ETM demostró que la RT reducía las RL (11 vs. 27%,  $p < 0,001$ ) y la SG (58 vs. 48%,  $p = 0,004$ ), sin un incremento en la mortalidad postoperatoria (Tabla 1) (100). Un ensayo similar fue llevado a cabo por investigadores holandeses integrando la ETM e incluyendo unos estándares

de calidad en las técnicas quirúrgicas y de RT (101). Los pacientes fueron aleatorizados a cirugía sólo o RT de curso corto seguida de cirugía con ETM. La RT preoperatoria se asoció con una disminución del riesgo de RL a 5 años (6 vs. 11%,  $p < 0,001$ ) pero sin diferencias en la SG (102). De los 120 pacientes de la rama de cirugía con MRC positivo, un 47% recibieron RT postoperatoria, sin observarse diferencias significativas en cuanto a las RL en los pacientes tratados o no con RT (17% vs. 16%,  $p = 0,98$ ) (12). Los pacientes tratados con RT preoperatoria presentaban más complicaciones agudas en el postoperatorio (48% vs. 41%,  $p = 0,008$ ), principalmente por problemas en la cicatrización de las heridas, pero sin diferencias en la mortalidad postoperatoria (103). Un estudio posterior realizado por el MRC-NCIC demostró a su vez el beneficio de la RT de curso corto preoperatoria (14). Pacientes con cáncer de recto estadios I al III fueron aleatorizados a recibir RT preoperatoria de curso corto o cirugía. En la rama control se recomendó administrar QR postoperatoria en caso de MRC afecto, y en ambos grupos se permitía la administración de QT adyuvante en caso de afectación de márgenes y/o ganglios positivos. Los pacientes que habían recibido RT preoperatoria tenían una reducción del riesgo relativo de RL del 61% (HR 0,39; IC95% 0,27-0,58,  $p < 0,0001$ ), siendo la tasa de RL significativamente menor en el grupo de RT preoperatoria (4 vs. 11%). La SLE a los 3 años fue mayor en el grupo de RT preoperatoria con un *Hazard Ratio* (HR) de 0,76 (IC95% 0,62-0,94;  $p = 0,013$ ), pero no hubo diferencias en la SG. También se observó que tanto un margen de resección negativo como un plano quirúrgico óptimo (mesorrectal) se asociaban con menores tasas de RL (104).

Tabla 1. EC que comparan RT de curso corto preoperatoria y cirugía vs. cirugía sólo.

Ensayo	Años	Pacientes	Aleatorización	ETM	Objetivo principal	RL	SLE	SG
<b>Swedish Rectal Cancer Trial (100)</b>	1987-1997	1168	RT 5x5 + Cx	No	SG	(5a.) 11%	-	(5a.) 58%
			Cx solo			27% (ES)	-	48% (ES)
<b>CKVO 95-04 (101,102)</b>	1996-1999	1861	RT 5x5 + Cx	Sí	RL	(5a.) 6%	-	(5a.) 64%
			Cx +/- RT*			11% (ES)	-	64%
<b>MRC-NCIC CR07 (14)</b>	1997-2005	1350	RT 5x5 + Cx	Sí	RL	(3a.) 4%	(3a.) 78%	(3a.) 80%
			Cx +/- RT*			11% (ES)	72% (ES)	79%

ETM: Escisión total del mesorrecto. EC: Ensayos clínicos. Cx: Cirugía. RT: Radioterapia. RL: Recaída local. SLE: Supervivencia libre de enfermedad. SG: Supervivencia global. a.: años. ES: Estadísticamente significativo. \* RT postoperatoria solo en algunos casos.

La RT de curso corto preoperatoria se comparó de manera directa con la QR preoperatoria con fraccionamiento convencional (50,4 Gy) concomitante con 5FU y leucovorín, en un ensayo aleatorizado polaco de cáncer de recto estadio clínico T3-T4 (Tabla 2) (105). En el grupo de QR la tasa de RCp fue significativamente mayor (16 vs. 1%) y habían menos márgenes afectados (4 vs. 13%, p=0,017). Sin embargo, no se observaron diferencias en SG, SLE ni en la tasa de RL. Otro ensayo del grupo australiano *Trans-Tasman Radiation Oncology Group* (TROG) tampoco demostró diferencias en cuanto a RL o

sistémicas, SLE, SG o toxicidad. Sin embargo, la tasa de RCp fue mayor en el grupo tratado con QR de curso largo (15 vs 1%) (106).

Tabla 2. EC que comparan RT de curso corto con QR preoperatoria.

Ensayo	Años	Pacientes	Aleatorización	ETM	Objetivo principal	RL	SLE	SG	RCp
<b>Bujko (105)</b>	1999-2004	316	RT5x5 + Cx	Sí	CPE	(4a.) 11%	(4a.) 58%	(4a.) 67%	1%
			RT(50.4Gy) +5FU+ Cx			16%	56%	66%	16%
<b>TROG 01-04 (106)</b>	2001-2006	326	RT5x5 + Cx	Sí	RL	(3a.) 8%	-	(5a.) 74%	1%
			RT(50.4Gy) +5FU+ Cx			4%	-	70%	15%

CPE: Cirugía preservadora de esfínteres. ETM: Escisión total del mesorrecto. EC: Ensayos clínicos. Cx: Cirugía. RT: Radioterapia. RL: Recaída local. SLE: Supervivencia libre de enfermedad. SG: Supervivencia global. a.: años. RCp: Respuesta completa patológica.

#### 1.4.2. Quimioradioterapia neoadyuvante.

Se han conseguido importantes avances en el tratamiento locorregional del cáncer de recto, pero a pesar de ello un número importante de pacientes en el curso del seguimiento presentarán recaídas a distancia, en especial aquellos pacientes con factores de riesgo tales como tumores localmente avanzados, con afectación ganglionar o bordes afectos. La QT se ha incorporado al tratamiento de estos pacientes con el objetivo de erradicar las micrometástasis y con ello

disminuir el riesgo de recaída sistémica. También se ha integrado en los tratamientos de RT con el objetivo de potenciar el efecto de la misma y mejorar el control local de la enfermedad.

La QR adyuvante postquirúrgica fue parte del tratamiento estándar del cáncer de recto hasta el estudio alemán que estableció firmemente el papel de la QR neoadyuvante (Tabla 3). En este estudio fueron aleatorizados 823 pacientes con cáncer de recto estadio clínico T3-T4 o N+ a recibir el mismo esquema de QR, administrado pre o postoperatoriamente, concomitante con 5FU en perfusión continua (PC) durante la primera y la quinta semanas de la RT. La dosis de RT administrada fue de 50,4 Gy y el grupo de tratamiento postoperatorio recibió un boost de 5,4 Gy (2). En todos los pacientes se practicó una ETM y se administraron 4 ciclos de QT adyuvante con 5FU. Con una mediana de seguimiento de 46 meses, la QR preoperatoria se asoció con una tasa menor de RL comparada con el tratamiento postoperatorio (6 vs. 13%,  $p=0,006$ ). No hubo diferencias significativas en la SLE y la SG a 5 años. La toxicidad aguda y tardía grados 3 o 4 fue significativamente menor en los pacientes tratados con tratamiento neoadyuvante. El estudio NSABP R-03 comparó también el tratamiento de QR preoperatorio vs. postoperatorio, aunque se cerró prematuramente debido a un pobre reclutamiento (107). En el análisis final, la rama de tratamiento neoadyuvante se asoció con una mejoría significativa de la SLE a 5 años (65 vs. 53%,  $p=0,011$ ), pero sin diferencias en las RL ni en la SG. Otro estudio aleatorizado fase III coreano comparó el tratamiento de QR pre o postoperatorio, concomitante con capecitabina, pero no mostró diferencias significativas en SLE, SG y RL a 3 y 5 años (108).



Tabla 3. EC que comparan QR preoperatoria vs. postoperatoria.

Ensayo	Años	Pacientes	Aleatorización	ETM	Objetivo principal	RL (5a.)	SLE (5a.)	SG (5a.)
<b>CAO/ARO/AIO-94 (2)</b>	1995-2002	823	QR(5FU) + Cx	Sí	SG	6%	68%	76%
			Cx + QR(5FU)			13% (ES)	65%	74%
<b>NSABP R-03 (107)</b>	1993-1999	267	QR(5FU) + Cx	No	SG	11%	64%	74%
			Cx + QR(5FU)			11%	53% (ES)	66%

ETM: Escisión total del mesorrecto. EC: Ensayos clínicos. Cx: Cirugía. QR: quimioradioterapia. RL: Recaída local. SLE: Supervivencia libre de enfermedad. SG: Supervivencia global. ES: Estadísticamente significativo. a.: años.

Varios EC aleatorizados y meta-análisis han evaluado el papel de la QT como parte del tratamiento de RT con fraccionamiento convencional. El ensayo EORTC 22921 examinó el beneficio de la QR neoadyuvante comparado con la RT preoperatoria (45 Gy) (Tabla 4). También analizó la contribución de la QT adyuvante (4 ciclos de 5FU-leucovorín), utilizando un diseño 2 x 2 factorial (109). Comparado con la RT sola, los pacientes que recibieron QR preoperatoria tuvieron estadios ypT e ypN significativamente menos avanzados, y menos invasión venosa, linfática o perineural. No hubo diferencias en la SG ni en la SLE entre los cuatro grupos; la tasa de RL fue significativamente menor en los 3 grupos que recibieron QT, independientemente de si esta se administró antes o después de la cirugía (1,110). El ensayo aleatorizado del grupo Francés FFCD 9203 que comparaba RT con fraccionamiento convencional vs. QR con 5FU-

leucovorín, un ensayo polaco y dos meta-análisis llegaron prácticamente a las mismas conclusiones (105,111–113). La adición de QT concomitante a la RT neoadyuvante incrementa la tasa de RCp y mejora el control local de la enfermedad. Sin embargo, implica una mayor de toxicidad grados 3 o 4 y no hay un impacto significativo en las tasas de CPE, SLE o SG. Aunque la RCp tiene un valor pronóstico favorable con una menor incidencia de recaídas (locales y/o a distancia) y una mayor SG, no está claro por qué estos estudios no han podido demostrar un aumento de la supervivencia en los pacientes tratados con QR preoperatoria (114). Aun así, la adición de QT a la RT de fraccionamiento convencional se ha convertido en la aproximación estándar en el tratamiento preoperatorio.

Tabla 4. EC que comparan RT con fraccionamiento convencional preoperatoria vs. QR preoperatoria.

Ensayo	Años	Pacientes	Aleatorización	ETM	Objetivo principal	RL (5a.)	SLE (5a.)	SG (5a.)
<b>EORTC 22921 (1,115)</b>	1993-2003	1011	RT+Cx	No	SG	17%	54%	65%
			RT+5FU+Cx			9% (ES)	56%	66%
<b>FFCD 9203 (113)</b>	1993-2003	762	RT+Cx	No	SG	17%	-	68%
			RT+5FU+Cx			8%	-	67%

ETM: Escisión total del mesorrecto. EC: Ensayos clínicos. Cx: Cirugía. RT: Radioterapia. RL: Recaída local. SLE: Supervivencia libre de enfermedad. SG: Supervivencia global. ES: Estadísticamente significativo. a.: años.

### *Intervalo de tiempo hasta la cirugía.*

El intervalo óptimo entre el momento de finalización de la RT y la intervención quirúrgica todavía no está claro. Habitualmente se utiliza el intervalo de 6-8 semanas basándose en el estudio de Sauer et al. (2). Sin embargo, hay estudios que han demostrado que la regresión tumoral continúa en las semanas posteriores a la finalización de la RT. Un meta-análisis con trece EC demostró que un intervalo mayor de 6-8 semanas desde la finalización de la QR hasta la cirugía aumentaba la tasa de RCp de manera significativa un 6%. No se observaron diferencias en SG, SLE, tasas de resección R0, preservación de esfínteres o complicaciones (116). El único ensayo aleatorizado Fase II que ha comparado dos intervalos diferentes de tiempo, demostró que el grupo intervenido a las 6-8 semanas de finalizar la QR tenía un mayor grado de infraestadificación que el grupo intervenido a las 2 semanas (117).

### *Esquema de quimioterapia.*

Los regímenes de QT utilizados en combinación con la RT en el cáncer de recto están basados en 5FU. El estudio de Intergroup demostró la superioridad de 5FU infusional comparado con 5FU en bolus en el cáncer de recto resecado tratado con QR postoperatoria (118). UFT mostró resultados prometedores en dos estudios no aleatorizados en combinación con RT preoperatoria (119,120). También se han observado resultados favorables con capecitabina. En un ensayo Fase II coreano realizado con 95 pacientes con cáncer de recto tratados con QR con capecitabina seguido de ETM, se observó un perfil de toxicidad favorable y un 12% obtuvieron una RCp (121). Un ensayo Fase III alemán comparó directamente la QR neoadyuvante con capecitabina vs. 5FU infusional en 161

pacientes con CRLA (122). No se observaron diferencias en SG, SLE y RL, aunque sí se observaron menos recaídas sistémicas en los pacientes tratados con capecitabina (19 vs 28%,  $p=0,04$ ). Los pacientes que recibieron capecitabina presentaron más diarrea y síndrome mano-pie, pero menos neutropenia. La proporción de RCp fue mayor en los pacientes tratados con capecitabina (14 vs 5%) aunque no alcanzó la significación estadística.

El valor de añadir agentes tales como leucovorín, oxaliplatino o irinotecan a las fluoropirimidinas durante la QR no se ha demostrado. Oxaliplatino es un componente importante del tratamiento adyuvante estándar del cáncer de colon en estadio III. Sin embargo, en el CRLA varios ensayos aleatorizados han demostrado que empeora la toxicidad con escaso beneficio por lo que no se recomienda su utilización como parte del tratamiento de QR (Tabla 5) (123–126). El beneficio de añadir irinotecan a la QR no tampoco se pudo demostrar en un estudio de la RTOG (127).

Tabla 5. EC Fase III de QR preoperatoria con oxaliplatino.

Ensayo clínico	Pacientes	Objetivo principal	Tratamiento	Toxicidad grados 3-4 (%)	RCp (%)	RL (%)	SLE (%)	SG (%)
<b>ACCORD 0405 (123)</b>	598	RCp	Cape RT 45 Gy	11	14	6	678	88
			Cape+Oxali RT 50 Gy	25 (ES)	19	4	73	88
<b>STAR-01 (124)</b>	747	SG	5FU PC RT 50.4 Gy	8	16	-	-	-
			5FU PC+Oxali RT 50.4 Gy	24 (ES)	16	-	-	-
<b>NSABP R-04 (125)</b>	1,608	RL	5FU PC o Cape RT 46 Gy (+5.4–10.8 Gy)	-	19	12	64	79
			5FU PC o Cape+Oxali RT 46 Gy (+5.4–10.8 Gy)	-	21	11	69	81
<b>CAO/ARO/AIO-04 (126)</b>	1,265	SLE	5FU PC RT 50.4 Gy	22	13	(3a.) 3	(3a.) 71	(3a.) 88
			5FU PC+Oxali RT 50.4 Gy	23	17 (ES)	(3a.) 5	(3a.) 76	(3a.) 89

ES: Estadísticamente significativo. RT: Radioterapia. Cape: Capecitabina. Oxali: Oxaliplatino. 5FU: 5-fluorouracilo. PC: Perfusión continua. RL: Recaída local. SLE: Supervivencia libre de enfermedad. SG: Supervivencia global. a.: años.

### *Fármacos biológicos.*

En cuanto a la combinación de la QR convencional con fármacos biológicos, tampoco se ha demostrado su beneficio. Ensayos Fase I/II recientes sugieren que la adición de bevacizumab previo y concomitante a la QR basada en 5FU preoperatoria puede conseguir RCp prometedoras sin incrementar la toxicidad aguda (Tabla 6). Hay resultados preliminares variables en cuanto al beneficio de añadir anti-EGFR a la QR convencional basada en 5FU. En el único ensayo aleatorizado Fase II (EXPERT-C), la adición de cetuximab tanto en la QT de inducción (CAPOX) como a la QR con capecitabina, no mejoró la tasa de RCp significativamente (18% vs 15%) ni tampoco la SLE o SG, incluso en el subgrupo con KRAS/BRAF no mutados (128). Estamos a la espera de la finalización de ensayos fase III que aclaren la indicación de estos fármacos en el tratamiento del CRLA, así como la implicación de la presencia de mutaciones de RAS.

Tabla 6. EC Fase II de QR preoperatoria con fármacos biológicos en cáncer de recto.

<b>Autores</b>	<b>Fase</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Biológico</b>	<b>Esquema QR</b>	<b>RCp (%)</b>
<b>Willett (129)</b>	I/II	32	Bevacizumab	5FU	16
<b>Crane (130)</b>	II	25	Bevacizumab	Cape	32
<b>Nogué (131)</b>	II	47	Bevacizumab	Cape	36
<b>Landry (132)</b>	II	54	Bevacizumab	Oxali+5FU / Cape	17
<b>Velenik (133)</b>	II	37	Cetuximab	Cape	8
<b>Horisberger (134)</b>	II	50	Cetuximab	Cape+Iriño	8
<b>Dewdney (128)</b>	II	46	Cetuximab	Cape	11
<b>Helbling (135)</b>	II	40	Panitumumab	Cape	11
<b>Pinto (136)</b>	II	60	Panitumumab	5FU+Oxali	21

5FU: 5-Fluorouracilo. Cape: Capecitabina. Oxali: Oxaliplatino. Iriño: Irinotecan. RCp: Respuesta completa patológica.

#### 1.4.3. Quimioterapia neoadyuvante.

La QT de inducción es administrada anteriormente a la cirugía y es una opción actualmente en evaluación (137,138). Algunos estudios Fase II/III demostraron que la QT sistémica, administrada después de la QR y la cirugía, tenía una tasa de abandono significativa debido a la toxicidad y rechazo de los pacientes por mala tolerancia (64,139). La QT neoadyuvante se asocia con una mejor agregación al tratamiento y un perfil más favorable de toxicidad; facilita que los pacientes reciban la dosis completa de tratamiento. Además, puede infraestadificar tumores localmente avanzados y permite tratar de manera más

temprana y efectiva las micrometástasis. Como inconvenientes está el retraso de la cirugía y que podría observarse una potencial eficacia reducida con una selección de clonas resistentes a la RT (140). La QT de inducción con capecitabina y oxaliplatino seguida de QR y ETM consigue una regresión tumoral significativa, una rápida respuesta sintomática, altas tasas de resecciones R0 e incluso mayores tasas de RCp en ensayos no aleatorizados. El EC EXPERT fue el primero que utilizó un bloque prolongado de QT antes de la QR (141). Basándose en esta actividad prometedora se llevó a cabo un ensayo multicéntrico Fase II aleatorizado, en el que se utilizó esta aproximación de tratamiento con o sin cetuximab durante la QT de inducción y QR. Los pacientes con KRAS/BRAF no mutado tratados con cetuximab tuvieron un aumento significativo de la respuesta radiológica y SG. Sin embargo, el objetivo principal que era la tasa de RCp, no se alcanzó con la adición de cetuximab (Tabla 7) (128). Otro ensayo Fase II aleatorizado comparando CAPOX adyuvante con CAPOX de inducción antes de la QR, tuvo similares tasas de RCp, aunque la agregación y perfil de toxicidad fue más favorable en la rama de QT de inducción (142). En un ensayo Fase III similar, investigadores polacos mostraron una mejoría de la supervivencia en la rama de RT de curso corto seguida de QT basada en oxaliplatino, aunque la SLE y el control local no fueron diferentes entre las ramas de tratamiento (143). Un ensayo exploratorio Fase II con cuatro grupos secuenciales demostró que añadir hasta seis ciclos de QT con FOLFOX6 modificado entre la QR preoperatoria y la cirugía aumentaba significativamente la tasa de RCp y era bien tolerado (144). El régimen óptimo de QT de inducción y su impacto en el seguimiento a largo plazo deben ser confirmados en ensayos aleatorizados Fase III.



Tabla 7. EC con diferentes esquemas con QT de inducción preoperatoria.

Autor (Año)	Diseño	Fase	Objetivo primario	Pacientes	RCp	SLE (3a.)	SG (3a.)	RL (3a.)
<b>Dewdney (2012) (128)</b>	QTpre+QR (Cape+Oxali)	II	RCp	165	9%	81% (5a.)	80% (5a.) (ES)	1%
	QTpre+QR (Cape+Oxali+ Cet)				11%	78% (5a.)	70% (5a.) (ES)	2%
<b>Fdez- Martos (2015) (142)</b>	QTpre+QR	II	RCp	108	14%	68%	75%	5%
	QR				13%	65%	78%	2%
<b>Bujko (2016) (143)</b>	RT 5x5+QTpre	III	Resección	541	17%	53%	73% (ES)	22%
	QR		R0		12%	52%	65% (ES)	21%

ES: Estadísticamente significativo. QR: Quimioradioterapia. Cape: Capecitabina. Oxali: Oxaliplatino. Cet: Cetuximab. 5FU: 5-fluorouracilo. RCp: Respuesta completa patológica. RL: Recaída local. SLE: Supervivencia libre de enfermedad. SG: Supervivencia global. a.: años.

#### 1.4.4. Tratamiento adyuvante.

El papel de la QT adyuvante basada en 5FU en pacientes con cáncer de recto que han recibido QR sigue siendo incierto, aunque la mayoría de los oncólogos lo recomiendan. Habitualmente se utiliza FOLFOX como tratamiento estándar, basado principalmente en la ventaja en la supervivencia de este régimen sobre

5FU-leucovorín en el ensayo MOSAIC de QT adyuvante en cáncer de colon resecado (145,146). La capecitabina oral es una alternativa al 5FU tras demostrar una eficacia equivalente en el estudio X-ACT (147).

En los primeros estudios con QT adyuvante todavía no se utilizaba la QR preoperatoria o la RT de curso corto. El análisis combinado realizado por el grupo americano Intergroup a partir de pacientes de varios EC demostró que la adición de 5FU sistémico a la cirugía o la cirugía y RT mejoraba la supervivencia (148). En la misma dirección, un meta-análisis con ensayos con UFT demostró un aumento de la supervivencia en pacientes con CRLA tratados con QT adyuvante tras ETM, sin QR preoperatoria (149). El ensayo QUASAR demostró un pequeño beneficio en la supervivencia en los pacientes con cáncer colorrectal estadio II tratados con 5FU postoperatorio, sin QR previa (150). Una revisión Cochrane corroboró estos datos y concluyó en un meta-análisis que el uso de QT adyuvante basada en 5FU en pacientes con cáncer de recto tratados con cirugía solo, aumentaba la supervivencia (151). Sin embargo, la administración de QT adyuvante en pacientes con cáncer de recto tratados con QR preoperatoria y cirugía todavía está en debate. En un meta-análisis, incluyendo varios ensayos infrapotenciados que evaluaban el valor de la QT adyuvante, no se demostró el beneficio de la QT adyuvante con 5FU en los pacientes con cáncer de recto tratados con QR preoperatoria o RT de curso corto (152). La SG no difirió significativamente cuando se añadió 5FU adyuvante, y la incidencia de recaídas sistémicas no se redujo. Parece que los pacientes con cáncer de recto, cuando son tratados con los tratamientos preoperatorios estándar actuales, no necesiten QT adyuvante, aunque el riesgo de recaída sistémica es todavía significativo en casi un tercio de ellos.

Una aproximación adecuada a esta cuestión puede ser una estrategia adaptada al riesgo (153). En un análisis conjunto con más de tres mil pacientes con cáncer de recto tratado con QR neoadyuvante, compararon el efecto de recibir o no QT adyuvante con el grado de respuesta al tratamiento preoperatorio. Observaron que la QT adyuvante parecía beneficiar más a los pacientes con tumores ypT1-2 e ypT3-4 que a los que tenían una RCp, aunque no alcanzó la significación estadística. Un ensayo exploratorio Fase II aleatorizado fue llevado a cabo con pacientes con cáncer de recto, que tras un tratamiento de QR preoperatoria no habían presentado una buena respuesta histológica y tenían afectación ganglionar o invasión de toda la pared intestinal en la pieza quirúrgica. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir QT adyuvante con 5FU o FOLFOX4. Los pacientes de la rama de tratamiento con oxaliplatino consiguieron una SLE y SG más prolongada que los pacientes de la rama control. Este estudio sugiere que la QT basada en oxaliplatino puede tener un papel en pacientes con poca respuesta histológica tras QR preoperatoria, pero no justifica su uso en otros pacientes (154). La adición de oxaliplatino a la QT adyuvante basada en fluoropirimidinas demostró una mejora en la SLE en otro ensayo Fase III (155). Oxaliplatino se añadió tanto a la QR preoperatoria como a la QT adyuvante, y se comparó con una rama estándar de tratamiento de QR basada en fluoropirimidinas seguida de 5FU adyuvante. Sin embargo, estos hallazgos no pudieron confirmarse en otro EC con un diseño similar (156). Un estudio asiático ha sido el único en evaluar en un EC aleatorizado con tres ramas, FOLFOX6 modificado como tratamiento preoperatorio único sin RT vs. QR con 5FU o QR con FOLFOX6m. La combinación de FOLFOX6m y RT consiguió una tasa de RCp mayor, con un leve aumento de la toxicidad comparado con las

otras ramas de tratamiento. FOLFOX6m sin RT obtuvo una tasa de resecciones R0 similar comparado con RT con 5FU, con menos complicaciones quirúrgicas. Aunque no hay datos publicados sobre SLE o SG, parece que los pacientes tratados con FOLFOX6m consiguen un excelente control locorregional (157).

#### 1.4.5. Manejo multidisciplinar del cáncer de recto. Comité de tumores colorrectales.

Para la toma de decisión sobre cuál es el mejor tratamiento para un paciente diagnosticado de cáncer de recto, es fundamental una estadificación cuidadosa y que cada caso sea discutido de manera individual en un CMD compuesto por cirujanos, radiólogos, oncólogos médicos, radioterapeutas, patólogos, gastroenterólogos y estoma-terapeutas (24,158). Cada caso deberá ser discutido en todos sus detalles, y llegar a una indicación terapéutica basada en las guías internacionales, con el objetivo de optimizar el resultado de la intervención (23). En un trabajo publicado por Burton et al, se comparó la afectación de la fascia mesorrectal en RM preoperatorias con los márgenes de resección patológicos en las piezas quirúrgicas, diferenciando los casos que habían sido discutidos en un comité multidisciplinar y los que no (159). La RM permitió categorizar a los pacientes en tres grupos, dependiendo de sus características pronósticas (Tabla 8). De los pacientes discutidos en el CMD (76%), un 41% tenían tumores con factores de mal pronóstico en la RM (grupos 2 y 3) por lo que se indicó un tratamiento de QR neoadyuvante, mientras que el resto fueron a cirugía directa. En estos últimos se observó un margen de resección patológico afecto en un 8%

de los pacientes, mientras que era del 26% en los pacientes que no se habían presentado en el CMD ( $p < 0,001$ ).

Tabla 8. Grupos de tratamiento según las características de la RM preoperatoria.

Grupo de tratamiento	Características RM	Estrategia de tratamiento
1	T1–T2/T3 < 5 mm, N0/N1, MRC-	Cirugía (ETM)
2	T3 ≥ 5 mm/T4, N2, MRC-	QR preoperatoria
3	MRC+	QR preoperatoria

CMD: Comité multidisciplinar. MRC: Margen de resección circunferencial. MRC+: Tumor a  $\leq 1$  mm de la fascia mesorrectal o  $>T2$  por debajo de los elevadores.

#### *Recomendaciones de tratamiento según los grupos.*

Grupo 1. Tumor primario con características de buen pronóstico y MRC potencialmente negativo. La recomendación sería cirugía con ETM como tratamiento único.

Grupo 2. Tumor primario con alguna característica de mal pronóstico y MRC potencialmente negativo. Las características de mal pronóstico incluyen: tumores cT3 con penetración mesorrectal igual o mayor a 5 mm, presencia de invasión vascular extramural y/o cuatro o más adenopatías infiltradas (cN2) (141). En este grupo no se recomienda un tratamiento quirúrgico exclusivo. Estos pacientes deberían recibir RT de curso corto o QR preoperatoria seguida de cirugía con ETM.

Grupo 3. Tumor primario con MRC potencialmente afecto, con alto riesgo de margen patológico afecto y peores resultados oncológicos. Aunque la afectación

de la fascia mesorrectal por adenopatías cercanas no tiene el mismo impacto negativo en el riesgo de RL, los pacientes con estas características deberían ser tratados de acuerdo con las recomendaciones dadas para este grupo.

En este grupo de pacientes con tumores más avanzados, no se recomienda el uso de RT de curso corto, dado que el objetivo del tratamiento neoadyuvante es conseguir una infraestadificación que garantice una resección completa del tumor con márgenes libres.

La indicación de tratamiento neoadyuvante en los tumores de tercio superior de recto por encima de la reflexión peritoneal T4a es controvertida, ya que un tratamiento quirúrgico con escisión subtotal del mesorrecto (ESTM) puede permitir obtener unos resultados oncológicos satisfactorios, sin necesidad de un tratamiento preoperatorio (22).

#### *Tumores T3 N0/N1.*

El manejo óptimo del cáncer de recto estadio clínico T3 N0/N+ es incierto. Algunos de estos pacientes tienen un pronóstico favorable que cuestiona la necesidad de un tratamiento neoadyuvante o adyuvante tras una cirugía con ETM. Hasta una quinta parte de estos pacientes pueden estar infraestadificados en el diagnóstico inicial. En una revisión de 188 pacientes con cáncer de recto estadio clínico T3N0 con EER/ RM tratados con QR neoadyuvante, 41 (22%) presentaban adenopatías mesorrectales positivas en el estadiaje patológico tras la cirugía (160). Dado el efecto de infraestadificación de la QR, si la cirugía se hubiera practicado en primer lugar probablemente un mayor número de estos pacientes habrían tenido ganglios positivos en la pieza quirúrgica. Sin embargo, la relación entre afectación ganglionar y un mayor riesgo de RL no está

demostrada. Dadas las actuales limitaciones de la estadificación por la imagen, la posibilidad de una infraestadificación ganglionar no justificaría en sí misma la indicación de un tratamiento de QR neoadyuvante (161). La mayoría de los ganglios infiltrados en el cáncer de recto son menores de 1 cm y no todos los ganglios visibles mediante ecografía endorectal o RM rectal son tumorales (162). La QR neoadyuvante podría considerarse una opción apropiada para los pacientes con afectación ganglionar múltiple y voluminosa. En un estudio de Frasson et al. de cáncer de recto tratado con cirugía con ETM sin tratamiento neoadyuvante, 152 pacientes se estadificaron con EER y/o RM pélvica como cT2N+, cT3N0/N+ (66). En un 91.8% de los pacientes en los que la fascia mesorrectal estaba libre en la estadificación preoperatoria se confirmó un margen patológico libre. Sin embargo, cuando la fascia mesorrectal no estaba evaluada o se había definido como amenazada, se observó un margen patológico afecto en un 33% y 44% de los pacientes, respectivamente. La fascia mesorrectal amenazada fue el único factor de riesgo independiente que predecía un mayor riesgo de RL, menor SLE y supervivencia específica por cáncer. La tasa actuarial de RL a 5 años fue del 9,1% en todo el grupo, siendo del 19,4% en los pacientes con amenaza de la fascia mesorrectal y del 5,4% en los que la fascia mesorrectal estaba libre. Estos resultados sugieren que el cáncer de recto con estadios clínico cT2N+ o cT3N0/ N+ sin afectación o amenaza de la fascia mesorrectal, pueden ser tratados sólo con cirugía, evitando un tratamiento neoadyuvante. Por tanto, siempre que la estadificación locorregional sea precisa y la ETM se realice con una técnica adecuada, se puede evitar un tratamiento neoadyuvante en los tumores T3 iniciales.

## 1.5. Estadíaje patológico del cáncer de recto.

El estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica es una parte clave del manejo del paciente con cáncer de recto. El informe del patólogo permite colocar al paciente en una categoría pronóstica, indica la probabilidad de recaída y determina la necesidad de un tratamiento adyuvante.

En 1998 el *Royal College of Pathologists* del Reino Unido elaboró unas guías basadas en la evidencia científica actual, con recomendaciones en cuanto a los datos que debería incluir un informe anatomopatológico de una pieza quirúrgica de cáncer de recto (163). Se ha demostrado que la utilización de una proforma permite recoger la información del estudio anatomopatológico de forma más completa (164).

### 1.5.1. Clasificación TNM.

El pronóstico del cáncer de recto está relacionado con la extensión de la enfermedad, determinada en el examen patológico de la pieza quirúrgica. El sistema de estadificación TNM continúa siendo la base para clasificar los tumores de recto y describe la extensión del tumor primario, su diseminación a los ganglios linfáticos y a nivel sistémico (26). La aparición del sistema TNM mejoró la estadificación del cáncer colorrectal, la comunicación entre profesionales a nivel internacional y el manejo de los pacientes. Dado que la estadificación del cáncer colorrectal se utiliza para determinar su tratamiento, las modificaciones del TNM deberían basarse en datos científicamente probados, lo cual no siempre es así. Existe controversia acerca de qué versión del mismo utilizar. Muchos profesionales siguen utilizando la versión 5 de 1997, dado que las versiones más recientes de 2002 y 2010 han mostrado una mayor variación



interobservador en la definición de los estadios II y III (165–167). En un estudio con más de dos mil pacientes Gunderson et al. observaron que los estadios IIIA tenían menos RL que los estadios IIA y IIB, una menor tasa de recaídas sistémicas (RS) y una mayor SG (168). Al mismo tiempo, los estadios IIIC tenían mejores resultados que los estadios IIB y IIIB. Debido a que se supone que un mayor estadio implica un peor pronóstico, estos resultados sugieren que el TNM no es un estimador pronóstico preciso.

Por otro lado, además de la clasificación TNM y la definición del MRC, hay otras variables pronósticas tales como el grado histológico o la invasión linfovascular y perineural, que no están contemplados en esta clasificación y han demostrado su valor pronóstico (33–35,169,170).

La T describe la máxima extensión de infiltración del tumor a través de la pared rectal. Además del estadio T, medir la distancia máxima de diseminación tumoral desde la muscularis propria tiene un valor pronóstico. Varios estudios han demostrado que los tumores T3 avanzados tienen mayor riesgo de recaída local y menor supervivencia que los tumores T3 más iniciales (25). La 7ª versión de la clasificación TNM introduce una división entre T4a (infiltración del peritoneo visceral) y T4b (Infiltración de órganos o estructuras adyacentes) (26). Los tumores T4a tienen una mayor supervivencia que los T4b, independientemente del status ganglionar (27).

Los tumores de recto metastatizan en los ganglios linfáticos regionales en un 35-50% de los casos. Es esencial que el patólogo intente localizar tantos ganglios como sea posible, recomendándose un mínimo de 12 adenopatías. Varios estudios han demostrado que la frecuencia de afectación ganglionar se

incrementa con el número de ganglios aislados y aquellos pacientes TNM estadio II con menos ganglios tienen una peor supervivencia (171,172).

#### 1.5.2. Calidad del mesorrecto.

Es responsabilidad del patólogo describir el plano quirúrgico en el cáncer de recto resecado. La calidad macroscópica del mesorrecto refleja la calidad de la cirugía, observándose en diferentes series cómo aquellos pacientes con un mesorrecto insatisfactorio presentaban una mayor incidencia de recaídas locorregionales y/o a distancia (31,32). La calidad del mesorrecto puede definirse como: plano mesorrectal, el espécimen de mayor calidad, liso, sin pérdida de la grasa mesorrectal; plano intramesorrectal, de calidad intermedia, en el que puede observarse un mesorrecto moderado con irregularidades en la superficie, sin que la muscularis propia sea visible y plano muscularis propia, la pieza de peor calidad con pérdida de sustancia significativa, dejando a la vista la muscularis propia (104,173).

#### 1.5.3. Margen de resección circunferencial.

La definición del tumor residual (R) de la AJCC está presente en esta clasificación desde 1977. En los años 80 fue extendido su uso a partir de los trabajos de Hermanek y Newland (174,175). En 1987 se publicó la clasificación R actual, como parte del sistema TNM (176). Esta define la afectación tumoral de los márgenes de resección como macroscópica (R2), microscópica (R1) o ausencia de afectación (R0).

El MRC es el predictor más importante de los resultados oncológicos en el cáncer de recto, no solo en cuanto a las RL sino también para las RS y mortalidad (177). El MRC es un plano de disección creado quirúrgicamente durante la resección del recto y las estructuras que lo rodean. La afectación de los márgenes de resección en la pieza quirúrgica aumenta el riesgo de recaídas locales y/o a distancia, independientemente de si el paciente ha recibido o no tratamiento preoperatorio (31). A partir de los estudios de Quirke, el margen circunferencial afectado se considera un factor pronóstico adverso en cuanto a las recidivas locales cuando la exéresis mesorrectal es defectuosa, mientras que sólo constituye un factor predictivo de enfermedad diseminada si la exéresis del mesorrecto ha sido satisfactoria. La auditoría de estos márgenes corresponde al patólogo. Se considera margen afecto a aquellos tumores hasta 1 mm del MRC. El objetivo más importante del tratamiento de QR neoadyuvante en el CRLA será conseguir un margen de resección libre en la pieza quirúrgica. En un estudio con 150 pacientes tratados con QR seguida de cirugía con ETM, se observó cómo los pacientes con MRC libre tenían un 7% de RL, mientras que los pacientes con bordes afectados recaían a nivel local en un 43% de los casos. También se observaron diferencias en las recaídas a distancia, que fueron de un 22% en los pacientes con bordes libres y un 57% en aquellos con márgenes afectados (178).

En caso de que la intervención realizada hubiera sido una AAP, debería observarse si existe afectación del MRC en el área de los músculos elevadores. Avances en la técnica quirúrgica reseccando los elevadores en bloque, han permitido obtener un espécimen cilíndrico y una resección tumoral completa.

Estudios recientes demuestran que los resultados oncológicos de la AAP son equiparables a la RA, con un riesgo de MRC afecto ligeramente mayor (179).

#### 1.5.4. Estadíaje patológico tras tratamiento neoadyuvante. Valoración del grado de regresión tumoral.

La QR provoca cambios en los tejidos con áreas de inflamación, fibrosis, calcificaciones y mucina. Puede llegar a desaparecer completamente el tumor en un 10-20% de los casos, lo cual se denomina respuesta completa patológica. En otros casos el grado de regresión puede no ser completo, pero será difícil identificar el tumor macroscópicamente o diferenciar el carcinoma residual de la fibrosis. En estos casos es importante que el patólogo realice un estudio exhaustivo que confirme la regresión tumoral completa, dado su valor pronóstico favorable (180). A veces es necesario realizar un estudio de inmunohistoquímica en las áreas de mucina para distinguir entre células tumorales y macrófagos.

La estadificación TNM será idéntica, con la única diferencia de que se añade el prefijo ‘y’ para indicar que esta estadificación se ha llevado a cabo después de un tratamiento neoadyuvante. Rödel et al realizaron un estudio a partir de los pacientes del estudio alemán CAO/ARO/AIO-94 que habían recibido QR neoadyuvante. Se observó que eran factores de riesgo independiente para la SLE a 5 años: el estadio ypT (86, 95, 81, 65 y 42% para ypT0, T1, T2, T3 y T4, respectivamente) y el estadio ypN (85, 65 y 18% para ypN0, N1 y N2, respectivamente) (36). El único factor de riesgo independiente para la supervivencia libre de recaída local (SLRL) a 5 años fue el estadio ypN.

La presencia de adenopatías metastásicas en la pieza quirúrgica tras un tratamiento neoadyuvante, es un factor pronóstico muy desfavorable, ya que indica la resistencia tumoral al tratamiento y el potencial de metastatizar a los ganglios linfáticos. En la era de la ETM, la presencia de adenopatías metastásicas ya no aumenta el riesgo de RL, pero sí el riesgo recaída sistémica (28). El tratamiento neoadyuvante influye en el número de ganglios aislados, que suele ser menor que en los pacientes sin tratamiento preoperatorio (29). En un estudio con casi 500 pacientes de los cuales dos tercios recibieron RT preoperatoria y el resto cirugía sólo. El número de ganglios aislados era menor en el grupo tratado con RT y también era menor el número de ganglios positivos. No se observó relación entre un número pequeño de ganglios y una peor SLE o SG (181). En un EC aleatorizado holandés de cáncer de recto tratado con RT neoadyuvante, se observó cómo aquellos pacientes estadificados como N0 pero con un número de ganglios aislado menor o igual a 7, tenían un intervalo libre de recaída más corto que los que tenía 8 adenopatías o más. Sin embargo, en el grupo de pacientes N+ no se observó diferencias en el pronóstico. Esto sugiere que el estadio N es más fiable cuando el número de ganglios aislados es mayor. Un meta-análisis con más de diecisiete mil pacientes con cáncer de recto demostró que, tras un tratamiento neoadyuvante, el valor predictivo del MRC para la RL es significativamente mayor que en los pacientes tratados solo con cirugía (30). Esto puede ser debido a que los pacientes que han recibido un tratamiento neoadyuvante suelen tener tumores localmente avanzados. La afectación del MRC puede reflejar una resistencia del tumor al tratamiento e indica una ausencia de infraestadificación. La afectación del MRC también aumenta el riesgo de recaída sistémica y empeora la supervivencia.

Un dato fundamental obtenido a partir del examen del patólogo es el grado de regresión tumoral en los tumores tratados con QR preoperatoria. El grado de regresión ha sido evaluado por varios métodos (182–184). En 1997 Dworak describió una clasificación del grado de regresión tumoral en cinco subgrupos que iban desde la ausencia de respuesta al tratamiento (grado 0) hasta la RCp (grado 4) dependiendo de la proporción de células tumorales y fibrosis (183).

Algunos tumores pueden alcanzar una respuesta excelente con ausencia de células tumorales o células aisladas en el microscopio, o por el contrario tratarse de una enfermedad refractaria con una respuesta pobre o nula. Se ha observado que aquellos pacientes con RCp o casi completas tienen una mejor SLE que aquellos pacientes con escasa o ausente respuesta al tratamiento de QR. En el trabajo de Rödel et al. se observó una relación entre el grado de regresión tumoral de Dworak y la SLE a 5 años (86, 75 y 63% para los grados de regresión 4, 2+3 y 0+1, respectivamente) (36). Los tumores que no respondieron al tratamiento de QR se asociaban con factores adversos patológicos, tales como ypT avanzados, mayor incidencia de afectación ganglionar, signos de invasión venosa y un mayor número de resecciones R2. En una revisión de 27 artículos basados en 17 bases de datos diferentes, con más de tres mil pacientes tratados con QR y ETM, se observó cómo aquellos pacientes que alcanzaron una RCp tenían una SLE a 5 años del 83,3%, mientras que en los pacientes sin RCp era de un 65,6% ( $p < 0.0001$ ) (185).

#### 1.5.5. El *Neoadjuvant Rectal Score* y los nomogramas de Valentini como predictores de recaída y supervivencia.

En el tratamiento del cáncer la medicina individualizada está ganando terreno. Supone administrar el mejor tratamiento dependiendo de ciertas características pronósticas del paciente y de la enfermedad. En el cáncer de recto los avances terapéuticos han llevado a una mejora significativa del control local de la enfermedad, pero no han conseguido un impacto en la supervivencia (1,14,102,105,113). Casi un tercio de los pacientes van a presentar una RS a lo largo del seguimiento, por lo que el objetivo de las nuevas modalidades de tratamiento debería ser intentar reducir las RS. Aunque los EC de QT adyuvante no han evidenciado de manera global un beneficio significativo, es posible que algunos subgrupos de pacientes con características de peor pronóstico sí se puedan beneficiar, aunque no hay un consenso (154,186).

Un nomograma es una escala de cálculo gráfica diseñada para determinar la probabilidad de que suceda un determinado evento (187). Aunque el primer nomograma publicado se remonta a 1928, su uso se ha extendido en los últimos años (188). Un gran número de nomogramas relacionados con el tratamiento de diferentes tipos de cáncer han sido publicados, dado que son herramientas fáciles de usar y con potencia estadística para predecir un resultado individual (189–193).

Entender la fiabilidad de las predicciones así como las limitaciones de cada nomograma es esencial. En primer lugar, hay que observar la población a la que se va a aplicar y qué resultados predice; utilizar un nomograma con pacientes que no cumplen las características para las que fue diseñado puede dar como resultados unas probabilidades del evento que no serán correctas. En segundo

lugar, para construir el modelo han de tenerse en cuenta los predictores que pueden tener un efecto en el resultado que se desea determinar, así como posibles interacciones y confusores. Se requieren grandes cantidades de datos para que los resultados estadísticos sean los adecuados y la calidad de los mismos puede afectar la exactitud del modelo. Los modelos desarrollados a partir de ensayos multicéntricos es más probable que sean generalizables que aquellos procedentes de una única institución (194). En tercer lugar hay que tener en cuenta la discriminación del modelo (195,196). El índice de concordancia o *c-index* representa la habilidad de un modelo para predecir de manera fiable la probabilidad de que un individuo obtenga un determinado resultado (187). Oscila entre valores de 1 cuando el modelo tiene una discriminación perfecta y 0,5 en caso de no discriminación (195). El deseo de cubrir un rango de pacientes lo más amplio posible tiende a producir nomogramas que son demasiado complejos y tienen un *c-index* no suficientemente alto. Por el contrario, limitar los pacientes diana puede limitar la aplicabilidad clínica del nomograma. En cuarto lugar hay que tener en cuenta si un determinado nomograma ha sido validado y ha demostrado su precisión como herramienta pronóstica. Por último, la calibración del nomograma debería indicarse también ya que representa la correlación real entre la probabilidad predicha por el nomograma y la incidencia observada (197).

Se han publicado diferentes modelos en el caso del cáncer de colon, aunque en cáncer de recto son menos numerosos; además, muchos de estos nomogramas están basados en estudios retrospectivos y otros no han sido validados (13,187,198–203). Recientemente Valentini et al. desarrollaron tres nomogramas



que permitían predecir las RL, recaídas sistémicas y SG a partir de una muestra de 2795 pacientes procedentes de cinco EC, diagnosticados de CRLA y que habían recibido tratamiento con (QT)RT neoadyuvante seguida de cirugía (5). En primer lugar se estimaron las tasas de los eventos de interés a 5 y 10 años (control local, control de metástasis a distancia y SG) mediante curvas de Kaplan-Meier, comparando las curvas con la prueba Log-rank. A continuación, los datos se dividieron separando uno de los cinco ensayos con 553 pacientes con la finalidad de utilizarlo en la validación externa. 2242 pacientes de los cuatro EC restantes se utilizaron en el modelo. Se realizó un análisis multivariado mediante regresión de Cox a partir de las variables que se habían relacionado significativamente con las RL, metástasis a distancia y SG en el análisis univariado, identificando las variables pronósticas que eran factores de riesgo independientes para cada uno de los eventos. Estas variables pronósticas se utilizaron para construir modelos predictivos en forma de nomogramas que facilitasen su interpretación visual (194). Estos nomogramas incluían variables clínicas (edad, sexo, cT, localización del tumor), patológicas (ypT e ypN) y relacionadas con los tratamientos recibidos (dosis de RT, tipo de cirugía y quimioterapia adyuvante). Cada una de estas variables tenía una puntuación, la suma de las cuales se asocia con la probabilidad del evento. En los tres nomogramas la estadificación patológica (ypT e ypN) era el factor más importante. Tras aplicar los nomogramas en la cohorte de validación se observó cómo permitían separar a los pacientes en tres grupos de bajo, intermedio y alto riesgo de RL, sistémica o con mayor riesgo de muerte, todas ellas alcanzando la significación estadística. Para comparar la capacidad de discriminación del modelo se utilizó el *c-index*.

El *NAR Score* se desarrolló a partir del nomograma de Valentini que predice la probabilidad de muerte a 5 años utilizando tres variables de las ocho presentes en este: cT, ypN y ypT (37,38). Estas fueron escogidas en base a su peso relativo en el nomograma como predictoras independientes de SG. Esta fórmula permite obtener una puntuación con una amplitud que va de 0 hasta 100, y subdivide a los pacientes en tres grupos con pronóstico diferenciado. Se validó de manera independiente con 1479 pacientes del ensayo NSABP R-04, observando en este trabajo cómo el *NAR Score* como variable continua se asociaba de manera significativa con la SG (HR: 1,04, IC95% 1,03-1,05;  $p < 0,0001$ ). Los pacientes fueron agrupados en tres categorías de bajo, intermedio y alto riesgo de muerte basándose en los terciles del *NAR Score*, observándose una asociación estadísticamente significativa con la SG. La SG a 5 años fue de 92, 89 y 68% para los grupos de bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente. En este trabajo se plantearon el *NAR Score* como posible objetivo principal para EC, y lo compararon con la RCp con el *Akaike's Information criterion (AIC)*, una herramienta que permite comparar diferentes modelos, observando cómo este favorecía al *NAR Score* en la predicción de la SG. Otro grupo de cinco hospitales canadienses también lo validaron con una serie de 1172 pacientes tratados con QR neoadyuvante, confirmando una relación estadísticamente significativa de los tres grupos pronósticos con la SG a 5 años (204). En este trabajo también compararon el *NAR Score* con la RCp y el AIC favoreció al *NAR Score*, al igual que en el trabajo de Yothers. En esta misma población de pacientes aplicaron también los nomogramas de Valentini, observando una relación estadísticamente significativa con los tres nomogramas (en el caso de las RL en el límite de la significación). Al comparar el AIC del *NAR Score* y los nomogramas de

Valentini se observó cómo este favorecía a los nomogramas, al igual que el *c-index*.

Identificar aquellos pacientes con CRLA con un mayor riesgo de recaída tras un tratamiento de QR y cirugía puede ser de utilidad para plantear nuevas estrategias de tratamiento postoperatorio que puedan mejorar los resultados oncológicos, siempre que sea posible dentro de EC aleatorizados prospectivos. También puede indicar la necesidad de un programa de seguimiento más estrecho, ya que la detección precoz de una recaída localizada puede permitir una cirugía curativa de las metástasis (205–207).



## **OBJETIVOS**



## OBJETIVOS

- Describir y analizar los resultados oncológicos de esta serie de pacientes con CRLA tratados con QR neoadyuvante seguida de cirugía.
- Estudiar factores pronósticos preoperatorios, relacionados con los tratamientos aplicados y postoperatorios. ¿Qué factores pronósticos aumentan el riesgo de recaída locorregional y/o a distancia? ¿Cuáles disminuyen la supervivencia de manera significativa?
- Valorar el grado de regresión de Dworak como factor pronóstico. ¿Tiene impacto en la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia libre de recidiva local y en la supervivencia global?
- Validar el *Neoadjuvant Rectal Score* como factor pronóstico en CRLA tratado con quimioradioterapia neoadyuvante en nuestra serie. Validar los nomogramas de Valentini.





# **METODOLOGÍA**



### 3. METODOLOGÍA

#### 3.1. Comité de tumores colorrectales.

Este estudio surge del trabajo realizado dentro del comité de tumores colorrectales del Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV). Este comité está compuesto por diferentes médicos especialistas (cirujanos colorrectales, oncólogos médicos, radiólogos, anatomopatólogos y radioterapeutas), que se reúnen semanalmente con el objetivo de presentar casos de pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal.

Todos los pacientes recién diagnosticados de cáncer de recto a lo largo de cada semana son presentados en este comité. En el momento del diagnóstico se revisa en cada paciente de manera pormenorizada sus antecedentes médico-quirúrgicos, las características clínico-patológicas y la estadificación locorregional del tumor. El radiólogo presenta los hallazgos de la estadificación mediante RM pélvica y en los casos en que se haya realizado, el cirujano aporta información acerca de la estadificación mediante ecografía endorectal. Además, también se revisa el TAC toraco-abdomino-pélvico realizado como parte del estudio de extensión.

Con toda esta información se propone en cada paciente una estrategia terapéutica. En aquellos tumores más avanzados con factores pronósticos adversos tales como: mayor afectación transmural, infiltración de órganos adyacentes, afectación o amenaza de la fascia mesorectal, adenopatías sospechosas de malignidad, signos de invasión vascular o con localización en el tercio inferior rectal, se suele indicar un tratamiento neoadyuvante con QT y RT concomitantes de acuerdo con las guías actuales de manejo del cáncer de recto, a no ser que alguna condición médica desaconseje este tratamiento (137).

También se revisa cada caso tras la intervención quirúrgica, analizando los hallazgos del informe anatomopatológico más relevantes. Este informe debe reflejar la estadificación TNM, el grado de regresión tumoral, la calidad mesorectal, la presencia o no de afectación de los bordes de resección, o si existen signos de invasión linfovascular y/o perineural.

### 3.2. Fuente de los datos del estudio.

La información para la realización de este estudio se ha obtenido a partir de la base de datos de Microsoft Access de la Unidad de Coloproctología del HCUV. Todos los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal son incluidos en esta base de datos de la Unidad en la que se recogen una serie de variables de forma prospectiva (Ilustración 4) (Ilustración 5) (Ilustración 6).

Ilustración 4. Primera página de la Base de datos de la Unidad de Coloproctología del HCUV.

The screenshot shows a complex medical data entry form. Key sections include:

- Header:** 'Eliminar PACIENTE' and 'Unidad de Coloproctología' with a search field.
- Patient Data:** Fields for name, address, CP, Población, Tfno1, Tfno2, NHC (402424), Age (42), Sex (M), Origin (P), F.ingreso (16/05/2007), F.alta (21/05/2007), F.intervención (17/05/2007), Hospitalización (C), Tratamiento (ASA), T.operatorio (80 POSSUM fisiológico, 12 POSSUM quing, 10 Peso, 72 Talla, 171), Diagnóstico principal (NEOPLASIA 1/3 SUP DE RECTO), CIE9 (154.11), Diagnóstico secundario (CIE9), Procedimiento principal (RAB CON ESTM), CIE9 (48.620), Procedimiento secundario (CIE9), Procedimiento terciario (CIE9), Clase anastomosis (Mecánica, T-T, Doble grapado).
- Transfusions:** Transfusión intraoperatoria (Concentrados (ml): 0), Transfusión postoperatoria (Concentrados (ml): 0), Estoma P (C).
- Preparation:** Preparación intestinal (Anterógrada), Profilaxis ATB (Monoterapia), Duración ATB (d.u. preop).
- Pathology:** A Patológica (AC), CIE9 (M8140), Cirujano (Lledo), Tutor (Residente), Cánulas (Cánulas).
- Dukes:** T (2), N (1), M (0), Estadio (I), Estruct. afectas (Estruct. afectas).
- Complications:** Iconografía (Iconografía), PROTOCOLO (PROTOCOLO), Clase herida (Limpia-contaminada).
- Follow-up:** Seguimiento (Fecha última revisión: 25/05/2009, PERDIDO SEGUIMIENTO).
- Exit:** Fecha exitus, Causa exitus.
- OBSERVACIONES:** Empty text field.
- VALORACION FUNCIONAL PREOPERATORIA:** WEXNER SCORE (Wexner Score(0-20), Ensucamiento (0-4)), LMTNP (LMTNP der., LMTNP izq.), MANOMETRIA (PMB (mmHg), PMCV (mmHg), Long. canal anal (cm)), TIEMPO TRANSITO COLICO (Tiempo alargado, Localiz. marcadores).
- VIDEODEFECELOGRAFIA:** ANISMO (RECTOCELE, SIGMOIDOCELE, ENTEROCELE, CISTOCELE, OTROSCALES), DESCENSO PERINE (PROLAPSO).
- Antecedentes personales:** Fumador (NO), HTA, DM, Albúmina\_preop, Hb\_preop.
- Estadificación Cáncer Recto:** Tacto Rectal (Tumor, Esfínteres, Propuesta TR), ECO ER (Eco transrectal (t2N1), T (2), N (1), Loc. ANT/ANT-LAT, Espesor (mm), Loc. POST/POST-LAT, Perimetro (°), Esfínteres (EAI, EAE, PBR), MCR, Estruct. afectas, T3), RNm Pélvica (RNm (T3N1), T (3), N (1), Loc. ANT/ANT-LAT, Loc. POST/POST-LAT, Espesor (mm), Perimetro (°), Esfínteres (Libre, EAI, EAE, PBR)).

Ilustración 5. Segunda página del formulario de recogida de datos de la base de la Unidad de Coloproctología del HCUV.

**Neoplasias**

**Diagnóstico-Estadificación**

Antecedentes familiares:  ST  Enema Opaco:  Endoscopia:

Distancia margen ano rectoscopia:  T1) Eco/TC hepática:  Normal  Eco transrectal:  uT2N1  RNM:  T3N1

CEA preop:  Tto. oncológico preop:  FALTA

**Factores operativos**

Hallazgos intraop.:  Tumor libre  Colonoscopia IO:  No  Inten local:  Curativa R0  L. avanz.:  No

Perforación tumoral:  AUSENCIA  Tto. mesorrecto:  STME  Resección extendida:  No

**Factores Anatomía Patológica**

Metástasis hepáticas  Carcinomatosis  Obstrucción

NºAP:  10181  Tamaño pieza (cm):  18  Ganglios aislados/ afectos:  29  Pólipos:

Esesor Tumor (mm):  0

Borde resección DISTAL:  Libres  Borde Radial:  Libres  B radial (mm):  3  Calidad TME:  Satisfactorio

Grado diferenciación:  Bien

Infiltración:  Ausente  Infiltración:  Vascular  Linfática  Neural  Esfínteres:

**Seguimiento / Recidiva**

Tto. oncológico POST:  FALTA  T3:  T4:  Estruct. afectas:  gradoregresión:

Recidiva:  No  Fecha recidiva:  Loc. recidiva:  Localización RS:

Técnica diagnóstico recidiva:  Clínica  Rectoscopia  Colonoscopia  TAC  Eco ER  RNM  PET

Indicación recidiva:  Procedimiento:  CIE9:

**VALORACIÓN FUNCIONAL PREOPERATORIA**

**WEXNER SCORE**  **LMTNP**  **MANOMETRIA**  **TIEMPO TRANSITO COLICO**

Wexner Score(0-20):  LMTNP der.:  PMB (mmHg):  Tiempo Alargado:

Ensucamiento (0-4):  LMTNP izq.:  PMCV (mmHg):  Tiempo alargado (hr):

Long. canal anal (cm):  Localiz. marcadores:

**VIDEODEFECCOGRAFIA**

ANISMO  RECTOCELE  SIGMOIDOCELE  ENTEROCELE  CISTOCELE  OTROSCALES

DESCENSO PERINE  PROLAPSO

registro:  479 de 647  Sin filtrar  Buscar

**Antecedentes personales**

Fumador:  NO  HTA:  DM:

Albúmina\_preop:

Hb\_preop:

**Estadificación Cáncer Recto**

**Tacto Rectal**

Tumor:  Propuesta TR:

Esfínteres:

**Eco ER**

Eco transrectal:  uT2N1

T:  2  N:  1  Loc. ANT/ANT-LAT

Esesor (mm):  Loc. POST/POST-LAT

Perimetro (º):

Esfínteres:  EAI  EAE  PBR

MCR:

T3:

**RNM Pélvica**

RNM:  T3N1   Loc. ANT/ANT-LAT

T:  3  N:  1   Loc. POST/POST-LAT

Esesor (mm):

Perimetro (º):

Esfínteres:  Libre   EAI  EAE  PBR

Ilustración 6. Página de recogida de las posibles complicaciones relacionadas con la cirugía de la base de datos de la Unidad de Coloproctología del HCUV.

**Complicaciones**

**Herida**

Hemorragia/Hematoma

Infección

Evisceración

Inf. periné

**Complicaciones abdominales**

Hemoperitoneo

Peritonitis difusa

Peritonitis local/absceso

Ileo prolongado

Isquemia intestinal

Pancreatitis

Colecistitis postoperatoria

Yatrogenia vías urinarias

**Complicaciones anastomóticas**

Hemorragia

Fístula

Dehiscencia

Estenosis

Ostomía

Bordes infiltrados

**Motivos CONVERSION LAPAR.**

Dificultad instrumental

Dificultades Técnicas

Tumor Avanzado

Plastrón inflamatorio

Inestabilidad Hemodinámica

Inestabilidad respiratoria

Iatrogenia

Otras complicaciones

**Otras complicaciones**

Hemorragia digestiva

Infección

Cardiovascular

Hepática

Renal

Respiratoria

Fracaso multisistémico

Secundarias a NPT

TEP  TVP

Neuroapraxia

IVU

Retención orina

**Comentarios:**

Posteriormente se añadieron una serie de variables nuevas que no estaban recogidas en la base de datos original de manera retrospectiva, en relación con las características del tratamiento neoadyuvante, las toxicidades derivadas del mismo y

el tipo de tratamiento de QT adyuvante en aquellos pacientes que lo habían recibido. Para recabar esta información se revisaron las historias clínicas de cada uno de los pacientes de este estudio. En conjunto, se recogieron datos de hasta 203 variables en cada uno de los casos. La revisión de las historias clínicas permitió a su vez corroborar la información que ya constaba en la base de datos original, confirmando así la veracidad de la misma y completar algunos datos que faltaban.

### 3.3. Pacientes.

Este es un estudio retrospectivo realizado a partir de una serie de pacientes diagnosticados de CRLA en el HCUV entre enero de 1998 y junio de 2011. Todos ellos fueron tratados con QR neoadyuvante seguida de cirugía. Se consideró cáncer de recto a aquellos tumores cuyo límite inferior estuviera localizado hasta 15 cm. del margen anal tras medición mediante rectoscopia rígida. Se excluyeron del estudio todos aquellos pacientes con metástasis en el momento del diagnóstico, así como aquellos con antecedentes de otras neoplasias, tumores sincrónicos de colon y/o recto o que hubieran recibido el tratamiento preoperatorio en otros centros.

Todos los pacientes eran mayores de 18 años. A todos ellos se les realizaron las siguientes exploraciones complementarias en el momento del diagnóstico: anamnesis y exploración física con tacto rectal; rectoscopia rígida; colonoscopia completa (siempre que hubiera sido posible, con el objetivo de detectar tumores sincrónicos de colon) y biopsia tumoral; TAC abdomino-pélvico o ecografía abdominal; radiografía de tórax y/o TAC torácico; ecografía endorectal y/o RM pélvica; analítica de sangre con hemograma, bioquímica y coagulación, así como niveles de CEA.

Tras revisar cada caso de manera individualizada en el comité de tumores colorrectales se recomendó en todos ellos una estrategia de tratamiento con QR neoadyuvante seguida de cirugía.

#### 3.4. Consideraciones éticas.

El Comité Ético de Investigación Clínica del HCUV autorizó la realización de este proyecto de investigación, acordando que reúne las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación médica y biomédica establecidos en la Declaración de Helsinki (Junio 1964, Helsinki, Finlandia) de la Asamblea Médica Mundial, y sus revisiones (Octubre 1975, Tokio, Japón), (Octubre 1983, Venecia, Italia), (Septiembre 1989, Hong Kong), (Octubre 1996, Somerset West, Sudáfrica), (Octubre 2000, Edimburgo), (Octubre 2008 Seúl, Corea) y (Octubre 2013 Fortaleza, Brasil) y en la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos del Hombre de la UNESCO y los acuerdos del Protocolo Adicional del Consejo de Europa para la protección de los Derechos del Hombre y de la dignidad del ser humano frente a la aplicaciones de la biología y de la medicina (París 12-1-1998, ratificado el 23-7-1999).

Al tratarse de un estudio retrospectivo no se solicitó consentimiento informado a los pacientes evaluados, aunque de acuerdo con la legislación vigente en materia de protección de datos, se respetó la confidencialidad de todos los pacientes identificándose en la base de datos con un número, y sólo se utilizaron los datos clínicos relevantes para el presente estudio.

### 3.5. Recogida de los datos y definición de las variables.

#### 3.5.1. Datos demográficos.

Entre los datos demográficos recogidos en la base de datos cabe destacar: un número de identificación para cada paciente, la edad en el momento del diagnóstico de cáncer de recto, el sexo y la fecha del diagnóstico, la cual corresponde con la fecha en que tuvo lugar la primera visita en la consulta de cirugía.

#### 3.5.2. Datos clínicos.

##### 3.5.1.1. Diagnóstico histológico.

En todos los pacientes se confirmó el diagnóstico de adenocarcinoma de recto mediante biopsia tumoral y se recogió información acerca del grado histológico.

##### 3.5.1.2. Antígeno carcinoembrionario.

El valor del CEA se determinó mediante una analítica de sangre realizada en el momento del diagnóstico, siendo las unidades de medida ng/mL. En el periodo comprendido entre enero de 1998 y junio de 2011 hubo varias modificaciones en los valores de referencia del laboratorio. Para evitar confusiones acerca de si el CEA se consideraba elevado o no para los parámetros de laboratorio utilizados en cada caso, se introdujo una nueva variable: 'CEA elevado Si/No', a parte del valor numérico en ng/mL.



### 3.5.3. Factores relacionados con la estadificación locorregional.

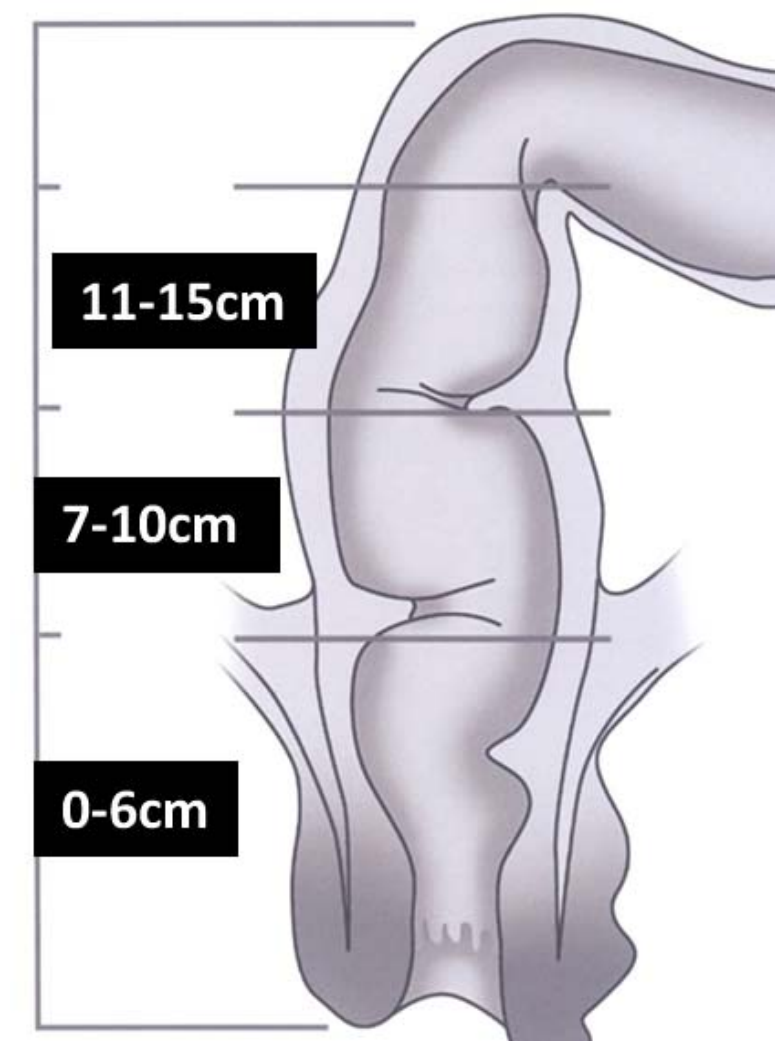
#### 3.5.3.1. Rectoscopia rígida.

La altura tumoral se determinó mediante rectoscopia rígida, medida en centímetros desde el margen anal. Este procedimiento es llevado a cabo por parte de los cirujanos del equipo de Coloproctología, y forma parte de la evaluación de todo paciente con diagnóstico reciente de cáncer de recto.

Según la altura tumoral, se dividieron en tres grupos (Ilustración 7):

- Tercio inferior: tumores localizados entre el margen anal y hasta 6 cm del mismo.
- Tercio medio: tumores localizados entre 7 y 10 cm del margen anal.
- Tercio superior: tumores localizados a partir de 11 y hasta 15 cm.

Ilustración 7. Localización de los tumores rectales. Tercio inferior, medio y superior.



#### 3.5.3.2. Tacto rectal.

La exploración física mediante tacto rectal en el momento del diagnóstico también está reflejada en la base de datos. El cirujano que evaluó a cada paciente determinó la fijación tumoral a las estructuras adyacentes calificándolo como fijo, intermedio o libre. También determinó si los esfínteres anales estaban infiltrados por el tumor. Por último, la propuesta sobre el tipo de intervención quirúrgica a realizar también quedó recogida en la historia clínica.

### 3.5.3.3. Estadificación mediante TNM6.

Con el objetivo de definir la extensión locorregional del tumor rectal, los pacientes se estadificaron mediante EER y/o RM pélvica. En caso de discrepancia entre ambas, se escogió el peor estadio de los dos.

Para homogeneizar la estadificación de todos los pacientes de este estudio, la estadificación locorregional del cáncer de recto se basó en los criterios de 2002 del AJCC (TNM6) (208), y se determinó en base a los hallazgos de estas técnicas de imagen. Para aquellas exploraciones realizadas con fecha anterior a la adopción de este sistema de estadificación se procedió a la revisión de las imágenes de las RM pélvicas por parte del radiólogo especializado en Coloproctología, recogiendo en la Base de Datos de la Unidad de Coloproctología la estadificación según los criterios TNM6. Así mismo los cirujanos responsables de la realización de las ecografías endorrectales también revisaron las exploraciones anteriores a esa fecha adaptando la estadificación al mismo sistema.

De acuerdo con este sistema de estadificación, la T se define en base al grado de infiltración de la pared rectal (Tabla 9). En los tumores T3 y T4 se complementó la información midiendo en milímetros la máxima profundidad de infiltración tumoral más allá de la muscularis propia (58).

La N se define en base a la presencia de adenopatías de aspecto tumoral, siendo N0 si no se observan adenopatías sospechosas, N1 si se observan entre una y tres, y N2 si se observan más de tres.

Tabla 9. AJCC Cancer Staging Manual para cáncer de colon y recto. 6ª edición.

<b>Tumor primario (T)</b>	Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
	T0	No evidencia de tumor primario
	Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de lamina propia
	T1	El tumor invade la submucosa
	T2	El tumor invade la muscularis propia
	T3	El tumor invade a través de la muscularis propia hasta la subserosa, o hasta tejidos pericólicos no peritonealizados o tejidos perirrectales.
	T4	El tumor invade directamente otros órganos o estructuras, y/o perfora el peritoneo visceral
<b>Ganglios linfáticos regionales (N)</b>	Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
	N0	No metástasis en ganglios linfáticos regionales
	N1	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales
	N2	Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales
<b>Metástasis a distancia (M)</b>	Mx	Las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas
	M0	No metástasis a distancia
	M1	Metástasis a distancia

Una vez determinada la extensión del tumor según esta clasificación, se pueden definir los estadios (Tabla 10).

Tabla 10. Agrupación del cáncer de colon y recto por estadios según la AJCC Cancer Staging Manual. 6ª edición.

<b>Estadio</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1-2	N0	M0
<b>IIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIB</b>	T4	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1-2	N1	M0
<b>IIIB</b>	T3-4	N1	M0
<b>IIIC</b>	Cualquier T	N2	M0
<b>IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

#### 3.5.3.4. Ecografía endorrectal.

Las ecografías endorrectales son realizadas por dos cirujanos dedicados de la Unidad de Coloproctología del HCUV. Fue en el año 1997 cuando se introdujeron como parte del manejo del cáncer de recto en este hospital. Hasta el año 2008 el ecógrafo empleado fue el equipo Brüel & Kjaer Medical Systems, modelo 3535. Posteriormente el equipo utilizado fue el Brüel & Kjaer Medical Systems Pro Focus 2202 con una sonda endoluminal (transductor 2050), que permite el estudio en 3D (Ilustración 8). La imagen ecográfica es generada por un transductor radial de 360° que permite ver la circunferencia

entera del recto. Dicho transductor está cubierto por un balón lleno de agua para lograr un contacto acústico adecuado, sin artefactos, y además permite lograr la distensión del recto. La interpretación de las imágenes obtenidas durante el estudio tiene lugar en tiempo real, elaborando el cirujano responsable de la exploración un informe detallado de las características del tumor y la extensión locorregional del mismo. Dichas imágenes pueden ser impresas en papel, y todas ellas son almacenadas en un sistema informático.

Ilustración 8. Ecógrafo Brüel & Kjaer Medical Systems Pro Focus 2202.

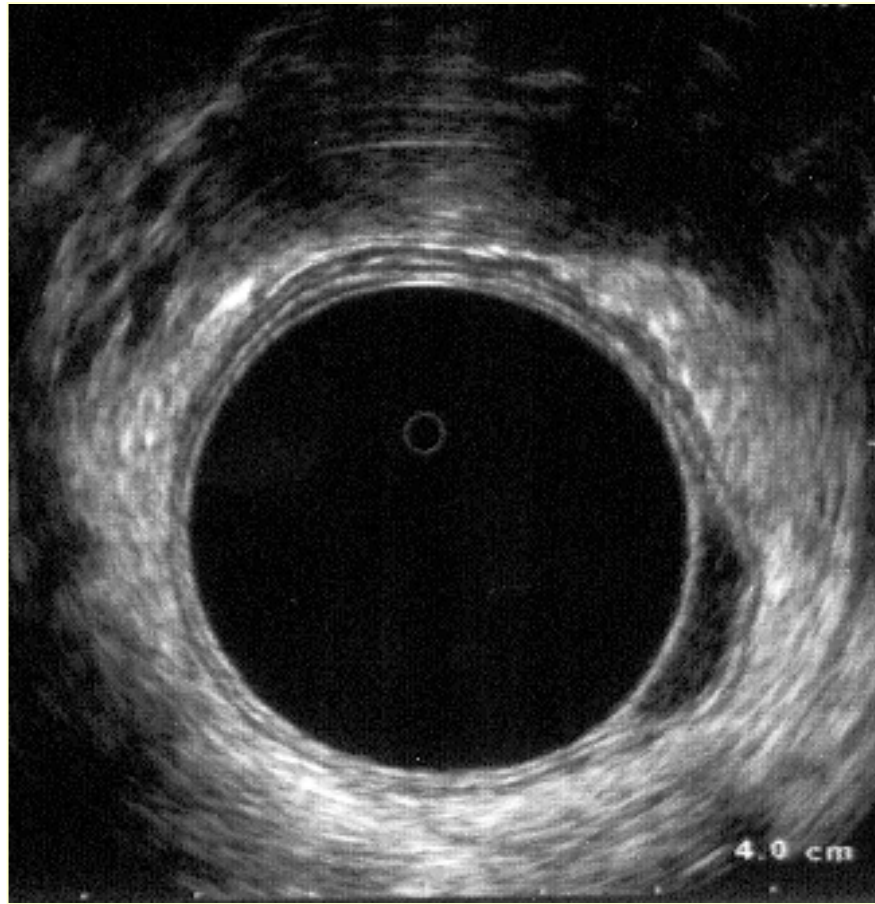


La EER permite aportar información muy relevante acerca de la estadificación locorregional del cáncer de recto. Hildebrandt y Feifel sugirieron utilizar la clasificación TNM del AJCC asociando el prefijo ‘u’ para denotar la estadificación ultrasonográfica (47,48). El ecógrafo permitirá determinar la profundidad de la infiltración de la pared rectal ya que define cinco capas: la primera hiperecogénica en relación con la interfase del agua (balón) y la mucosa, la segunda hipoecogénica (mucosa), la tercera hiperecogénica (submucosa), la cuarta hipoecogénica (muscular propia) y la quinta hiperecogénica (grasa perirrectal o serosa).

*Infiltración transmural del tumor:*

uT0: Tumor que no ha sobrepasado la capa mucosa de la pared del recto  
(Ilustración 9).

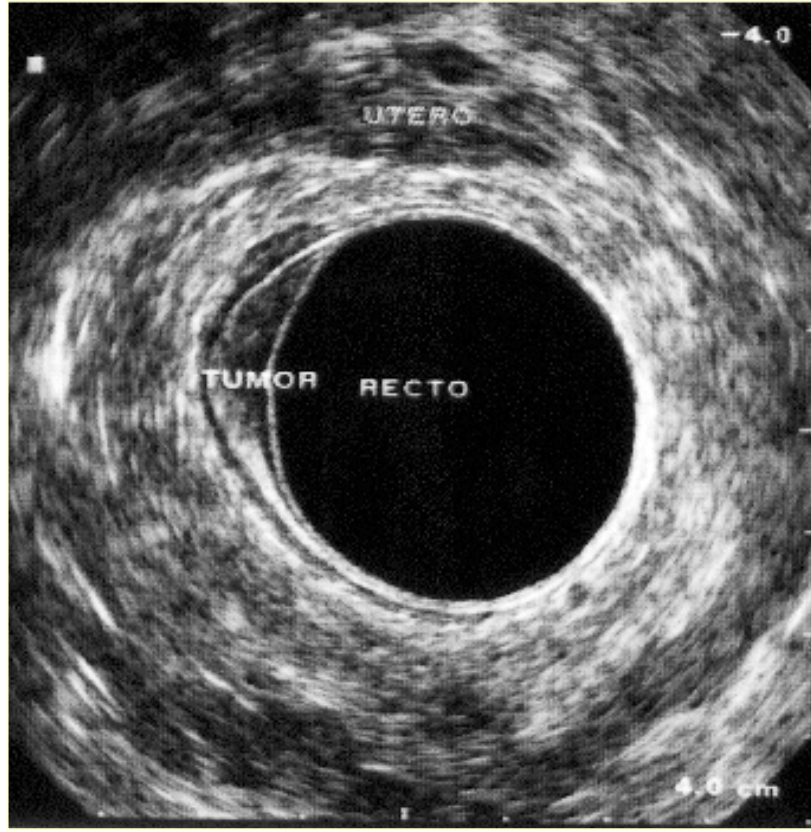
Ilustración 9. Tumor que no sobrepasa la mucosa (uT0).





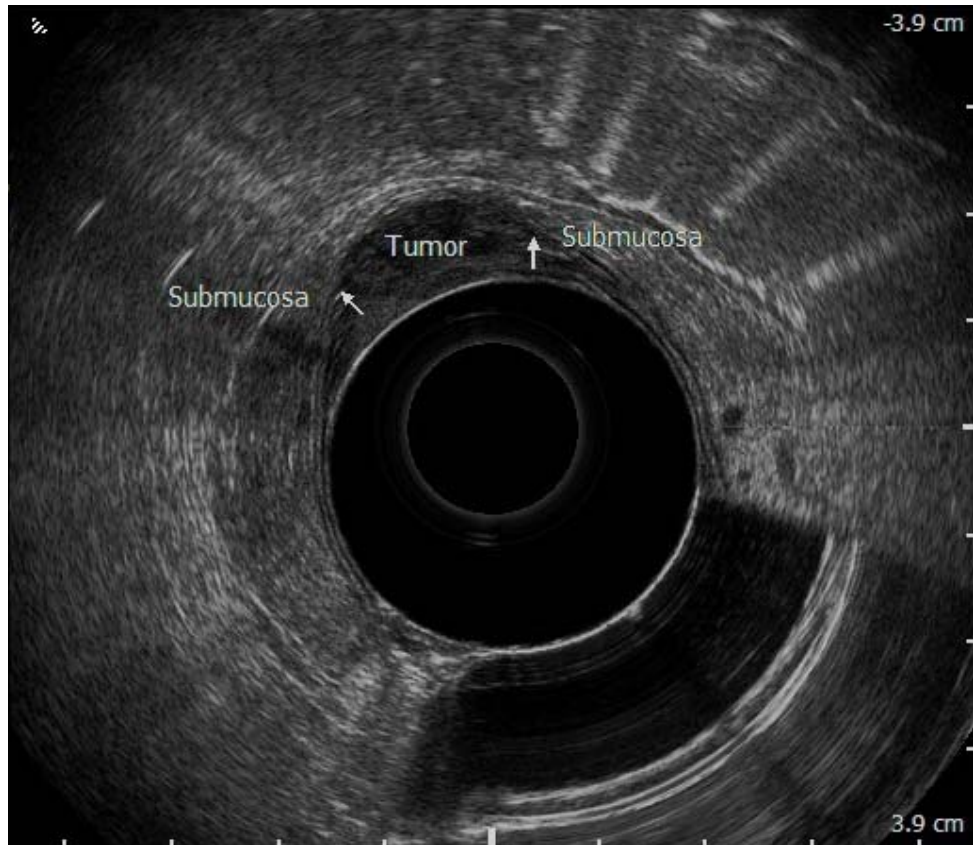
uT1: Tumor que invade la submucosa (Ilustración 10).

Ilustración 10. Tumor que infiltra mucosa y submucosa (uT1).



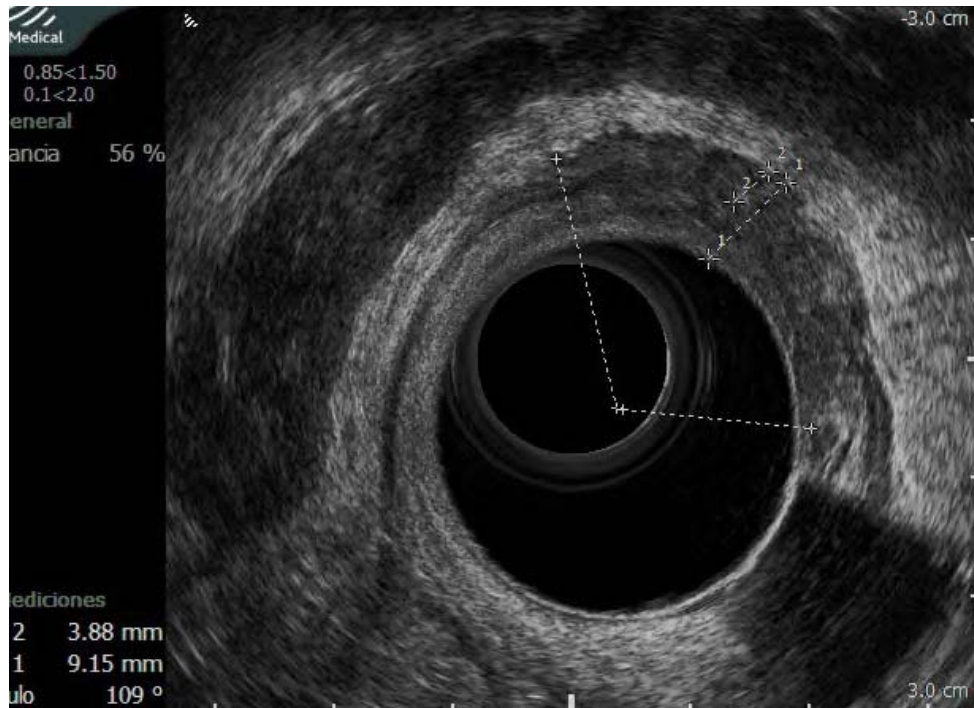
uT2: Tumor que invade la muscular propia (Ilustración 11).

Ilustración 11. Tumor que sobrepasa la submucosa e infiltra hasta la muscular (uT2).



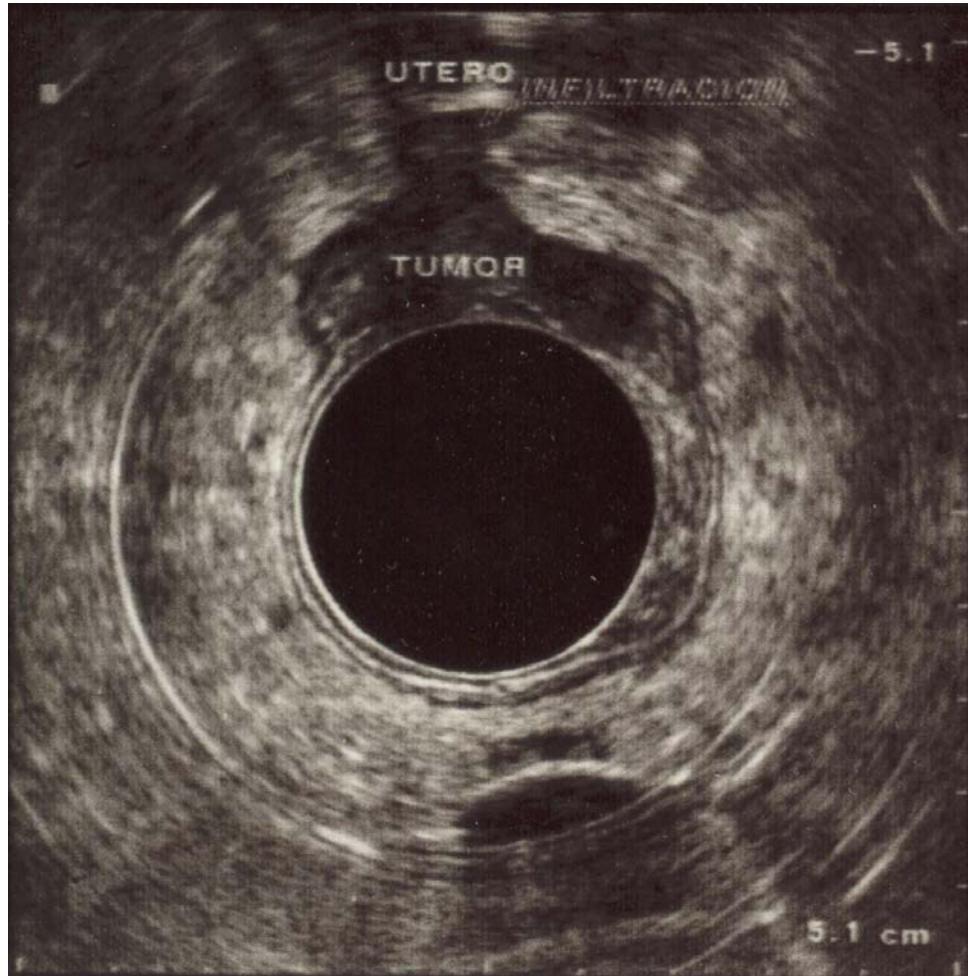
uT3: Tumor que sobrepasa la muscular propia e invade la grasa (Ilustración 12).

Ilustración 12. Tumor con infiltración mesorrectal de 3.88 mm (uT3).



uT4: Tumor que invade la fascia mesorrectal y otros órganos o estructuras adyacentes (Ilustración 13).

Ilustración 13. Tumor que infiltra el útero (uT4).



En este sistema de clasificación los ganglios se definirán como uN0 si no se observan adenopatías sospechosas de malignidad, y N+ si se identifican adenopatías sospechosas. Se considerarán patológicas aquellas adenopatías perirrectales circulares o ligeramente ovaladas, a menudo con bordes irregulares, y con una ecogenicidad similar al tumor.

*Ganglios linfáticos regionales:*

uN0: Ausencia de metástasis ganglionares (Ilustración 14).

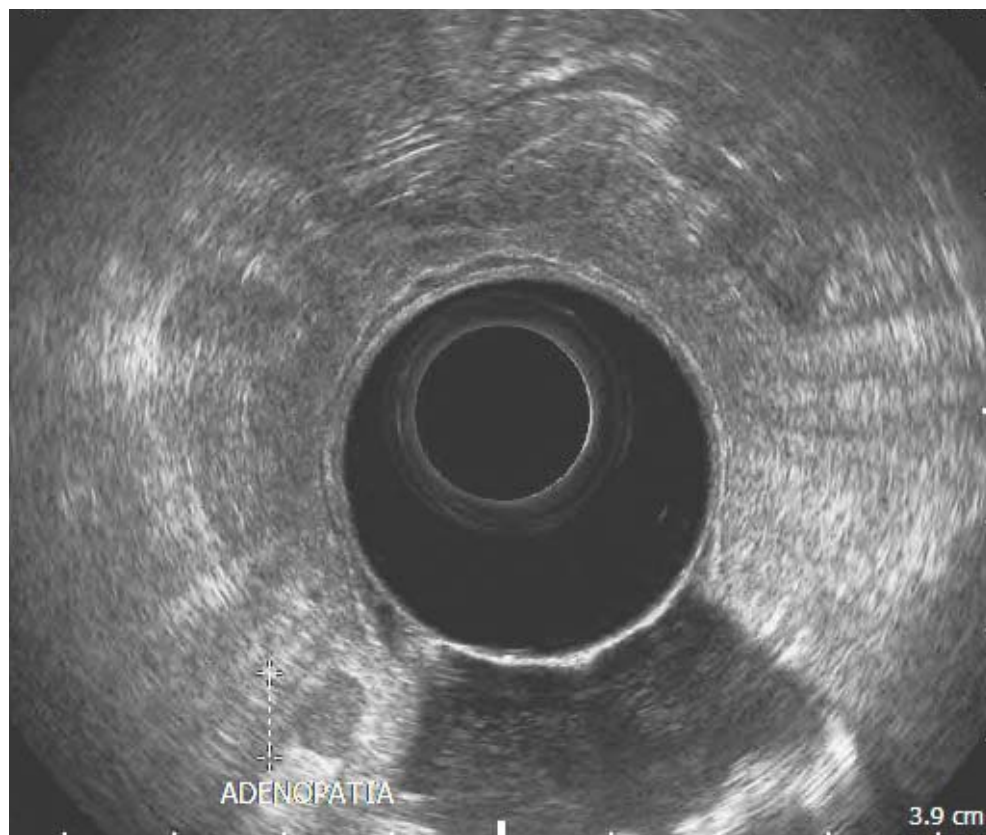
Ilustración 14. Adenopatía de aspecto benigno (uN0).





uN+: Presencia de metástasis ganglionares (Ilustración 15).

Ilustración 15. Adenopatía sospechosa de malignidad (uN+).



La afectación de la fascia mesorrectal también ha sido evaluada mediante EER. Hemos considerado este MRC como afecto cuando la distancia entre el tumor y el órgano adyacente (próstata, seminales, vagina, útero) era inferior a 1 mm y amenazado cuando era inferior a 2 mm (54).

#### 3.5.3.5. RM pélvica.

La realización de RM pélvicas para la estadificación locorregional del cáncer de recto se introdujo en el HCUV en el año 2000. Desde ese momento se ha contado con un radiólogo especializado para evaluar las RM de

estadificación de cada cáncer de recto de reciente diagnóstico y elaborar un informe detallado de las características de los mismos. Las exploraciones se realizaron con una máquina 1.5-T MR *whole-body imager* (*Signa EchoSpeed Plus with EXCITE; GE Medical Systems, Milwaukee, Wis*). Esta RM permite realizar estudios de corte fino de alta resolución espacial. Requiere un alineamiento correcto del campo en relación con el eje del recto. Las imágenes potenciadas en T2 son las más adecuadas para diferenciar las diferentes capas de la pared intestinal. El tumor muestra una señal más brillante que el recubrimiento muscular, aunque con una intensidad de señal más baja que la grasa perirrectal. Las secuencias iniciales realizadas son imágenes de localización potenciadas en T1 y T2, coronales y sagitales, que permiten representar el tumor y planificar las imágenes de alta resolución. Se tomarán imágenes axiales de sección fina potenciadas en T2 de los tejidos rectales y perirrectales adyacentes, perpendiculares al eje largo del recto. Estas imágenes axiales de cortes fino se obtendrán utilizando un campo de visión de 16 cm, con un grosor de sección de 3 mm y ningún vacío de intersección. El tiempo total de la exploración es de 30 minutos, dependiendo de la longitud del tumor.

La RM permite definir la extensión de los tumores rectales aportando información relevante acerca del grado de infiltración tumoral transmural (componente T de la clasificación TNM), afectación ganglionar (componente N de la clasificación TNM), invasión vascular, afectación de la fascia mesorrectal e infiltración de la reflexión peritoneal por el tumor (57).

*Infiltración transmural del tumor:*

T1: Señal baja en la capa submucosa, reemplazo de la capa submucosa por una señal anormal que no sobrepasa la capa muscular.

T2: Señal de intensidad intermedia (mayor que el músculo, pero menor que la submucosa) dentro de la muscularis propia. Capa muscular reemplazada por tumor con intensidad de señal intermedia que no sobrepasa la capa muscular (Ilustración 16).

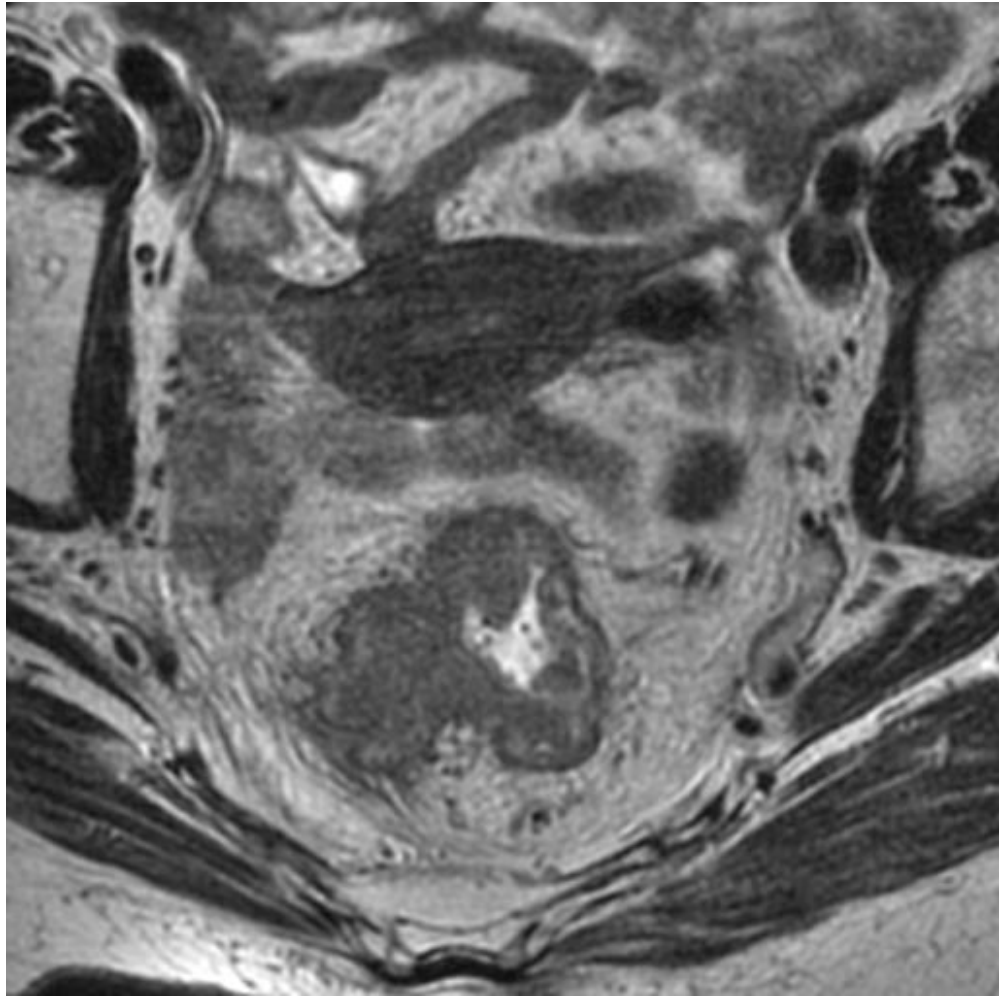
Ilustración 16. Infiltración tumoral que no sobrepasa la muscularis propia (T2).





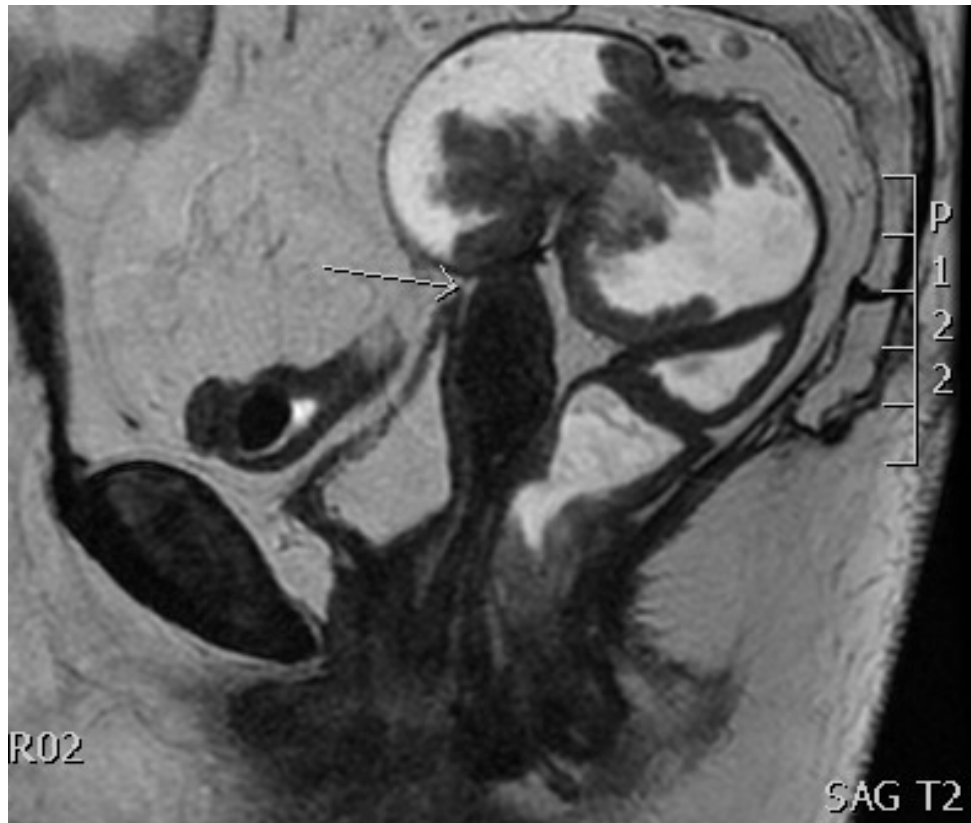
T3: Proyección nodular o protrusión con intensidad de señal intermedia que se proyecta más allá de la capa muscular (Ilustración 17).

Ilustración 17. Infiltración mesorrectal >5 mm (T3c).



T4: Extensión de señal anormal en órganos adyacentes. Extensión con señal tumoral a través de la reflexión peritoneal (Ilustración 18).

Ilustración 18. Infiltración tumoral de la parte superior del útero (T4).



*Ganglios linfáticos regionales:*

N0: Ausencia de invasión ganglionar tumoral (Ilustración 19).

Ilustración 19. Adenopatía no tumoral (N0).



N+: Se considerará que una adenopatía es sospechosa de malignidad si su intensidad de señal es mixta o tiene bordes irregulares o mal definidos (61) (Ilustración 20).

Ilustración 20. Adenopatías metastásicas.



*Fascia mesorrectal:*

La RM pélvica también permite evaluar la fascia mesorrectal y la presencia del tumor, un depósito tumoral o adenopatías sospechosas de malignidad próximas o en contacto con esta (16). Hemos considerado que existía una potencial afectación de la fascia mesorrectal cuando se encontraban a 1 mm o menos del mismo, amenazado cuando se encontraban entre 1 y 2 mm, y libre a más de 2 mm (Ilustración 21) (Ilustración 22).

Ilustración 21. Tumor que infiltra la fascia anterior y la próstata.

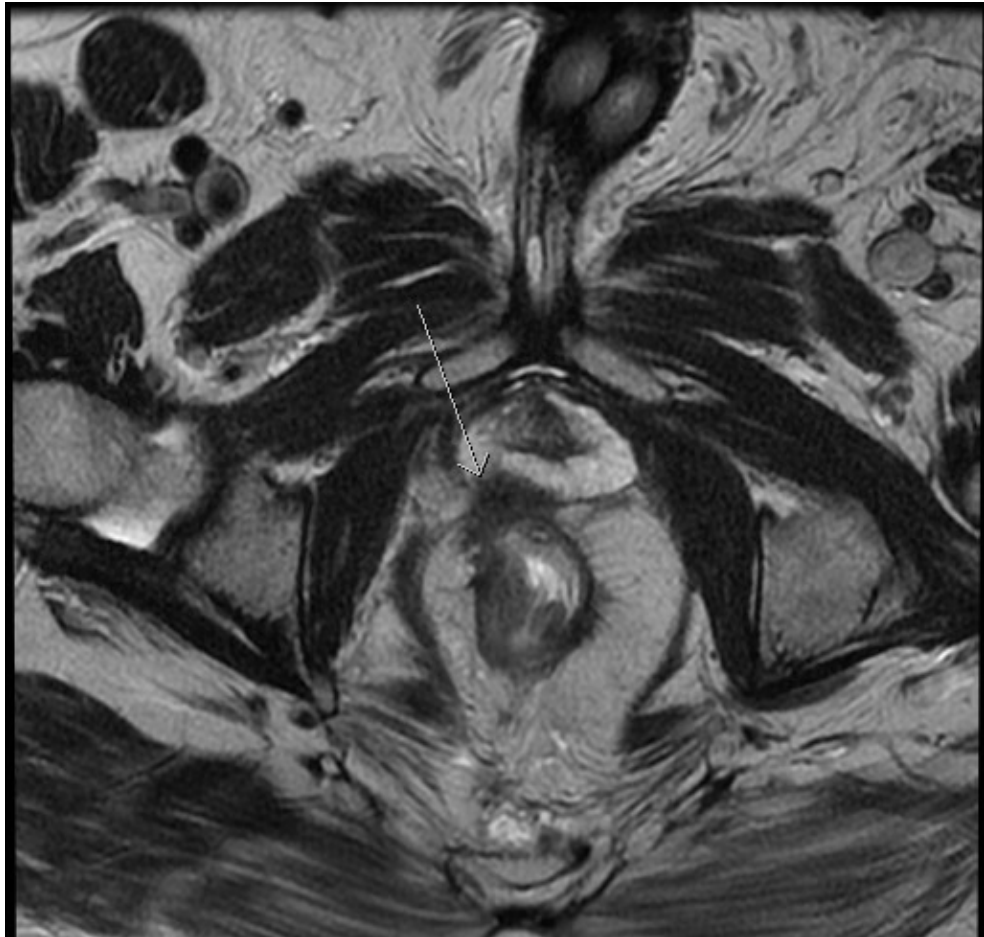
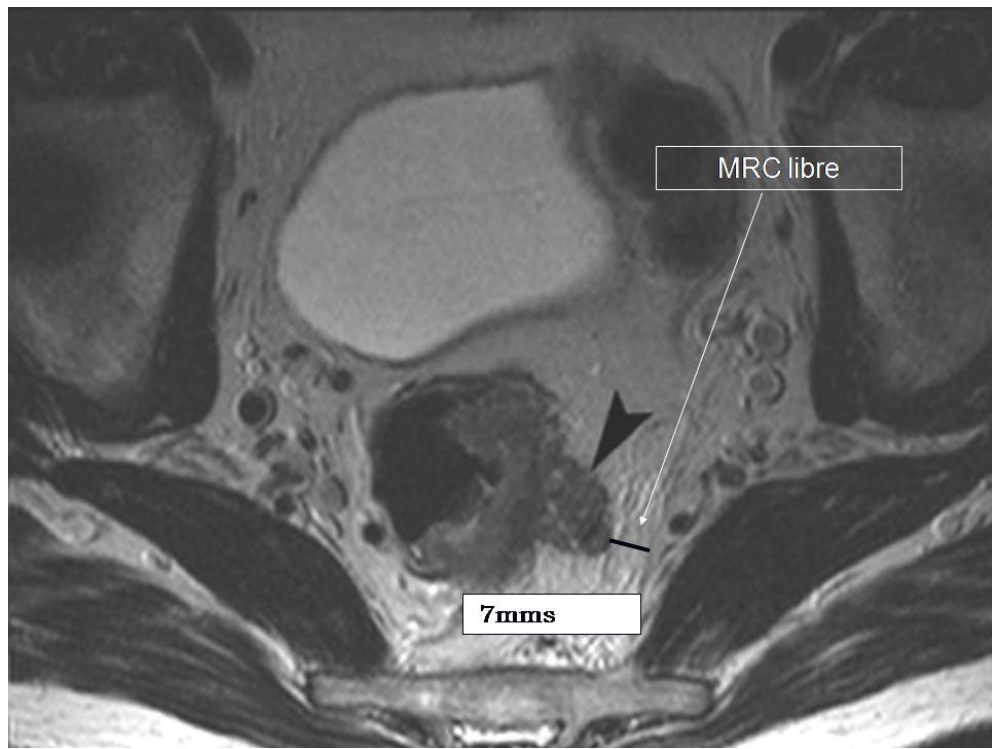


Ilustración 22. Fascia mesorrectal libre.



*Invasión vascular extramural:*

Extensión serpiginosa de la señal tumoral dentro de una estructura vascular. La invasión tumoral vascular directa por el tumor o los ganglios afectados provocan una afectación e infiltración intraluminal y/o parietal de señal tumoral o partes blandas con engrosamiento vascular, atrapamiento vascular y trombosis mural (57) (Ilustración 23).

Ilustración 23. Nódulo mesorrectal que invade pequeñas venas



Todos estos datos acerca de la estadificación mediante RM pélvica de cada paciente, son recogidos en una proforma que elabora el radiólogo especialista (Ilustración 24).

Ilustración 24. Proforma completada a partir de los datos de la RM pélvica realizada a cada paciente con reciente diagnóstico de cáncer de recto en el HCUV.

**HOJA DE RECOGIDA DATOS R.M**  
**GRUPO MULTIDISCIPLINAR HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VALENCIA**  
**ESTADIFICACION CANCER DE RECTO**

---

NOMBRE PACIENTE [ ] NHC [ ] MEDICO SOLICITANTE [ ]

EDAD: 59 FECHA 25-11-10. ¿ES LA 1ª RM?: SI  NO . ¿ES RM POSTRAT\*? [ ]

**GENERALIDADES**

- PREPARACION (LAVADOS PREVIOS): SI  NO
- DISTANCIA LINEA PECTINEA-BORDE TUMORAL INFERIOR: 5 cms.
- EXTENSION CRANEO-CAUDAL DEL TUMOR: 9 cms.
- LOCALIZACION TUMORAL EN PLANO AXIAL (RELACION SEÑAL HORARIA)  
De 3 hrs a 10 hrs.
- RELACION CON REFLEXION PERITONEAL:  
Mismo nivel XXX por encima [ ] por debajo [ ] no evaluable [ ]
- TIPO DE CRECIMIENTO TUMORAL PREDOMINANTE:  
POLIPOIDEO XXX CONCENTRICO (ANULAR) [ ] ESTENOTICO XXX EXCENTRICO [ ]  
no evaluable [ ] motivo [ ]
- TUMOR MUCINOSO: SI  NO
- INCIDENCIAS TECNICAS/OBSERVACIONES de INTERES del CASO: [ ]

**DATOS DE INVASION LOCAL TUMORAL**

- ESTADIFICACION T  
T0 (no tumor RM) [ ] T1 (submucosa) [ ] T2 (muscularis) [ ]  
T3 (mesorecto) [ ] T4 XX:  
T4b (hoja peritoneal) [ ]  
T4a (invasion estructuras adyacentes pelvicas) XXX ¿cuales?: FASCIA PRESACRA [ ]
- PENETRACION MESORRECTAL desde muscularis: [ ] mms  
T3a (0.1-5mms) [ ] T3b (6-10mms) [ ] T3c (11-15mms) [ ] T3d >16mms [ ]  
no evaluable [ ]
- MÁXIMO ESPESOR DEL TUMOR (desde margen tumoral intraluminal a margen de penetración mesorrectal) 50 mms. No evaluable [ ]
- DISTANCIA al MARGEN RESECCION CIRCUNFERENCIAL (M.R.C)  
Tumor principal: a 0 mms.  
Implante mesorrectal sospechoso: Numero 3 a 2 mms.  
No evaluable [ ]
- DISTANCIA A LOS PUBORRECTALES: tumor 3.5 CMS adenopatía [ ]

- VALORACION MARGEN RESECCION CIRCUNFERENCIAL (M.R.C)  
LIBRE (distancia >1 mms: [ ] AMENAZADO (distancia ≤ 1mms) [ ]  
INFILTRADO XXX NO EVALUABLE [ ]
- INFILTRACION VENOSA EXTRAMURAL: SI  NO
- DISEMINACION LINFÁTICA: SI  NO

**SOLO TUMORES BAJOS (TERCIO INFERIOR)**

- AFECTACION MUSCULARIS: SI (T3). [ ] OTROS (T0/T1/T2/T4) [ ]
- ELEVADORES: /libres. [ ] /contacto [ ] /infiltración. [ ] /no evaluable [ ]
- ESFINTER EXTERNO: libre [ ] /contacto [ ] /infiltrado. [ ] /no evaluable [ ]

**ESTADIFICACION N (ADENOPATIAS/NODULOS MESORRECTALES)**

- NODULOS MUY SOSPECHOSOS (N+): [ ]  
CONTORNOS IRREGULARES [ ]  
HIPOINTENSIDAD: FOCAL. [ ] DIFUSA [ ]  
N 0 [ ] N 1 (1-3) XXX N (>3) [ ]  
SUPRATUMORALES XXX PERITUMORALES [ ] INFRATUMORALES [ ]

**ESTADIFICACION FINAL (LOCALIZACION, T, N, MRC e I.V. EXTRAMURAL)** En la exploración realizada se visualiza una voluminosa neoplasia de recto a 5 cm de la línea pectínea,

destacando como existe una extensión craneocaudal de aproximadamente unos 8 cm de región de recto alcanzando altura de recto sigma y configurando una neoplasia con gran volumen parietal, con crecimiento tumoral endoluminal probablemente en relación a la tumoración polipoidea con infiltración de la base y con crecimiento posterior observando como distiende el recto, oblitera prácticamente la grasa mesorrectal, infiltra el margen de resección circunferencial izquierdo lateral, e infiltra la fascia presacra en su crecimiento posterior. Asimismo provoca una estenosis significativa de la luz. Se evidencian ganglios extramesorrectales en cadena obturatriz y cadena iliaca derecha a confirmar mediante TAC abdominopélvico. En conclusión neoplasia de recto que se inicia 5 cm de la línea pectínea T4a N1 con infiltración de M.R.C y fascia presacra



### 3.5.4. Factores relacionados con los tratamientos aplicados.

#### 3.5.4.1. Radioterapia.

Para administrar el tratamiento de RT externa se utilizó un acelerador lineal PRECISE de ELEKTA del servicio de Radioterapia del HCUV (Ilustración 25). Este acelerador permite generar y dirigir rayos de alta energía (6-15 Mv) hacia el tumor y estructuras adyacentes mediante campos diseñados para tratar el tumor primario y las cadenas ganglionares regionales en riesgo, protegiendo los órganos sanos próximos al campo de irradiación. Posteriormente se pueden utilizar campos reducidos para alcanzar dosis más altas en zonas de mayor riesgo, cuando exista indicación para ello.

#### *Preparación.*

En primer lugar se realizará un TAC de planificación y se delimitará el tumor y los ganglios de riesgo mediante la información recogida en la exploración física (TR), el estudio endoscópico, EER y/o RM pélvica (209). El paciente se prepara mediante limpieza rectal (enema) y acudirá a la exploración con la vejiga llena. Se colocará en posición de decúbito prono, con los brazos bajo barbilla; determinados pacientes, según la anatomía, se colocarán en decúbito supino para incluir la irradiación de los ilíacos externos. Como sistema de inmovilización se fijan las piernas con un reposarodillas invertido y se coloca un dispositivo de fijación pélvico Belly-board. Para delimitar el esfínter rectal se utiliza una sonda Foley o contraste rectal radio-opaco.

Ilustración 25. Acelerador lineal PRECISE de ELEKTA.



*Campos de tratamiento.*

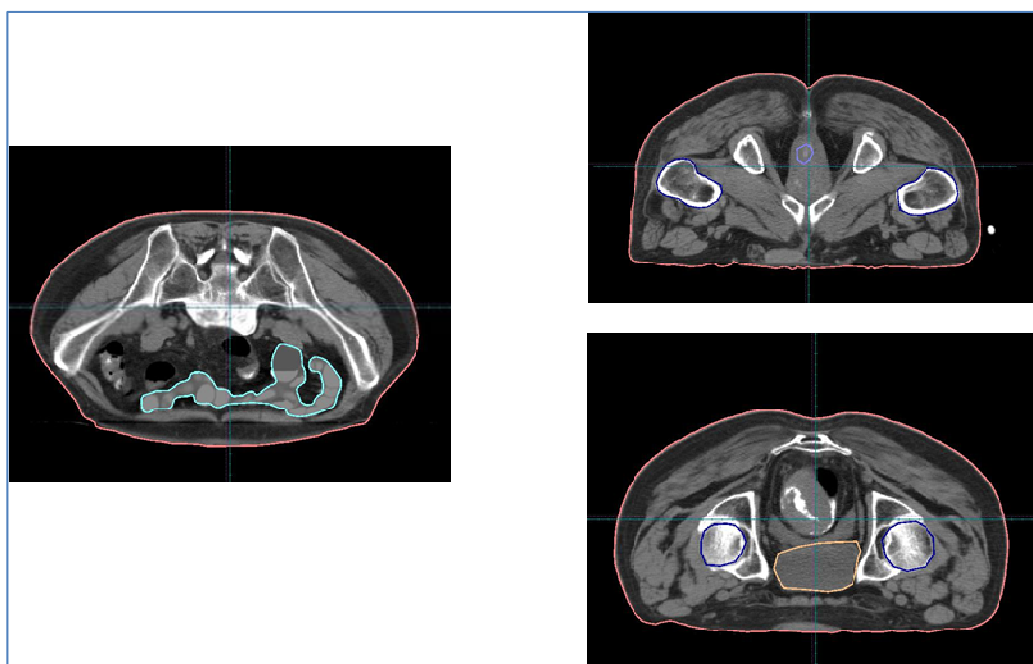
El abordaje radioterápico que ofrece una mejor distribución dosimétrica, y el más habitual, es la utilización de 4 campos: 2 anteroposteriores (AP) y 2 laterales con cuñas (técnica ‘en caja’); también se pueden utilizar 3 campos (1 posteroanterior (PA) y 2 laterales con cuñas) si el diámetro pélvico no es demasiado grande. Para la sobreimpresión es suficiente un planteamiento con 3 campos para obtener un correcto ajuste de la dosis en la pelvis posterior.

*Órganos de riesgo.*

La vejiga no se va a considerar un órgano de riesgo real, ya que la dosis de tolerancia mínima 5/5 para la vejiga es superior a la dosis total que se va a administrar. Las cabezas femorales generalmente no se verán afectadas con las

técnicas de irradiación actuales. El intestino delgado es el principal órgano crítico que hay que tener en cuenta, ya que su dosis de tolerancia se sitúa alrededor de los 45 Gy, por lo que valores superiores van a incrementar de forma significativa el riesgo de desarrollar enteritis radica y cuadros de obstrucción intestinal (Ilustración 26). Se recomienda contornear la porción de intestino delgado incluida en la pelvis con un margen de 3 cm por encima del límite superior del PTV (*Planning target volume*).

Ilustración 26. Planificación 3D. Órganos de riesgo.



*Volúmenes de tratamiento:*

- GTV (Gross tumor volume): tumor macroscópico visible. Lesión primaria rectal, estructuras ganglionares perirrectales o lesiones de partes blandas sospechosas de malignidad. ~~Kwutcep~~"49+0
- CTV1 (*Clinical target volume 1*): GTV + enfermedad subclínica. El recto, la grasa mesorrectal, las regiones ganglionares pélvicas de riesgo (ilíacas

internas, obturadoras, pararrectales, perirrectales, hemorroidales medias y superiores y presacras), el espacio presacro hasta el promontorio, así como los agujeros sacros en los casos localmente avanzados. En caso de afectación de órganos vecinos (próstata, vejiga, vagina o útero) o del complejo esfinteriano anorrectal, se recomienda la inclusión de la región ganglionar iliaca externa.

- CTV2: GTV + recto-mesorrecto en la zona de GTV + 2-3 cm craneocaudal.
- PTV1: CTV1 + Internal Margin (IM) + Setup Margin (SM) (Ilustración 28).
- PTV2: CTV2 + IM + SM.

Ilustración 27. Planificación 3D. Delimitación de volúmenes.

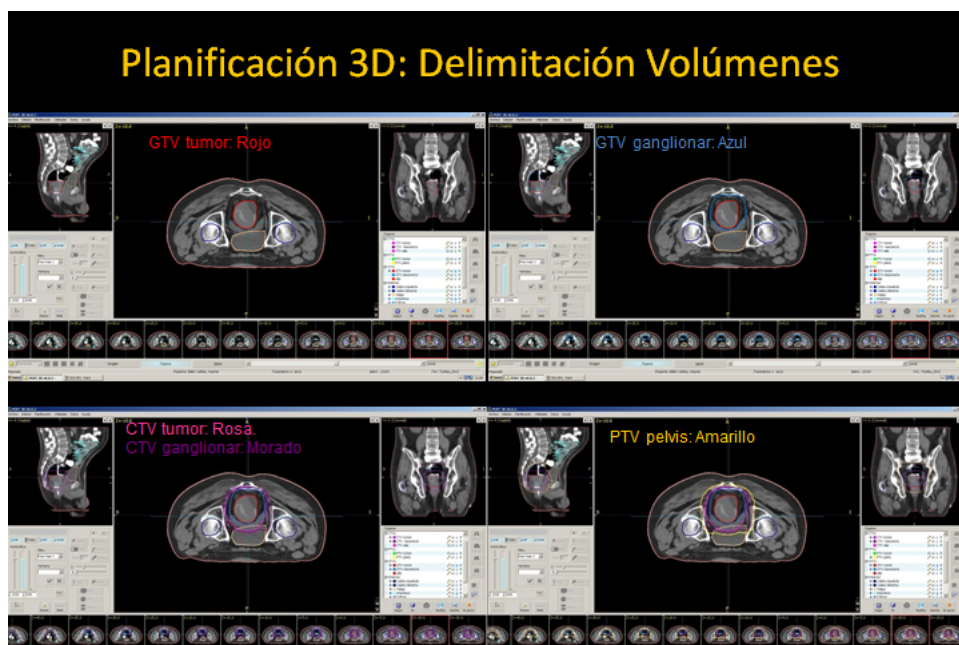
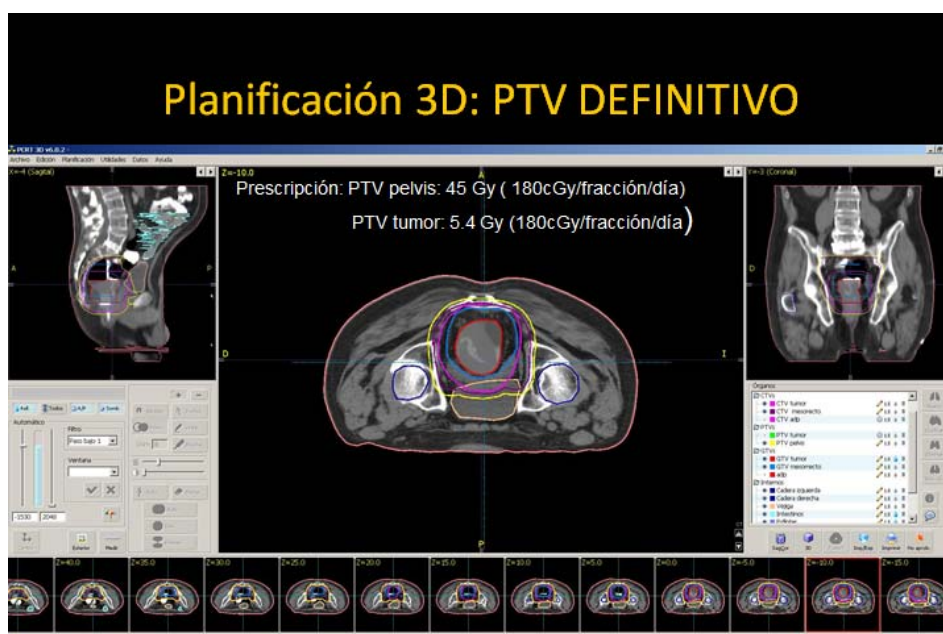


Ilustración 28. Planificación 3D. PTV definitivo.



### *Dosis.*

La dosis en los campos iniciales (PTV1) será de 45 Gy en fracciones de 180-200 cGy, administradas de lunes a viernes, durante 5-6 semanas. Después, un campo reducido al tumor y ganglios adyacentes (PTV2) puede ser considerado hasta alcanzar una dosis máxima de 50.4 Gy.

### *Controles durante el tratamiento.*

Durante el tratamiento se realizan controles clínicos semanales para evaluar las toxicidades derivadas del mismo. También se realizará un control radiológico semanal para verificar que el paciente está siendo tratado todos los días de la misma forma.

#### 3.5.4.2. Quimioterapia neoadyuvante y adyuvante.

La QT se administró concomitante con la RT, con el objetivo de actuar como radiosensibilizante, previo a la intervención quirúrgica. Se utilizaron mayoritariamente tres esquemas de QT en los diferentes periodos de tiempo: Hasta el año 2003 se utilizaba 5FU en perfusión continua (PC) intravenosa (IV) a una dosis de 300 mg/m<sup>2</sup> los días +1 a +5 de manera semanal (210). Desde el año 2003 hasta 2007 se introdujo oxaliplatino IV a dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> semanal, combinado con capecitabina oral 825 mg/m<sup>2</sup>/12 horas durante todos los días en los que se administraba la RT (211). A partir de 2007 se utilizó capecitabina oral a dosis de 825 mg/m<sup>2</sup>/12 horas durante los días que había tratamiento de RT (212).

Algunos de los pacientes que participaron en ensayos clínicos recibieron otros esquemas de QT. Dentro de un EC de QR neoadyuvante para CRLA el esquema utilizado fue irinotecan combinado con 5FU. Otros pacientes fueron tratados dentro del EC EXPERT-C entre 2007 y 2008, un ensayo aleatorizado multicéntrico donde se evaluaba la adición de cetuximab (un anticuerpo monoclonal anti-EGFR) a la estrategia de QT neoadyuvante con esquema XELOX durante cuatro ciclos, seguida de QR concomitante con capecitabina, y a continuación cirugía con ETM, en pacientes con CRLA con factores de riesgo definidos mediante RM.

Los tratamientos intravenosos se administraron en el Hospital de día del HCUV, y aquellos pacientes que llevaban tratamiento con 5FU en PC requirieron de la colocación de un port-a-cath para su administración. Los tratamientos orales se administraron de manera ambulatoria. Todos los

pacientes tenían por escrito la dosis de tratamiento oral y la pauta para tomarlo.

Tras la intervención quirúrgica se indicó tratamiento con QT adyuvante en aquellos pacientes en condiciones de recibirla (1,213). El tratamiento adyuvante se basó en 5FU o capecitabina, asociando oxaliplatino en algunos casos.

#### 3.5.4.3. Toxicidad derivada del tratamiento de QR.

Los pacientes eran visitados en las consultas externas de oncología cada una o dos semanas durante el tratamiento de QR. En cada una de esas visitas se realizaba una analítica de sangre con un hemograma para determinar si existía toxicidad hematológica, y en algunos casos se acompañaba de una bioquímica. Durante dicha visita médica se interrogaba al paciente acerca de los potenciales efectos secundarios derivados del tratamiento (tales como cistitis, toxicidad gastrointestinal, etc.) y se registraba en la historia clínica indicando en la mayoría de los casos el grado de toxicidad.

Para determinar el grado de severidad de dicha toxicidad se utilizaron los criterios del *Nacional Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (CTC) (versión 2) (214), registrando en la base de datos el peor grado de toxicidad experimentado en cada caso (Tabla 11).

Tabla 11. Nacional Cancer Institute Common Toxicity Criteria, versión 2.0.  
Toxicidades más relevantes de este estudio.

	GRADO				
	0	1	2	3	4
<b>Diarrea</b>	No	Aumento de <4 deposiciones/día	Aumento de 4-6 deposiciones/día; deposiciones nocturnas	Aumento de $\geq 7$ deposiciones /día; incontinencia; necesidad de hidratación IV	Consecuencia fisiológicas que requieren de cuidados intensivos; colapso hemodinámico
<b>Neutropenia</b>	No	$\geq 1.5 - < 2.0 \times 10^9 /L$	$\geq 1.0 - < 1.5 \times 10^9 /L$	$\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9 /L$	$< 0.5 \times 10^9 /L$
<b>Trombopenia</b>	No	$< LLN - 75.0 \times 10^9 /L$	$\geq 50.0 - < 75.0 \times 10^9 /L$	$\geq 10.0 - < 50.0 \times 10^9 /L$	$< 10.0 \times 10^9 /L$
<b>Radiodermatitis</b>	No	Ligero eritema o descamación seca	Eritema moderado - intenso o descamación húmeda desigual, limitado a pliegues cutáneos; edema moderado	Descamación húmeda confluyente $\geq 1.5$ cm de diámetro, no confinado a pliegues cutáneos; mayor edema	Necrosis cutánea o ulceración de todo el grosor de la dermis; puede incluir sangrado, no inducido por un trauma menor o abrasión

IV: Intravenosa. LLN: Límite inferior de la normalidad.



#### 3.5.4.4. Cirugía.

Todos los pacientes incluidos en este estudio fueron intervenidos quirúrgicamente por el equipo de cirujanos especialistas en Coloproctología del HCUV, unas 6-8 semanas después de finalizada la QR. El tipo de intervención quirúrgica se determinó tras la primera visita en cirugía, quedando reflejada en la historia clínica.

Se realizó una ETM en los tumores situados a menos de 10 cm del margen anal (tercios medio e inferior) y una ESTM en los tumores de tercio superior. En aquellos tumores de tercio inferior próximos al margen anal se practicó una AAP en caso de infiltración de esfínteres, y en caso contrario una RAUB. La intervención de Hartmann se reservó para pacientes frágiles de elevado riesgo quirúrgico o incontinencia fecal manifiesta.

#### *Colonoscopia intraoperatoria.*

En aquellos pacientes con tumores estenosantes en los que la colonoscopia diagnóstica no había sido completa, se realizó en los que fue posible una colonoscopia intraoperatoria.

#### *Escisión total del mesorrecto.*

Consiste en la disección del recto a través del plano avascular entre la fascia mesorectal y la fascia de la pared pélvica, bajo visión directa en la pelvis, con preservación de los plexos nerviosos hipogástricos (215). Permite una escisión completa del mesorrecto, incluyendo vasos linfáticos, ganglios linfáticos, nervios y vasos sanguíneos. Es imprescindible que el cirujano reconozca y cuide los plexos y troncos nerviosos autonómicos pélvicos, los

planos fasciales alrededor del mesorrecto y los ligamentos o aletas laterales del recto que envuelven estructuras vasculares y nerviosas (68).

La ETM finaliza con una anastomosis coloanal o una AAP. Ambas intervenciones conllevan la realización de un estoma: una ileostomía temporal de derivación o una colostomía sigmoidea.

*La resección anterior* consiste en una resección de recto con anastomosis, bien sea ésta coloanal o colorrectal. En los tumores de los dos tercios inferiores del recto se realizará una ETM y la denominada resección anterior ultrabaja. En los tumores rectales a menos de 5 cm del margen anal sin afectación del aparato esfíntérico, puede ser necesario practicar una anastomosis coloanal, realizar un reservorio cólico o una coloplastia (79,216). Se considera suficiente un margen distal de 1 cm, excepto en los tumores pobremente diferenciados (68,78,217,218). En los tumores del tercio superior del recto será suficiente una ESTM siempre que la resección rectal se realice 5 cm por debajo del tumor (22,219). La diseminación tumoral en el mesorrecto rara vez se extiende más de 3-4 cm distalmente y la morbimortalidad es menor (78,220,221).

#### *Radicalidad de la resección.*

El cirujano indicó en la hoja quirúrgica si la resección se consideraba de intención curativa o si quedaba enfermedad macroscópica residual. El patólogo fue el que definió si los márgenes de resección estaban o no libres de infiltración tumoral (208).

- Resección R0: resección de intención curativa en la que la distancia del tumor al margen de resección es mayor a 1 mm.

- Resección R1: resección de intención curativa en la que la distancia del tumor al margen de resección es igual o menor a 1 mm.
- Resección R2: tumor irreseccable o persistencia de enfermedad tumoral macroscópica residual tras la resección rectal

También se consideró R1 cuando se produjo una perforación del tumor.

#### *Examen del mesorrecto.*

Tras la práctica de la técnica quirúrgica, el espécimen quirúrgico se fotografió por su cara anterior y posterior (173). Después se envió al patólogo sin abrir longitudinalmente y en fresco.

#### *Complicaciones postoperatorias.*

En la base de datos se recogió información acerca de la frecuencia de complicaciones postoperatorias en estos pacientes tales como reintervenciones quirúrgicas, infecciones, problemas relacionados con la anastomosis, la herida quirúrgica o la ostomía, etc. También la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes durante la intervención o en el postoperatorio.

*La mortalidad* quirúrgica se definió como aquella que ocurre durante los 30 primeros días después de la operación.

### 3.5.5. Factores relacionados con el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica.

La pieza quirúrgica fue evaluada por un patólogo especializado en Coloproctología de acuerdo con las recomendaciones de Quirke et al. (104). Para favorecer una recogida de datos sistemática y completa se utilizó una proforma (165,222). (Ilustración 29).

Ilustración 29. Proforma utilizada en la estadificación anatomopatológica del cáncer de recto resecao en el HCUV.

**CÁNCER DE RECTO HOSPITAL CLINICO VALENCIA**

**Anatomía patológica**

Nombre: [REDACTED] N° Biopsia: [REDACTED]

Fecha de diagnóstico: [REDACTED]

**Tipo histológico**

Adenocarcinoma  Carcinoma de células pequeñas  
 Adenocarcinoma mucosoide  Carcinoma indiferenciado  
 Carcinoma medular  Otros \_\_\_\_\_  
 Adc. de células en anillo de sello

**Lesiones asociadas**

Adenoma(s)  SI  No Enfermedad de Crohn  SI  No  
Carcinoma sincronico  SI  No Póliposis familiar  SI  No  
Colitis ulcerosa  SI  No Otros  SI  No

**T**  pTx  pT1  pT3a,b  pT4a  pNx  pMx  
 pT0  pT2  pT3c,d  pT4b  pN0  pM1  
 pTis  pN1  pN2  
(pT3a,b ≤5mm pT3c,d >5mm)

**N** **M** N° ganglios aislados: 21  
N° ganglios afectados: 19

**Patrón de crecimiento**  Infiltrante  Expansivo  
**Grado de diferenciación**  Alto  Bajo  
**Infiltración**  Vascular extramural  Linfática  Perineural

**Márgenes de resección** Distal  Libre  Afecto Tipo de resección:  R0  
 R1  
 R2  
Circunferencial  Libre(>1mm)  Afecto (≤1mm) Focal   
Distancia 5.1 cm Infiltrante

**Grado de regresión**  Remisión completa  Células tumorales aisladas  Predominio fibrosis  Predominio nidos tumorales  Ausencia de regresión

**Calidad del mesorrecto** Anterior  Satisfactoria  Parcial  Insatisfactoria  
Posterior  Satisfactoria  Parcial  Insatisfactoria

**Longitud de la pieza** 28  
**Fotos pieza**  SI  No

## **Estudio macroscópico de la pieza quirúrgica.**

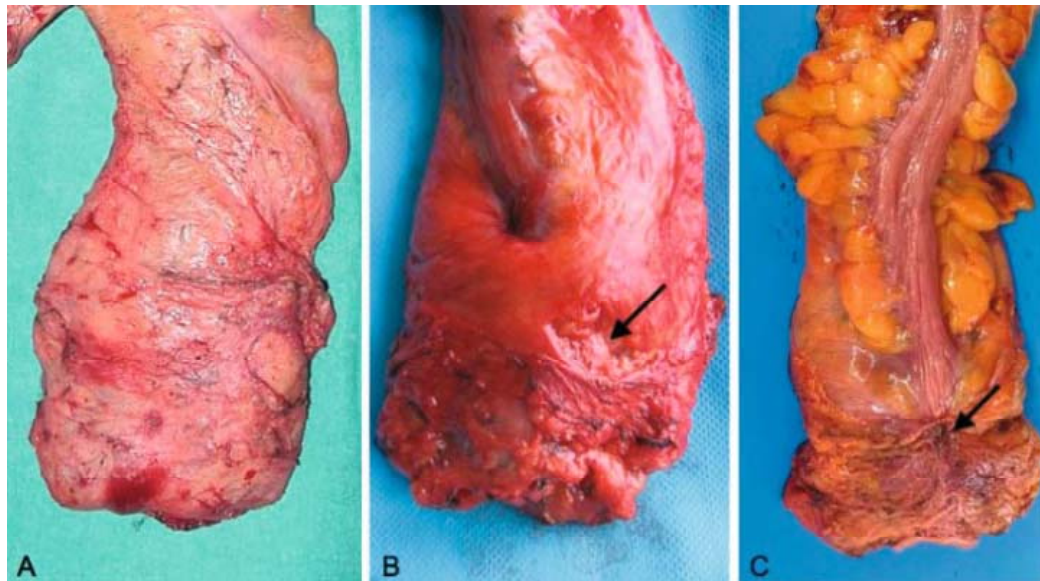
### *Evaluación macroscópica de la calidad del mesorrecto.*

En primer lugar se evaluó la calidad macroscópica del mesorrecto en la pieza quirúrgica, haciéndolo constar en el informe anatomopatológico (Ilustración 30) (222).

- *Plano mesorrectal o mesorrecto satisfactorio:* aquel mesorrecto íntegro con mínimas irregularidades y la superficie mesorrectal lisa, sin defectos mayores de 5 mm, sin conización y en el que se observaba un MRC liso tras cortar la pieza quirúrgica en rodetes.
- *Plano intramesorrectal o mesorrecto parcialmente satisfactorio:* aquel mesorrecto moderado, con irregularidades en su superficie, conización distal moderada, muscularis propria no visible con la excepción de la inserción de los elevadores e irregularidad moderada del MRC.
- *Plano muscularis propria o mesorrecto insatisfactorio:* aquel mesorrecto escaso con defectos que alcanzan la muscularis propria, un MRC muy irregular, o ambos.

Una vez evaluada la calidad del mesorrecto, se procedió a abrir el espécimen dejando intacta la zona del tumor con un margen de 2 cm por arriba y por debajo. Se marcaron los bordes con tinta china y se fijó en formol al 10% durante un mínimo de 48 horas (222). Tras la fijación, el patólogo cortó la pieza transversalmente en rodetes consecutivos de unos 5 mm de grosor. Este procedimiento permite facilitar el análisis macroscópico del tumor: su tamaño, localización, aspecto macroscópico y distancia a los bordes longitudinales.

Ilustración 30. Evaluación macroscópica de la calidad del mesorrecto. A: Plano mesorrectal. B: Plano intramesorrectal. C: Plano muscularis propria (214).



### **Estudio microscópico de la pieza quirúrgica.**

#### *Grado histológico.*

El análisis microscópico permite definir la histología del tumor. En función del grado histológico los tumores se pueden dividir en:

- Bien diferenciados (lesiones que presentan una estructura glandular en más del 95% del tumor).
- Moderadamente diferenciados (entre un 50-95% de glándulas).
- Pobrementemente diferenciados o indiferenciados (<50% de estructuras glandulares).

### *Estadificación con TNM6.*

En este estudio se ha utilizado la clasificación TNM versión 6 del año 2002, valorando la profundidad de infiltración tumoral a través de las diferentes capas de la pared rectal (ypT), y la presencia o no de células tumorales en las adenopatías aisladas (ypN) (208).

En la descripción se añade el prefijo 'p' para indicar que esta clasificación se ha realizado como parte del estudio anatomopatológico de una pieza quirúrgica.

El prefijo 'y', que se coloca antes de la 'p', indica que el paciente ha recibido un tratamiento neoadyuvante (ypTNM).

En el apartado 3.5.3.3 se ha descrito detalladamente esta clasificación.

### *Infraestadificación.*

En este estudio se analizó el concepto de la infraestadificación. Para definir si había habido o no infraestadificación tras el tratamiento neoadyuvante se procedió a comparar el mayor estadio (cTNM) definido por la imagen obtenida mediante ecografía endoscópica y/o RM rectal en el momento del diagnóstico, con el estadio patológico (ypTNM) en la pieza quirúrgica. Se definieron tres grupos:

- Disminución de estadio: Estadio patológico < estadio clínico.
- No cambios en el estadio: estadio patológico=estadio clínico.
- Aumento de estadio: estadio patológico > estadio clínico.



#### *Margen de resección circunferencial.*

También se evaluó la distancia desde el tumor hasta el MRC, considerándose un margen afecto aquel que presentaba células tumorales (bien en continuidad con el propio tumor, en venas, linfáticos, adenopatías o depósitos de células tumorales separados del tumor principal) a 1 mm o menos (30).

#### *Grado de regresión tumoral de Dworak.*

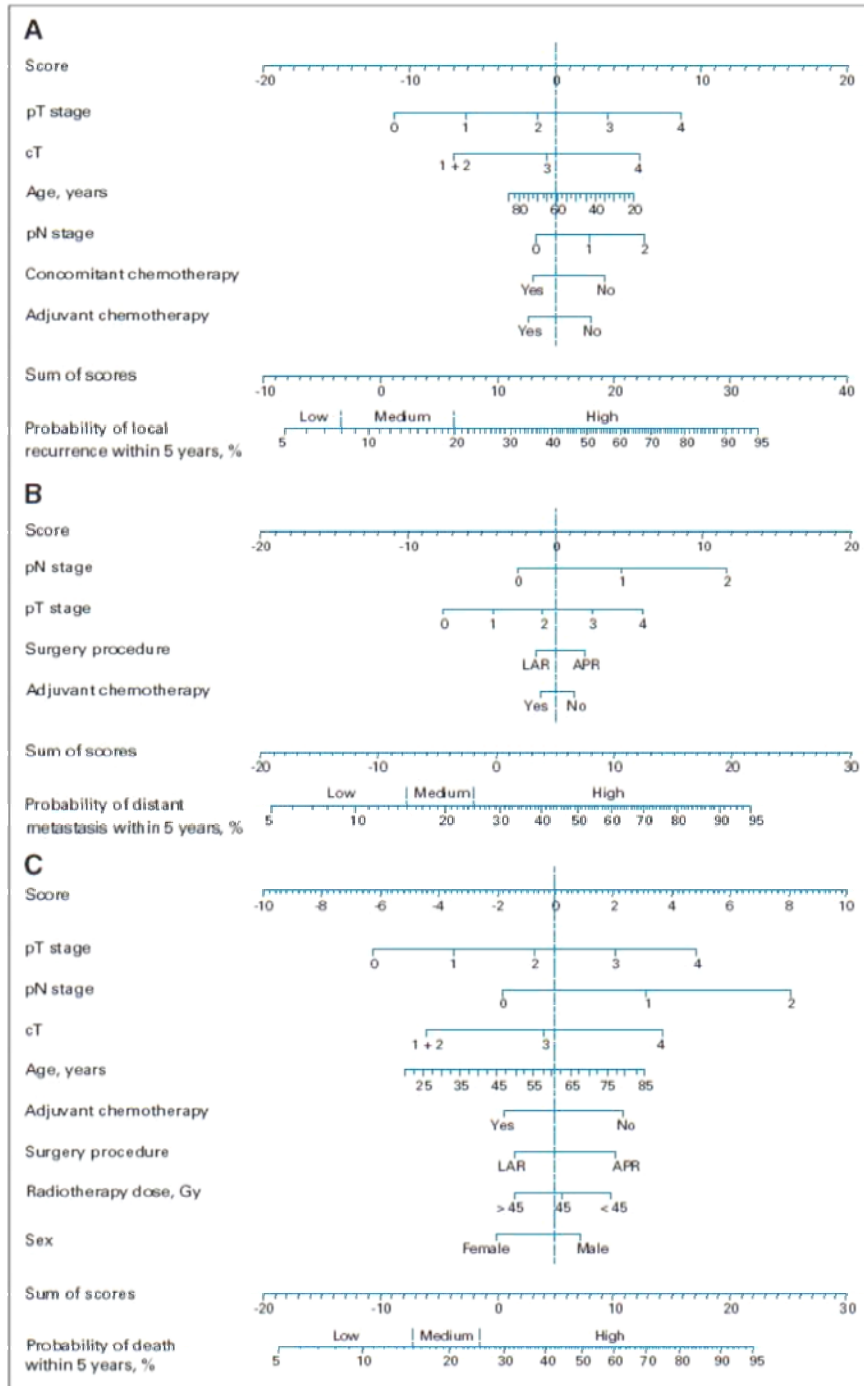
Se evaluó el grado de regresión tumoral de acuerdo con los criterios de Dworak (183). El grado de regresión tumoral (TRG) se determinó comparando la cantidad de células tumorales con la cantidad de fibrosis. Según este autor el grado de respuesta al tratamiento neoadyuvante se divide en cinco subtipos:

- TRG4: Respuesta completa patológica, no quedan células tumorales.
- TRG3: Predominio de fibrosis cuando supone más de un 50%.
- TRG2: Células tumorales aisladas, cuando la fibrosis es menor del 50%.
- TRG1: Predominio de células tumorales cuando persiste la masa tumoral con escasa fibrosis.
- TRG0: Ausencia de regresión, cuando no se observa fibrosis.

#### 3.5.6. Aplicación de los nomogramas de Valentini. Cálculo del Neoadjuvant Rectal Score.

Uno de los objetivos de este trabajo es validar los nomogramas de Valentini y el *NAR Score* en esta serie de pacientes (Ilustración 31).

Ilustración 31. Nomogramas para la predicción de (A) recaída local, (B) recaída sistémica y (C) supervivencia global a los 5 años (5).



### *Neoadjuvant Rectal Score.*

El *NAR Score* se calcula a partir de una fórmula que utiliza las variables cT, ypN e ypT, y predice la SG en el CRLA tratado con QR neoadyuvante (Ilustración 32) (37,38).

Ilustración 32. Fórmula para calcular el NAR Score.

$$NAR = \frac{[5 pN - 3(cT - pT) + 12]^2}{9.61}$$

Esta fórmula permite obtener una puntuación con una amplitud que va de 0 hasta 100 y divide a los pacientes en tres grupos de pronóstico diferenciado:

- Grupo 1 (bajo riesgo): NAR<8
- Grupo 2 (riesgo intermedio): NAR 8-16
- Grupo 3 (riesgo alto): NAR>16

#### 3.5.7. Factores relacionados con el seguimiento.

*Colonoscopias.* En los casos en los que no se había podido realizar una colonoscopia completa en el momento del diagnóstico o durante la intervención quirúrgica, se practicó una colonoscopia en los meses posteriores a la misma. Posteriormente se realizó otra al año de la intervención. La presencia o no de adenomas tubulares y el número y tamaño de los mismos determinó la periodicidad de realización de las siguientes colonoscopias de acuerdo con el protocolo del HCUV.

*Visitas de seguimiento.* El seguimiento fue realizado por oncólogos médicos y cirujanos colorrectales del grupo multidisciplinar. Las visitas de control en oncología se realizaban cada 3-4 meses durante los dos primeros años, cada seis meses hasta el quinto y anual a partir de entonces. En las revisiones realizadas por cirugía se llevaba a cabo en la misma consulta una rectoscopia rígida para descartar recidivas locales, inicialmente cada 6 meses y después anual (223).

En cada visita de seguimiento se realizaba una anamnesis, exploración física y analítica con niveles de CEA. Las exploraciones complementarias realizadas con periodicidad anual eran un TAC abdomino-pélvico o ecografía abdominal, y una radiografía de tórax o TAC torácico (224).

En caso de elevación del CEA o aparición de síntomas, se solicitaba un TAC toraco-abdomino-pélvico, y en caso de ausencia de hallazgos un PET.

*Recaídas.* Las recaídas sistémicas y/o locorregionales quedaron recogidas en la historia clínica y en la base de datos de la Unidad de Coloproctología.

- *Recaída local:* definida como aquella lesión que aparece en el lecho quirúrgico abdomino-pélvico, incluida la carcinomatosis peritoneal, en exámenes radiológicos (TAC, PET, RM), endoscópicos y/o a la exploración física, asociando o no sintomatología o elevación del CEA y con/sin confirmación histológica (225).
- *Recaída a distancia:* definida como la aparición de lesiones sugestivas de metástasis más allá de la cavidad abdomino-pélvica en exámenes radiológicos y/o en la exploración física, asociando o no sintomatología o elevación del CEA y con/sin confirmación histológica.

*Fallecimientos.* En aquellos pacientes que fallecieron se registraron tanto la fecha como la causa del óbito.

Los seguimientos están revisados y actualizados hasta diciembre de 2014 en que se da por finalizada la revisión de la base de datos.

### 3.6. Análisis estadístico.

El análisis estadístico ha sido realizado con el programa IBM<sup>®</sup> SPSS<sup>®</sup> Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY: IBM Corp.

#### 3.6.1. Estudio descriptivo.

Tras la recogida de los datos se ha realizado un estudio descriptivo de las variables potencialmente pronósticas: clínicas, analíticas y diagnósticas, así como de las variables postoperatorias del estudio histopatológico. Las variables cuantitativas se han resumido mediante estadísticos descriptivos (mediana y rango), y las variables categóricas mediante estadísticos de frecuencias (número de casos (n) y porcentaje). Las variables categóricas han sido comparadas con el método Chi-cuadrado.

### 3.6.2. Estudio de supervivencia. Definiciones.

- *Supervivencia libre de enfermedad.* El tiempo transcurrido desde la fecha de la intervención quirúrgica de intención curativa (R0 o R1) hasta el momento de detectar una recaída locorregional y/o a distancia del cáncer de recto, o la muerte del paciente por cualquier causa, cualquiera de los dos sucediera antes (226). Los pacientes que estaban vivos y libres de enfermedad, fueron censurados en el momento de la última visita de seguimiento.
  
- *Supervivencia libre de recaída local (SLRL).* El tiempo transcurrido desde la fecha de la intervención quirúrgica de intención curativa (R0 o R1) hasta el momento de detectar una recaída locorregional del cáncer de recto, o la muerte del paciente por cualquier causa, cualquiera de los dos sucediera antes. Los pacientes que estaban vivos y libres de recaída locorregional, fueron censurados en el momento de la última visita de seguimiento.
  
- *Supervivencia global.* El tiempo transcurrido desde la fecha de la intervención quirúrgica hasta la fecha de la muerte por cualquier causa. Los pacientes que estaban vivos, fueron censurados en el momento de la última visita de seguimiento.

### 3.6.3. Análisis univariado.

Para evaluar el impacto que tenían en la supervivencia (SLE, SLRL y SG) las diferentes variables potencialmente pronósticas se utilizaron curvas de Kaplan-Meier, así como la prueba de Log-rank para comparar las curvas (227). Posteriormente se realizó una regresión de Cox obteniendo la HR o riesgo relativo, con el intervalo de confianza (IC) del 95% correspondiente y el valor de la p, identificando como estadísticamente significativas aquellas con valores de  $p \leq 0,05$ .

### 3.6.4. Análisis multivariado.

Una vez determinadas aquellas variables con una relación estadísticamente significativa con la SLE, SLRL y/o SG en el análisis univariado, se realizó un análisis multivariado mediante regresión de Cox (227). El método utilizado fue de selección por pasos hacia delante (razón de verosimilitud), incluyéndose todas las variables con una significación  $p < 0.05$  en el análisis univariante. Este método comienza sin variables en el modelo, probando la adición una a una de las variables con mayor significación estadística comprobando que mejoren el modelo. Las variables que en el modelo ajustado no alcanzaban la significación estadística ( $p > 0.05$ ) se retiraron del modelo, hasta identificar los factores de riesgo independientes para recaída (locorregional y/o a distancia) o muerte. Fueron determinadas la HR de cada variable independiente, sus intervalos de confianza del 95% y el valor de p.

### 3.6.5. Discriminación del modelo predictivo.

Para obtener el índice de concordancia o *c-index* de los nomogramas de Valentini y el *NAR Score* se realizaron curvas ROC. El estadístico *c* se calcula a partir de una curva ROC que compare el evento (recaída o muerte según corresponda) con la variable predictiva que queremos evaluar. El estadístico *c* corresponde con el área bajo la curva y oscila entre valores de 1 cuando el modelo tiene una discriminación perfecta y 0,5 en caso de no discriminación (196). Para ser estadísticamente significativo el IC del 95% del *c-index* no debería incluir el valor 0,5.



## **RESULTADOS**

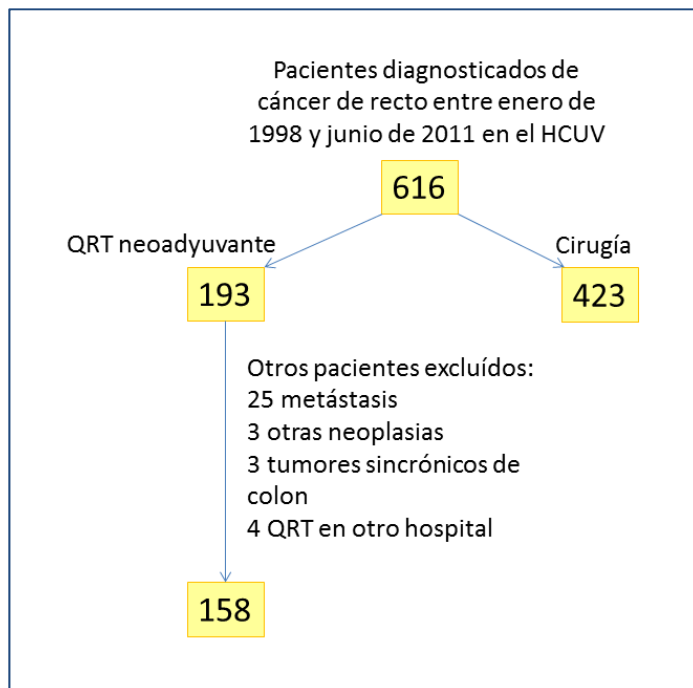


## 4. RESULTADOS

### 4.1. Estudio descriptivo de los pacientes del estudio.

Entre enero de 1998 y junio de 2011 se diagnosticaron de cáncer de recto 616 pacientes en el HCUV (Ilustración 33). De todos ellos, 193 recibieron tratamiento con QR neoadyuvante seguida de cirugía. El resto (423 pacientes) no recibieron tratamiento neoadyuvante. De los pacientes que habían recibido QR también se excluyeron: 25 pacientes que presentaban metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, 3 pacientes con antecedentes de otras neoplasias, 3 pacientes con tumores sincrónicos de colon y 4 pacientes que habían recibido el tratamiento de QR en otros hospitales. En total, 158 pacientes de la base de datos de la unidad de Coloproctología cumplían los criterios de inclusión para este estudio.

Ilustración 33. Pacientes incluidos en este estudio.



#### 4.1.1. Datos demográficos.

La mediana de edad de los participantes fue de 65 años, con un rango entre 38 y 88 años. 109 de los pacientes eran varones (69%) y 49 mujeres (31%) (Tabla 12).

#### 4.1.2. Datos clínico-patológicos.

##### *Antígeno carcinoembrionario.*

El CEA en el momento del diagnóstico estaba elevado en un 44,9% de los pacientes, mientras que estaba dentro de la normalidad en el 55,1% restante.

##### *Grado histológico.*

La mayoría de tumores eran adenocarcinomas moderadamente diferenciados (80,3%), y únicamente un 5,5% eran tumores pobremente diferenciados. En 31 pacientes no estaba definido el grado histológico en el informe de la biopsia tumoral.

Tabla 12. Características demográficas y clínico-patológicas de los pacientes de este estudio.

	<b>n (%)</b>
<b>Edad [mediana (rango)]</b>	65 años (38-88)
<b>Sexo</b>	Hombres 109 (69%) Mujeres 49 (31%)
<b>CEA (mg/dL)</b>	Normal 87 (55,1%) Elevado 71 (44,9%)
<b>Grado histológico</b>	Bien diferenciado 18 (14,2%) Moderadamente diferenciado 102 (80,3%) Pobremente diferenciado 7 (5,5%) Desconocido 31

#### 4.1.3. Estadificación locoregional en el momento del diagnóstico.

##### *Rectoscopia rígida.*

Según la localización del tumor en el recto medida mediante rectoscopia rígida, 93 pacientes tenían tumores de tercio inferior de recto (58,9%), 54 pacientes tenían tumores del tercio medio (34,2%), y únicamente 11 pacientes tenían tumores del tercio superior (7%). La distancia mediana del tumor al margen anal era de 6 cm, con un rango desde 1 hasta 15 cm (Tabla 13).

##### *Tacto rectal.*

La exploración física mediante tacto rectal aportó también información sobre el grado de fijación tumoral, presentando un 31,4% de los pacientes tumores fijos, un 43,8% fijación intermedia y en un 24,8% se trataba de tumores libres. Solo un 19,7% de los pacientes tenían afectación de esfínteres, un 76,8% tenía los

esfínteres libres y existían dudas en 5 pacientes (3,5%). En base a la exploración física se realizó una propuesta de procedimiento quirúrgico en 152 pacientes, de los cuales en un 29,6% se propuso inicialmente una AAP.

Tabla 13. Características de la estadificación locoregional mediante rectoscopia rígida y tacto rectal.

	n (%)
<b>Altura tumoral (cm)</b> <b>[mediana (rango)]</b>	6 (1-15)
<b>Localización tumoral</b>	Tercio inferior 93 (58,9%) Tercio medio 54 (34,2%) Tercio superior 11 (7%)
<b>Fijación tumoral</b>	Libre 34 (24,8%) Intermedio 60 (43,8%) Fijo 43 (31,4%) Desconocido 21
<b>Afectación de esfínteres</b>	Libres 109 (76,8%) Afectos 28 (19,7%) Duda 5 (3,5%) Desconocido 16
<b>Propuesta de cirugía</b>	RA 107 (70,4%) AAP 45 (29,6%) Desconocido 6

#### *Ecografía endorectal.*

Se realizó una EER en 130 pacientes (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). La mayoría de pacientes tenían tumores con una infiltración transmural significativa, habiendo 99 pacientes con tumores uT3 (76,2%) y 25 pacientes uT4 (19,2%). En cuanto a la afectación ganglionar, en un 14,6% no

había adenopatías sospechosas de malignidad mientras que un 65,4% se estadificó como uN1 y un 9,2% como uN2. En un 10,8% de los casos se definió como uNx. La fascia mesorrectal fue evaluada mediante ecografía endorrectal en 129 pacientes, considerándose afectada o amenazada en un 20,9 y 20,2%, respectivamente. También se determinó si existía afectación de los esfínteres anales en 119 pacientes, de los cuales en un 79,8% se consideró que los esfínteres no estaban afectados por el tumor y en un 19,3% se dieron como afectos.

Tabla 14. Estadificación locorregional mediante ecografía endorrectal.

	<b>n (%)</b>
<b>Estadificación TNM mediante EER</b>	uT1 1 (0,8%) uT2 5 (3,8%) uT3 99 (76,2%) uT4 25 (19,2%) Desconocido 28  uN0 19 (14,6%) uN1 85 (65,4%) uN2 12 (9,2%) uNx 14 (10,8%) Desconocido 28
<b>Fascia mesorrectal</b>	Libre 51 (39,5%) Amenazada 27 (20,9%) Afecta 26 (20,2%) No valorable 25 (19,4%) Desconocido 29
<b>Afectación de esfínteres</b>	Libres 95 (79,8%) Afectos 23 (19,3%) No valorable 1 (0,9%) Desconocido 39

### *RM pélvica.*

Se realizó una RM pélvica en 130 pacientes (Tabla 15). La mayoría de pacientes tenían tumores con una infiltración transmural significativa, con un 61,5% de tumores T3 y un 31,5% de tumores T4. En el grupo de tumores T3, la RM pélvica permitió medir la profundidad de la infiltración mesorectal en 61 pacientes. Únicamente 9 pacientes (7%) no tenían adenopatías sospechosas de malignidad (N0). La fascia mesorrectal se consideró afectada en un 42,3% de los pacientes y amenazada en un 21,5%. Presentaban afectación de los esfínteres 23 pacientes (18%) y signos de invasión venosa 12 pacientes (9,2%). Hubo una paciente de esta serie que no se pudo estadificar con EER por estenosis tumoral, ni tampoco con RM porque en el año 2000 todavía no se utilizaban para la estadificación del cáncer de recto.



Tabla 15. Estadificación locorregional mediante RM pélvica.

	<b>n (%)</b>
<b>Estadificación TNM mediante RM pélvica</b>	T2 8 (6,2%) T3 80 (61,5%) T4 41 (31,5%) Tx 1 (0,8%) Desconocido 28  N0 9 (7%) N1 67 (51,5%) N2 54 (41,5%) Desconocido 28
<b>Fascia mesorrectal</b>	Libre 46 (35,4%) Amenazada 28 (21,5%) Afecta 55 (42,3%) No valorable 1 (0,8%) Desconocido 28
<b>Afectación de esfínteres</b>	Libres 104 (81,2%) Amenazados 1 (0,8%) Afectos 23 (18%) Desconocido 30
<b>Signos de invasión venosa</b>	No 118 (90,8%) Si 12 (9,2%) Desconocido 28

Al comparar la estadificación con EER y RM pélvica, se observa una concordancia significativa en la definición de la cT (Tabla 16). En la estadificación ganglionar, por el contrario, no se observó esta concordancia (Tabla 17).

Tabla 16. Comparación entre la estadificación clínica de T con EER y RM pélvica.

		EER				Total
		uT1	uT2	uT3	uT4	
RM	T2	-	0	8	0	8
	T3	-	5	59	6	70
	T4	-	0	14	10	24
	Tx	1	0	0	0	1
Total		1	5	81	16	103

p<0,001

Tabla 17. Comparación entre la estadificación clínica de N con EER y RM pélvica.

		EER		Total
		N0	N+	
RM	N0	2	5	7
	N+	14	70	84
Total		16	75	91

p=0,427. No se han incluido en la tabla los casos calificados como Nx

Por otro lado, al comparar la estadificación máxima de T y N determinada por EER o RM pélvica, observamos cómo un 96,8% de los tumores de este estudio habían sido estadificados como T3-4N+ (Tabla 18).

Tabla 18. Comparación entre estadio T máximo y estadio N máximo determinado con EER o RM.

		cT máximo			Total
		cT1	cT3	cT4	
cN máximo	cN0	0	5 (3,2%)	2 (1,3%)	7 (4,5%)
	cN+	1 (0,6%)	94 (59,9%)	58 (33,8%)	148 (94,2%)
	cNx	0	1 (0,6%)	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Total		1 (0,6%)	100 (63,7%)	56 (35,7%)	157 (100%)

p=0,302

#### 4.2. Estudio descriptivo de los tratamientos recibidos.

##### 4.2.1. Tratamiento neoadyuvante. Toxicidades derivadas del mismo.

###### *Radioterapia.*

La mediana de dosis de RT administrada fue 45 Gy, habiendo 129 pacientes que recibieron una dosis de 45 Gy y 23 pacientes que fueron tratados con 50.4 Gy (Tabla 19). Solo 3 pacientes recibieron una dosis inferior a 45 Gy, uno de ellos por presentar un cuadro de oclusión intestinal, y los otros dos debido a la

toxicidad derivada del tratamiento. En otros 3 pacientes no se pudo determinar la dosis de RT recibida por no constar en la historia clínica.

*Quimioterapia concomitante con la radioterapia.*

60 pacientes (38,2%) fueron tratados con capecitabina oral, mientras que se utilizó 5FU en PC en 50 pacientes (31,8%). En 33 pacientes se utilizó oxaliplatino semanal combinado con capecitabina oral. 14 pacientes recibieron otros esquemas de QT, de los cuales cabe destacar 8 pacientes que fueron tratados en el EC EXPERT-C (128) y recibieron capecitabina en combinación con cetuximab semanal y 5 pacientes que participaron en otro EC recibieron irinotecan y 5FU. Un paciente recibió sólo RT por presentar hiperbilirrubinemia.

*Quimioterapia previa a la quimioradioterapia.*

Hubo 27 pacientes que recibieron varios ciclos de QT previos al inicio de la QR. 16 de ellos participaban en el EC EXPERT-C, recibiendo en 8 casos 4 ciclos de XELOX (Oxaliplatino IV cada 21 días combinado con capecitabina oral) y en 8 casos este mismo esquema de tratamiento combinado con cetuximab semanal. 10 pacientes que no participaban en este EC también recibieron 4 ciclos de XELOX; por lo tanto, en total se trataron 18 pacientes con este esquema de tratamiento. Por último, hubo un paciente que recibió QT con oxaliplatino y raltitrexed, tras presentar un cuadro de dolor torácico que se relacionó con el inicio de la toma de capecitabina.

Tabla 19. Características del tratamiento neoadyuvante.

	<b>n (%)</b>
<b>RT</b>	Dosis mediana 45 Gy <45 Gy 3 (1,9%) 45 Gy 129 (83,3) >45 Gy 23 (14,8%) Desconocido 3
<b>QT concomitante con la RT</b>	Capecitabina 60 (38,2%) 5FU en PC 50 (31,8%) Oxaliplatino + capecitabina 33 (21%) Otros 14 (8,9%) No QT 1
<b>QT previa a la QR</b>	XELOX 18 (66,7%) (8 Ensayo clínico EXPERT-C) XELOX-Cetuximab 8 (29,6%) (Todos EC EXPERT-C) Oxaliplatino-Raltitrexed 1 (3,7%) Total: 27

*Toxicidad derivada de la QR neoadyuvante.*

Todas las toxicidades registradas durante el tratamiento de QR están detalladas en la tabla adjunta (Tabla 20). Dos pacientes experimentaron toxicidades grado 4, tratándose de un caso de neutropenia y otro de trombopenia. La toxicidad grado 3 más frecuente fue la diarrea (3,8%), seguido de radiodermatitis (1,3%). La toxicidad grado 2 más frecuente también fue la diarrea, presentándola un 10,8% de los pacientes. Otras toxicidades grado 2 relevantes fueron: neutropenia (3,8%), astenia (3,8%), radiodermatitis (3,2%), cistitis (2,5%) y rash cutáneo (2,5%). La toxicidad grado 1 más frecuente también fue diarrea en 37 pacientes

(23,4%), seguido de cistitis (15,8%), radiodermatitis (7,6%), astenia (3,8%), mucositis (3,8%) y neurotoxicidad (3,8%).

Tabla 20. Toxicidad derivada del tratamiento de QR.

	<b>Grado de toxicidad (CTCAE v2.0) (214)</b>			
	<b>n (%)</b>			
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Neutropenia	5 (3,2%)	6 (3,8%)	0	1 (0,6%)
Trombopenia	2 (1,3%)	1 (0,6%)	0	1 (0,6%)
Diarrea	37 (23,4%)	17 (10,8%)	6 (3,8%)	0
Radiodermatitis	12 (7,6%)	5 (3,2%)	2 (1,3%)	0
Astenia	6 (3,8%)	6 (3,8%)	1 (0,6%)	0
Vómitos	0	3 (1,9%)	1 (0,6%)	0
Mucositis	6 (3,8%)	0	1 (0,6%)	0
Cistitis	25 (15,8%)	4 (2,5%)	0	0
Rash cutáneo	4 (2,5%)	4 (2,5%)	0	0
Neurotoxicidad	6 (3,8%)	1 (0,6%)	0	0
Paroniquias	2 (1,3%)	1 (0,6%)	0	0
Náuseas	1 (0,6%)	1 (0,6%)	0	0
Insuficiencia renal aguda	0	1 (0,6%)	0	0
IAMSEST	1 (0,6%)	0	0	0
Infección port-a-cath	1 (0,6%)	0	0	0
Descompensación cirrosis hepática	1 (0,6%)	0	0	0
Síndrome mano-pie	1 (0,6%)	0	0	0

IAMSEST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del ST

Al comparar los diferentes esquemas de quimioterapia utilizados de manera concomitante con la RT, se observa que la combinación de capecitabina y oxaliplatino inducía un mayor número de toxicidades grados mayor a 1 en casi el doble de pacientes (Tabla 21).

Tabla 21. Asociación entre el esquema de QT combinado con la RT y el grado de toxicidad.

		Esquema de QT concomitante con RT			
		5FU	Oxaliplatino +Capecitabina	Capecitabina	Otros
Toxicidad	Grado $\leq$ 1	38 (76%)	15 (45,5%)	45 (75%)	7 (50%)
	Grado >1	12 (24%)	18 (54,5%)	15 (25%)	7 (50%)
Total		50 (100%)	33 (100%)	60 (100%)	14 (100%)

P= 0,006. Otros: Capecitabina + Cetuximab o Irinotecan + 5FU.

#### 4.2.2. Procedimiento quirúrgico. Complicaciones derivadas del mismo.

De los 158 pacientes de este estudio todos pudieron ser intervenidos excepto dos casos (1,3%) en los que, dada la extensión de la enfermedad tumoral en el momento de la exploración quirúrgica, no se pudo llevar a cabo ningún tipo de resección. En uno de esos casos además se detectó una carcinomatosis peritoneal. Hubo otro paciente en el que en el momento de la cirugía se objetivaron metástasis hepáticas, pero la cirugía del recto fue completa.

En todos los pacientes intervenidos se practicó una escisión total o subtotal del mesorrecto. En cuanto al tipo de intervención quirúrgica, en un 63,9% se practicó una RA, en un 30,4% una AAP y en 7 pacientes (4,4%) una intervención de Hartmann (Tabla 22). Sólo un 3,2% de las intervenciones fueron por laparoscopia, y todas ellas a partir del año 2008. En 28 pacientes (17,7%) se practicó una cirugía con resección extendida, siendo las estructuras más frecuentemente afectadas la próstata (26,3%), útero (21,1%), vesículas seminales (21,1%), vagina (15,8%) y pared pélvica (15,8%).

Tabla 22. Características de los procedimientos quirúrgicos realizados.

	<b>n (%)</b>
<b>Tipo de intervención quirúrgica</b>	RA 101 (63,9%) AAP 48 (30,4%) Hartmann 7 (4,4%) No resección del tumor 2 (1,3%)
<b>Laparoscopia</b>	No 153 (96,8%) Sí 5 (3,2%)
<b>Resección extendida</b>	No 130 (82,3%) Sí 28 (17,7%)

Al comparar el tipo de cirugía realizado con el procedimiento que había sido propuesto inicialmente por parte del cirujano después de la exploración con tacto rectal, obtenemos una asociación significativa con el método Chi-cuadrado ( $p < 0,001$ ) (Tabla 23). En seis casos no constaba la propuesta de cirugía en la historia clínica.



Tabla 23. Asociación entre el tipo de cirugía propuesta y la cirugía realizada.

		Propuesta al tacto		Total
		RA	AAP	
<b>Cirugía realizada</b>	RA	102 (95,4%)	1 (2,2%)	103
	AAP	4 (3,7%)	43 (95,6%)	47
	No resecaos	1 (0,9%)	1 (2,2%)	2
<b>Total</b>		107 (100%)	45 (100%)	152

p<0,001

*Complicaciones peri y postoperatorias.*

26 pacientes (16,5%) requirieron transfusión de al menos un concentrado de hematíes (CH) de 300 cc durante la intervención quirúrgica (Tabla 24). La mediana de CH utilizados durante la intervención fue de 600 cc, con un rango de 300 hasta 4200 cc. En los días del postoperatorio fueron trasfundidos 29 pacientes (18,4%), utilizando una mediana de 600cc de CH, con un rango comprendido entre 600 y 3600 cc.

Fueron reintervenidos 12 pacientes (7,6%): cinco por infección/peritonitis, cuatro por dehiscencia de sutura/ fuga anastomótica, uno por evisceración, otro por hemorragia digestiva alta (HDA) secundaria a ulcus y otro por hemoperitoneo.

La *mortalidad postoperatoria* fue del 2,5%. 4 pacientes fallecieron en el postoperatorio, dos de los cuales habían sido reintervenidos por peritonitis, otro por HDA y el último falleció por fallo multiorgánico (FMO) en Reanimación.

Tabla 24. Morbilidad postoperatoria.

	<b>n (%)</b>
<b>Trasfusión sanguínea intraoperatoria</b>	26 (16,5%) Mediana de CH 600 cc Rango: 300 – 4200 cc
<b>Trasfusión sanguínea postoperatoria</b>	29 (18,4%) Mediana de CH 600 cc Rango: 600 – 3600 cc
<b>Reintervención quirúrgica</b>	No 146 (92,4%) Sí 12 (7,6%)
<b>Causa de reintervención quirúrgica</b>	Peritonitis / infección 5 Dehiscencia de sutura/ fuga anastomótica 4 Evisceración 1 HDA 1 Hemoperitoneo 1

CH: concentrado de hematíes. HDA: Hemorragia digestiva alta.

60 pacientes (39,2%) presentaron alguna complicación durante el postoperatorio, siendo las más frecuentes las infecciones de la herida quirúrgica (18,4%), globo vesical (6,3%), peritonitis (5%), íleo paralítico (4,4%), abscesos (4,4%), síndrome febril secundario a infección (3,2%) y dehiscencia de sutura/ fuga anastomótica en 8 casos (5%), cuatro de los cuales se manejaron con tratamiento conservador (Tabla 25).

Tabla 25. Complicaciones más frecuentes en el postoperatorio.

<b>Complicaciones de la herida</b>	Infección 29 (18,4%) Hemorragia 1 (0,6%)
<b>Complicaciones abdominales</b>	Peritonitis 8 (5%) Íleo paralítico 7 (4,4%) Absceso 7 (4,4%) Hemoperitoneo 1 (0,6%) Evisceración 1 (0,6%)
<b>Complicaciones de la anastomosis</b>	Dehiscencia/ fuga anastomótica 8 (5%) Necrosis del estoma 1 (0,6%)
<b>Otras complicaciones sistémicas</b>	Globo vesical 10 (6,3%) Síndrome febril/ infección 5 (3,2%) Infección del tracto urinario 4 (2,5%) FMO 2 (1,3%) HDA 1 (0,6%) Insuficiencia respiratoria 1 (0,6%) TEP 1 (0,6%) Suboclusión intestinal 1 (0,6%)

FMO: Fracaso multiorgánico. HDA: Hemorragia digestiva alta. TEP: Tromboembolismo pulmonar.

#### 4.2.3. Quimioterapia adyuvante.

113 pacientes recibieron QT adyuvante tras la intervención quirúrgica, lo cual supone un 71,5% del total (Tabla 26). El esquema de QT más utilizado fue 5FU en PC (25,3%), el cual fue tratamiento adyuvante estándar hasta el año 2004, seguido de XELOX en 35 pacientes (22,2%) habitual a partir de esa fecha. El tratamiento con capecitabina adyuvante era otra alternativa aceptada, recibéndola 27 pacientes (17,1%) también a partir del año 2004. En 7 pacientes se utilizó la combinación XELOX-Cetuximab dentro del EC EXPERT-C, y hubo un paciente que se trató con oxaliplatino y 5FU en PC (FU-OX).

Tabla 26. Quimioterapia adyuvante.

<b>QT adyuvante</b>		<b>n (%)</b>
<b>No</b>		45 (28,5%)
<b>Sí</b>		113 (71,5%)
<b>Tipo de QT adyuvante</b>	5FU	40 (25,3%)
	XELOX	35 (22,2%)
	Capecitabina	27 (17,1%)
	XELOX-Cetuximab	7 (4,4%)
	FU-OX	4 (2,5%)

#### 4.3. Estudio descriptivo de los resultados anatomopatológicos.

##### *Radicalidad de la cirugía.*

Todos los pacientes de este estudio pudieron ser intervenidos excepto dos casos en los que, dada la extensión de la enfermedad tumoral en el momento de la exploración quirúrgica, no se pudo llevar a cabo ningún tipo de resección. En uno de estos dos casos además se evidenció carcinomatosis peritoneal. En otros cuatro pacientes se consideró que la cirugía había sido paliativa R2 dado que tras la resección rectal quedó enfermedad tumoral irresecable. Por tanto, en seis pacientes se consideró como paliativa R2, lo cual supone un 3,8% del total de pacientes. En nueve pacientes (5,7%) la resección fue completa pero con afectación tumoral de los márgenes de resección (resección R1), mientras en un 90,5% de los pacientes se consiguió una resección R0. En uno de los pacientes con resección R0 del recto se evidenciaron metástasis hepáticas en la intervención, por lo que no se ha incluido en el análisis de SLE y SLRL.

##### *Calidad del mesorrecto.*

Se evaluó la calidad del mesorrecto en todos los especímenes excepto en 7. En un 75% se objetivó un mesorrecto satisfactorio en la pieza quirúrgica, en un 15,4% parcialmente satisfactorio y en un 5,1% insatisfactorio (Tabla 27).

##### *Tipo histológico.*

En las piezas quirúrgicas en las que todavía quedaban células tumorales todas fueron del tipo adenocarcinoma, excepto un caso que se trató de un carcinoma adenoescamoso. 18 pacientes presentaban adenocarcinomas mucinosos, y en uno de estos se objetivaron células en anillo de sello.

Tabla 27. Características del estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica.

	<b>n (%)</b>
<b>Radicalidad de la cirugía</b>	Resección R0 143 (90,5%) Resección R1 9 (5,7%) Paliativa R2 6 (3,8%)
<b>Calidad del mesorrecto</b>	Satisfactorio 117 (75%) Parcialmente satisfactorio 24 (15,4%) Insatisfactorio 8 (5,1%) No consta 7 (4,5%)
<b>Tipo histológico</b>	Adenocarcinoma 112 (85,5%) Adenocarcinoma mucinoso 18 (13,7%) Carcinoma adeno-escamoso 1 (0,8%)
<b>Grado de diferenciación</b>	Bien diferenciado 18 (13,7%) Moderadamente diferenciado 96 (73,3%) Pobrementemente diferenciado 10 (7,6%) No consta 7 (5,4%)
<b>ypT</b>	Carcinoma in situ 1 (0,7%) ypT0 26 (16,7%) ypT1 5 (3,2%) ypT2 50 (32%) ypT3 63 (40,4%) ypT4 11 (7%)
<b>ypN</b>	ypN0 117 (75%) ypN1 22 (14%) ypN2 17 (11%)
<b>Estadio TNM</b>	RCp 25 (15,8%) I 47 (29,7%) II 45 (28,5%) III 38 (24,1%) IV 2 (1,3%)
<b>Bordes de resección</b>	Libres 144 (92,3%) Afectos 12 (7,7%)
<b>Perforación tumoral</b>	No 152 (97,4%) Sí 4 (2,6%)
<b>Invasión vascular, linfática y/o perineural</b>	No 122 (78,2%) Sí 33 (21,2%) No consta 1 (0,6%) - Linfática 27 (17,3%) - Vascular 18 (11,5%) - Perineural 20 (12,8%)

### *Grado de diferenciación.*

La mayoría de adenocarcinomas eran moderadamente diferenciados (73,3%), y sólo el 7,6% eran tumores pobremente diferenciados.

### *ypT.*

25 pacientes presentaron una RCp. Hubo un caso en que aunque no había evidencia de células tumorales en la pared rectal (ypT0), sí se encontró afectación ganglionar. La mayoría de tumores alcanzaban la muscularis propia (ypT2) y la grasa perirrectal (ypT3) con un 32 y un 40,4%, respectivamente. En 11 pacientes (7%) el tumor sobrepasaba la pared rectal infiltrando peritoneo u órganos adyacentes.

### *ypN.*

117 pacientes (75%) no presentaban afectación ganglionar tumoral (ypN0), mientras que 17 pacientes (11%) tenían más de 3 adenopatías metastásicas (ypN2). La mediana de adenopatías aisladas fue de 10, con un rango entre 0 y 54.

### *Estadio TNM.*

Según la agrupación por estadios, tras la cirugía 47 pacientes (29,7%) tenían tumores en estadio I (ypT1 o ypT2 ypN0), 45 pacientes (28,5%) en estadio II (ypT3 o ypT4 ypN0) y 38 pacientes (24,1%) en estadio III (cualquier ypT ypN+). En dos pacientes se detectaron metástasis hepáticas y carcinomatosis peritoneal en el momento de la cirugía por lo que se han considerado estadio IV.

*Afectación del margen de resección circunferencial.*

La mayoría de pacientes (92,3%) tenían los bordes de resección libres de infiltración tumoral, habiendo 12 pacientes con márgenes afectados (7,7%) en la pieza quirúrgica. Entre estos 12 pacientes se encuentran los nueve considerados como resección R1 y tres más con resección R2. Hubo un cuarto caso que se consideró como resección rectal R2, en el que en la pieza quirúrgica los márgenes se definieron como libres.

*Negativización del margen de resección.*

Al comparar el margen patológico con la predicción de afectación o amenaza de la fascia mesorrectal por RM y/o EER, se observa cómo de los 104 pacientes (69,3%) que inicialmente tenían la fascia afecta o amenazada, un 90,4% obtuvieron márgenes patológicos libres (Tabla 28).

Tabla 28. Comparación entre la afectación de la fascia mesorrectal predicha mediante las técnicas de imagen y el margen de la pieza quirúrgica.

		Margen RM/ECO		Total
		previo al tto		
		Libre n (%)	Afecto/ amenazado n (%)	
Margen AP	Libre	45 (97,8%)	94 (90,4%)	139
	Afecto	1 (2,2%)	10 (9,6%)	11
Total		46 (100%)	104 (100%)	150

p=0,107. En un paciente no se había determinado la afectación de la fascia mesorrectal en la estadificación clínica y en otros cinco se había considerado no valorable.



#### *Perforación tumoral.*

En cuatro casos se objetivó una perforación tumoral, tres de las cuales fueron yatrogénicas y así fueron descritas en la hoja quirúrgica.

#### *Invasión vascular, linfática y/o perineural.*

En 33 pacientes se objetivaron en el examen microscópico invasión vascular, linfática y/o perineural. Un 17,3% de los pacientes tenía invasión linfática, un 12,8% signos de invasión perineural y un 11,5% signos de invasión vascular.

#### *Grado de regresión de Dworak.*

De acuerdo con la clasificación utilizada por Dworak et al. (183) se determinó en cada una de las piezas quirúrgicas el grado de regresión. 25 pacientes (16%) obtuvieron una RCp y en 41 pacientes (26,3%) quedaban únicamente células tumorales aisladas (Tabla 29). En 46 pacientes (29,5%) había un predominio de fibrosis, en 34 pacientes (21,8%) un predominio de nidos celulares tumorales y en 10 pacientes (6,4%) una ausencia de regresión.

Tabla 29. Grado de regresión según la clasificación de Dworak.

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>4: Respuesta completa patológica</b>	25	16%
<b>3: Células tumorales aisladas</b>	41	26,3%
<b>2: Predominio de fibrosis</b>	46	29,5%
<b>1: Predominio de células tumorales</b>	34	21,8%
<b>0: Ausencia de regresión</b>	10	6,4%

Al comparar el esquema de QT utilizado en combinación con la RT y el grado de RCp, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes tratamientos (Tabla 30). Tampoco se observaron diferencias en la tasa de RCp entre los pacientes que recibieron QT de inducción y los que no.

Tabla 30. Esquema de QT en combinación con la RT y respuesta completa patológica.

	Esquema QT en combinación con RT				Total
	5FU	Oxaliplatino + Capecitabina	Capecitabina	Otros	
<b>RCp</b>	5 (10,2%)	6 (18,2%)	10 (16,9%)	4 (28,6%)	25 (16,1%)
<b>No RCp</b>	44 (89,8%)	27 (81,8%)	49 (83,1%)	10 (71,4%)	130 (83,9%)
<b>Total</b>	49 (100%)	33 (100%)	59 (100%)	14 (100%)	155 (100%)

p=0,391. Un paciente no recibió QT por hiperbilirrubinemia.

#### 4.4. Estudio descriptivo de los resultados oncológicos.

En 7 pacientes se perdió el seguimiento. La mediana de seguimiento del estudio fue de 54 meses (rango de 0 hasta 177 meses). La tasa actuarial de RL, SLE y SG a los 5 años para todo el grupo fue del 6%, 73% y 72%, respectivamente (

Ilustración 34) (Ilustración 35) (Ilustración 36).

Ilustración 34. Curva de Kaplan-Meier de recaída local para toda la serie.

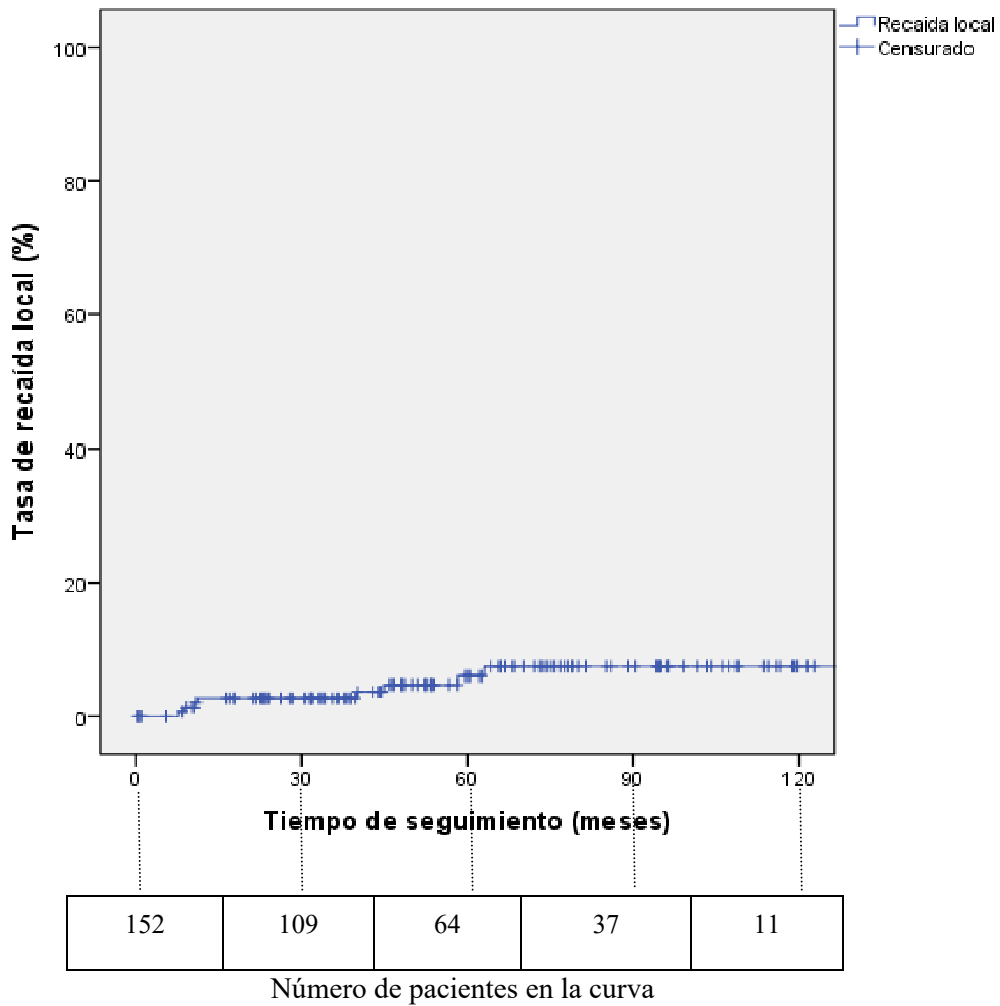


Ilustración 35. Curva de Kaplan-Meier de SLE para toda la serie.

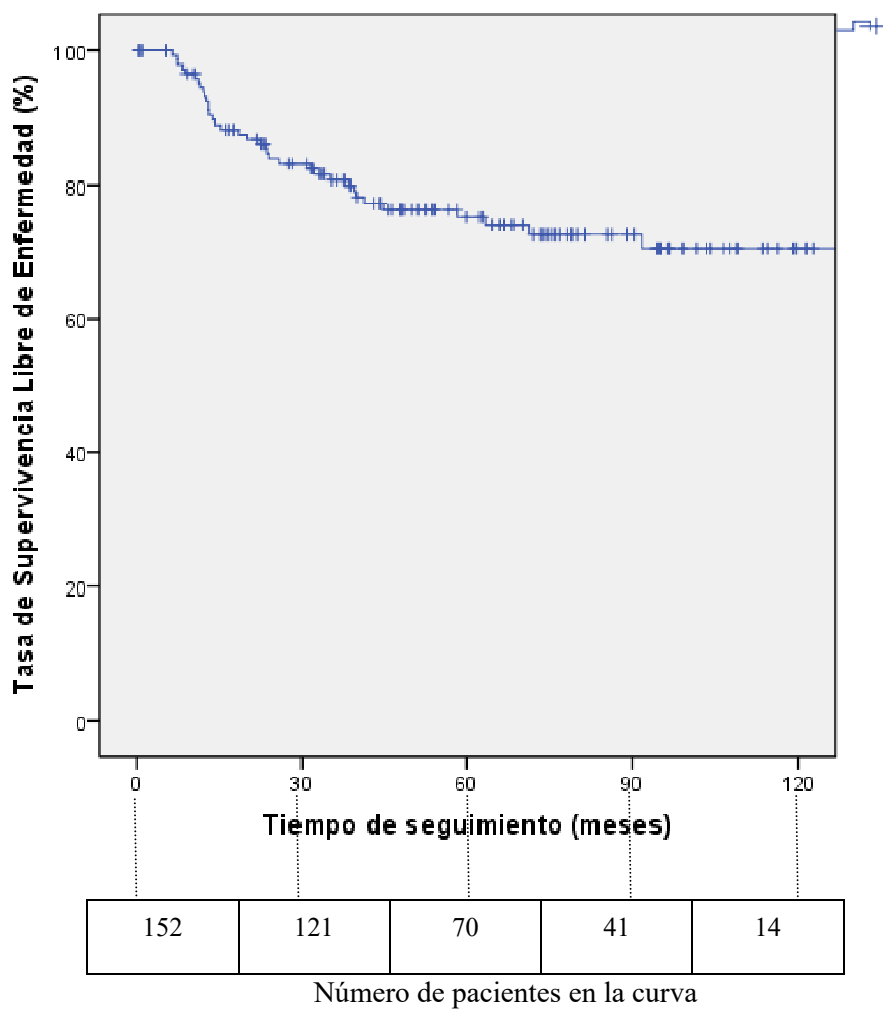
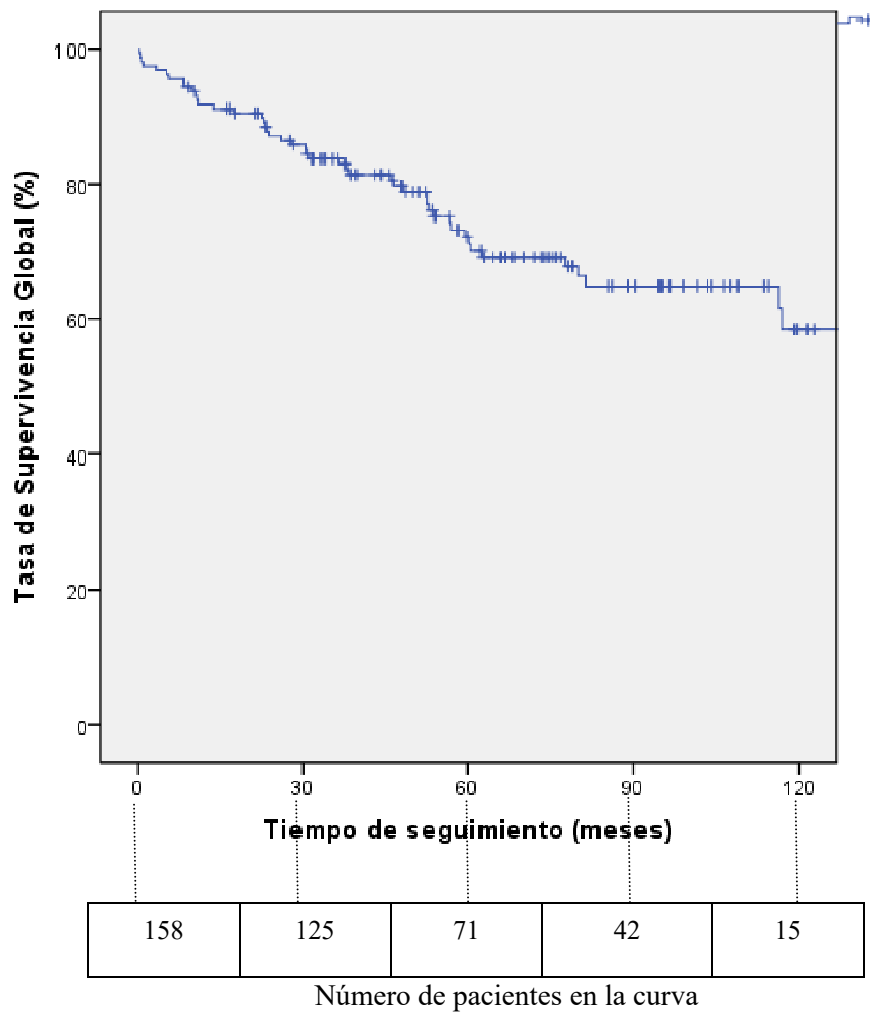


Ilustración 36. Curva de Kaplan-Meier de SG para toda la serie.



Para realizar el análisis de las RL y/o a distancia se excluyeron seis pacientes: cinco de ellos porque la cirugía fue incompleta (resección R2) y otro caso porque en el momento de la intervención quirúrgica se objetivaron metástasis hepáticas. Hubo un caso que se consideró como resección R2 en el momento de la cirugía pero que en un segundo tiempo se reintervino para ampliar la resección con una prostatectomía y resección de las vesículas seminales, y por tanto sí se ha incluido en el análisis porque la segunda intervención fue de intención curativa. De los 152 pacientes en los que no quedó enfermedad residual tras la cirugía, hubo 36 que recayeron (22,8%) localmente y/o a distancia.

La localización de la recaída fue locorregional en 8 casos (de los cuales en 6 también hubo recaída a distancia) y a distancia en 34 casos en total (Tabla 31).

Tabla 31. Recaídas locorregionales y/o sistémicas.

<b>Localización de la recaída</b>	<b>n (%)</b>
<b>Sistémica aislada</b>	28 (17,7%)
<b>Locorregional</b>	2 (1,3%)
<b>Locorregional y sistémica</b>	6 (3,8%)

En cuanto a la localización de las recaídas sistémicas la mayoría de recaídas fueron en pulmón e hígado (Tabla 32).

Tabla 32. Localización de las recaídas sistémicas.

	<b>n</b>
<b>Pulmonar</b>	20
<b>Hepática</b>	6
<b>Ganglionar</b>	4
<b>Ósea</b>	1
<b>SNC</b>	1
<b>Glándula suprarrenal</b>	1

SNC: Sistema nervioso central

De los 36 pacientes que experimentaron una recaída, en 10 se realizó una cirugía de rescate, mientras que 26 recibieron un tratamiento paliativo con quimioterapia y/o cuidados de soporte.

En el momento de realizar el análisis de este estudio 47 pacientes (29,7%) habían fallecido. 30 fallecieron a consecuencia del cáncer de recto y los 17 restantes por otras causas, que están detalladas en la tabla a continuación. (Tabla 33)

Tabla 33. Causas del fallecimiento de los pacientes.

		<b>n (%)</b>
<b>Cáncer de recto metastásico</b>		30 (19%)
<b>Otras causas</b>	Shock séptico/ peritonitis	4 (2,5%)
	FMO	2 (1,3%)
	TEP	2 (1,3%)
	Insuficiencia renal	1 (0,6%)
	Insuficiencia cardíaca	1 (0,6%)
	IAM	1 (0,6%)
	HDA	1 (0,6%)
	Estrangulación ID por brida	1 (0,6%)
	Insuficiencia respiratoria	1 (0,6%)
	Cáncer de esófago	1 (0,6%)
	Leucemia mielomonocítica crónica	1 (0,6%)
	No consta	1 (0,6%)

FMO: Fracaso multiorgánico. TEP: Tromboembolismo pulmonar. IAM: Infarto agudo de miocardio. HDA: Hemorragia digestiva alta. ID: Intestino delgado.



#### 4.5. Estudio de factores pronósticos relacionados con la supervivencia.

##### 4.5.1. Análisis univariado.

Las siguientes tablas resumen los resultados del estudio univariado de las variables potencialmente pronósticas evaluadas en este trabajo (Tabla 34) (Tabla 35) (Tabla 36) (Tabla 37).

Tabla 34. Análisis univariado para determinar la relación con la SLE, SLRL y SG de las variables potencialmente pronósticas preoperatorias.

		Tasa cruda (% recaídas / fallecimientos)	HR	IC 95% para HR	p
<b>Sexo Hombre vs. Mujer</b>	SLE	21,7 vs 28,3%	0,77	0,39 – 1,52	0,448
	SLRL	3,8 vs 8,7%	0,64	0,32 – 1,28	0,204
	SG	29,4 vs 30,6%	0,89	0,48 – 1,65	0,722
<b>Edad (años) &lt;70 vs ≥70</b>	SLE	20 vs 30,8%	0,58	0,30 – 1,11	0,100
	SLRL	5 vs 5,8%	0,79	0,19 – 3,32	0,750
	SG	26 vs 37%	0,66	0,37 – 1,18	0,161
<b>CEA elevado No vs Si</b>	SLE	26,7% vs 19,9%	1,38	0,70 – 2,73	0,351
	SLRL	7 vs 3%	2,17	0,44 – 10,77	0,342
	SG	29,9 vs 29,6%	0,94	0,53 – 1,68	0,844
<b>Localización Tercio medio/ superior vs tercio inferior</b>	SLE	25,8 vs 22,2%	1,25	0,65 – 2,41	0,514
	SLRL	8,1 vs 3,3%	2,61	0,62 – 10,92	0,189
	SG	30,8 vs 29%	1,15	0,65 – 2,05	0,634
<b>Grado histológico 1 vs 2/3</b>	SLE	27,8 vs 22,9%	1,21	0,46 – 3,17	0,699
	SLRL	11,1 vs 4,8%	2,37	0,46 – 12,22	0,303
	SG	11,2 vs 30,3%	0,33	0,08 – 1,40	0,133
<b>cT máximo (EER o RM) cT3 vs cT4</b>	SLE	19,2 vs 31,4%	0,60	0,31 – 1,16	0,129
	SLRL	6,1 vs 3,9%	1,54	0,31 – 7,66	0,595
	SG	27 vs 35,7%	0,74	0,41 – 1,32	0,304
<b>cN máximo (EER o RM) cN0 vs cN+</b>	SLE	14,3 vs 23,9%	0,59	0,08 – 4,34	0,607
	SLRL	0 vs 5,6%	0,05	0,01 - 41191	0,659
	SG	14 vs 31,1%	0,40	0,06 – 2,93	0,37
<b>Estadio TNM máximo (EER y/o RM) (II vs III)</b>	SLE	14,3 vs 23,6%	0,61	0,08 – 4,43	0,621
	SLRL	0 vs 5,6%	0,05	0,01 - 47324	0,663
	SG	14,3 vs 30,7%	0,41	0,06 – 2,99	0,381
<b>Fascia mesorectal (EER) Libre vs afecta/ amenazada</b>	SLE	17,6 vs 30,6%	0,63	0,28 – 1,45	0,278
	SLRL	0 vs 10,2%	0,02	0,01 – 21,85	0,263
	SG	21,6 vs 39,6%	0,61	0,29 – 1,26	0,178
<b>Fascia mesorectal (RM) Libre vs afecta/ amenazada</b>	SLE	17,4 vs 24,4%	0,77	0,34 – 1,75	0,526
	SLRL	6,5 vs 3,8%	1,90	0,38 – 9,43	0,433
	SG	21,7 vs 28,9%	0,78	0,37 – 1,63	0,506
<b>Fascia mesorectal (EER y/o RM) Libre vs afecta/ amenazada</b>	SLE	11,1 vs 25%	0,46	0,16 – 1,33	0,154
	SLRL	0 vs 5%	0,03	0,01 - 167	0,430
	SG	19,4 vs 30,5%	0,66	0,29 – 1,50	0,323
<b>Signos de invasión vascular (RM) No vs Sí</b>	SLE	23,4 vs 27,3%	0,73	0,22 – 2,40	0,609
	SLRL	5 vs 9,1%	0,43	0,05 – 3,52	0,432
	SG	28,8 vs 41,7%	0,47	0,18 – 1,19	0,109

Tabla 35. Análisis univariado para determinar la relación con la SLE, SLRL y SG de las variables potencialmente pronósticas relacionadas con la quimioterapia y radioterapia.

		Tasa cruda (% recaídas / fallecimientos)	HR	IC 95% para HR	p	
Esquema de QR	SLE	5FU	25,5%	1	-	0,607
		Oxali/ Cape	33,3%	1,42	0,63 – 3,23	
		Cape	19%	0,97	0,42 – 2,23	
		Otros	15,4%	0,57	0,13 – 2,56	
	SLRL	5FU	2,1%	1	-	0,591
		Oxali/ Cape	9,1%	4,78	0,50 – 46,12	
		Cape	5,2%	4,05	0,41 – 40,31	
		Otros	7,7%	3,73	0,23 – 55,78	
	SG	5FU	38%	1	-	0,652
		Oxali/ Cape	39,4%	1,28	0,62 – 2,65	
		Cape	20%	0,95	0,45 – 2,03	
		Otros	21,4%	0,59	0,17 – 2,00	
QT de inducción Sí vs No	SLE	19,2 vs 24,6%	0,70	0,27 – 1,80	0,454	
	SLRL	7,7 vs 4,8%	1,57	0,32 – 7,80	0,584	
	SG	14,8 vs 32,8%	0,49	0,18 – 1,38	0,177	
Toxicidad QR Grado ≤1 vs >1	SLE	22,5 vs 26%	0,86	0,43 – 1,69	0,656	
	SLRL	94,9 vs 96%	0,83	0,20 – 3,49	0,804	
	SG	25,5 vs 38,5%	0,65	0,36 – 1,16	0,143	
QT adyuvante Sí vs No	SLE	24,1 vs 23,1%	0,82	0,38 – 1,73	0,595	
	SLRL	5,4 vs 5,1%	0,81	0,16 – 4,03	0,798	
	SG	23,9 vs 39%	<b>0,46</b>	<b>0,25 – 0,86</b>	<b>0,014</b>	

Tabla 36. Análisis univariado para determinar la relación con la SLE, SLRL y SG de las variables potencialmente pronósticas relacionadas con la cirugía.

			Tasa cruda (% recaídas/ fallecimientos)	HR	IC 95% para HR	p	
<b>Técnica quirúrgica</b>	SLE	RA	21%	0,55	0,13 – 2,34		
		AAP	27,7%	0,73	0,17 – 3,25		
		Hartmann	40%	1	-	0,570	
	SLRL	RA	5%	0,27	0,03 – 2,30		
		AAP	4,3%	0,24	0,02 – 2,60		
		Hartmann	20%	1	-	0,444	
	SG	RA	27,7%	<b>0,05</b>	<b>0,01 – 0,23</b>		
		AAP	29,2%	<b>0,06</b>	<b>0,01 – 0,26</b>		
		Hartmann	42,9%	<b>0,09</b>	<b>0,01 – 0,58</b>		
		No resecados	100%	<b>1</b>	-	<b>0,001</b>	
	<b>Cirugía RA vs AAP</b>	SLE		21 vs 27,7%	0,75	0,37 – 1,49	0,408
		SLRL		5 vs 4,3%	1,15	0,22 – 5,94	0,867
SG		27,7 vs 29,2%	0,91	0,48 – 1,74	0,781		
<b>Radicalidad de la cirugía</b>	SLE	R1	44,4%	1	-	0,164	
		R0	22,4%	0,48	0,17 – 1,35		
	SLRL	R1	33,3%	<b>1</b>	-	<b>0,003</b>	
		R0	3,5%	<b>0,11</b>	<b>0,03 – 0,46</b>		
	SG	R2	100%	<b>1</b>	-	<b>0,001</b>	
		R1	44,4%	<b>0,11</b>	<b>0,03 – 0,40</b>		
R0		25,9%	<b>0,07</b>	<b>0,03 – 0,18</b>			
<b>Complicaciones cirugía No vs Sí</b>	SLE		21,7 vs 26,7%	0,75	0,39 – 1,44	0,383	
	SLRL		5,4 vs 5%	0,98	0,48 – 2,01	0,962	
	SG		27,1 vs 33,9%	0,77	0,44 – 1,38	0,383	

Tabla 37. Análisis univariado para determinar la relación con la SLE, SLRL y SG de las variables potencialmente pronósticas relacionadas con el estudio anatomopatológico.

			Tasa cruda (% recaídas / fallecimientos)	HR	IC 95% para HR	p
<b>Mesorrecto</b>	SLE	Satisfactorio	22,2%	0,71	0,17 – 2,98	
		Parcial	26,1%	0,77	0,16 – 3,83	
		Insatisfactorio	33,3%	1	-	0,885
	SLRL	Satisfactorio	4,3%	NS	-	
		Parcial	13%	NS	-	
		Insatisfactorio	0%	1	-	0,293
	SG	Satisfactorio	26,5%	0,84	0,26 – 2,79	
		Parcial	25%	0,84	0,21 – 3,36	
		Insatisfactorio	37,5%	1	-	0,961
<b>Estadio patológico RCp,I,II vs III,IV</b>	SLE		20,2 vs 33,3%	<b>0,48</b>	<b>0,24 – 0,96</b>	<b>0,039</b>
	SLRL		2,6 vs 13,9%	<b>0,14</b>	<b>0,03 – 0,61</b>	<b>0,008</b>
	SG		25,2 vs 42,5%	<b>0,44</b>	<b>0,24 – 0,80</b>	<b>0,007</b>
<b>Infraestadificación Disminución vs Igual/peor estadio</b>	SLE		20,4 vs 31,6%	0,52	0,26 – 1,05	0,069
	SLRL		2,7 vs 13,2%	<b>0,16</b>	<b>0,04 – 0,66</b>	<b>0,011</b>
	SG		25,4 vs 41,9%	<b>0,46</b>	<b>0,25 – 0,82</b>	<b>0,009</b>
<b>MRC Libre vs Afecto</b>	SLE		21,8 vs 50%	<b>0,38</b>	<b>0,15 – 0,98</b>	<b>0,046</b>
	RL		3,5 vs 30%	<b>0,12</b>	<b>0,03 – 0,49</b>	<b>0,003</b>
	SG		26,4 vs 58,3%	<b>0,45</b>	<b>0,20 – 1,01</b>	<b>0,053</b>
<b>ypT<sub>0-2</sub> vs ypT<sub>3-4</sub></b>	SLE		16 vs 32,9%	<b>0,38</b>	<b>0,19 – 0,76</b>	<b>0,006</b>
	SLRL		1,2 vs 10%	<b>0,10</b>	<b>0,01 – 0,84</b>	<b>0,034</b>
	SG		17,3 vs 41,9%	<b>0,32</b>	<b>0,17 – 0,60</b>	<b>0,001</b>
<b>ypN0 vs ypN+</b>	SLE		20,7 vs 33,3%	<b>0,50</b>	<b>0,25 – 0,99</b>	<b>0,047</b>
	SLRL		2,6 vs 13,9%	<b>0,14</b>	<b>0,03 – 0,60</b>	<b>0,008</b>
	SG		24,8 vs 41%	<b>0,45</b>	<b>0,24 – 0,83</b>	<b>0,011</b>
<b>Invasión vascular, linfática y/o perineural No vs Sí</b>	SLE		16,7 vs 50%	<b>0,24</b>	<b>0,12 – 0,47</b>	<b>0,001</b>
	SLRL		1,7 vs 18,7%	<b>0,07</b>	<b>0,01 – 0,35</b>	<b>0,001</b>
	SG		22 vs 54,5%	<b>0,32</b>	<b>0,17 – 0,58</b>	<b>0,001</b>

Uno de los objetivos de este trabajo era determinar si el grado de regresión tumoral de Dworak tenía impacto en la SLE, SLRL y SG (Tabla 38).

Tabla 38. Análisis univariado para determinar la relación con la SLE, SLRL y SG del grado de regresión de Dworak.

	Grado de regresión	n	% recaídas/ fallecimientos	HR	IC 95% para HR	p
<b>SLE</b>	4	25	12%	0,23	0,05 – 1,14	
	3	41	19,5%	0,36	0,09 – 1,34	
	2	45	24,4%	0,46	0,13 – 1,65	
	1	31	35,5%	0,85	0,24 – 3,07	
	0	10	30%	1	-	0,122
<b>SLRL</b>	4	25	0%	0,01	NS	
	3	41	2,4%	0,07	0,01 – 0,81	
	2	45	2,2%	0,06	0,01 – 0,64	
	1	31	12,9%	0,47	0,09 – 2,63	
	0	10	20%	1	-	0,085
<b>SG</b>	4	25	12%	<b>0,20</b>	<b>0,04 – 0,90</b>	
	3	41	12,2%	<b>0,19</b>	<b>0,05 – 0,71</b>	
	2	46	39,1%	0,54	0,18 – 1,62	
	1	34	44,1%	0,96	0,32 – 2,91	
	0	10	40%	<b>1</b>	-	<b>0,006</b>

Al diferenciar entre los pacientes que habían obtenido una RCp y los que no, se observó que no habían diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los eventos de interés (Tabla 39).

Tabla 39. Análisis univariado para determinar la relación de presentar o no una RCp con la SLE, SLRL y SG

		n	% recaídas/ fallecimientos	HR	IC 95% para HR	p
<b>SLE</b>	RCp	25	12%	0,44	0,13 – 1,42	0,167
	No RCp	127	26%			
<b>SLRL</b>	RCp	25	0%	0,04	-	0,422
	No RCp	127	6,3%			
<b>SG</b>	RCp	25	12%	0,37	0,12 – 1,21	0,10
	No RCp	131	32,1%			

Debido a que este trabajo está realizado con un número pequeño de pacientes, dividimos a los pacientes en dos grupos según el grado de regresión de Dworak: por un lado los tres mayores grados de respuesta y por otro lado las dos peores respuestas (Tabla 40).

Tabla 40. Análisis univariado para determinar la relación con la SLE, SLRL y SG del grado de regresión de Dworak agrupado.

Grado de regresión		% recaídas/ fallecimientos	HR	IC 95% para HR	p
<b>Mejor vs. peor respuesta al tratamiento (grupos 4-2 vs 1-0)</b>	SLE	19,8 vs 34,1%	<b>0,42</b>	<b>0,21 – 0,82</b>	<b>0,011</b>
	SLRL	1,8 vs 14,6%	<b>0,09</b>	<b>0,02 – 0,44</b>	<b>0,003</b>
	SG	23,2 vs 43,2%	<b>0,36</b>	<b>0,20 – 0,65</b>	<b>0,001</b>

### *Supervivencia libre de enfermedad.*

Como resultado del estudio univariante las variables que se asociaron de manera estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) con la SLE fueron: el estadio patológico (RCp, I, II vs III, IV), el MRC (libre vs afecto), ypT<sub>0-2</sub> vs ypT<sub>3-4</sub>, ypN0 vs ypN+, invasión vascular, linfática y/o perineural y el grado de regresión de Dworak (4-2 vs 1-0).

### *Supervivencia libre de recaída local.*

Como resultado del estudio univariante las variables que se asociaron de manera estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) con la SLRL fueron: la radicalidad de la cirugía (R0, R1 o R2), el estadio patológico (RCp, I, II vs III, IV), infraestadificación, el MRC (libre vs afecto), ypT<sub>0-2</sub> vs ypT<sub>3-4</sub>, ypN0 vs ypN+, invasión vascular, linfática y/o perineural y el grado de regresión de Dworak (4-2 vs 1-0).

### *Supervivencia global.*

Como resultado del estudio univariante las variables que se asociaron de manera estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) con la SG fueron: la técnica quirúrgica realizada, la radicalidad de la cirugía (R0, R1 o R2), la QT adyuvante, el estadio patológico (RCp, I, II vs III, IV), infraestadificación, ypT<sub>0-2</sub> vs ypT<sub>3-4</sub>, ypN0 vs ypN+, invasión vascular, linfática y/o perineural y el grado de regresión de Dworak (4-2 vs 1-0). La afectación del MRC estaba en el límite de la significación estadística ( $p = 0,053$ ).





#### 4.5.2. Análisis multivariado.

##### *Supervivencia libre de enfermedad.*

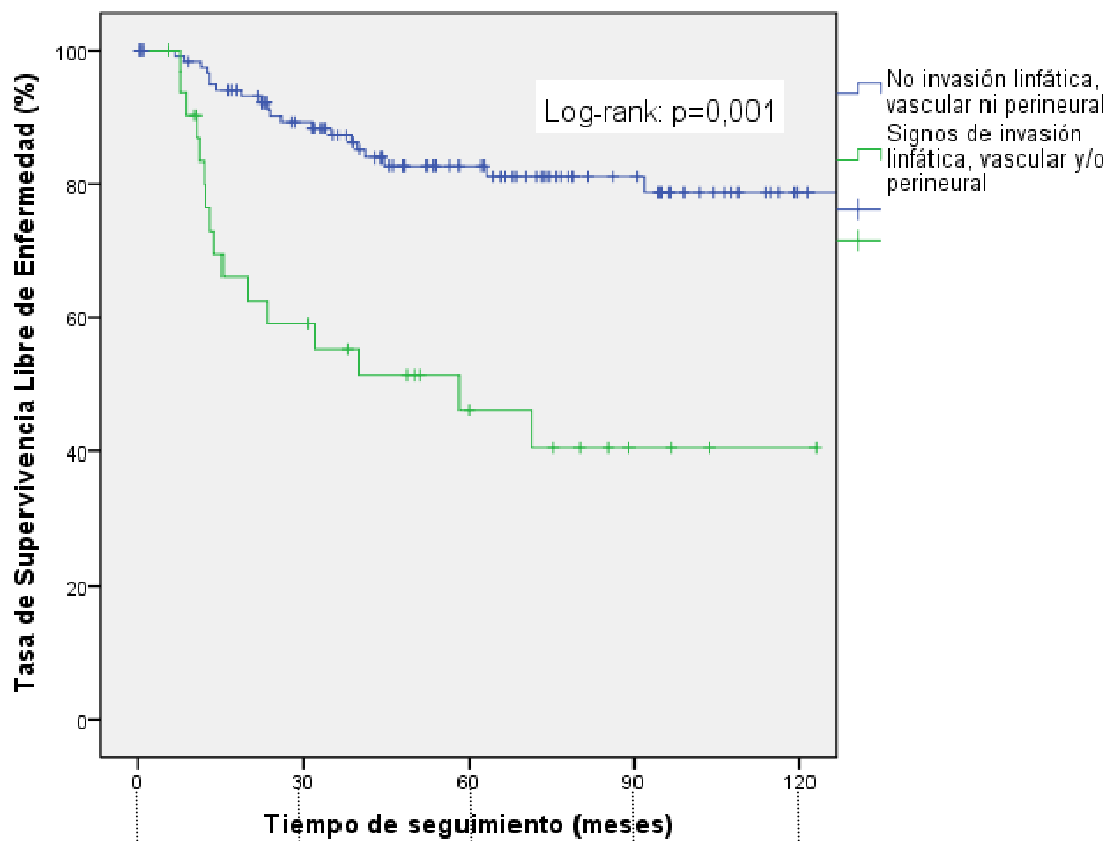
En el análisis multivariado se incluyeron aquellas variables asociadas de forma significativa con la SLE con un nivel de significación menor o igual a 0.05 en el análisis univariado previo. Las variables evaluadas fueron: el estadio patológico (RCp, I, II vs III, IV), el MRC (libre vs afecto), ypT<sub>0-2</sub> vs ypT<sub>3-4</sub>, ypN<sub>0</sub> vs ypN<sub>+</sub>, invasión vascular, linfática y/o perineural y el grado de regresión de Dworak (4-2 vs 1-0).

Se observó cómo únicamente la variable invasión vascular, linfática y/o perineural era factor de riesgo independiente para presentar una recaída locorregional y/o a distancia (Ilustración 37). Del resto de variables incluidas cabe destacar el grado de regresión de Dworak, en el límite de la significación estadística (p=0,051) (Tabla 41) (Ilustración 38). La introducción en el modelo estadístico de las otras variables no alcanzó la significación estadística, por lo que fueron excluidas.

Tabla 41. Análisis multivariado de las variables pronosticas relacionadas con la SLE.

	<b>HR</b>	<b>IC 95% para HR</b>	<b>p</b>
<b>Invasión vascular, linfática y/o perineural No vs Sí</b>	<b>0,26</b>	<b>0,13 – 0,52</b>	<b>0,001</b>
<b>Grado regresión Dworak (4-2 vs 1-0)</b>	0,50	0,25 – 1,01	0,051

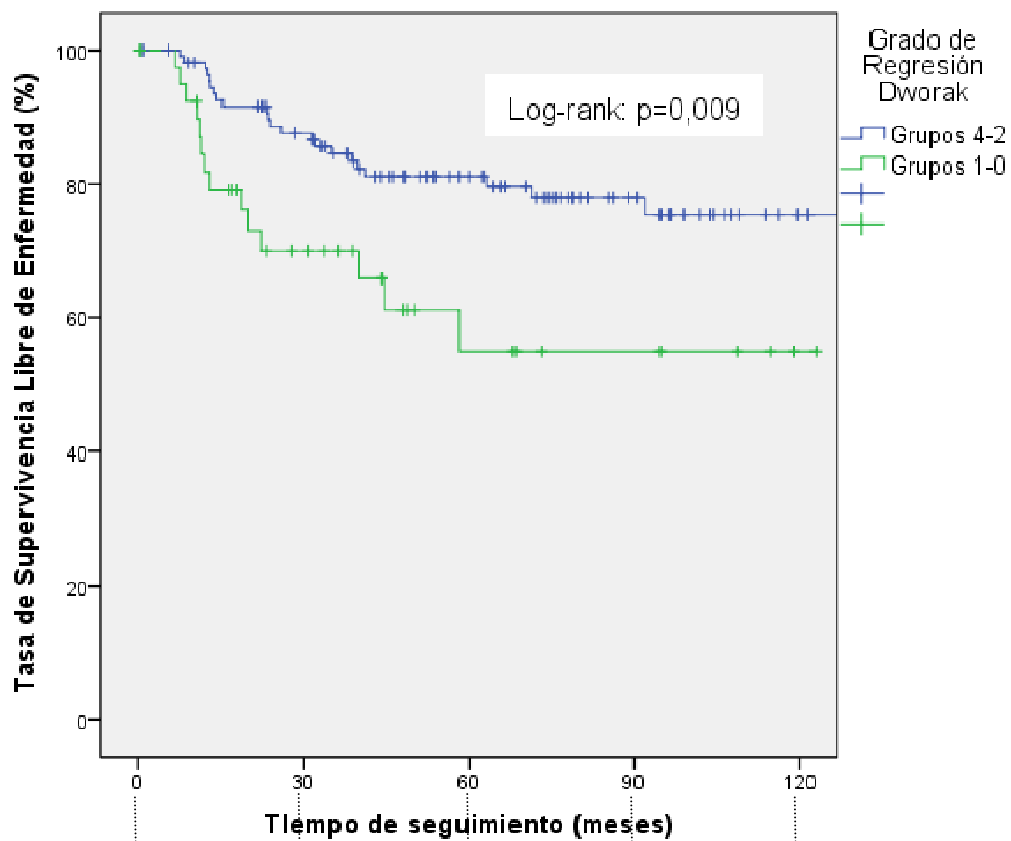
Ilustración 37. Curvas de Kaplan-Meier para la SLE según la presencia o no de signos de invasión vascular, linfática y/o perineural.



No	120	92	56	34	10
Sí	32	17	8	3	1

Número de pacientes en la curva

Ilustración 38. Curvas de Kaplan-Meier para la SLE según el grado de regresión de Dworak.



Grupos 4-2	111	88	55	31	10
Grupos 1-0	41	21	9	6	1

Número de pacientes en la curva

*Supervivencia libre de recaída local.*

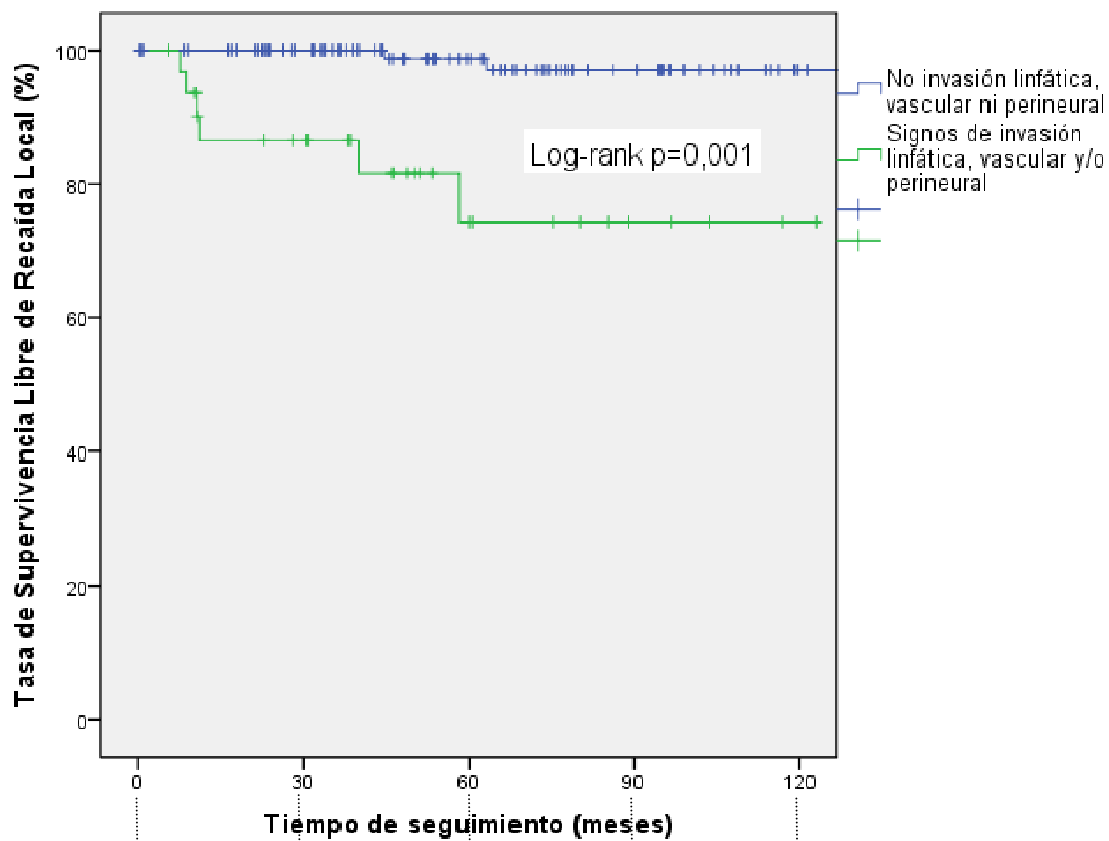
En el análisis multivariado se incluyeron aquellas variables asociadas de forma significativa con la SLRL con un nivel de significación menor o igual a 0.05 en el análisis univariado previo. Las variables evaluadas fueron: la radicalidad de la cirugía (R0, R1 o R2), el estadio patológico (RCp, I, II vs III, IV), infraestadificación, el MRC (libre vs afecto), ypT<sub>0-2</sub> vs ypT<sub>3-4</sub>, ypN0 vs ypN+, signos de invasión vascular, linfática y/o perineural y el grado de regresión de Dworak (4-2 vs 1-0).

Se observó cómo únicamente la presencia de signos de invasión vascular, linfática y/o perineural y el grado de regresión de Dworak eran factores de riesgo independiente para presentar una RL (Tabla 42) (Ilustración 39) (Ilustración 40). La variable ypN estaba en el límite de la significación estadística y también se incluyó (p=0,078) (Ilustración 41). La introducción en el modelo estadístico de las otras variables no alcanzó la significación estadística, por lo que fueron excluidas.

Tabla 42. Análisis multivariado de las variables pronosticas relacionadas con la SLRL.

	<b>HR</b>	<b>IC 95% para HR</b>	<b>p</b>
<b>ypN0 vs ypN+</b>	0,26	0,06 – 1,17	0,078
<b>Invasión vascular, linfática y/o perineural No vs Sí</b>	<b>0,13</b>	<b>0,02 – 0,64</b>	<b>0,013</b>
<b>Grado regresión Dworak (4-2 vs 1-0)</b>	<b>0,12</b>	<b>0,02 – 0,62</b>	<b>0,012</b>

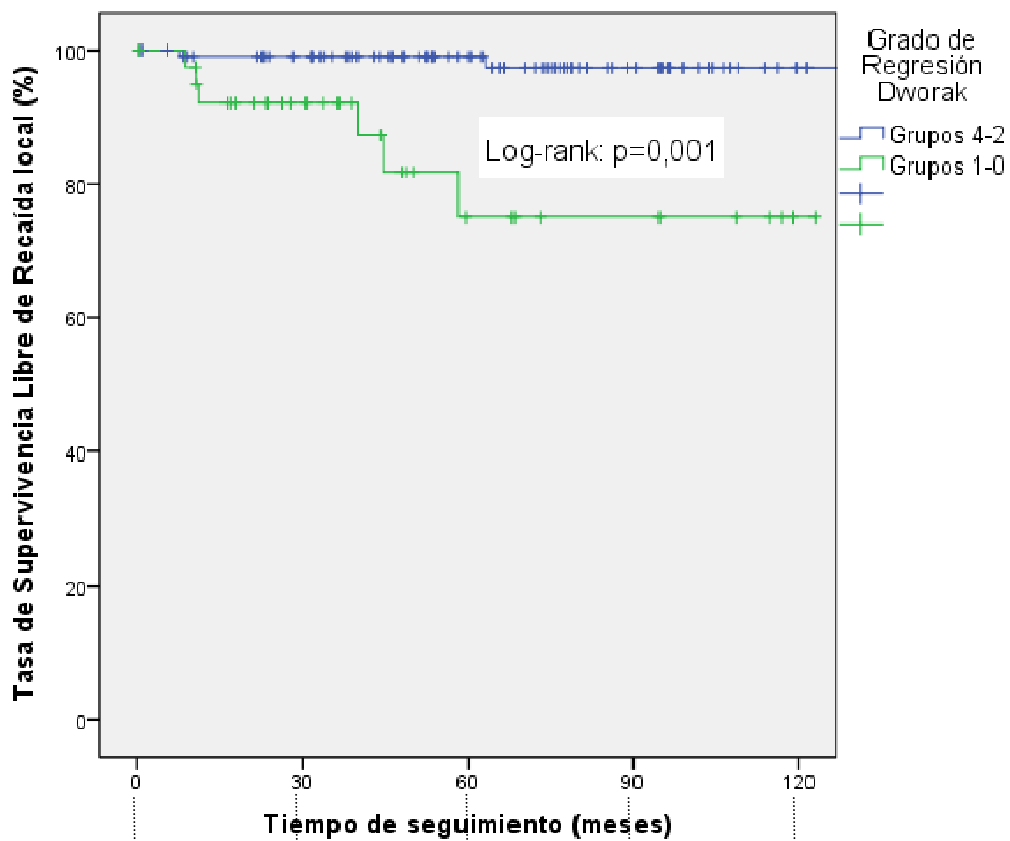
Ilustración 39. Curvas de Kaplan-Meier para la SLRL según la presencia o no de signos de invasión vascular, linfática y/o perineural.



No	120	99	61	37	13
Sí	32	22	9	4	1

Número de pacientes en la curva

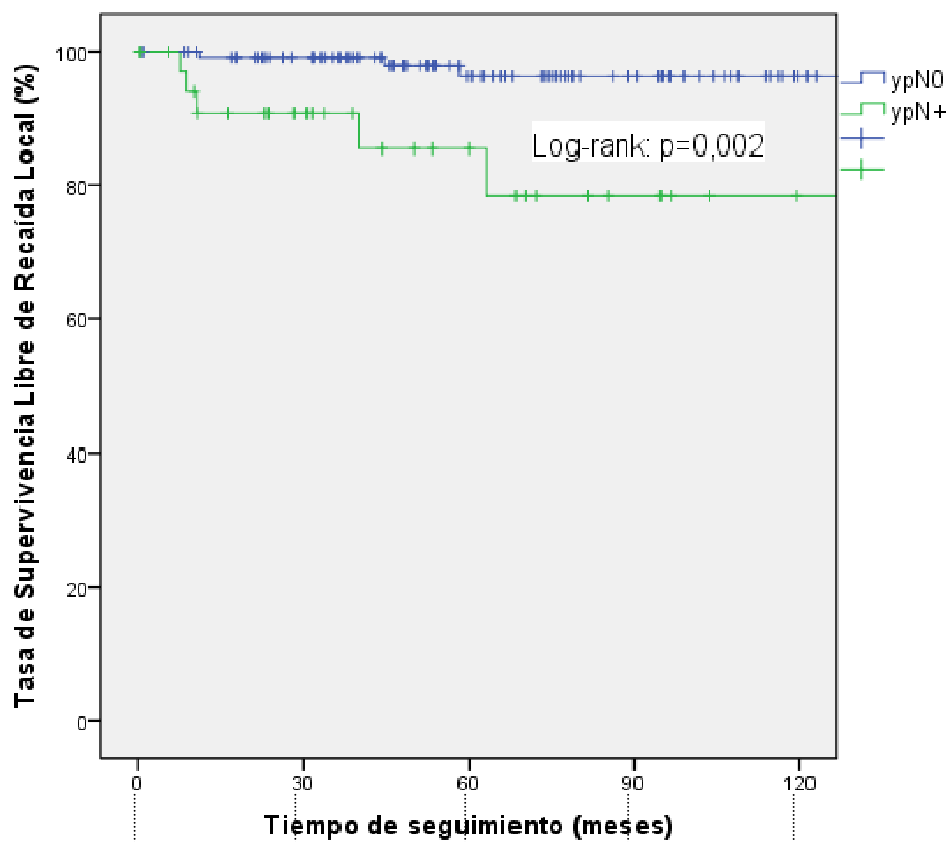
Ilustración 40. Curvas de Kaplan-Meier para la SLRL según el grado de regresión de Dworak.



Grupos 4-2	111	96	60	34	13
Grupos 1-0	41	25	10	7	1

Número de pacientes en la curva

Ilustración 41. Curvas de Kaplan-Meier para la SLRL según ypN.



ypN0	116	99	58	35	13
ypN+	36	22	12	6	1

Número de pacientes en la curva



### *Supervivencia global.*

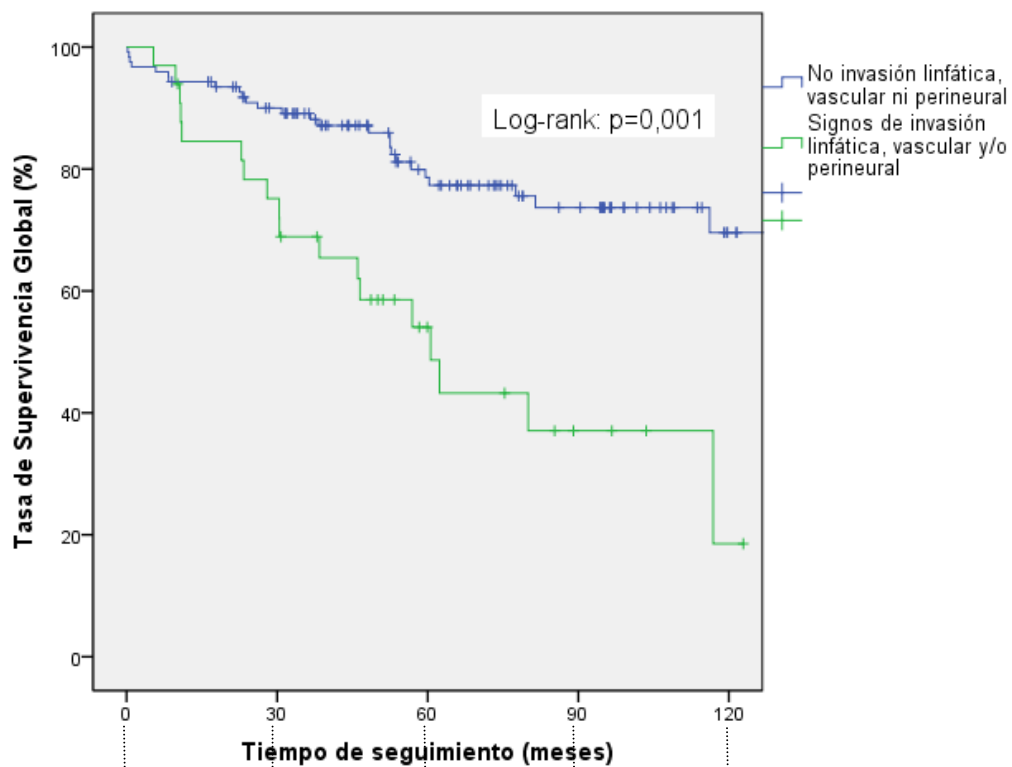
En el análisis multivariado se incluyeron aquellas variables asociadas de forma significativa con la SG con un nivel de significación menor o igual a 0.05 en el análisis univariado previo. Las variables evaluadas fueron: la técnica quirúrgica realizada, la radicalidad de la cirugía (R0, R1 o R2), la QT adyuvante, el estadio patológico (RCp, I, II vs III, IV), infraestadificación, ypT<sub>0-2</sub> vs ypT<sub>3-4</sub>, ypN0 vs ypN+, invasión vascular, linfática y/o perineural y el grado de regresión de Dworak (4-2 vs 1-0). La afectación del MRC estaba en el límite de la significación estadística (p=0,053) y también fue incluida en el modelo.

Se observó cómo la QT adyuvante; invasión vascular, linfática y/o perineural y el grado de regresión de Dworak eran factores de riesgo independiente de muerte (Tabla 43) (Ilustración 42) (Ilustración 43) (Ilustración 44). La introducción en el modelo estadístico de las otras variables no alcanzó la significación estadística, por lo que fueron excluidas.

Tabla 43. Análisis multivariado de las variables pronósticas relacionadas con la SG.

	<b>HR</b>	<b>IC 95% para HR</b>	<b>p</b>
<b>QT adyuvante Sí vs No</b>	<b>0,48</b>	<b>0,26 – 0,90</b>	<b>0,022</b>
<b>Invasión vascular, linfática y/o perineural No vs Sí</b>	<b>0,35</b>	<b>0,18 – 0,65</b>	<b>0,001</b>
<b>Grado regresión Dworak (4-2 vs 1-0)</b>	<b>0,47</b>	<b>0,25 – 0,88</b>	<b>0,018</b>

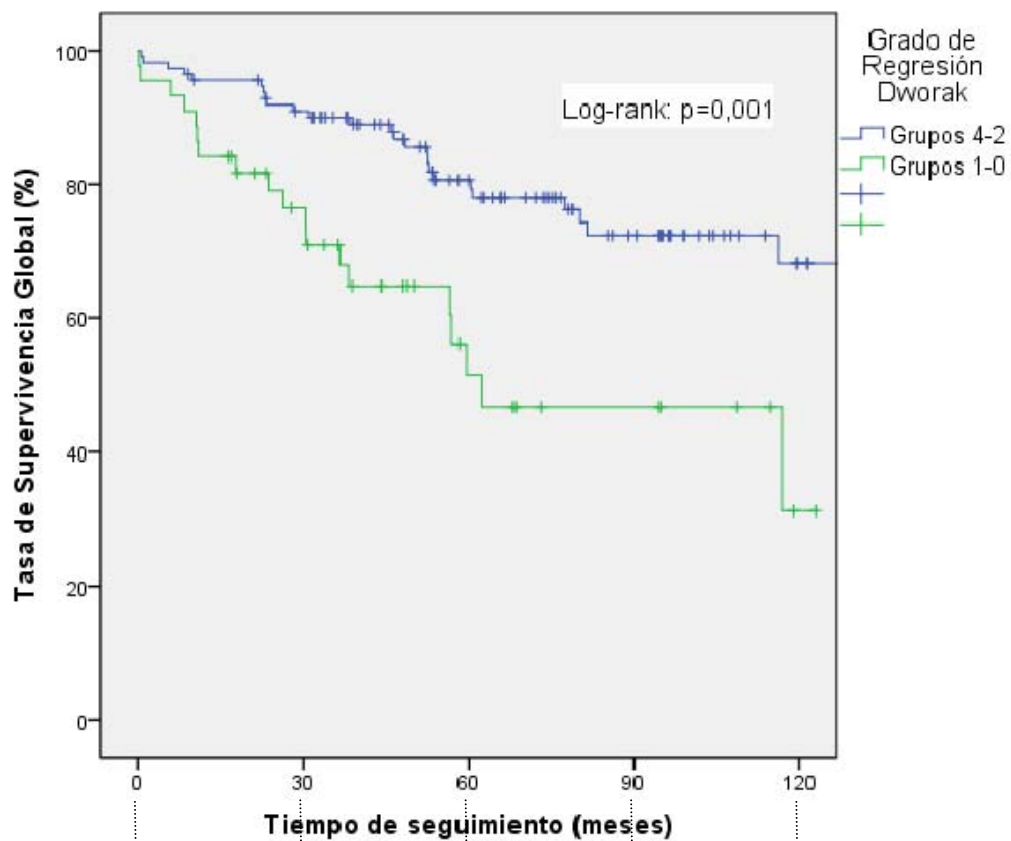
Ilustración 42. Curvas de Kaplan-Meier para la SG según la presencia o no de signos de invasión vascular, linfática y/o perineural.



No	123	101	61	38	14
Si	33	24	10	4	1

Número de pacientes en la curva

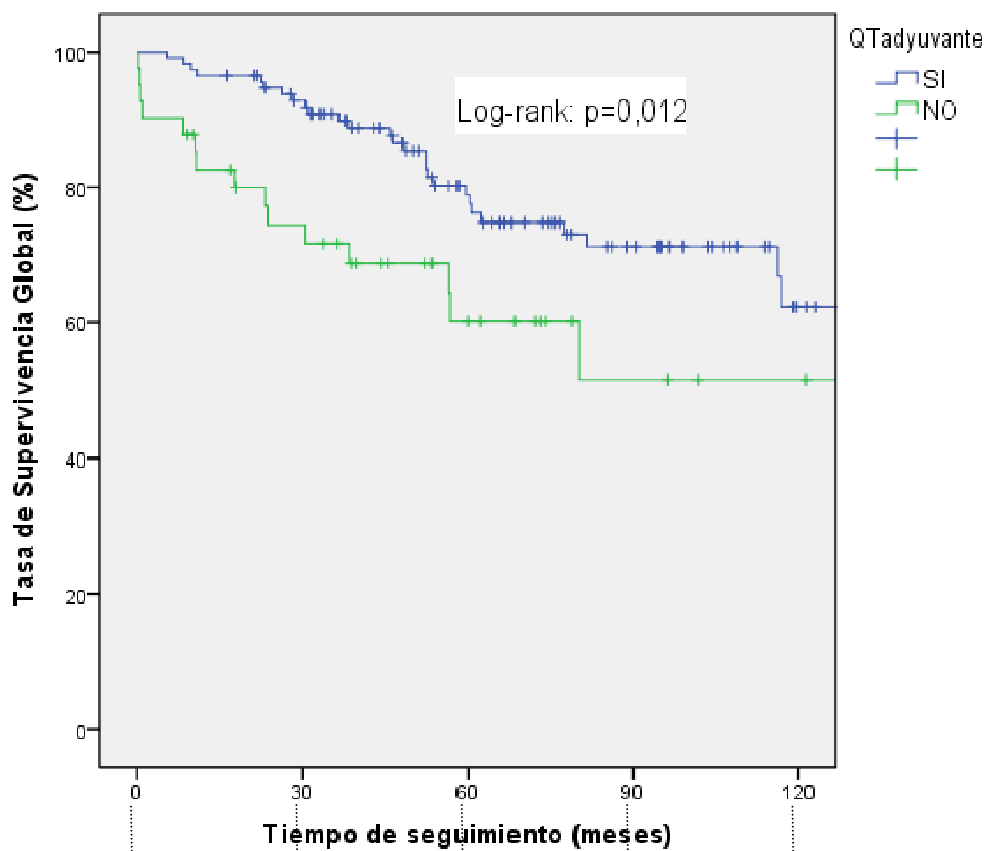
Ilustración 43. Curvas de Kaplan-Meier para la SG según el grado de regresión de Dworak.



Grupos 4-2	112	97	60	35	14
Grupos 1-0	44	28	11	7	1

Número de pacientes en la curva

Ilustración 44. Curvas de Kaplan-Meier para la SG para QT adyuvante.



Sí	113	98	58	36	11
No	41	27	13	6	4

Número de pacientes en la curva

4.6. Aplicación del NAR Score y los nomogramas de Valentini en esta serie de pacientes.

*NAR Score.*

Tras calcular el *NAR Score* en los pacientes de este estudio, se obtuvo la siguiente distribución de los valores (Tabla 44).

Tabla 44. Grupos NAR Score.

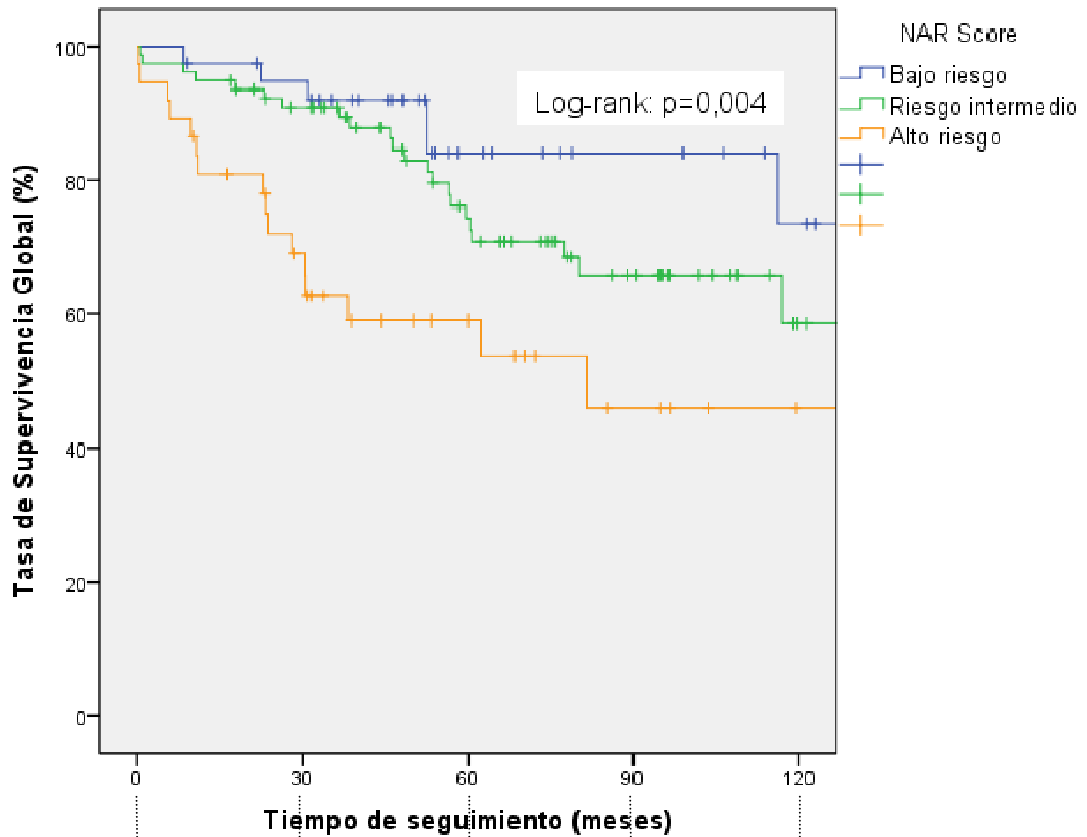
		n	%
<i>NAR Score</i>	<8 bajo riesgo	39	25,3%
	8-16 riesgo intermedio	78	50,6%
	>16 alto riesgo	37	24%
<b>Total</b>		154	100%

Tras realizar el análisis con regresión de Cox se observa cómo el *NAR Score* se asocia de manera estadísticamente significativa con la SG ( $p=0,006$ ) (Tabla 45). La SG a 5 años de los diferentes grupos de riesgo es: bajo riesgo 84%, riesgo intermedio 71% y alto riesgo 59% (Ilustración 45).

Tabla 45. Supervivencia global para los diferentes grupos de NAR Score.

		n (% fallecimientos)	HR	IC 95% para HR	p
<i>NAR Score</i>	<8	39 (15,4%)	<b>0,24</b>	<b>0,09 – 0,61</b>	
	8-16	78 (29,5%)	<b>0,47</b>	<b>0,25 – 0,90</b>	
	>16	37 (43,2%)	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>0,006</b>

Ilustración 45. Curvas de Kaplan-Meier para la SG según el NAR Score.



Bajo riesgo	39	35	17	12	7
Riesgo intermedio	78	66	42	24	6
Alto riesgo	37	22	11	5	1

Número de pacientes en la curva

Al utilizar la puntuación del *NAR Score* cada paciente de manera individual como variable continua y realizar un análisis de regresión de Cox, se observa también una relación estadísticamente significativa con la SG (HR 1,04; IC95% 1,02-1,05,  $p < 0,001$ ). El análisis de discriminación del modelo del *NAR Score* mediante el *c-index* es de 0,66 con el *NAR Score* como variable continua y de 0,63 como variable categórica, siendo estadísticamente significativo para ambas.

### *Nomogramas de Valentini.*

Hay tres nomogramas, cada uno con diferentes variables clínico-patológicas. Tras aplicarlos en los pacientes de este estudio, se obtienen los siguientes resultados:

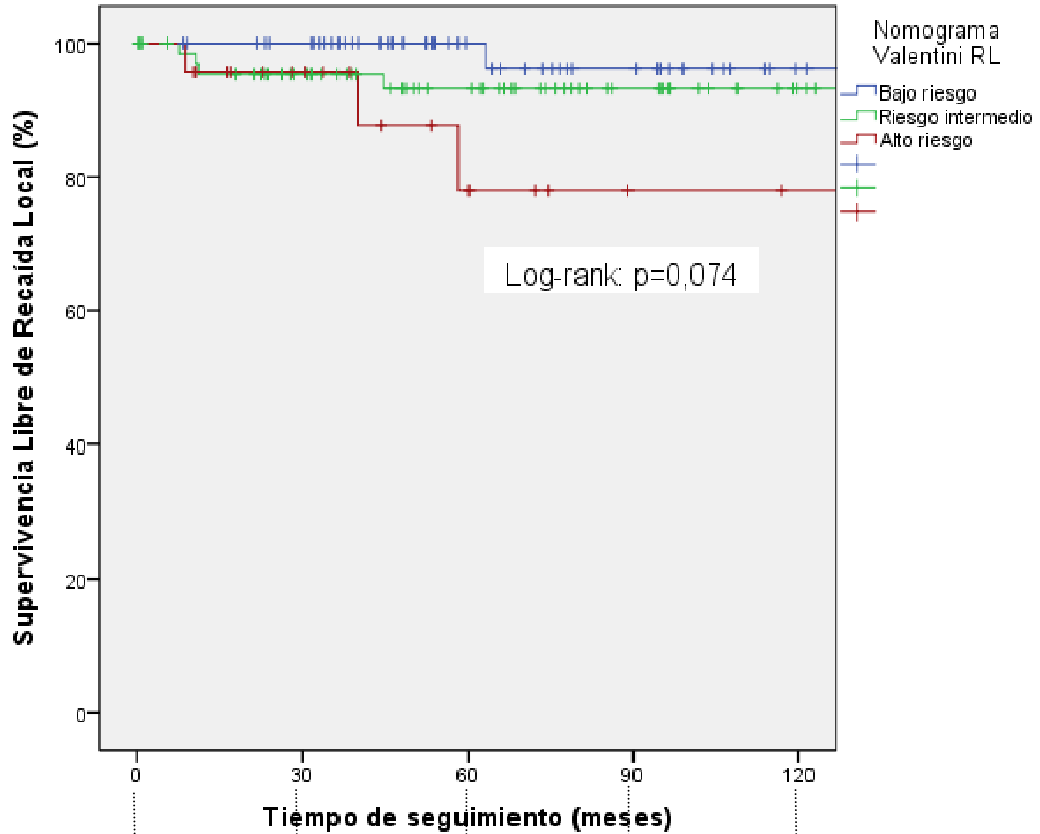
#### **Recaída locorregional.**

El primer nomograma permite calcular la probabilidad a los 5 años de presentar una recaída locorregional. Este nomograma tiene en cuenta las variables: pT, cT, edad, pN, QT concomitante con RT y QT adyuvante. Al aplicarlo en esta serie no se observa una relación estadísticamente significativa con la SLRL ( $p=0,130$ ). La SLRL a 5 años en el grupo de bajo riesgo es del 100%, en el grupo de riesgo intermedio del 93% y en el de alto riesgo del 78% (Tabla 46) (Ilustración 46).

Tabla 46. Resultados de la aplicación del nomograma de Valentini para predecir el riesgo de recaída local a 5 años en los pacientes de este estudio.

		n	RL	HR	IC 95% para HR	p
<b>Grupos de riesgo RL</b>	Bajo riesgo	57	1,8%	0,11	0,01 – 1,03	
	Riesgo intermedio	69	5,8%	0,37	0,08 – 1,68	
	Alto riesgo	23	13%	1	-	0,130

Ilustración 46. Curvas de Kaplan-Meier para la SLRL para los tres grupos de riesgo calculados a partir del nomograma de Valentini.



Bajo riesgo	57	52	26	17	4
Riesgo intermedio	69	52	36	20	7
Alto riesgo	23	15	7	3	2

Número de pacientes en la curva

Al utilizar la puntuación de cada paciente de manera individual en este nomograma como variable continua y realizar un análisis de regresión de Cox, se observa una relación estadísticamente significativa con las RL (HR 1,12; IC95% 1,02-1,23,  $p=0,020$ ). El análisis de discriminación del nomograma para las RL mediante el c-index es de 0,70 con la puntuación del nomograma como variable continua y de 0,68 como variable categórica, ambas en el límite de la significación estadística.



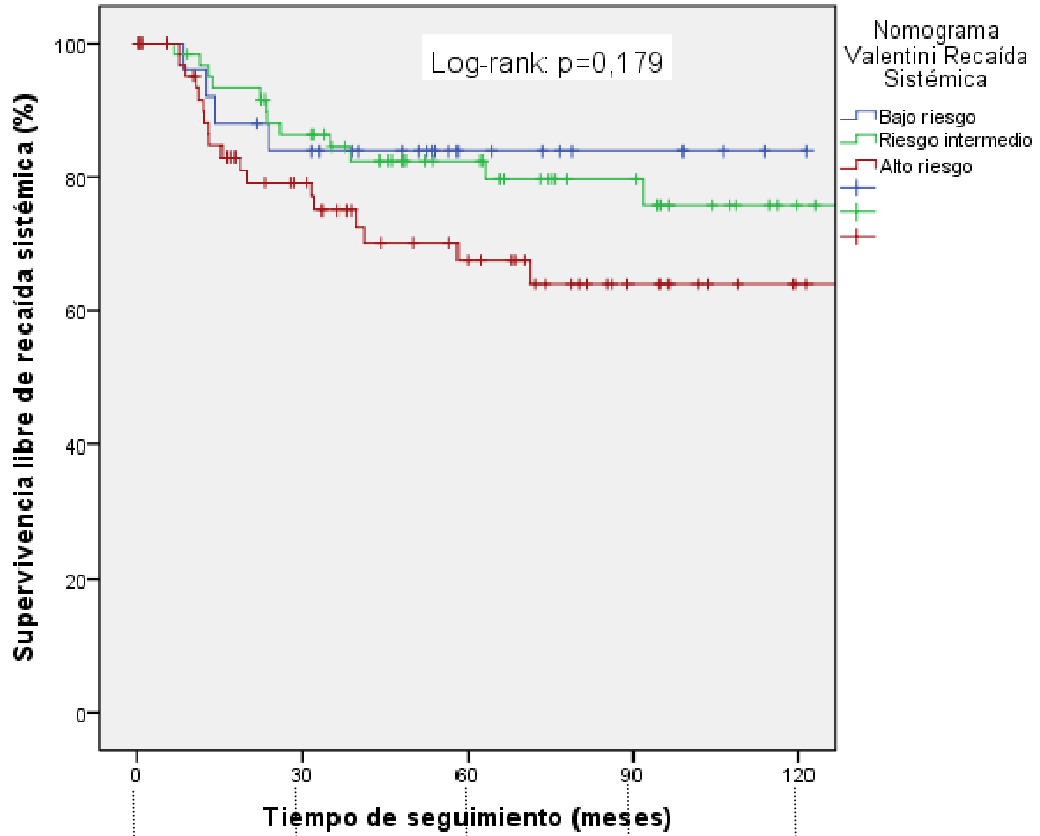
### Recaída sistémica.

El segundo nomograma permite calcular la probabilidad a los 5 años de presentar una RS. Este nomograma tiene en cuenta las variables: pT, pN, procedimiento quirúrgico y QT adyuvante. Al aplicarlo en esta serie no se observa una relación estadísticamente significativa con la supervivencia libre de RS ( $p=0,190$ ). La supervivencia libre de RS a 5 años en el grupo de bajo riesgo es del 84%, en el grupo de riesgo intermedio del 82% y en el de alto riesgo del 67% (Tabla 47) (Ilustración 47).

Tabla 47. Resultados de la aplicación del nomograma de Valentini para predecir el riesgo de recaída sistémica a 5 años en nuestra serie de pacientes.

		n	Recaída sistémica	HR	IC 95% para HR	p
<b>Grupos de riesgo recaída sistémica</b>	Bajo riesgo	25	16%	0,48	0,16 – 1,41	
	Riesgo intermedio	60	20%	0,56	0,27 – 1,16	
	Alto riesgo	65	27,7%	1	-	0,190

Ilustración 47. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de recaída sistémica para los tres grupos de riesgo calculados a partir del nomograma de Valentini.



Bajo riesgo	25	20	9	5	1
Riesgo intermedio	60	49	32	21	8
Alto riesgo	65	39	24	11	2

Número de pacientes en la curva

Al utilizar la puntuación de cada paciente de manera individual en este nomograma como variable continua y realizar un análisis de regresión de Cox, se observa una relación estadísticamente significativa con las RS (HR 1,07; IC95% 1,03-1,12, p=0,001). El análisis de discriminación del nomograma para las RS mediante el *c-index* es de 0,60 con la puntuación del nomograma como variable continua y de 0,56 como variable categórica, siendo sólo la primera estadísticamente significativa.

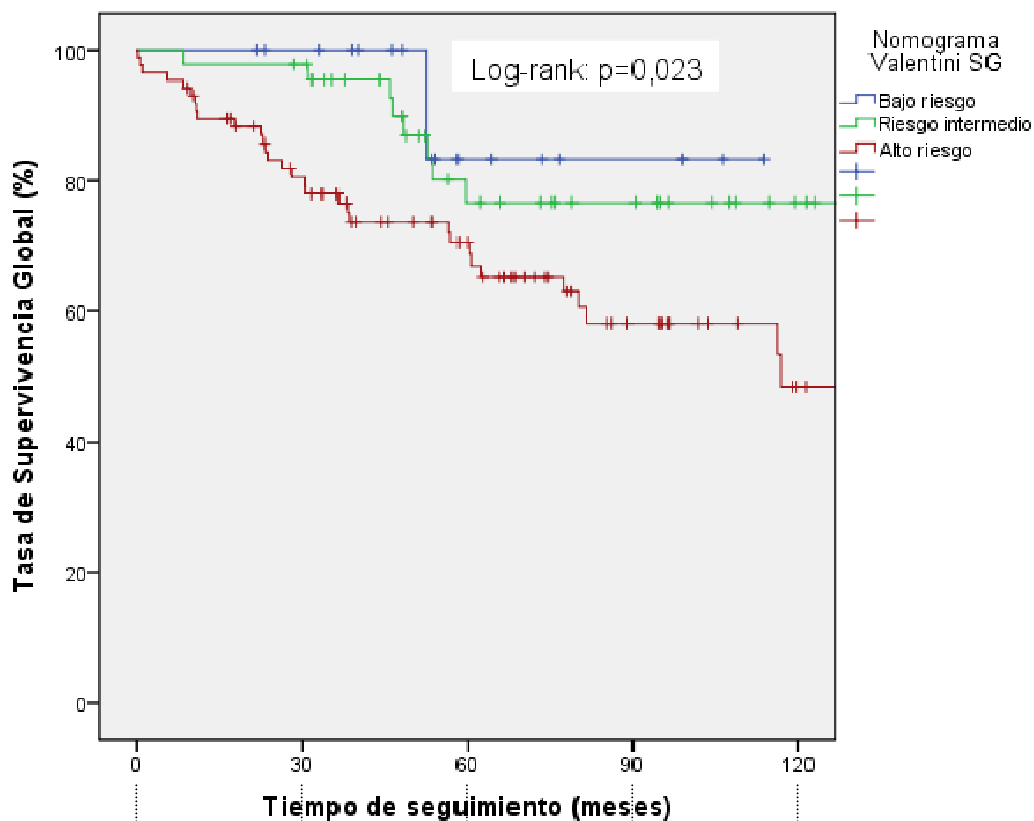
### Supervivencia global.

El tercer nomograma permite calcular la probabilidad de muerte a los 5 años. Este nomograma tiene en cuenta las variables: pT, pN, cT, edad, procedimiento quirúrgico, dosis de RT, sexo y QT adyuvante. Al aplicarlo en esta serie, se observa cómo existe una relación estadísticamente significativa con la SG ( $p=0,031$ ). La SG a 5 años en el grupo de bajo riesgo es del 83%, en el grupo de riesgo intermedio del 77% y en el de alto riesgo del 67% (Tabla 48) (Ilustración 48).

Tabla 48. Resultados de la aplicación del nomograma de Valentini para predecir el riesgo de muerte a 5 años en nuestra serie de pacientes.

		n	Fallecimientos	HR	IC 95% para HR	p
Grupos de riesgo SG	Bajo riesgo	19	10,5%	0,29	0,07 – 1,22	
	Riesgo intermedio	45	<b>17,8%</b>	<b>0,42</b>	<b>0,19 – 0,91</b>	
	Alto riesgo	86	<b>37,2%</b>	<b>1</b>	-	<b>0,031</b>

Ilustración 48. Curvas de Kaplan-Meier para la SG para los tres grupos de riesgo calculados a partir del nomograma de Valentini.

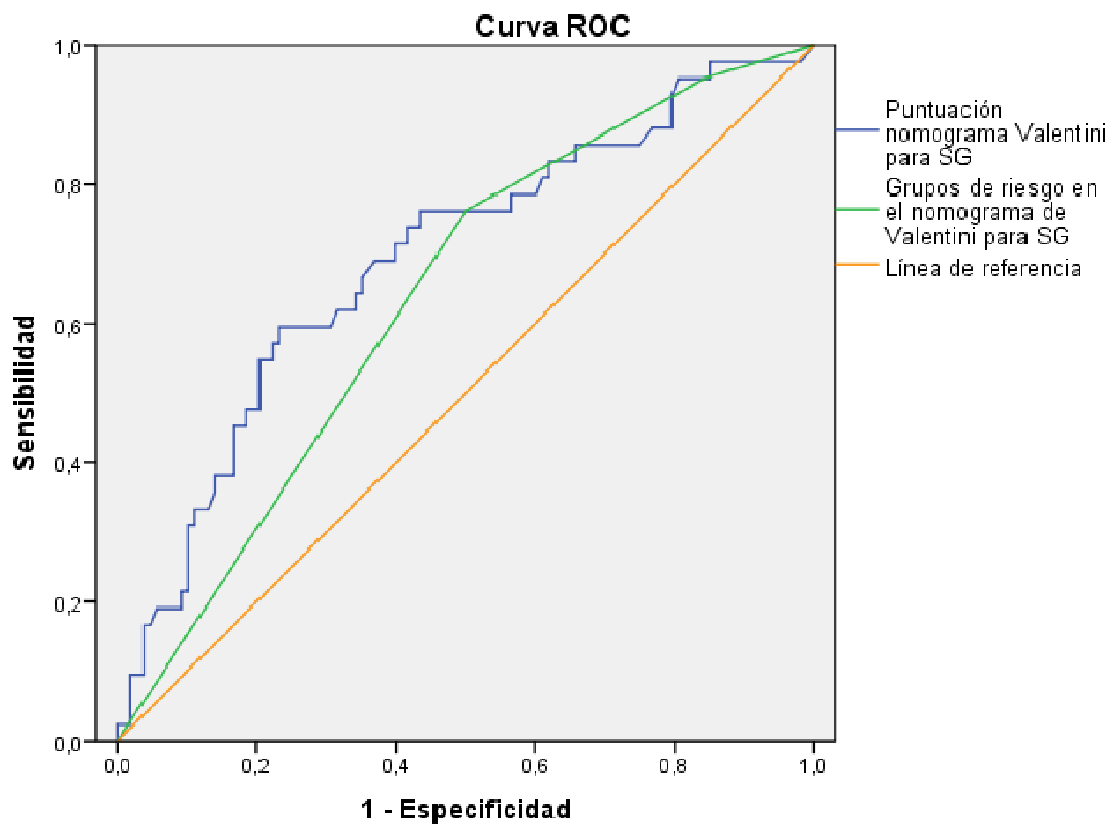


Bajo riesgo	19	17	7	4	-
Riesgo intermedio	45	43	22	16	6
Alto riesgo	86	62	41	21	8

Número de pacientes en la curva

Al utilizar la puntuación de cada paciente de manera individual en este nomograma como variable continua y realizar un análisis de regresión de Cox, se observa también una relación estadísticamente significativa con la SG (HR 1,10; IC95% 1,05-1,14,  $p < 0,001$ ). El análisis de discriminación del nomograma para la SG mediante el *c-index* es de 0,69 con la puntuación del nomograma como variable continua y de 0,64 como variable categórica, ambas estadísticamente significativas (Ilustración 49).

Ilustración 49. Curva ROC comparando la puntuación del nomograma como variable continua o agrupada en tres categorías para la SG.



**DESARROLLO**

**ARGUMENTAL**



#### **4. DESARROLLO ARGUMENTAL**

Este es un estudio retrospectivo realizado a partir de una serie de 158 pacientes del HCUV, diagnosticados de CRLA durante un periodo de doce años y medio. Durante esos años todos los pacientes diagnosticados de cáncer de recto han sido presentados y discutidos en el CMD que cada semana reúne a los diferentes profesionales que intervienen en el cuidado de estos pacientes. Tras tener en cuenta la estadificación tumoral así como otras condiciones clínicas del paciente, se decide de manera consensuada la mejor estrategia terapéutica. El manejo de estos pacientes ha ido evolucionando, la incorporación de la RM pélvica ha permitido definir con mayor precisión la extensión locorregional tumoral, en combinación con la EER. Estas herramientas diagnósticas son implementadas por médicos especializados lo cual mejora su rendimiento. Los esquemas de QT utilizados han variado incorporándose nuevos fármacos al tratamiento del cáncer de recto basado en fluoropirimidinas, aunque ninguno ha logrado mejorar los resultados oncológicos de manera significativa. La RT ha mejorado las técnicas de planificación y reducido las toxicidades derivadas del tratamiento protegiendo los órganos de riesgo y tratando cada vez con más precisión el tumor. La técnica quirúrgica también ha hecho progresos y en los últimos años la cirugía laparoscópica se ha introducido en el manejo de estos pacientes. La mejora en la información proporcionada por el patólogo tras el estudio de la pieza quirúrgica definiendo todas aquellas variables con un valor pronóstico, ayuda a estimar el riesgo de recaída del paciente y decidir la indicación de un tratamiento postoperatorio. Nuevas herramientas pronósticas como los nomogramas integran muchos de estos factores pronósticos para dar una aproximación global del riesgo de recaída o muerte de un determinado paciente.



## *Factores pronósticos preoperatorios en pacientes tratados con QR neoadyuvante.*

### *Estadificación clínica.*

La estadificación clínica en el cáncer de recto es fundamental para decidir el tratamiento óptimo para cada paciente. La EER y la RM pélvica son técnicas de diagnóstico por imagen complementarias y en este estudio un 65% de los pacientes fue estadificado con ambas (56,66). En conjunto, se observó que la mayoría de los tumores de este estudio se estadificaron como T3-4 N+ y casi un 70% tenían afectación o amenaza de la fascia mesorrectal. La concordancia entre ambas técnicas de imagen fue significativa en la estadificación de T, pero no fue así en el caso de N. Esto no es de extrañar ya que la estadificación ganglionar con las técnicas de imagen actuales todavía tiene limitaciones (48,49,55). En el análisis univariado no se observaron diferencias significativas en SLE, SLRL ni en la SG con ninguna de las variables de la estadificación clínica en esta serie, ni por RM ni por EER ni al combinar el estadio máximo de ambas.

Los estudios que han evaluado el valor pronóstico de la estadificación clínica en pacientes tratados con (QT)RT neoadyuvante no son concluyentes. En el trabajo de Valentini et al. observaron que cT era factor de riesgo independiente para RL, RS y SG, aunque una parte importante de los pacientes de este estudio fueron estadificados únicamente con tacto rectal (5). En un estudio italiano con más de quinientos pacientes que habían obtenido una RCp tras un tratamiento neoadyuvante observaron cómo el estadio clínico se asociaba con la SLE y la supervivencia específica por cáncer (228). En un análisis conjunto de varios estudios con más de tres mil pacientes se observó que los pacientes con RCp tenían tumores con estadio clínico T1 y T2 más a menudo que

aquellos sin RCp (185). El análisis multivariado demostró que los pacientes con un estadio clínico T4 tenían un mayor riesgo de recaída y muerte que aquellos con estadio clínico T3, y lo mismo sucedía para los pacientes con estadio clínico N+. Otro estudio de MD Anderson con 470 pacientes tratados con QR y ETM intentó identificar factores pronósticos clínico-patológicos que predijeran las recaídas locorregionales y/o a distancia y el riesgo de muerte. Los pacientes fueron estadificados con tacto rectal y TAC y no se observó una relación estadísticamente significativa entre los eventos de interés y el estadio clínico T y N (229). En una serie de 342 pacientes con cáncer de recto tratados con QR y estadificados con EER, se observó que los pacientes con estadio clínico II tenían respuestas completas o casi completas en un 44% de los casos, y estos tenían una mayor SLE que los pacientes que no respondieron; las mismas diferencias se observaron entre respondedores y no respondedores en los pacientes con estadio clínico III (230). En nuestro estudio hay muy pocos pacientes con estadios T1-2 o N0 ya que se trata de una serie de tumores localmente avanzados, y por este motivo no se han podido detectar diferencias en el pronóstico en base a la estadificación clínica.

En cuanto a la predicción de afectación de la fascia mesorrectal, es uno de los datos más relevantes de la estadificación clínica y es fundamental para decidir la estrategia de tratamiento (54,57,58). En nuestro estudio se encontraba afectada o amenazada en casi un 70% de los pacientes lo cual es indicación de un tratamiento de QR neoadyuvante. Sin embargo, no se observó una relación estadísticamente significativa con la SLE, SLRL y SG en el análisis univariado, probablemente porque la mayoría de los casos tras el tratamiento neoadyuvante negativizaron el margen de resección y consiguieron una resección curativa R0, igualando su pronóstico a los pacientes que inicialmente no tenían afectación de la fascia mesorrectal.

La RT pélvica se asocia a una toxicidad y secuelas a largo plazo que pueden llegar a ser significativas. La afectación o amenaza de la fascia mesorrectal en la estadificación preoperatoria aumenta el riesgo de RL, y empeora la SLE y la supervivencia específica por cáncer (66). Sin embargo, en aquellos pacientes con estadios T2-3 N0/+ sin afectación de la fascia mesorrectal, el riesgo de RL tras una ETM es muy bajo; en estos pacientes podría evitarse un tratamiento neoadyuvante. Por lo tanto, una estadificación preoperatoria precisa es fundamental para decidir de manera individualizada qué pacientes podrían evitar un sobretratamiento.

#### ***Eficacia de los tratamientos utilizados.***

##### *Quimioterapia y radioterapia.*

Los tratamientos de QT y RT han evolucionado durante los años que ha durado este estudio. La QR basada en fluoropirimidinas se ha asociado a otros fármacos en diferentes estudios sin que llegara a demostrarse una superioridad de estas estrategias, y la adición de QT de inducción parece que aumenta las RCp aunque con el inconveniente de una mayor toxicidad (124,125,139,141,144,231). En nuestra serie se confirma que la RT con fluoropirimidinas en combinación con oxaliplatino aumentaba las toxicidades grado mayor o igual a 2 hasta casi el doble comparado con los pacientes tratados sólo con capecitabina o 5FU. Al comparar con la tasa de RCp el esquema de QT utilizado en combinación con la RT o la administración de QT de inducción, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes tratamientos. En el análisis univariado tampoco se demostró una relación estadísticamente significativa entre los diferentes tratamientos preoperatorios y la SLE, SLRL y SG a 5 años, debido a

que los tratamientos fueron evolucionando a lo largo de los doce años en los que se desarrolla este estudio y es una muestra bastante heterogénea en ese aspecto.

También ha habido avances en las técnicas de RT, que cada vez más limitan el tratamiento al tumor y zonas de riesgo, evitando la irradiación de los órganos adyacentes y minimizando los efectos secundarios. La dosis de RT utilizada fue de 45Gy en la mayoría de pacientes y la adherencia al tratamiento fue excelente. Sólo 3 pacientes no finalizaron el tratamiento previsto.

Más de un 70% de los pacientes de nuestra serie recibieron QT adyuvante. La QT adyuvante fue la única variable relacionada con los tratamientos oncológicos que se asoció con la SG en el análisis univariado y se confirmó en el multivariado como un factor de riesgo independiente. Esto se debería interpretar con cautela, ya que está sujeto a diferentes sesgos. Los pacientes que reciben QT adyuvante tras una resección rectal habitualmente son aquellos que no presentan complicaciones en el postoperatorio. Los pacientes con una edad más avanzada y/o comorbilidades a menudo no van a recibir tratamiento postoperatorio. No obstante, en este trabajo se ha incluido en el análisis multivariado de SG porque en el nomograma de Valentini la QT adyuvante es una de las variables que está incluida en el modelo.

### *Cirugía*

El mayor avance en el tratamiento del cáncer de recto ha sido la ETM la cual permite extirpar el tumor primario y el mesorrecto, reduciendo la tasa de RL y mejorando la expectativa de vida (15,22,81,232). Todos los pacientes de este estudio fueron intervenidos mediante ETM por un equipo de cirujanos especializados en patología colorrectal, lo cual se traduce en una cirugía de calidad con una incidencia baja de márgenes afectos (7,7%) y una tasa actuarial de RL del 6%, resultados que concuerdan

con los estudios más relevantes (31,68,81,86,90). En un 90% de los pacientes de esta serie la resección fue R0, y sólo en un 3,8% se consideró una resección R2.

La técnica quirúrgica empleada mayoritariamente fue la RA, y en tumores del tercio inferior se realizó una AAP en un 51,6% de los casos. Sólo cinco de los pacientes fueron intervenidos mediante laparoscopia, y todos ellos a partir del año 2008. La complejidad de los pacientes de este estudio, todos ellos con tumores localmente avanzados con factores de mal pronóstico en el momento del diagnóstico, probablemente haya influido en la decisión de una cirugía abierta. La mortalidad postoperatoria de toda la serie fue del 2,5%. Las complicaciones más frecuentes en el postoperatorio fueron las infecciones y ocho pacientes (5%) presentaron una dehiscencia de sutura o una fístula en la anastomosis. La tasa de complicaciones fue similar a la descrita en la literatura médica (94,233–235).

En el análisis univariado el tipo de resección quirúrgica (clasificación R) fue la única variable quirúrgica que se asoció con las RL y la SG. No hubo diferencias en cuanto a las técnicas quirúrgicas empleadas, probablemente porque todos los pacientes se intervinieron con ETM y en el caso de los tumores de tercio inferior la AAP cilíndrica permitió obtener unos márgenes de resección libres en la mayoría de los casos.

### ***Factores pronósticos anatomopatológicos en pacientes tratados con QR neoadyuvante.***

El estudio de la pieza quirúrgica aporta las variables pronósticas más relevantes en el cáncer de recto tratado con QR neoadyuvante. La calidad del informe anatomopatológico puede afectar significativamente a la estimación del pronóstico de un determinado paciente y puede suponer que no reciba un tratamiento adyuvante si está

infraestadificado. En el HCUV la utilización de una proforma ha sido de gran ayuda para recoger la información más relevante del informe anatomopatológico (163,164). También es fundamental la dedicación de patólogos especializados para garantizar la máxima precisión de esta información (165).

En este estudio la calidad del mesorrecto fue evaluada en la mayoría de los pacientes siendo satisfactorio en un 75% de los casos. En el análisis univariado no se observó una asociación entre la calidad del mesorrecto y la SLE, SLRL y SG a 5 años. Hay muchas diferencias en la proporción de pacientes con un plano mesorrectal en los diferentes estudios publicados, aunque los más recientes describen más de un 70% de mesorrectos satisfactorios (173,233,236). Estos estudios se han llevado a cabo en centros especializados principalmente. En nuestra serie de pacientes solamente ocho tenían un mesorrecto insatisfactorio y probablemente por esto no se han observado diferencias significativas en los eventos evaluados.

A excepción de la variable calidad macroscópica del mesorrecto, en nuestra serie todas las demás variables patológicas evaluadas han demostrado una asociación estadísticamente significativa con la RL, SLE y SG a 5 años en el análisis univariado. Si atendemos a las variables T y N de la clasificación TNM, únicamente el estadio ypN parece ser factor de riesgo independiente para la RL en el análisis multivariado, aunque en el límite de la significación estadística. La clasificación TNM sigue siendo relevante para la estadificación correcta de un paciente operado de cáncer de recto, pero tiene limitaciones ya que no tiene en cuenta variables como la calidad macroscópica del mesorrecto, la afectación del MRC, el grado histológico o la invasión linfovascular y perineural (10,26,35,148). La clasificación TNM6 no diferencia dentro de cada

categoría T la profundidad de invasión tumoral y por eso este dato no se ha analizado en nuestro estudio, aunque hay estudios que demuestran que el pronóstico empeora a mayor grado de infiltración tumoral transmural (25). Las metástasis ganglionares son uno de los factores pronósticos más relevantes en el cáncer colorrectal. El número de ganglios aislados tiene gran importancia pronóstica, y depende de las técnicas utilizadas y de la habilidad del patólogo. En el cáncer de recto el efecto de la RT sobre los tejidos supone una dificultad añadida, y a menudo el número de ganglios aislados es menor (172). Hay estudios que afirman que un menor número de adenopatías aisladas se asocia con un empeoramiento de la supervivencia y de las RL (11,237). En nuestra serie de pacientes la mediana era de 10, aunque a partir del año 2005 se observa un claro incremento en el número de adenopatías aisladas. El valor pronóstico de la invasión linfovascular y/o perineural está más que demostrado y está presente en un 21,2% de los pacientes de este estudio; ha demostrado ser uno de los factores de riesgo independiente más importante para la SLE, SLRL y SG en el análisis multivariado.

Un MRC afecto es un potente predictor de RL, RS y SG según demostraron en un meta-análisis con diecisiete mil pacientes Nagtegaal y Quirke, y después de un tratamiento neoadyuvante el valor predictivo del MRC para las RL es mayor que cuando no ha habido un tratamiento preoperatorio (30). La tasa de márgenes afectados en nuestra serie es del 7,7% y la tasa actuarial de RL es del 6%. Al comparar el margen patológico con la predicción de afectación o amenaza de la fascia mesorrectal que mostraban las técnicas de imagen se observa cómo un 69,3% de los pacientes de este estudio inicialmente tenían la fascia afectada o amenazada y un 90,4% de los mismos obtuvieron márgenes patológicos libres.

La infraestadificación tumoral tras un tratamiento neoadyuvante tiene valor pronóstico ya que reduce la tasa de recaídas y aumenta la supervivencia (238). Muchos factores influyen en la infraestadificación tumoral después de un tratamiento de QR: el estadio tumoral, el tamaño del tumor, la dosis de RT administrada, el intervalo entre la finalización de la RT y la cirugía, y también las características histopatológicas del tumor (116,117,185,228). En los ensayos aleatorizados europeos clásicos de QR neoadyuvante, la tasa de RCp oscilaba entre el 11 y el 16% y era mayor que en los pacientes tratados sólo con RT aunque sin observar diferencias significativas en la supervivencia (2,113,115,239). Otros ensayos aleatorizados Fase II han mostrado tasas aún mayores de RCp (109,127,239,240). En el trabajo de Rödel describen una relación entre el grado de regresión tumoral de Dworak y la SLE a 5 años (36). En una revisión con más de tres mil pacientes tratados con QR y ETM, se observó cómo aquellos que alcanzaron una RCp tenían una SLE a 5 años significativamente mayor que los pacientes sin RCp (185). La tasa de RCp en nuestra serie es del 15,8% y casi un 75% de los pacientes tenían tumores con RCp o estadios I-II en la pieza quirúrgica lo cual refleja el efecto del tratamiento neoadyuvante. Al comparar los pacientes que habían tenido una RCp con el resto de la serie, no se observan diferencias significativas en ninguno de los eventos de interés debido a que el número de pacientes es pequeño. Por este motivo dividimos a los pacientes en dos grupos de mejor (grados 2-4 de Dworak) o peor respuesta (grados 0-1 de Dworak) al tratamiento. En nuestra serie sólo un 28,2% de los pacientes tuvieron una respuesta pobre o ninguna respuesta al tratamiento. De esta manera se observa en el análisis multivariado que un peor grado de regresión de Dworak es factor de riesgo independiente para SLE, RL y SG.



### *Nomogramas y NAR Score.*

Cada vez más, la medicina individualizada está ganando terreno. En el tratamiento del cáncer supone administrar el mejor tratamiento dependiendo de ciertas características pronósticas del paciente y de la enfermedad. Estas características pronósticas pueden ser identificadas a partir de la literatura científica y servir para crear un modelo que ayude a predecir los resultados de una población de pacientes. En el cáncer colorrectal estadios I al III se han propuesto diferentes nomogramas entre los que cabe destacar varios de cáncer de recto (201–203,241).

Entre los diferentes escenarios en los que se puede encontrar un paciente con cáncer de recto localizado, Peng et al. desarrollaron un nomograma para el CRLA que no recibe tratamiento neoadyuvante (201). Esta situación es más habitual en países asiáticos donde una proporción baja de pacientes con cáncer de recto estadios II y III reciben tratamiento preoperatorio. Cada nomograma siguió dos procedimientos de validación, pero no se hizo calibración. En esta serie de 833 pacientes cabe destacar que la tasa de RL a los 5 años era del 22,3%. Desarrollaron un nomograma para la supervivencia libre de RS y otro para la SG, incluyendo las variables: sexo, edad, localización tumoral, QT adyuvante, QR adyuvante, pT, pN, CEA y LNR. El nomograma para las RL no se llegó a desarrollar por que no funcionó bien en la validación externa. Se observó cómo había una relación entre la probabilidad de supervivencia libre de RS o SG a los 5 años y los subgrupos de la clasificación TNM7. En su contexto, donde los pacientes habitualmente se intervienen sin un tratamiento preoperatorio previo, este nomograma puede tener interés para determinar la indicación de un tratamiento adyuvante. Es llamativo que no se incluyó la afectación del MRC ni tampoco la clasificación R del tipo de cirugía, que

sin duda son datos pronósticos muy relevantes en el cáncer de recto. Dado que los pacientes incluidos fueron diagnosticados entre 1986 y 2005, es probable que estos datos no se analizaran en muchos de esos pacientes. Además, ha habido numerosos cambios en la estadificación locorregional, en los tratamientos y en la información del patólogo que implican que probablemente hoy en día para este tipo de pacientes otras variables clínicas y patológicas, como la estadificación por RM o la definición de los márgenes de resección, podrían ser relevantes en la construcción de un modelo predictivo de estas características.

Para los pacientes con cáncer de recto tratados con RT de curso corto neoadyuvante, Van Gijn et al. desarrollaron tres nomogramas para determinar la probabilidad de RL, RS o muerte a los 5 años (241). Utilizaron pacientes de tres EC europeos con casi tres mil pacientes que habían sido tratados con RT de curso corto seguida de cirugía o cirugía sólo. En este trabajo poco más de la mitad de los pacientes habían sido intervenidos con ETM. Se llevó a cabo una validación cruzada con un 10% de los datos originales y también calibración. Los *c-index* fueron mayores que 0,70 para todos los eventos pronosticados. Las variables con un mayor peso en estos nomogramas fueron: pT, pN y enfermedad residual (resección R1 o R2), siendo esta última la más importante en las RL. El haber recibido o no RT neoadyuvante también era una de las variables del nomograma para las RL. Sin embargo, en el caso de pacientes con una estadificación precisa con RM y una cirugía de calidad con ETM, quizá no sea preciso un tratamiento de RT preoperatoria por lo que su presencia en el nomograma sería cuestionable (57,104).

Van Stiphout et al. elaboraron un nomograma con el objetivo de predecir las RCp en el cáncer de recto tratado con QR utilizando PET-TAC (202). A partir de pacientes de cuatro instituciones de los que 169 tenían PET previo y posterior a la QR, se construyó

un nomograma para predecir la probabilidad de RCp utilizando las variables longitud tumoral determinada por RM, SUV máximo en el PET posterior y un índice de respuesta calculado a partir de la diferencia entre el SUV del PET previo y posterior al tratamiento. La probabilidad de una RCp se incrementaba en tumores de menor longitud y según las diferencias en la máxima actividad metabólica determinada por PET, con un *c-index* de 0,83. Sin embargo cuando no se tenía en cuenta la longitud tumoral en el modelo, este perdía su capacidad predictiva. Este modelo fue validado externamente con pacientes de otras instituciones mostrando cómo la precisión de las predicciones mejoraba con el paso del tiempo, probablemente por la mejora en las técnicas y en la información aportada por el PET y la RM pélvica. Seguramente la incorporación de otras variables predictoras de RCp en este modelo en el futuro pueda mejorar los resultados.

Valentini et al. desarrollaron tres nomogramas que predicen resultados oncológicos en el CRLA tratado con (QT)RT neoadyuvante (5). Estos nomogramas se construyeron utilizando datos de cuatro EC europeos con más de dos mil pacientes. Realizaron un modelo de regresión de Cox para predecir las RL, RS y SG, basándose en características clínicas y patológicas, y los modelos predictivos se convirtieron en nomogramas para facilitar su interpretación visual (194). El modelo fue validado externamente con un quinto EC italiano con más de quinientos pacientes, con un *c-index* de 0,68; 0,73 y 0,70 para RL, RS y SG, respectivamente. Estos nomogramas parecen los más prometedores por varios motivos. En primer lugar porque la fuente de datos procede de cinco EC aleatorizados con un gran número de pacientes. En segundo lugar, porque las variables utilizadas en estos nomogramas son las habituales en el manejo de estos pacientes y pueden generalizarse prácticamente a cualquier centro. En tercer lugar, porque ha

demostrado su capacidad de discriminación y calibración. Y por último, porque han sido validados al menos en dos poblaciones (5,204).

Al aplicar los tres nomogramas de Valentini en nuestra serie de pacientes, obtenemos tres grupos con pronóstico diferenciado. El análisis de supervivencia mediante regresión de Cox muestra una relación significativa con la SG, pero no así en el caso de RL o RS. Al repetir el análisis utilizando la puntuación individual de cada paciente como variable continua en cada uno de los nomogramas, se observa una relación estadísticamente significativa entre esta puntuación y las RL, RS y SG a 5 años. La razón principal por la que los nomogramas de RL y RS no han alcanzado la significación estadística en nuestra serie de pacientes al diferenciar en tres grupos pronósticos probablemente sea el número limitado de pacientes que hay en cada grupo pronóstico. Sólo ocho pacientes experimentaron una RL durante el seguimiento lo cual probablemente ha condicionado que no se haya alcanzado la significación estadística. Sin embargo, al considerar la puntuación del nomograma como variable continua el modelo sí alcanza la significación estadística en nuestra serie, al igual que en el trabajo de Raissouni et al (204). En nuestro trabajo también hemos calculado el estadístico *c* para determinar la discriminación del modelo en nuestros pacientes. La mayoría de *c-index* de este trabajo oscilaban entre 0,65 y 0,70 que no es un valor óptimo, pero no es de extrañar dado que se trata de una serie retrospectiva de pacientes con un número limitado y cabe destacar que es bastante similar al obtenido en la cohorte de validación.

Un factor pronóstico muy relevante en el cáncer de recto resecado es la afectación de los márgenes de resección en la pieza quirúrgica. En estos nomogramas, y sobre todo en el de RL, llama la atención la ausencia de la variable ‘margen afecto’, dada su

relevancia en el aumento del riesgo de RL (31,178). Aunque no se menciona en la publicación, es posible que se deba a una ausencia de esta información en las bases de datos a partir de las cuales se construyeron los nomogramas. No cabe duda de que es una variable a incorporar en los futuros modelos predictivos para cáncer de recto. Otra variable que podría incorporarse es la invasión linfática, vascular y perineural cuyo valor pronóstico se ha demostrado en numerosos trabajos aunque en ocasiones está infrarreportado (33–35). En nuestra serie es uno de los factores pronósticos más relevantes ya que es factor independiente de riesgo de RL, SLE y SG. El grado de regresión de Dworak también ha demostrado un impacto en las recaídas y en la supervivencia en nuestra serie, y sería otra variable a tener en cuenta en un nomograma de cáncer de recto tratado con QR neoadyuvante. No obstante, el grado de regresión tumoral no está estandarizado ya que hay varias clasificaciones publicadas, y el grado de concordancia no siempre es el óptimo. Requiere de patólogos experimentados para que tenga un valor pronóstico significativo (183,184,242).

El *NAR Score* se desarrolló a partir del nomograma de Valentini que predice la probabilidad de muerte a 5 años utilizando las tres variables con mayor peso de este (37,38). Fue validado con pacientes del estudio NSABP R-04 y con un grupo canadiense, confirmando una relación estadísticamente significativa de los tres grupos pronósticos con la SG a 5 años (38,204). Al comparar el *NAR Score* con la RCp el AIC (*Akaike information criterion*) favoreció al *NAR Score* comparado con la RCp en ambos trabajos. En el estudio canadiense aplicaron también los nomogramas de Valentini a su serie de pacientes, observando una relación estadísticamente significativa con los tres (en el caso de las RL en el límite de la significación). Al comparar el AIC del *NAR Score* y los nomogramas de Valentini se observó cómo este favorecía a los nomogramas

al igual que el *c-index*. En nuestro trabajo tras calcular el *NAR Score* hemos podido separar a los pacientes en tres grupos de riesgo. Tras realizar el análisis con regresión de Cox se observa cómo el *NAR Score* se asocia de manera estadísticamente significativa con la SG ( $p=0,006$ ). La SG a 5 años de los diferentes grupos de riesgo es: bajo riesgo 84%, riesgo intermedio 71% y alto riesgo 59%. Al repetir el análisis utilizando el *NAR Score* como variable continua se obtiene también una relación estadísticamente significativa con la supervivencia. El *c-index* de este modelo alcanza la significación estadística (0,66 para *NAR Score* como variable continua y 0,63 como variable categórica), pero es inferior al obtenido al aplicar el nomograma de Valentini para SG. Por tanto, el *NAR Score* permite obtener una estimación pronóstica que ayudará a decidir el manejo posterior del paciente a partir de sólo tres variables, por lo que su aplicabilidad en la práctica clínica es muy factible. El nomograma de Valentini tiene un *c-index* un poco mayor por lo que incorporar otras variables clínico-patológicas aumenta la precisión de la predicción aunque su aplicabilidad pueda ser un poco más compleja.

#### *Aplicaciones.*

La importancia de estos modelos pronósticos estriba en que permiten identificar aquellos pacientes con un mayor riesgo de recaída. En oposición al cáncer de colon, en el que está demostrado el beneficio de la QT adyuvante, los resultados en cáncer de recto tratado con QR preoperatoria no son tan concluyentes (146,153). En un meta-análisis que incluía varios ensayos infrapotenciados, no se demostró el beneficio de la QT adyuvante con 5FU en los pacientes con cáncer de recto tratados con QR preoperatoria o RT de curso corto (152). En un análisis conjunto con más de tres mil pacientes en los que se compararon los diferentes grados de respuesta a un tratamiento

de QR neoadyuvante, los pacientes que más se beneficiaron de recibir una QT adyuvante fueron aquellos con tumores ypT1-2 e ypT3-4 comparado con los que tenían una RCp, aunque sin alcanzar la significación estadística (153). Evaluando una estrategia adaptada al riesgo, en un ensayo exploratorio Fase II aleatorizado con pacientes con cáncer de recto que tras un tratamiento de QR preoperatoria no habían presentado una buena respuesta histológica, los pacientes fueron aleatorizados a recibir QT adyuvante con 5FU o FOLFOX4. Los pacientes tratados con oxaliplatino consiguieron una SLE y SG más prolongada, lo cual sugiere que la QT basada en oxaliplatino puede tener indicación en pacientes con poca respuesta histológica tras QR preoperatoria (154). La adición de oxaliplatino a la QT adyuvante basada en fluoropirimidinas demostró una mejora en la SLE en otro ensayo Fase III (155). Sin embargo, estos hallazgos no pudieron confirmarse en otro EC con un diseño similar (156). Un estudio asiático ha sido el único en evaluar en un EC aleatorizado con tres ramas, FOLFOX6 modificado como tratamiento preoperatorio único sin RT vs. QR con 5FU o QR con FOLFOX6m. La combinación de FOLFOX6m y RT consiguió una tasa de RCp mayor. FOLFOX6m sin RT obtuvo una tasa de resecciones R0 similar comparado con RT con 5FU, con menos complicaciones quirúrgicas. Aunque no hay datos publicados sobre SLE o SG, parece que los pacientes tratados con FOLFOX6m consiguen un excelente control locorregional (157). A pesar de que los argumentos a favor de la QT adyuvante en cáncer de recto son limitados, identificar aquellos que tras la cirugía presentan factores de mal pronóstico puede ayudar en la decisión de recomendar un tratamiento adyuvante y en este contexto los nomogramas tendrían utilidad. También podría ser una herramienta que permita identificar a aquellos pacientes con un mayor riesgo para ofrecerles nuevas alternativas terapéuticas dentro de ensayos clínicos aleatorizados.

Los nomogramas podrían tener utilidad para determinar un programa de seguimiento más o menos intensivo para cada paciente en función del riesgo de recaída. El EC aleatorizado FACS realizado con más de mil pacientes en Reino Unido comparó un seguimiento mínimo no estandarizado, con un seguimiento con CEA y/o TAC, observando que en el segundo grupo en los pacientes que recaían había una mayor tasa de cirugía de rescate de intención curativa; sin embargo, no se observaron diferencias en la SG (243). Un meta-análisis con pacientes de cinco EC aleatorizados demostró una disminución en la mortalidad para aquellos pacientes con un seguimiento más intensivo, y una detección más precoz de las recaídas tanto localizadas como sistémicas (244). Las guías de manejo de estos pacientes no se ponen de acuerdo en la mejor estrategia de seguimiento: mientras las europeas no recomiendan un seguimiento intensivo (21), en las americanas sí lo recomiendan en los pacientes de alto riesgo (245). Los nomogramas se podrían utilizar en ensayos clínicos prospectivos en los que pacientes con un mayor riesgo de recaída fueran seguidos con diferentes estrategias para evaluar su impacto en la supervivencia.

Entre las limitaciones de este estudio está su tamaño. Es una serie pequeña con pacientes de un único centro, en un periodo concreto de tiempo y con unas características determinadas en cuanto a la extensión de la enfermedad y los tratamientos recibidos. Dado que se trataba de tumores avanzados, algunos de los pacientes que recibieron QR presentaban metástasis en el momento del diagnóstico, y estos no se han incluido en este trabajo. Además, algunas de las variables se han recogido de manera retrospectiva.



A pesar de sus limitaciones podemos concluir que un tratamiento preoperatorio bien indicado en el contexto de un CMD permite facilitar una resección curativa en tumores de recto localmente avanzados con factores de mal pronóstico. El estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica aportará información pronóstica muy valiosa, la cual se puede complementar con otras variables clínicas y relacionadas con los tratamientos aplicados. Existen herramientas alternativas que reúnen muchas de estas variables pronósticas, como son el *NAR Score* y los nomogramas de Valentini; son fáciles de aplicar en cualquier contexto y nos ayudarán a detectar aquellos pacientes con un mayor riesgo de recaída. En una estrategia adaptada al riesgo estos pacientes podrán ser subsidiarios de un seguimiento más estrecho y ofrecerles opciones de tratamiento adyuvante dentro de ensayos clínicos aleatorizados que puedan reducirlo.

## **CONCLUSIONES**



## 5. CONCLUSIONES

- La tasa actuarial de RL a los cinco años de toda la serie es del 6%. La tasa actuarial de SLE y SG a los 5 años de todo el grupo es del 73 y 72%, respectivamente.
- El tratamiento de QR preoperatoria en el CRLA permite una cirugía radical R0 en un 90,5% de los pacientes. La afectación o amenaza de la fascia mesorrectal preoperatoria del 69,3% se redujo drásticamente con el tratamiento neoadyuvante y sólo un 9,6% de estos pacientes presentaron un MRC afecto.
- El análisis multivariado demostró que los factores de riesgo independientes para SLRL fueron: la presencia de invasión vascular, linfática y/o perineural, un peor grado de regresión de Dworak y la infiltración tumoral de ganglios linfáticos. Los factores de riesgo independientes para la SLE y la SG fueron las variables presencia de invasión vascular, linfática y/o perineural y un peor grado de regresión de Dworak.
- Tanto el *NAR Score* como el nomograma de Valentini para SG predicen el riesgo de muerte tras QR neoadyuvante. Los nomogramas de RL y RS predicen el riesgo de recaída cuando se utiliza la puntuación obtenida por cada paciente como variable continua.
- Existen otras variables pronósticas tales como la afectación del MRC, la calidad macroscópica del mesorrecto, el grado de regresión tumoral o la invasión vascular, linfática y perineural, que podrían incorporarse a estos nomogramas para aumentar su eficacia en la predicción del riesgo de recaída o muerte de estos pacientes.



## **BIBLIOGRAFÍA**



## 6. BIBLIOGRAFÍA.

1. Bosset J-F, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2006 Sep 14;355(11):1114–23.
2. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731–40.
3. Swellengrebel HAM, Marijnen CAM, Verwaal VJ, Vincent A, Heuff G, Gerhards MF, et al. Toxicity and complications of preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Br J Surg*. 2011 Mar 1;98(3):418–26.
4. Lange MM, van de Velde CJH. Urinary and sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Nat Rev Urol*. 2011 Jan;8(1):51–7.
5. Valentini V, Van Stiphout R, Lammering G. Nomograms for Predicting Local Recurrence, Distant Metastases, and Overall Survival for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer on the Basis of European Randomized Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2011 Aug 10;29:3163–72.
6. Takagawa R, Fujii S, Ohta M, Nagano Y, Kunisaki C, Yamagishi S, et al. Preoperative Serum Carcinoembryonic Antigen Level as a Predictive Factor of Recurrence After Curative Resection of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(12):3433–9.
7. Huh JW, Oh BR, Kim HR, Kim YJ. Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent prognostic factor in potentially curative colon cancer. *J Surg Oncol*. 2010 Apr 1;101(5):396–400.
8. Park JW, Lim S-B, Kim DY, Jung KH, Hong YS, Chang HJ, et al. Carcinoembryonic Antigen as a Predictor of Pathologic Response and a Prognostic Factor in Locally Advanced Rectal Cancer Patients Treated With Preoperative Chemoradiotherapy and Surgery. *Int J Radiat Oncol*. 2009 Jul 1;74(3):810–7.
9. Hyngstrom JR, Hu C-Y, Xing Y, You YN, Feig BW, Skibber JM, et al. Clinicopathology and Outcomes for Mucinous and Signet Ring Colorectal Adenocarcinoma: Analysis from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2814–21.
10. Willett CG, Badizadegan K, Ancukiewicz M, Shellito PC. Prognostic factors in Stage T2NO rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 42(2):167–73.
11. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic Factors in Colorectal Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2000 Jun 1;124(7):979–94.
12. Marijnen C, Nagtegaal I, Kapiteijn E, Kranenbarg EK, Noordijk E, Van Krieken J, et al. Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal



- cancer patients: report of a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(5):1311–20.
13. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM-K, Putter H, Wiggers T, 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 Jun;12(6):575–82.
  14. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *The Lancet.* 2009;373(9666):811–20.
  15. Cecil DT, Sexton R, Moran JB, Heald JR. Total Mesorectal Excision Results in Low Local Recurrence Rates in Lymph Node-Positive Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2004;47(7):1145–50.
  16. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ.* 2006 Oct 14;333(7572):779–779.
  17. Beets-Tan R, Beets G. Rectal cancer: how accurate can imaging predict the T stage and the circumferential resection margin? *Int J Colorectal Dis.* 2003;18(5):385–91.
  18. Kim CK, Kim SH, Chun HK, Lee W-Y, Yun S-H, Song S-Y, et al. Preoperative staging of rectal cancer: accuracy of 3-Tesla magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2006;16(5):972–80.
  19. Shihab OC, Quirke P, Heald RJ, Moran BJ, Brown G. Magnetic resonance imaging-detected lymph nodes close to the mesorectal fascia are rarely a cause of margin involvement after total mesorectal excision. *Br J Surg.* 2010 Sep 1;97(9):1431–6.
  20. Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Abulafi AM, Brown G. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *Br J Surg.* 2008 Feb 1;95(2):229–36.
  21. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct 1;24(suppl 6):vi81–8.
  22. Marinello FG, Frasson M, Baguena G, Flor-Lorente B, Cervantes A, Roselló S, et al. Selective Approach for Upper Rectal Cancer Treatment: Total Mesorectal Excision and Preoperative Chemoradiation Are Seldom Necessary. *Dis Colon Rectum.* 2015;58(6):556–65.
  23. Cervantes A, Roselló S, Rodríguez-Braun E, Navarro S, Campos S, Hernández A, et al. Progress in the multidisciplinary treatment of gastrointestinal cancer and the impact on clinical practice: perioperative management of rectal cancer. *Ann Oncol.* 2008;19(Suppl 7):266–7.

24. Cervantes A, Chirivella I, Rodriguez-Braun E, Campos S, Navarro S, García Granero E. A multimodality approach to localized rectal cancer. *Ann Oncol*. 2006 Sep 1;17(suppl 10):x129–34.
25. Merkel S, Mansmann U, Siassi M, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis*. 2001;16(5):298–304.
26. Edge S, Byrd D, Compton C. *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
27. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart A. Revised Tumor and Node Categorization for Rectal Cancer Based on Surveillance, Epidemiology, and End Results and Rectal Pooled Analysis Outcomes. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 10;28(2):256–63.
28. Chand M, Moran BJ, Jones RG, Heald RJ, Brown G. Lymph node status does not predict local recurrence in the total mesorectal excision era. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(1):127–9.
29. Mekenkamp LJM, van Krieken JHJM, Marijnen CAM, van de Velde CJH, Nagtegaal ID, for the Pathology Review Committee and the Co-operative Clinical Investigators. Lymph Node Retrieval in Rectal Cancer is Dependent on Many Factors—the Role of the Tumor, the Patient, the Surgeon, the Radiotherapist, and the Pathologist. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2009;33(10). Available from: [http://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/2009/10000/Lymph\\_Node\\_Retrieval\\_in\\_Rectal\\_Cancer\\_is\\_Dependent.14.aspx](http://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/2009/10000/Lymph_Node_Retrieval_in_Rectal_Cancer_is_Dependent.14.aspx)
30. Nagtegaal ID, Quirke P. What Is the Role for the Circumferential Margin in the Modern Treatment of Rectal Cancer? *J Clin Oncol*. 2008 Jan 10;26(2):303–12.
31. Nagtegaal I, Marijnen C, Kranenbarg E. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: Not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:350–7.
32. Nagtegaal I, van de Velde C, van der Worp E. Macroscopic Evaluation of Rectal Cancer Resection Specimen: Clinical Significance of the Pathologist in Quality Control. *J Clin Oncol*. 2002 Apr;20(7):1729–34.
33. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, et al. Perineural Invasion Is an Independent Predictor of Outcome in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 1;27(31):5131–7.
34. Quah H-M, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Landmann RG, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(5):503–7.
35. Krasna MJ, Flancbaum L, Cody RP, Shneibaum S, Ari GB. Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. Incidence and prognostic significance. *Cancer*. 1988 Mar 1;61(5):1018–23.

36. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, Füzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8688–96.
37. Yothers G, George T, Petrelli N. Neoadjuvant rectal cancer (RC) score to predict survival: Potential surrogate endpoint for early-phase trials. *J Clin Oncol*. 2014;32(suppl 3; abstr 384).
38. George T, Allegra C, Yothers G. Neoadjuvant Rectal (NAR) Score: a New Surrogate Endpoint in Rectal Cancer Clinical Trials. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2015 Aug 9;11(5):275–80.
39. WHO. GLOBOCAN 2012. Colorectal Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
40. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar 1;61(2):69–90.
41. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, Rutherford R, Staley CA, Cardona K, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer*. 2016 Mar;15(1):67–73.
42. Siegel R, DeSantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014 Mar 1;64(2):104–17.
43. Niederhuber JE. Colon and rectum cancer. Patterns of spread and implications for workup. *Cancer*. 1993;71(S12):4187–92.
44. Kirke R, Rajesh A, Verma R, Bankart MJ. Rectal Cancer: Incidence of Pulmonary Metastases on Thoracic CT and Correlation With T Staging. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. 2007;31(4). Available from: [http://journals.lww.com/jcat/Fulltext/2007/07000/Rectal\\_Cancer\\_\\_Incidence\\_of\\_Pulmonary\\_Metastases.13.aspx](http://journals.lww.com/jcat/Fulltext/2007/07000/Rectal_Cancer__Incidence_of_Pulmonary_Metastases.13.aspx)
45. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 20;24(33):5313–27.
46. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol*. 1932 Jan 1;35(3):323–32.
47. Hildebrandt U, Feifel G. Preoperative staging of rectal cancer by intrarectal ultrasound. *Dis Colon Rectum*. 1985;28(1):42–6.
48. Garcia-Aguilar J, Pollack J, Lee S-H, de Anda EH, Mellgren A, Wong WD, et al. Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(1):10–5.
49. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal Cancer: Local Staging and Assessment of Lymph Node Involvement with Endoluminal US, CT, and MR Imaging—A Meta-Analysis 1. *Radiology*. 2004;232(3):773–83.

50. Solomon MJ, McLeod RS, Cohen EK, Simons ME, Wilson S. Reliability and validity studies of endoluminal ultrasonography for anorectal disorders. *Dis Colon Rectum*. 1994;37(6):546–51.
51. Goh V, Halligan S, Bartram C. Local radiological staging of rectal cancer. *Clin Radiol*. 2004 Mar;59(3):215–26.
52. Herzog U, Flüe M, Tondelli P, Schuppisser JP. How accurate is endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal cancer? *Dis Colon Rectum*. 36(2):127–34.
53. Esclapez P, Garcia-Granero E, Flor B, García-Botello S, Cervantes A, Navarro S, et al. Prognostic Heterogeneity of Endosonographic T3 Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2009;52(4). Available from: [http://journals.lww.com/dcrjournal/Fulltext/2009/04000/Prognostic\\_Heterogeneity\\_of\\_Endosonographic\\_T3.24.aspx](http://journals.lww.com/dcrjournal/Fulltext/2009/04000/Prognostic_Heterogeneity_of_Endosonographic_T3.24.aspx)
54. Granero-Castro P, Muñoz E, Frasson M, García-Granero A, Esclapez P, Campos S, et al. Evaluation of mesorectal fascia in mid and low anterior rectal cancer using endorectal ultrasound is feasible and reliable: a comparison with MRI findings. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(6):709–14.
55. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Choudhary A, Antillon MR, Brugge WR. Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(5):1255–65.
56. Brown G, Davies S, Williams GT, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, et al. Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging? *Br J Cancer*. 2004 Jul 5;91(1):23–9.
57. Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg*. 2003 Mar 1;90(3):355–64.
58. Brown G, Richard C, Newcombe R. Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging in 28 patients. *Radiology*. 1999 Apr;211(1):215–22.
59. Cawthorn S, Caffarey S, Broughton C, Marks C, Chir M, Parums D, et al. Extent of mesorectal spread and involvement of lateral resection margin as prognostic factors after surgery for rectal cancer. *The Lancet*. 1990;335(8697):1055–9.
60. Kim JH, Beets GL, Kim M-J, Kessels AGH, Beets-Tan RGH. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Multidetector Comput Tomogr Abdomen*. 2004 Oct;52(1):78–83.
61. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic Predictors of Lymph Node Status in Rectal Cancer with Use of High-Spatial-Resolution MR Imaging with Histopathologic Comparison. *Radiology*. 2003 May 1;227(2):371–7.

62. Kim Y, Kim N, Min B, Kim H, Pyo J, Kim M, et al. A prospective comparison study for predicting circumferential resection margin between preoperative MRI and whole mount sections in mid-rectal cancer: significance of different scan planes. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2008;34(6):648–54.
63. Videhult P, Smedh K, Lundin P, Kraaz W. Magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer in clinical practice: high accuracy in predicting circumferential margin with clinical benefit. *Colorectal Dis*. 2007;9(5):412–9.
64. Smith NJ, Shihab O, Arnaout A, Swift RI, Brown G. MRI for Detection of Extramural Vascular Invasion in Rectal Cancer. *Am J Roentgenol*. 2008 Nov 1;191(5):1517–22.
65. Holzer B, Urban M, Hölbling N, Feil W, Novi G, Hruby W, et al. Magnetic resonance imaging predicts sphincter invasion of low rectal cancer and influences selection of operation. *Surgery*. 2003 Jun;133(6):656–61.
66. Frasson M, Garcia-Granero E, Roda D, Flor-Lorente B, Roselló S, Esclapez P, et al. Preoperative chemoradiation may not always be needed for patients with T3 and T2N+ rectal cancer. *Cancer*. 2011;117(14):3118–25.
67. Lange M, Rutten H, Van de Velde C. One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908–2008. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2009;35(5):456–63.
68. Matoses SL, García-Granero E, García-Armengol J. Tratamiento quirúrgico y resultados del cáncer de recto. *Cir Esp*. 2003;73(1):25–9.
69. Miles WE. A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. *The Lancet*. 1908;172(4451):1812–3.
70. Marr R, Birbeck K, Garvican J, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons WJ, et al. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg*. 2005;242(1):74–82.
71. Holm T, Ljung A, Häggmark T, Jurell G, Lagergren J. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg*. 2007;94(2):232–8.
72. Stelzner S, Koehler C, Stelzer J, Sims A, Witzigmann H. Extended abdominoperineal excision vs. standard abdominoperineal excision in rectal cancer—a systematic overview. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(10):1227–40.
73. West NP, Finan PJ, Anderin C, Lindholm J, Holm T, Quirke P. Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3517–22.
74. Balfour DC. VIII. A method of anastomosis between sigmoid and rectum. *Ann Surg*. 1910;51(2):239.
75. Dixon CF. Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower part of the sigmoid. *Ann Surg*. 1948;128(3):425.

76. Quirke P, Dixon M, Durdey P, Williams N. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *The Lancet*. 1986;328(8514):996–9.
77. Pollett WG, Nicholls R. The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. *Ann Surg*. 1983;198(2):159.
78. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery. *Cancer*. 1995;76(3):388–92.
79. Parks A. Transanal technique in low rectal anastomosis. *Proc R Soc Med*. 1972;65(11):975.
80. Lazorthes F, Fages P, Chiotasso P, Lemozy J, Bloom E. Resection of the rectum with construction of a colonic reservoir and colo-anal anastomosis for carcinoma of the rectum. *Br J Surg*. 1986;73(2):136–8.
81. MacFarlane J, Ryall R, Heald R. Mesorectal excision for rectal cancer. *The lancet*. 1993;341(8843):457–60.
82. Havenga K, De Ruyter MC, Enker WE, Welvaart K. Anatomical basis of autonomic nerve-preserving total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. 1996 Mar 1;83(3):384–8.
83. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*. 1982 Oct 1;69(10):613–6.
84. Heald R. Rectal cancer: The surgical options. *Colorectal Cancer Gene Cure*. 1995 Jul;31(7–8):1189–92.
85. Heald MR, Chir M, Smedh R, Kald A, Sexton R, Moran B. Abdominoperineal excision of the rectum—an endangered operation. *Dis Colon Rectum*. 1997;40(7):747–51.
86. García-Granero E, Martí-Obiol R, Gómez-Barbadillo J, García-Armengol J, Esclapez P, Espi A, et al. Impact of surgeon organization and specialization in rectal cancer outcome. *Colorectal Dis*. 2001;3(3):179–84.
87. Vignali A, Fazio VW, Lavery IC, Milsom JW, Church JM, Hull TL, et al. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1,014 patients. *J Am Coll Surg*. 1997;185(2):105–13.
88. Peeters KCMJ, Tollenaar RAEM, Marijnen CAM, Klein Kranenbarg E, Steup WH, Wiggers T, et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg*. 2005 Feb 1;92(2):211–6.
89. Yasutomi M. Advances in rectal cancer surgery in Japan. *Dis Colon Rectum*. 40(10):S74–9.

90. Havenga K, Enker WE. Autonomic nerve preserving total mesorectal excision. *Surg Clin.* 82(5):1009–18.
91. Havenga K, Maas CP, DeRuiter MC, Welvaart K, Trimbos J. Avoiding long-term disturbance to bladder and sexual function in pelvic surgery, particularly with rectal cancer. In *Wiley Online Library*; 2000. p. 235–43.
92. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally Invasive Colon Resection (Laparoscopic Colectomy). *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* [Internet]. 1991;1(3). Available from: [http://journals.lww.com/surgical-laparoscopy/Fulltext/1991/09000/Minimally\\_Invasive\\_Colon\\_Resection\\_\\_Laparoscopic.3.aspx](http://journals.lww.com/surgical-laparoscopy/Fulltext/1991/09000/Minimally_Invasive_Colon_Resection__Laparoscopic.3.aspx)
93. Breukink S, Pierie J, Wiggers T. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer (Review). 2008;
94. Jayne D, Thorpe H, Copeland J, Quirke P, Brown J, Guillou P. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2010;97(11):1638–45.
95. [laparoscopic-surgery-for-colorectal-cancer-82598014092229.pdf](#) [Internet]. [cited 2016 Apr 9]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta105/resources/laparoscopic-surgery-for-colorectal-cancer-82598014092229>
96. Berardi R. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1985;312(23):1465–72.
97. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1991;324(11):709–15.
98. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA.* 1990 Sep 19;264(11):1444–50.
99. Glimelius B, Grönberg H, Järhult J, Wallgren A, Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncol.* 2003;42(5-6):476–92.
100. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved Survival with Preoperative Radiotherapy in Resectable Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 1997 Apr 3;336(14):980–7.
101. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(9):638–46.
102. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg.* 2007;246(5):693–701.

103. Marijnen C, Kapiteijn E, Van de Velde C, Martijn H, Steup W, Wiggers T, 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(3):817–25.
104. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture 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. *The Lancet.* 373(9666):821–8.
105. Bujko K, Nowacki M, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg.* 2006;93(10):1215–23.
106. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3827–33.
107. Roh MS, Colangelo LH, O’Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol.* 2009;27(31):5124–30.
108. Park J, Yoon SM, Yu CS, Kim JH, Kim TW, Kim JC. Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer. *Cancer.* 2011 Aug 15;117(16):3703–12.
109. Bosset J-F, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results—EORTC 22921. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5620–7.
110. Bosset J-F, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun R-J, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):184–90.
111. Ceelen W, Fierens K, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009;124(12):2966–72.
112. McCarthy K, Pearson K, Fulton R, Hewitt J. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012;(12). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008368.pub2>
113. Gérard J-P, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin M-T, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4620–5.



114. Zorcolo L, Rosman AS, Restivo A, Pisano M, Nigri GR, Fancellu A, et al. Complete Pathologic Response after Combined Modality Treatment for Rectal Cancer and Long-Term Survival: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2822–32.
115. Bosset J, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, et al. Preoperative radiation (Preop RT) in rectal cancer: effect and timing of additional chemotherapy (CT) 5-year results of the EORTC 22921 trial. In 2005. p. 3505.
116. Petrelli F, Sgroi G, Sarti E, Barni S. Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer: A Meta-analysis of Published Studies. *Ann Surg* [Internet]. 2016;263(3). Available from: [http://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2016/03000/Increasing\\_the\\_Interval\\_Between\\_Neoadjuvant.8.aspx](http://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2016/03000/Increasing_the_Interval_Between_Neoadjuvant.8.aspx)
117. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean J-P, Partensky C, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2396–2396.
118. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med*. 1994;331(8):502–7.
119. Fernández-Martos C, Aparicio J, Bosch C, Torregrosa M, Campos JM, Garcera S, et al. Preoperative uracil, tegafur, and concomitant radiotherapy in operable rectal cancer: a phase II multicenter study with 3 years' follow-up. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3016–22.
120. Giralt J, Tabernero J, Navalpotro B, Capdevila J, Espin E, Casado E, et al. Preoperative chemoradiotherapy with UFT and Leucovorin in patients with advanced rectal cancer: A phase II study. *Radiother Oncol*. 89(3):263–9.
121. Kim JC, Kim TW, Kim JH, Yu CS, Kim HC, Chang HM, et al. Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(2):346–53.
122. Hofheinz R-D, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jun;13(6):579–88.
123. Gérard J-P, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Lafay I, Hennequin C, Etienne P-L, et al. Clinical Outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 Randomized Trial in Rectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Oct 29; Available from: <http://jco.ascopubs.org/content/early/2012/10/29/JCO.2012.42.8771.abstract>
124. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(20):2773–80.

125. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, Petrelli NJ, Allegra CJ, Sharif S, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1927–34.
126. Rödel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jul;13(7):679–87.
127. Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, Hanna N, Yuen A, Nichols C, et al. Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. *J Clin Oncol*. 2006;24(4):650–5.
128. Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, Capdevila J, Glimelius B, Cervantes A, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1620–7.
129. Willett CG, Duda DG, di Tomaso E, Boucher Y, Ancukiewicz M, Sahani DV, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study. *J Clin Oncol*. 2009;27(18):3020–6.
130. Crane CH, Eng C, Feig BW, Das P, Skibber JM, Chang GJ, et al. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3):824–30.
131. Nogué M, Salud A, Vicente P, Arriví A, Roca JM, Losa F, et al. Addition of Bevacizumab to XELOX Induction Therapy Plus Concomitant Capecitabine-Based Chemoradiotherapy in Magnetic Resonance Imaging–Defined Poor-Prognosis Locally Advanced Rectal Cancer: The AVACROSS Study. *The Oncologist*. 2011 May 1;16(5):614–20.
132. Landry JC, Feng Y, Cohen SJ, Staley CA, Whittington R, Sigurdson ER, et al. Phase 2 study of preoperative radiation with concurrent capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab followed by surgery and postoperative 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin (FOLFOX), and bevacizumab in patients with locally advanced rectal cancer: ECOG 3204. *Cancer*. 2013;119(8):1521–7.
133. Velenik V, Ocvirk J, Oblak I, Anderluh F. A phase II study of cetuximab, capecitabine and radiotherapy in neoadjuvant treatment of patients with locally advanced resectable rectal cancer. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2010;36(3):244–50.
134. Horisberger K, Treschl A, Mai S, Barreto-Miranda M, Kienle P, Ströbel P, et al. Cetuximab in combination with capecitabine, irinotecan, and radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer: results of a Phase II MARGIT trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(5):1487–93.

135. Helbling, D, Bodoky G, Gautschi O. Neoadjuvant chemoradiation (CRT) with or without panitumumab (pan) in patients with K-ras-unmutated, locally advanced rectal cancer (LARC): a randomized multicenter phase II trial (SAKK 41/07). *J Clin Oncol*. 2011;29((suppl; abstract 3546)).
136. Pinto C, Di Fabio F, Maiello E, Pini S, Latiano T, Aschele C, et al. Phase II study of panitumumab, oxaliplatin, 5-fluorouracil, and concurrent radiotherapy as preoperative treatment in high-risk locally advanced rectal cancer patients (StarPan/STAR-02 Study). *Ann Oncol*. 2011 Nov 1;22(11):2424–30.
137. Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D, Oates JR, Brown G, Wotherspoon A, 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*. 11(3):241–8.
138. Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J, Salud A, Safont M, Massuti B, 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 cáncer de recto 3 study. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):859–65.
139. Rödel C, Liersch T, Hermann RM, Arnold D, Reese T, Hipp M, et al. Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2006;25(1):110–7.
140. Glynne-Jones R, Grainger J, Harrison M, Ostler P, Makris A. Neoadjuvant chemotherapy prior to preoperative chemoradiation or radiation in rectal cancer: should we be more cautious? *Br J Cancer*. 94(3):363–71.
141. Chau I, Brown G, Cunningham D, Tait D, Wotherspoon A, Norman AR, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging–defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(4):668–74.
142. Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, Maurel J, Aparicio J, Montagut C, et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: Long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol* [Internet]. 2015 May 8; Available from: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2015/05/07/annonc.mdv223.abstract>
143. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, Malinowska M, Pietrzak L, Kryński J, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol*. 2016;mdw062.
144. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, Marcet JE, Cataldo PA, Varma MG, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):957–66.

145. Vieitez JM, García-Carbonero R, Aparicio J, Feliu J, González-Flores E, Grande E, et al. Recommendations and expert opinion on the adjuvant treatment of colon cancer in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2011;13(11):798–804.
146. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3109–16.
147. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, Seitz J-F, Van Hazel G, Wong A, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol* [Internet]. 2011 Sep 6; Available from: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2011/09/06/annonc.mdr366.abstract>
148. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, Wolmark N, O'Connell MJ, Begovic M, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer a pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2004;22(10):1785–96.
149. Sakamoto J, Hamada C, Yoshida S, Kodaira S, Yasutomi M, Kato T, et al. An individual patient data meta-analysis of adjuvant therapy with uracil–tegafur (UFT) in patients with curatively resected rectal cancer. *Br J Cancer*. 2007;96(8):1170–7.
150. Quasar Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *The Lancet*. 2007;370(9604):2020–9.
151. SHøirup P, Harling H, Kirkeby L, Wille-Jørgensen P, Mocellin S. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Health (N Y)*. 2012;
152. Breugom AJ, Swets M, Bosset J-F, Collette L, Sainato A, Cionini L, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo) radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):200–7.
153. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Crane CH, Capirci C, Rödel C, et al. Adjuvant chemotherapy in rectal cancer: Defining subgroups who may benefit after neoadjuvant chemoradiation and resection: A pooled analysis of 3,313 patients. *Int J Cancer*. 2015 Jul 1;137(1):212–20.
154. Hong YS, Nam B-H, Kim K, Kim JE, Park SJ, Park YS, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1245–53.
155. Rödel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):979–89.

156. Schmoll H-J, Haustermans K, Price TJ, Nordlinger B, Hofheinz R, Daisne J-F, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: Disease-free survival results at interim analysis. In 2014. p. 3501.
157. Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Cui L, Chen D, et al. A multi-center randomized controlled trial of mFOLFOX6 with or without radiation in neoadjuvant treatment of local advanced rectal cancer (FOWARC study): Preliminary results. In 2015. p. 3500.
158. Berho M, Narang R, Van Koughnett JM, Wexner SD. MODern multidisciplinary perioperative management of rectal cancer. *JAMA Surg.* 2015 Mar 1;150(3):260–6.
159. Burton S, Brown G, Daniels I, Norman A, Mason B, Cunningham D. MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferential margins? *Br J Cancer.* 2006;94(3):351–7.
160. Guillem JG, Díaz-González JA, Minsky BD, Valentini V, Jeong S-Y, Rodriguez-Bigas MA, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol.* 2008;26(3):368–73.
161. Hermanek P, Hohenberger W, Fietkau R, Rödel C. Individualized magnetic resonance imaging-based neoadjuvant chemoradiation for middle and lower rectal carcinoma. *Colorectal Dis.* 2011;13(1):39–47.
162. Hermanek P, Merkel S, Fietkau R, Rödel C, Hohenberger W. Regional lymph node metastasis and locoregional recurrence of rectal carcinoma in the era of TNM surgery. Implications for treatment decisions. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25(3):359–68.
163. Virtual Pathology at the University of Leeds :: EU BCSPR [Internet]. [cited 2016 Mar 9]. Available from: <http://www.virtualpathology.leeds.ac.uk/eu/qa.php>
164. Branston L., Greening S, Newcombe R., Daoud R, Abraham J., Wood F, et al. The implementation of guidelines and computerised forms improves the completeness of cancer pathology reporting. The CROPS project: a randomised controlled trial in pathology. *Eur J Cancer.* 2002;38(6):764–72.
165. Quirke P, Morris E. Reporting colorectal cancer. *Histopathology.* 2007 Jan 1;50(1):103–12.
166. Howarth S, Morgan J, Williams G. The new TNM classification of colorectal cancer--a stage too far. *Gut.* 2004;53(4):A21–A21.
167. Nagtegaal ID, Tot T, Jayne DG, McShane P, Nihlberg A, Marshall HC, et al. Lymph Nodes, Tumor Deposits, and TNM: Are We Getting Better? *J Clin Oncol.* 2011 Jun 20;29(18):2487–92.
168. Gunderson LL, Callister M, Marschke R, Young-Fadok T, Heppell J, Efron J. Stratification of rectal cancer stage for selection of postoperative chemoradiotherapy: current status. *Gastrointest Cancer Res GCR.* 2008;2(1):25.

169. Hu H, Krasinskas A, Willis J. Perspectives on Current Tumor-Node-Metastasis (TNM) Staging of Cancers of the Colon and Rectum. *Colorectal Cancer*. 2011 Aug;38(4):500–10.
170. Lee JH, Jang HS, Kim J-G, Cho HM, Shim BY, Oh ST, et al. Lymphovascular invasion is a significant prognosticator in rectal cancer patients who receive preoperative chemoradiotherapy followed by total mesorectal excision. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(4):1213–21.
171. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph Node Evaluation and Survival After Curative Resection of Colon Cancer: Systematic Review. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Mar 21;99(6):433–41.
172. Tepper JE, O’Connell MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Compton C, Benson AB, et al. Impact of Number of Nodes Retrieved on Outcome in Patients With Rectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 1;19(1):157–63.
173. García-Granero E, Faiz O, Muñoz E, Flor B, Navarro S, Faus C, et al. Macroscopic assessment of mesorectal excision in rectal cancer. *Cancer*. 2009;115(15):3400–11.
174. Hermanek P, Gall EP, Altendorf A. Prognostic groups in colorectal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 98(2):185–93.
175. Newland RC, Chapuis PH, Pheils MT, Chir M, Macpherson JG. The relationship of survival to staging and grading of colorectal carcinoma: A prospective study of 503 cases. *Cancer*. 1981 Mar 15;47(6):1424–9.
176. Hermanek PDP, Sobin LH. Digestive System Tumours. In: Hermanek PDP, D LHSM, editors. *TNM Classification of Malignant Tumours* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 1987 [cited 2016 Apr 20]. p. 37–67. (UICC International Union Against Cancer). Available from: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-82982-6\\_3](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-82982-6_3)
177. Wibe A, Rendedal P, Svensson E, Norstein J, Eide T, Myrvold H, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. 2002;89(3):327–34.
178. Mawdsley S, Glynne-Jones R, Grainger J, Richman P, Makris A, Harrison M, et al. Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys*. 63(3):745–52.
179. van Leersum N, Martijnse I, den Dulk M, Kolfschoten N, Le Cessie S, van de Velde C, et al. Differences in Circumferential Resection Margin Involvement After Abdominoperineal Excision and Low Anterior Resection No Longer Significant. *Ann Surg* [Internet]. 2014;259(6). Available from: [http://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2014/06000/Differences\\_in\\_Circumferential\\_Resection\\_Margin.19.aspx](http://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2014/06000/Differences_in_Circumferential_Resection_Margin.19.aspx)
180. Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, Padula GD, Venkatraman ES, Balducci M, et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes

- after preoperative therapy in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(3):752–60.
181. Rullier A, Laurent C, Capdepon M, Vendrely V, Belleannée G, Bioulac-Sage P, et al. Lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma: number, status, and impact on survival. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(1):45–50.
  182. Bouzourene H, Bosman FT, Seelentag W, Matter M, Coucke P. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. *Cancer.* 2002;94(4):1121–30.
  183. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis.* 1997;12(1):19–23.
  184. Wheeler J, Warren B, Mortensen NM, Ekanyaka N, Kulacoglu H, Jones A, et al. Quantification of histologic regression of rectal cancer after irradiation. *Dis Colon Rectum.* 2002;45(8):1051–6.
  185. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo L-J, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2010;11(9):835–44.
  186. Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Marijnen CAM, Rödel C, Gambacorta MA, et al. EURECCA consensus conference highlights about rectal cancer clinical management: The radiation oncologist's expert review. *Radiother Oncol.* 2014 Jan;110(1):195–8.
  187. Kawai K, Sunami E, Yamaguchi H, Ishihara S, Kazama S, Nozawa H, et al. Nomograms for colorectal cancer: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2015 Nov 7;21(41):11877–86.
  188. Henderson LJ. *Blood: a study in general physiology.* Vol. 21. Yale University Press; 1928.
  189. Dehing-Oberije C, Aerts H, Yu S, De Ruyscher D, Menheere P, Hilvo M, et al. Development and Validation of a Prognostic Model Using Blood Biomarker Information for Prediction of Survival of Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Combined Chemotherapy and Radiation or Radiotherapy Alone (NCT00181519, NCT00573040, and NCT00572325). *Int J Radiat Oncol.* 2011 Oct 1;81(2):360–8.
  190. Eastham JA, May R, Robertson JL, Sartor O, Kattan MW. Development of a nomogram that predicts the probability of a positive prostate biopsy in men with an abnormal digital rectal examination and a prostate-specific antigen between 0 and 4 ng/mL. *Urology.* 1999 Oct;54(4):709–13.
  191. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AMF, Wheeler TM, Scardino PT. A Preoperative Nomogram for Disease Recurrence Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998 May 20;90(10):766–71.

192. Peeters KCMJ, Kattan MW, Hartgrink HH, Kranenbarg EK, Karpeh MS, Brennan MF, et al. Validation of a nomogram for predicting disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. *Cancer*. 2005 Feb 15;103(4):702–7.
193. Zee KJ, Manasseh D-ME, Bevilacqua JLB, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. A Nomogram for Predicting the Likelihood of Additional Nodal Metastases in Breast Cancer Patients With a Positive Sentinel Node Biopsy. *Ann Surg Oncol*. 10(10):1140–51.
194. Iasonos A, Schrag D, Raj GV, Panageas KS. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1364–70.
195. Cook NR. Use and Misuse of the Receiver Operating Characteristic Curve in Risk Prediction. *Circulation*. 2007 Feb 20;115(7):928–35.
196. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Statistical methods for the assessment of prognostic biomarkers (Part I): Discrimination. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 May 1;25(5):1399–401.
197. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Statistical methods for the assessment of prognostic biomarkers(part II): calibration and re-classification. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 May 1;25(5):1402–5.
198. Kattan MW, Gönen M, Jarnagin WR, DeMatteo R, D’Angelica M, Weiser M, et al. A Nomogram for Predicting Disease-specific Survival After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg* [Internet]. 2008;247(2). Available from: [http://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2008/02000/A\\_Nomogram\\_for\\_Predicting\\_Disease\\_specific.12.aspx](http://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2008/02000/A_Nomogram_for_Predicting_Disease_specific.12.aspx)
199. Massacesi C, Norman A, Price T, Hill M, Ross P, Cunningham D. A clinical nomogram for predicting long-term survival in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2000 Oct;36(16):2044–52.
200. Weiser MR, Landmann RG, Kattan MW, Gonen M, Shia J, Chou J, et al. Individualized Prediction of Colon Cancer Recurrence Using a Nomogram. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 20;26(3):380–5.
201. Peng J, Ding Y, Tu S, Shi D, Sun L, Li X, et al. Prognostic nomograms for predicting survival and distant metastases in locally advanced rectal cancers. *PLoS One*. 2014;9(8):e106344.
202. van Stiphout RGPM, Lammering G, Buijsen J, Janssen MHM, Gambacorta MA, Slagmolen P, et al. Development and external validation of a predictive model for pathological complete response of rectal cancer patients including sequential PET-CT imaging. *Radiother Oncol*. 2011 Jan;98(1):126–33.
203. Frasson M, Flor-Lorente B, Rodríguez JLR, Granero-Castro P, Hervás D, Alvarez Rico MA, et al. Risk Factors for Anastomotic Leak After Colon Resection for Cancer. *Ann Surg*. 2015;262(2):321–30.



204. Raissouni S, Mercer J, Gresham G, Kumar A, Goodwin RA, Jiang M, et al. External validation of the neoadjuvant rectal (NAR) score and Valentini prediction nomogram (VPN): A multicenter study. In 2014. p. 3532.
205. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue Surgery for Unresectable Colorectal Liver Metastases Downstaged by Chemotherapy: A Model to Predict Long-term Survival. *Ann Surg* [Internet]. 2004;240(4). Available from: [http://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2004/10000/Rescue\\_Surgery\\_for\\_Unresectable\\_Colorectal\\_Liver.10.aspx](http://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2004/10000/Rescue_Surgery_for_Unresectable_Colorectal_Liver.10.aspx)
206. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant J, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: a prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer*. 1996;77(7):1254–62.
207. Rees M, Tekkis PP, Welsh FKS, O'Rourke T, John TG. Evaluation of Long-term Survival After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: A Multifactorial Model of 929 Patients. *Ann Surg* [Internet]. 2008;247(1). Available from: [http://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2008/01000/Evaluation\\_of\\_Long\\_term\\_Survival\\_After\\_Hepatic.19.aspx](http://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2008/01000/Evaluation_of_Long_term_Survival_After_Hepatic.19.aspx)
208. Greene F, Page D, Fleming I. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2002.
209. VVAA. *Manual práctico de Oncología Radioterápica*. SEOR. abbvie; 2014.
210. Rich T, Lokich J, Chaffey J. A pilot study of protracted venous infusion of 5-fluorouracil and concomitant radiation therapy. *J Clin Oncol*. 1985;3:402–6.
211. Minsky B. Combined-modality therapy of rectal cancer with oxaliplatin-based regimens. *Clin Colorectal Cancer*. 2004 Jun;4(Suppl 1):S29–36.
212. Glynne-Jones R, Dunst J, Sebag-Montefiore D. The integration of oral capecitabine into chemoradiation regimens for locally advanced rectal cancer: how successful have we been? *Ann Oncol*. 2006 Mar;17(3):361–71.
213. Collette L, Bosset J-F, den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, et al. Patients With Curative Resection of cT3-4 Rectal Cancer After Preoperative Radiotherapy or Radiochemotherapy: Does Anybody Benefit From Adjuvant Fluorouracil-Based Chemotherapy? A Trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 1;25(28):4379–86.
214. Cancer Therapy Evaluation Program. *Common Toxicity Criteria*. DCTD, NCI, NIH, DHHS; 1998. (Version 2.0).
215. Ortiz H. Estándares de calidad e instrumentación necesaria en la cirugía del cáncer de recto bajo. *Cir Esp*. 2003;74(06):321–4.

216. Moran BJ. Stapling instruments for intestinal anastomosis in colorectal surgery. *Br J Surg*. 1996 Jul 1;83(7):902–9.
217. Andreola S, Leo E, Belli F, Lavarino C, Bufalino R, Tomasic G, et al. Distal intramural spread in adenocarcinoma of the lower third of the rectum treated with total rectal resection and coloanal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 1997;40(1):25–9.
218. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Ishikawa K, Fujimoto H, Shinto E, et al. Preoperative parameters expanding the indication of sphincter preserving surgery in patients with advanced low rectal cancer. *Ann Surg*. 2004;239(1):34–42.
219. Lopez-Kostner F, Lavery IC, Hool GR, Rybicki LA, Fazio VW. Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery*. 1998;124(4):612–8.
220. Scott N, Jackson P, Al-Jaberi T, Dixon M, Quirke P, Finan P. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg*. 1995;82(8):1031–3.
221. Hida J, Yasutomi M, Maruyama T, Fujimoto K, Uchida T, Okuno K. Lymph node metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the clearing method: justification of total mesorectal excision. *J Am Coll Surg*. 1997;184(6):584–8.
222. Faus C, Roda D, Frasson M, Roselló S, García-Granero E, Flor-Lorente B, et al. The role of the pathologist in rectal cancer diagnosis and staging and surgical quality assessment. *Clin Transl Oncol*. 2010 May 1;12(5):339–45.
223. Desch CE, Benson AB, Somerfield MR, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol*. 2005;23(33):8512–9.
224. Schmoll H, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, 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(10):2479–516.
225. Palmer G, Martling A, Cedermark B, Holm T. A population-based study on the management and outcome in patients with locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):447–54.
226. McKee AE, Farrell AT, Pazdur R, Woodcock J. The role of the US Food and Drug Administration review process: clinical trial endpoints in oncology. *The oncologist*. 2010;15(Supplement 1):13–8.
227. Arce C, Arnau Gras J. Métodos y técnicas avanzadas de análisis de datos en ciencias del comportamiento [Internet]. Vol. 22. Barcelona: Universitat de Barcelona; 1996. Available from: [http://uves.summon.serialssolutions.com/2.0.0/link/0/eLvHCXMwdV3NSgMxEB5EL4IHRYt\\_hZyFLrvZZNuci0VQT4r0VtJkAgt1PWQV9G089jn2xTqT1iqitwwZEvI\\_M8z3BaCUWT74dSfIocNcOXTBDZEsfo\\_nofDaFQoLVII8f\\_pk7qbVmL9c2nI](http://uves.summon.serialssolutions.com/2.0.0/link/0/eLvHCXMwdV3NSgMxEB5EL4IHRYt_hZyFLrvZZNuci0VQT4r0VtJkAgt1PWQV9G089jn2xTqT1iqitwwZEvI_M8z3BaCUWT74dSfIocNcOXTBDZEsfo_nofDaFQoLVII8f_pk7qbVmL9c2nI)

- mJUhmZf7fMozfUQupND11V7QSdPUaPWKf6zZndseRMpKXvdxw62zIKpF6Yv  
zxdkwOYZfxBEewg\_EYHu67ZUueYBTvou2WjqEZUVgyZz-  
sp5JHYZvuc1HHOgnkj5MuNiIdwTppLATngbPZ\_MxgxpT6E-uH8c3A-  
56tonHzL4GIGUPDiznsTdtwrv5UxCh0mVVYu48OkWTZIwtpQ65nEtrCledQe\_v  
xs7\_q7iA\_XWmMYcNLmEv0LbG\_no6Vrbeeco
228. Capirci C, Valentini V, Cionini L, De Paoli A, Rodel C, Glynne-Jones R, et al. Prognostic Value of Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: Long-Term Analysis of 566 ypCR Patients. *Int J Radiat Oncol*. 2008 Sep 1;72(1):99–107.
229. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Hoff PM, et al. Clinical and Pathologic Predictors of Locoregional Recurrence, Distant Metastasis, and Overall Survival in Patients Treated With Chemoradiation and Mesorectal Excision for Rectal Cancer. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 2006;29(3). Available from:  
[http://journals.lww.com/amjclinicaloncology/Fulltext/2006/06000/Clinical\\_and\\_Pathologic\\_Predictors\\_of\\_Locoregional.2.aspx](http://journals.lww.com/amjclinicaloncology/Fulltext/2006/06000/Clinical_and_Pathologic_Predictors_of_Locoregional.2.aspx)
230. Quah H-M, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Saltz LB, et al. Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation. *Cancer*. 2008 Jul 1;113(1):57–64.
231. Gérard J-P, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne P-L, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1638–44.
232. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg*. 1998;133(8):894–8.
233. Kang S-B, Park JW, Jeong S-Y, Nam BH, Choi HS, Kim D-W, 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 Jul;11(7):637–45.
234. The Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):44–52.
235. Lujan J, Valero G, Biondo S, Espin E, Parrilla P, Ortiz H. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: results of a prospective multicentre analysis of 4,970 patients. *Surg Endosc*. 2012;27(1):295–302.
236. Biondo S, Ortiz H, Lujan J, Codina-Cazador A, Espin E, Garcia-Granero E, et al. Quality of mesorectum after laparoscopic resection for rectal cancer - Results of an audited teaching programme in Spain. *Colorectal Dis*. 2010 Jan 1;12(1):24–31.
237. Pocard M, Panis Y, Malassagne B, Nemeth J, Hautefeuille P, Valleur P. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(7):839–45.

238. Janjan NA, Crane C, Feig BW, Cleary K, Dubrow R, Curley S, et al. Improved Overall Survival Among Responders to Preoperative Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 2001;24(2). Available from: [http://journals.lww.com/amjclinicaloncology/Fulltext/2001/04000/Improved\\_Overall\\_Survival\\_Among\\_Responders\\_to.1.aspx](http://journals.lww.com/amjclinicaloncology/Fulltext/2001/04000/Improved_Overall_Survival_Among_Responders_to.1.aspx)
239. Valentini V, Coco C, Minsky BD, Gambacorta MA, Cosimelli M, Bellavita R, et al. Randomized, Multicenter, Phase IIB Study of Preoperative Chemoradiotherapy in T3 Mid-Distal Rectal Cancer: Raltitrexed + Oxaliplatin + Radiotherapy Versus Cisplatin + 5-Fluorouracil + Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol*. 2008 Feb 1;70(2):403–12.
240. Shivnani AT, Small Jr W, Stryker SJ, Kiel KD, Lim S, Halverson AL, et al. Preoperative chemoradiation for rectal cancer: results of multimodality management and analysis of prognostic factors. *Pap MIDWEST Surg Assoc Annu Meet*. 2007 Mar;193(3):389–94.
241. van Gijn W, van Stiphout R, van de Velde C, Valentini V, Lammering G, Gambacorta MA, et al. Nomograms to predict survival and the risk for developing local or distant recurrence in patients with rectal cancer treated with optional short-term radiotherapy. *Ann Oncol*. 2015;26(5):928–35.
242. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, Treanor D, White A, Mulcahy HE, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* [Internet]. 2005;47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02176.x>
243. Primrose JN, Perera R, Gray A, et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled cea and ct follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: The facts randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Jan 15;311(3):263–70.
244. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2002 Apr 6;324(7341):813.
245. NCCN guidelines rectal cancer [Internet]. [cited 2016 Apr 23]. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf)