

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
HOSPITAL ESCUELA ROBERTO CALDERÓN GUTIÉRREZ



Tesis para optar al título de Especialista en Cirugía

**Factores asociados a Recurrencia de Cáncer de Recto en pacientes
manejados en el Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez en el
periodo Enero 2012 a Diciembre 2016**

Autor:

Dr. Gabriel J. Ruiz Tablada

Tutor:

Dr. Ignacio Molina Cervantes

Cirujano Oncólogo

Enero de 2017

RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores asociados a Recurrencia de Cáncer de Recto en pacientes manejados en el Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez en el periodo Enero 2012 a Diciembre 2016

Método: Se realizó un estudio caso-control (1:3). Se tabuló la información en sistema SPSS 22.0 y se establecieron relaciones entre variables mediante prueba de χ^2 , t de student y regresión logística de variables multinomiales.

Resultados: Se identificaron 11 casos con recurrencia (25.6%) y 32 controles. Tiempo libre de enfermedad de 22.8 meses ($DE\pm 16$). La recurrencia se dio principalmente a distancia (hígado y pulmón). Dos tercios de los casos se presentaron en varones y 72% en mayores a 50 años sin evidenciar significancia estadística. Al análisis de regresión logística multinomial se evidenció significancia del CEA preoperatorio (OR: 8.0, IC95%: 1.0 – 63.9; p 0.05) y de la invasión vascular (OR: 8.1; IC95%: 1.7 – 29.5; p 0.01). Otros factores con riesgo pero sin significancia estadística fueron sexo (OR 1.5), estadio (OR: 1.9), invasión perineural (OR: 3.5), margen quirúrgico comprometido (OR: 2.0). Ningún paciente se intervino en el tiempo recomendado a nivel internacional tras la neoadyuvancia.

Conclusiones: Hubo recurrencia en 25% de pacientes en el periodo estudiado, con un promedio libre de enfermedad de 22.8 meses ($DE\pm 16$). Solo dos factores tuvieron significancia estadística en relación a recurrencia: CEA preoperatorio e Invasión vascular.

OPINIÓN DEL TUTOR

El cáncer de recto continúa siendo una patología frecuente en nuestro medio. Es causa de una reducción catastrófica de la calidad de vida del individuo afectado, una onerosa dificultad para su familia y un lastre para la sociedad en la que se desenvuelve. Múltiples estrategias se han implementado con el afán de prevenir y tratar esta enfermedad sin embargo aún no se ha logrado una reducción consistente de su incidencia.

Diversos estudios han planteado la asociación de ciertos factores respecto a la evolución y pronóstico de los pacientes con cáncer de recto; factores algunos que se relacionan a la biología del tumor y la disposición genética del individuo por un lado. Y por otro se asocian a las características del tratamiento recibido, la experiencia del cirujano y el abordaje multidisciplinario de la enfermedad.

En Nicaragua, se carece de un programa de vigilancia de pacientes tratados por Cáncer de Recto. Se desconoce la tasa de incidencia de recurrencia tras haber recibido tratamiento quirúrgico y/o quimiorradioterapia neoadyuvante o adyuvante. Tampoco hay información precisa acerca de los factores que se relacionan a recurrencia en nuestro medio.

El estudio titulado: Factores asociados a recurrencia de cáncer de recto en pacientes manejados en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez en el periodo Enero 2012 a Diciembre 2016 viene a dar luz acerca del comportamiento de esta enfermedad, las características del tumor en nuestros pacientes y la forma en que estamos manejándolo según los diversos protocolos establecidos.

Además nos arroja información relevante acerca de la importancia de disponer de pruebas complementarias como el antígeno carcinoembrionario que demostró una significativa asociación a recurrencia de presentarse elevado.

Para concluir, es notable resaltar que el investigador ha aportado información valiosa que deberá ser considerada para mejorar el tratamiento de pacientes con cáncer

de recto; y de ser posible ser el punto de partida para nuevas investigaciones que profundicen en las características y comportamiento de la enfermedad.

Dr. Ignacio Molina Cervantes
Cirujano Oncólogo
Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez

ÍNDICE

Resumen.....	2
Opinión del tutor.....	3
ÍNDICE.....	5
Introducción.....	7
Antecedentes	9
Antecedentes históricos.....	9
Estudios en países desarrollados a partir del año 2000	10
Estudios realizados en Latinoamérica	11
Estudios en Nicaragua.....	12
Justificación.....	13
Planteamiento del Problema	14
Objetivos	15
General.....	15
Específicos	15
MARCO TEÓRICO.....	16
Cáncer de Recto.....	16
Tipos Histológicos.....	17
Diagnóstico.....	18
Estadificación	19
Patología	21
Tratamiento quirúrgico.....	22
Quimiorradioterapia	25

Factores pronósticos	29
Seguimiento posterior al tratamiento	30
DISEÑO METODOLÓGICO	32
Tipo de Estudio	32
Lugar y periodo de estudio	32
Universo o población de Estudio	32
Muestra	32
Técnicas y procedimientos para recolectar la información	33
Técnicas de procesamiento y análisis de la información	33
Estrategias para control del sesgo y factores de confusión	34
Consideraciones éticas.....	35
Operacionalización de Variables	36
Resultados	42
Caracterización general de casos y controles	42
Caracterización de factores relacionados al tumor	43
Caracterización de factores relacionados al abordaje terapéutico	45
Discusión	47
CONCLUSIONES	50
RECOMENDACIONES	51
BIBLIOGRAFÍA	52
ANEXOS	55
Cuadros y Gráficos	56

INTRODUCCIÓN

El Cáncer de Recto es una enfermedad frecuente en la población, y con alta mortalidad. Según la Organización Mundial de la Salud, en 2012, el cáncer colorrectal representaba el 3^{er} cáncer más frecuente en varones y el 2^{do} más frecuente en mujeres (1). Además, representa la segunda causa de muerte relacionada con cáncer en el mundo con un estimado de 693,933 muertes en el año 2012 (1, 2).

Existe variación geográfica sustancial en la incidencia de cáncer colorrectal alrededor del mundo. La mayoría de casos, aproximadamente 55%, ocurren en países desarrollados: Nueva Zelanda, Australia, países del occidente de Europa y Estados Unidos. Sin embargo la mortalidad es mayor en las regiones menos desarrolladas del mundo, 52% en 2012, reflejando deficiencias en su detección temprana y tratamiento oportuno (1).

El Cáncer Rectal constituye aproximadamente el 28% de todos los cánceres colorrectales (3, 4). Sin embargo, su incidencia ha declinado de forma sostenida en Estados Unidos a partir de 1970 en pacientes mayores de 50 años a un ritmo de 3% anual desde el 2003 (5); es alarmante observar que en igual periodo la incidencia se ha incrementado en 4, 3 y 2.6 veces en enfermedad localizada, regional y a distancia respectivamente en jóvenes entre 20 y 34 años (6).

Históricamente la cirugía ha sido el pilar fundamental en el tratamiento, pero por la gran tasa de recurrencia, tanto local como a órganos distantes, se ha estudiado y avalado el uso de terapias adyuvantes.

La recurrencia locorregional o pélvica aislada del cáncer de recto tras una resección curativa continúa siendo un grave y frustrante problema para pacientes y cirujanos. Su incidencia ha disminuido gracias a los avances en el tratamiento quirúrgico del cáncer de recto y en la utilización neoadyuvante de la radio y quimioterapia que aportan un mejor control locorregional de la enfermedad. No obstante, las tasas actuales de recurrencia oscilan entre el 2.6 y 32% (7).

La supervivencia media de los pacientes tras el diagnóstico de recidiva sin recibir tratamiento es de 6 – 7 meses, con una supervivencia a 5 años menor al 5% y una morbilidad importante. Asociando tratamientos con radioterapia combinada o no con quimioterapia la supervivencia media aumenta a 10 – 17 meses, pero la regresión tumoral se consigue raramente y el alivio de los síntomas únicamente se da en un tercio de los pacientes.

El único tratamiento con beneficio curativo será la resección quirúrgica radical. Sin embargo, esto a expensas de altas tasas de morbilidad de hasta 44% y mortalidad reportadas de 0.3 a 9% (8).

Múltiples factores se han asociado a recurrencia. Desde factores anatomopatológicos como el margen quirúrgico, el estadio tumoral, metástasis y diferenciación tumoral hasta factores relacionados al tipo de cirugía y la experiencia quirúrgica del cirujano.

Con esta investigación se pretende identificar los factores vinculados a su recurrencia en pacientes manejados por el servicio de Oncología del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez en un periodo de 5 años con el propósito de mejorar el manejo multidisciplinario de esta patología.

ANTECEDENTES

Antecedentes históricos

El Cáncer de Recto se cita en el papiro de Ebers que data de 1500 AC. Hipócrates acuñó el término Cáncer en el siglo V, y denominó Carcinomas y Carcinomas a aquellas lesiones rectales formadoras de úlceras de aquellas que no (9).

La primaria extirpación con éxito del Cáncer de Recto fue llevada a cabo en París, por Lisfranc en 1826 (10). Resecó 9 cánceres de recto por vía perineal con 3 muertes postoperatorias reportadas. Esta técnica fue modificada por Denonvilliers en 1844 y Kocher en 1874 ampliando su extensión.

En 1908, Miles del Royal Cancer Hospital publicó el planteamiento de la diseminación linfática cilíndrica de las células tumorales en el recto y describió el procedimiento de Resección Abdominoperineal, tratándose de una resección radical en un solo tiempo quirúrgico, con baja mortalidad y alto índice de supervivencia. Su desventaja fue la colostomía abdominal definitiva. Con este procedimiento sentó las bases de la cirugía moderna del cáncer de recto (9, 11).

En las últimas décadas se han aportado nuevas técnicas quirúrgicas. Destacan la extirpación rectoanal total con anastomosis coloanal transanal de Parks, en 1972; así como la anastomosis con engrapadora circular descrita por Goliger en 1979 y la técnica de extirpación total de mesorrecto de Heald en 1982 (9) que describió tasas de recurrencia a 5 años tan inferiores como 3.7. Aún con estos avances en la técnica quirúrgica, los índices de recurrencia tumoral por Cáncer de Recto fueron elevados, reportándose tasas de 20 a 40% con un tiempo libre de enfermedad promedio de 2 años; por lo tanto, se plantearon diversos estudios en búsqueda de terapias adyuvantes a la cirugía (10, 12).

El primer estudio importante de tratamiento adyuvante a la cirugía del Cáncer de Recto fue el publicado por el Gastrointestinal Tumor Study Group en 1985, en la revista New England Journal of Medicine (NEJM). Se agruparon a pacientes en 4 ramas de

tratamiento: Con cirugía sola, Quimioterapia postoperatoria, Radioterapia postoperatoria y Quimio/Radioterapia postoperatoria. Tras cinco años de seguimiento se demostró que la tasa de recurrencia más alta ocurrió en el grupo control (55%) y la menor en el grupo con Quimiorradioterapia adyuvante (33%) y siendo este último, el de mejor sobrevida (12).

Estudios en países desarrollados a partir del año 2000

En 2004, el grupo alemán de Sauer y otros, compararon la administración de Radioterapia por 5 semanas más Quimioterapia concomitante preoperatoria versus el mismo tratamiento de manera postoperatoria en pacientes con Cáncer de Recto en estadíos II y III. Evidenciaron que la rama Preoperatoria del estudio obtuvo un mejor control local con recurrencia menor a 5 años (6% vs 13%) respecto al grupo con Quimiorradioterapia postoperatoria y una menor toxicidad, 27% vs 40% (13).

El grupo de Guillem et al publicó en 2005 un estudio acerca del pronóstico oncológico de largo plazo en pacientes con Adenocarcinomas de recto estadio T₃₋₄/N₁ que recibieron terapia combinada preoperatoria y posterior Extirpación total de mesorrecto. Tras 44 meses de seguimiento, los factores con mayor asociación a sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia fueron: respuesta patológica > 95%, la invasión vascular y/o perineural y la presencia de ganglios linfáticos positivos. Con tasas de Sobrevida global a 10 años del 58% y Sobrevida libre de recurrencia del 62% (14).

En el año 2008, se publicó en la revista International Journal of Radiation Oncology un estudio acerca de los Patrones de Recurrencia tras cirugía y quimiorradioterapia del Cáncer de Recto logrando evidenciar un total de 46/554 pacientes con recurrencias locorregionales. También fue posible determinar que la mayoría de ellas sucedieron dentro del campo de radiación previo (65%), a nivel de la pelvis inferior (60%) y región sacra (25%)(15). En cambio, el estudio de Ding et al en 2012, demostró con una tasa de recurrencia del 20%, que el 94% de las mismas fueron distantes al sitio original; con metástasis a pulmón en el 69% e hígado en 20% (16, 17).

Otro estudio fue publicado en la British Journal of Surgery en 2006, comparando la Quimiorradioterapia neoadyuvante preoperatoria (50.4 Gy en 28 fracciones de 1.8 Gy + 5-Fluorouracil - 5FU - y Leucovorin) y Radioterapia de baja dosis preoperatoria (25 Gy en 5 fracciones de 5 Gy). Se concluyó que la Quimiorradioterapia preoperatoria no incrementaba la sobrevida, ni el control local o disminuía la toxicidad respecto del grupo con Radioterapia preoperatoria de baja dosis (18).

En 2013 se publicó un meta análisis que incluyó 5 estudios aleatorios controlados comparando el uso de Radioterapia postoperatoria sola con Quimioterapia + Radioterapia combinada postoperatoria en pacientes con estadios II y III. Se comprobó que este último grupo presentó una mayor respuesta patológica completa (OR: 2.12 – 5.84; $p < 0.00001$) así como una recurrencia local significativamente menor (OR: 0.39 – 0.72; $p < 0.001$). Sin embargo, se evidenció una mayor toxicidad aguda al tratamiento, de grados III y IV (OR: 1.68 – 10; $p = 0.002$) (19).

El estudio National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project R-04 (NSABP R-04) se diseñó para comparar el uso de 5-FU en infusión IV versus Capecitabine oral en terapia combinada con radioterapia como tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de recto estadios II y III. Sus resultados demostraron que Capecitabine oral produjo similar control locorregional, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida general que el uso de 5-FU en infusión IV (20).

Estudios realizados en Latinoamérica

El estudio de Bannura en Chile acerca de los factores pronósticos en 224 pacientes con cáncer colorrectal evidenció recurrencia en 33% de los pacientes tratados de forma primaria con cirugía, destacando que los factores más asociados a recurrencia fueron el número de ganglios linfáticos comprometidos, un CEA elevado y el estadio clínico preoperatorio (21, 22).

Además Bannura y colaboradores publicaron en el 2010 los resultados de una serie prospectiva de casos chilenos con cáncer de recto tratados con RQT preoperatoria más cirugía radical con resección total del mesorrecto. Se incluyeron pacientes con cáncer de recto medio e inferior localmente avanzado (T3-T4 y/o N+) tratados con

intención curativa con radioterapia más 5-FU con leucovorina. El efecto de disminución del estadio fue más marcado para el factor T que en el compromiso linfonodal y en el 21% de los casos se logró una respuesta patológica completa (RPC) o casi completa (RP), sin recidiva en este subgrupo luego de un seguimiento promedio de 59 meses.

Estudios en Nicaragua

En Nicaragua, existe poca información al respecto, el único estudio encontrado por el autor fue realizado en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez acerca de la Supervivencia y Recidiva de Cáncer de Recto en el periodo 2004 – 2011. Se evidenció recurrencia en el 21.4% de los casos, de predominio en recto medio e inferior y con sobrevida mayor a 15 meses en aquellos pacientes que recibieron quimiorradioterapia adyuvante. Los únicos factores que mostraron significancia estadística como pronóstico de recurrencia fueron la diferenciación tumoral y la invasión vascular (24).

JUSTIFICACIÓN

Grandes avances se han realizado en el tratamiento del cáncer de recto en las últimas décadas. Sin embargo, a pesar de los múltiples estudios y diversos protocolos de tratamiento las tasas de recurrencia de la enfermedad persisten elevadas. En Nicaragua y principalmente en el Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez se ha venido adaptando el tratamiento de pacientes con Cáncer de Recto de acuerdo a las posibilidades y limitaciones propias del sistema de salud.

Hasta la fecha no hay un sistema de registro que permita conocer información relevante acerca del pronóstico de estos pacientes: Sobrevida global, Tiempo libre de enfermedad, Tasa de Recurrencia, Incidencia de Efectos Adversos, incluso de los protocolos de manejo y su aplicación.

Con este estudio se pretende determinar el pronóstico de estos pacientes de acuerdo al porcentaje de recurrencias e identificar los factores que principalmente se relacionan a su aparición; además de servir como forma de autoevaluación del trabajo realizado, identificando brechas que limiten la curación del paciente con cáncer de recto.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

“¿Cuáles son los factores asociados a recurrencia de Cáncer de Recto en pacientes manejados por el servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez en el período Enero 2012 – Diciembre 2016?”

OBJETIVOS

General

Determinar los factores asociados a Recurrencia de Cáncer de Recto en pacientes manejados por el servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez en el periodo Enero 2012 – Diciembre 2016

Específicos

1. Describir las características generales de los pacientes y presentación clínica de la recurrencia en el grupo en estudio.
2. Establecer los factores relacionados con las características del tumor que se asocian a un incremento del riesgo de recurrencia en los pacientes en estudio.
3. Analizar los factores relacionados con el tratamiento que se asocian a un incremento del riesgo de recurrencia en los pacientes en estudio.

MARCO TEÓRICO

Cáncer de Recto

El cáncer colorrectal representa la segunda causa de muerte a nivel global y el cuarto lugar en patología oncológica detrás de los cánceres de pulmón, próstata en varones y mama en mujeres (National Comprehensive Cancer Network, 2017). En el año 2012 se estimó un total de 746,000 nuevos casos de cáncer colorrectal en hombres y 614,000 en mujeres en el mundo; de estos, se estima que el 30% corresponden a cáncer de recto (International Agency for Research on Cancer, 2012). Solo en Estados Unidos, en 2016, se proyectó un estimado para cáncer de recto de 39,220 nuevos casos, siendo el género masculino el de mayor afección con 23,110 casos y femenino con 16,110 casos. Y la mortalidad estimada de cáncer colorrectal para ambos sexos en el mismo año de 49,190 casos (Siegel, Miller, & Jemal, 2016).

Hasta el 2006, el cáncer colorrectal había presentado un decremento progresivo del 3% en hombres y 2.4% en mujeres en Estados Unidos, siendo las personas mayores de 50 años el grupo de mayor riesgo con más del 90% de los casos. Sin embargo, el estudio de Bailey et al en 2015 revela que la población de 20 – 34 años con cáncer de recto ha ido en aumento a un ritmo porcentual anual del 1.99% en los últimos 25 años, estimándose que para el 2030 la cifra de jóvenes con cáncer colorrectal se duplicará (Bailey, y otros, 2015).

Noventa por ciento de los casos de cáncer colorrectal (CCR) son esporádicos. Múltiples factores de riesgo se han relacionado a su aparición y se incluyen como los más importantes el tabaquismo, el consumo de carnes rojas y procesadas, alcoholismo, Diabetes Mellitus, bajos niveles de actividad física, el síndrome metabólico y la obesidad o Índice de masa corporal elevado (National Comprehensive Cancer Network, 2017).

Los casos afectados a edades tempranas se asocian a antecedentes familiares y se presentan con un síndrome de cáncer hereditario, o forman parte del espectro de cáncer colorrectal familiar sin que se identifique un factor genético subyacente.

Aproximadamente 20% de los casos de CCR tienen a agrupación familiar, con familiares de primer grado del paciente con presencia de adenomas o CCR invasivo. Se ha demostrado que las personas con un familiar de primer grado con CCR tienen un riesgo del 8% de desarrollar la enfermedad y aumenta hasta el 15% en aquellos con dos familiares afectados (Castells & Balaguer, 2015).

El cáncer hereditario se subdivide en dos grandes síndromes:

- Poliposis adenomatosa familiar: Afecta al 1% de la población con CCR, es un trastorno autosómico dominante secundario a una mutación del gen APC y se caracteriza porque los portadores desarrollan decenas o cientos de pólipos adenomatosos en colon y recto (Castells & Balaguer, 2015).
- Síndrome de Lynch: Trastorno autosómico dominante; se debe a una mutación en línea germinal en uno de los genes reparadores del ADN (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2). Suele manifestarse después de los 30 años y puede afectar otros órganos como estómago y endometrio principalmente. Este síndrome explica el 2 – 4% de los casos de CCR (National Comprehensive Cancer Network, 2017).

Tipos Histológicos

La clasificación histopatológica general del cáncer de recto propuesta por la Organización Mundial de la Salud se divide en tres grupos: epiteliales, no epiteliales y secundarios (Ver Gráfico 1) (Calva & Acevedo, 2009).

El 98% de las neoplasias malignas en el recto son secundarias a adenocarcinomas epiteliales derivadas de las células columnares de la capa mucosa del recto (Calderillo & Padilla, 2013).

Las alteraciones en las vías de señalización que regulan el recambio celular de las criptas del recto y que llevan a la persistencia de señales proliferativas y antiapoptóticas del nicho de células madres pueden iniciar una vía de carcinogénesis, aún a pesar de la existencia de células defectuosas. Esto conlleva a que ocurra agrandamiento y fisión de las criptas, formando focos de criptas aberrantes, que

macroscópicamente se observan como pólipos (Sanabria, y otros, 2012). La vía de carcinógenesis más conocida es la descrita por Volgestein en 1988 (Ver Gráfico 2).

Los pólipos pueden ser adenomatosos o hiperplásicos. Los pólipos adenomatosos se refieren a pólipos de origen epitelial caracterizados por un exceso de células displásicas. Pueden ser tubulares, tubulovelloso y vellosos, siendo estos últimos los de mayor potencial maligno. Por otro lado, los pólipos hiperplásicos aserrados deben su nombre a su estructura glandular aserrada y se caracterizan por presentar dilatación de las criptas y apariencia normal en la superficie. Son displásicos en el 10 – 20% de los casos.

Diagnóstico

Para el diagnóstico y etapificación del cáncer de recto es necesario realizar una buena historia clínica, un examen físico acucioso que incluya tacto rectal, estudios de laboratorio completos, el antígeno carcinoembrionario, radiografía de tórax, así como tomografía axial computada (TAC) abdominopélvica, resonancia magnética nuclear (RMN) y ultrasonido endorrectal. No menos importante es el uso de la rectosigmoidoscopia para obtención de muestras histológicas para estudio.

En etapas tempranas de la enfermedad los pacientes cursan asintomáticos y en etapas avanzadas pueden aparecer alteraciones como rectorragia, alteración del calibre de las heces y tenesmo. El tacto rectal debe realizarse de rutina para valorar la fijación o compromiso del complejo esfinteriano, la distancia de la lesión al anillo anorrectal e incluso el tamaño del tumor y sus características. Tiene una precisión del 60% (Decanini-Terán, González-Acosta, Obregón-Méndez, & Vega de Jesús, 2011).

El antígeno carcinoembrionario (CEA), es una glicoproteína descubierta en 1965, y se ha utilizado como marcador tumoral en CCR. Estudios recientes confirman que un CEA preoperatorio elevado se asocia con una alta tasa de recidiva y, especialmente, con metástasis a distancia. De persistir elevada en el postquirúrgico, ello sugiere la presencia de enfermedad residual no identificada. El estudio de Carriquiry y Piñeyro publicado en la revista *Diseases of the Colon & Rectum* reveló que el riesgo relativo de recurrencia de

CCR en pacientes con elevación del CEA preoperatorio fue de 3.74, siendo independiente del estadio tumoral. Además en el seguimiento postoperatorio sirvió como un marcador de gran precisión para recurrencia con una sensibilidad del 77% y especificidad del 98% (Carrquiry & Piñeyro, 1999). Por otra parte, el estudio de Chung y otros, en 2013 concluyó que aquellos pacientes que normalizaban el CEA previo a cirugía tras haber recibido quimiorradioterapia preoperatoria presentaban una mayor supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad que aquellos pacientes que no mejoraban (Chung, Su-Mi, Kim, & Riu, 2013). Desafortunadamente, el marcador no es específico para CCR pudiendo presentar cifras elevadas en pacientes con cáncer gástrico, pulmonar, pancreático, de mama o en el cáncer medular de tiroides, y en situaciones no tumorales como cirrosis hepática, colitis ulcerativa, pancreatitis y en fumadores (Menéndez, Villarejo, Padilla, Menéndez, & Rodríguez, 2013).

Respecto de los estudios de imagen, el ultrasonido transrectal y la resonancia magnética se han posicionado como los estudios que mejor determinan la profundidad de la lesión así como el compromiso ganglionar en estos pacientes. La sensibilidad y especificidad del ultrasonido transrectal para determinar la estadiación varía de acuerdo al grado de profundidad: 94 y 84% en cánceres con invasión a la muscular propia, 94 y 69% cuando hay invasión a grasa perirrectal y de 55 y 78% para determinar los ganglios linfáticos perirrectales. Por otro lado, la RMN a diferencia del ultrasonido transrectal permite una mejor visualización de estructuras, es útil en tumores estenóticos y es menos operador dependiente. Comparada con el ultrasonido transrectal presentan la misma sensibilidad en tumores de recto en estadios I y II, pero varían en su especificidad (86% vs 69%). La utilidad de la TAC abdominopélvica ha sido desplazada dado su menor sensibilidad y especificidad que los estudios antes descritos. Sin embargo, es el estándar de oro para evaluar metástasis a distancia (Decanini-Terán, González-Acosta, Obregón-Méndez, & Vega de Jesús, 2011).

Estadificación

En 1932, el eminente patólogo inglés Cuthbert Dukes describió un sistema de clasificación patológica del cáncer de recto:

A: Crecimiento limitado a la pared rectal

B: Afección de tejidos perirrectales sin involucro de nodos linfáticos regionales

C: Metástasis a ganglios linfáticos regionales

D: No incluido en la descripción original de Dukes pero con aceptación posterior; incluye a pacientes con metástasis a distancia (Calva & Acevedo, 2009).

Este sistema sufrió dos modificaciones posteriores. En 1949, Kirklin redefinió el grado A como una lesión limitada a la mucosa; y subdividió el grado B de Dukes en dos subgrupos: B₁, una lesión que se extiende pero no atraviesa la muscular propia; y B₂, lesión que afecta más allá de la muscular propia y la categoría C en la que había afectación de nodos linfáticos regionales.

En 1954, los Dres. Astler y Coller redefinieron esta última categoría: C₁, lesión limitada a la pared intestinal con ganglios linfáticos positivos; y C₂, lesión que afecta toda la pared intestinal y tejidos perirrectales y presencia de ganglios linfáticos positivos (Deans, Rowlands, & Spence, 1992).

A pesar del amplio uso de esta clasificación, existió mucha confusión respecto a las modificaciones descritas. Además, no incluía el tipo histológico y el número de ganglios linfáticos que como se sabe tienen importancia en la sobrevida.

La estadificación actual del cáncer de recto se basa en el sistema TNM propuesto por la American Joint Committee on Cancer 8^{va} edición. Según este sistema el estadio se basará en 3 factores: el grado de invasión tumoral local, la presencia de ganglios linfáticos regionales comprometidos y la presencia de metástasis a distancia (Ver Tablas 1 y 2).

Según este sistema la supervivencia a 5 años de pacientes con estadio I es del 85%; en cambio, los pacientes con estadio IV tienen una sobrevida a 5 años del 20% solamente.

Patología

El estadío patológico es obtenido una vez resecada la pieza quirúrgica. Los datos que debe incluir el reporte de evaluación histopatológica del cáncer de recto debe incluir lo siguiente:

- Descripción macroscópica del espécimen
- Grado de diferenciación
- Profundidad de penetración a la pared y extensión a estructuras adyacentes
- Número de nódulos linfáticos regionales evaluados
- Número de nódulos linfáticos regionales positivos
- Presencia de metástasis a órganos distantes o nódulos linfáticos no regionales
- Estado de los márgenes proximal, distal, circunferencial o mesentérico
- Efecto del tratamiento neoadyuvante
- Invasión linfovascular
- Invasión perineural
- Número de depósitos del tumor

La apariencia histológica de los adenocarcinomas invasores está relacionada con el pronóstico. En la actualidad se tiende a dividir la diferenciación del carcinoma colorrectal en 3 categorías: bien, moderado y mal diferenciado. Las implicaciones en cuanto al pronóstico son peores en aquellos pacientes con peor diferenciación.

Históricamente se había considerado que el margen mínimo requerido de recto sano a nivel distal era de 5cm. Debido a esto, los únicos pacientes candidatos a una cirugía conservadora de esfínter eran aquellos con cáncer del tercio superior. El resto eran sometidos a una Resección Abdominoperineal de Milles.

Algunos estudios comenzaron a cuestionar la longitud del margen distal dado que la infiltración microscópica del tumor rara vez superaba 1cm y que en aquellos que la superaban presentaban recurrencia metastásica (Medina & Takahashi, 2003). En la actualidad se considera que el margen distal requerido es únicamente de 2cm con la pieza.

El margen de resección circunferencial es el margen radial más cercano entre la penetrancia del tumor a la pared del recto y el borde del tejido blando resecado o al ganglio linfático adyacente y debe ser medido en milímetros. Se considera positivo cuando es menor de 1mm (National Comprehensive Cancer Network, 2017). Respecto a este tópico, el estudio de Trakarnsanga et al, realizado en 2013 con una población de 563 pacientes demostró que el margen de resección circunferencial menor a 1mm era un factor independiente significativamente asociado a recurrencia local de cáncer de recto ($p < 0.012$). Además, el margen circunferencial menor a 2mm resultó ser un factor de riesgo independiente significativo para metástasis a distancia ($p < 0.001$) (Trakarnsanga, y otros, 2013).

La AJCC y el College of American Pathologists han recomendado la evaluación de al menos 12 nódulos linfáticos para una adecuada estadificación del paciente con cáncer de recto. Sin embargo, el número promedio de nódulos linfáticos resecados en pacientes con cánceres de recto tratados con neoadyuvancia será significativamente menor que los tratados con cirugía sola (National Comprehensive Cancer Network, 2017).

Tratamiento quirúrgico

Desde el punto de vista quirúrgico, se consideran tumores rectales los que se originan entre los 3 y 15cm del margen anal (Medina & Takahashi, 2003). :

- Recto superior: Corresponde a la mitad superior de la ampolla rectal y se sitúa grosso modo por encima del fondo de saco de Douglas. Puede extenderse desde los 10 - 11cm del margen anal hasta los 15 - 18cm.
- Recto medio: Inicia a partir del plano imaginario que pasa por el fondo de saco de Douglas y abarca la región inferior de la ampolla rectal. Se limita desde los 5 - 6cm hasta los 10cm del margen anal. Corresponde al recto infraperitoneal.
- Recto inferior: Son todos aquellos que se originan entre los 3cm y los 6cm respecto al margen anal (Libutti, Willet, Saltz, & Levine, 2015)

La determinación del plan de tratamiento óptimo para un paciente con cáncer de recto es un proceso complejo. Se deben tomar decisiones acerca de la intención curativa o paliativa del abordaje quirúrgico; además de considerar las repercusiones funcionales del tratamiento, incluyendo la probabilidad de mantener la continuidad intestinal, continencia anal y preservación de funciones genitourinarias.

En pacientes con cánceres del recto inferior, en particular, puede ser muy demandante el cumplimiento del doble objetivo de curación y mínimo impacto en la calidad de vida. Por otro lado, el riesgo de recurrencia pélvica en pacientes con cáncer de recto es mayor comparado con pacientes con cáncer de colon. De ahí la importancia de una adecuada estadificación del paciente para orientar las decisiones sobre las opciones terapéuticas.

Existen una variedad de abordajes quirúrgicos, dependiendo de la localización y extensión de la enfermedad, utilizados para el tratamiento primario del cáncer de recto. Estos métodos incluyen procedimientos locales como la Polipectomía, Resección transanal y Microcirugía endoscópica transanal; y procedimientos más invasivos como la Resección Abdominal a cielo abierto, Resección anterior baja y ultrabaja, Proctectomía con anastomosis coloanal y la Resección Abdominoperineal de Milles.

El tipo y extensión de la cirugía depende principalmente de la etapa del tumor en el preoperatorio, la distancia del complejo esfintérico anorrectal, el uso de terapia neoadyuvante, las características histopatológicas del tumor y la capacidad del paciente de tolerar una cirugía radical.

En tumores de recto superior y medio, la resección anterior baja es generalmente el abordaje predilecto. En lesiones del recto inferior, se puede realizar la resección abdominoperineal de Milles o la resección anterior ultrabaja dependiendo del compromiso del mecanismo esfinteriano.

El propósito de la cirugía será obtener un R0, con márgenes distales y radiales negativos, lo cual determina los resultados quirúrgicos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión.

El abordaje del tratamiento del cáncer de recto es multimodal e involucra a un equipo multidisciplinario de especialistas en cáncer con experiencia en gastroenterología, oncología médica, oncología quirúrgica, radioncología y radiología.

- Opciones de tratamiento estándar del cáncer de recto en estadios 0-III

Estadio	Opciones de tratamiento estándar
Cáncer de recto en estadio 0	Polipectomía o cirugía
Cáncer de recto en estadio I	Cirugía con quimiorradioterapia o sin esta
Cáncer de recto en estadios II y III	Cirugía
	Quimiorradioterapia preoperatoria
	Ciclo corto de radioterapia preoperatoria
	Quimiorradioterapia posoperatoria

- Opciones de tratamiento del cáncer de recto en estadio IV y cáncer de recto recidivante

Estadio	Opciones de tratamiento
Cáncer de recto en estadio IV o recidivante	Cirugía con quimioterapia o radioterapia, o sin estas
	Quimioterapia de primera línea y terapia dirigida
	Quimioterapia de segunda línea
	Terapia paliativa
Metástasis hepáticas	Cirugía
	Quimioterapia neoadyuvante
	Ablación local
	Quimioterapia adyuvante
	Quimioterapia intrarterial

Quimiorradioterapia

Quimiorradioterapia preoperatoria

La terapia neoadyuvante para el cáncer de recto con quimiorradioterapia preoperatoria es la opción de tratamiento preferida para pacientes con enfermedad en estadios II y III. No obstante, la quimiorradioterapia posoperatoria para pacientes de cáncer de recto en estadio II y estadio III sigue siendo una opción aceptable.

La quimiorradioterapia preoperatoria se convirtió en el tratamiento estándar para pacientes con enfermedad en estadios clínicos T3–T4 o con ganglios positivos (estadios II o III), según los resultados de varios estudios:

En múltiples estudios de fase II se examinaron los beneficios de la quimiorradioterapia preoperatoria, entre ellos los siguientes:

- Regresión tumoral y descenso del estadio del tumor.
- Mejora de la resecabilidad del tumor.
- Tasa más alta de control local.
- Mejora del perfil de toxicidad de la quimiorradioterapia.
- Tasa más alta de preservación del esfínter.

Se pueden lograr tasas de respuesta patológica completa de 10 a 25 % con quimiorradioterapia preoperatoria. Sin embargo, la radioterapia preoperatoria se relaciona con un aumento de complicaciones en comparación con la cirugía sola; algunos pacientes de cáncer de riesgo bajo de recidiva local se podrían tratar de modo adecuado con cirugía y quimioterapia adyuvante.

Quimiorradioterapia posoperatoria

La quimiorradioterapia posoperatoria es el estándar de atención actual para el cáncer de recto en estadios II y III. No obstante, en los estudios siguientes realizados antes de 1990, se notó un aumento tanto en la supervivencia sin enfermedad (SSE) como

en la supervivencia general (SG) con la administración de una terapia posoperatoria de modalidad combinada.

En estudios posteriores se intentó aumentar el beneficio de supervivencia al mejorar la sensibilidad a la radiación e identificar las sustancias quimioterapéuticas y los sistemas de administración óptimos.

El tratamiento posoperatorio aceptable para los pacientes de cáncer de recto en estadios II o III no inscritos en ensayos clínicos incluye una infusión continua de 5-FU durante la radiación pelviana de 45 a 55 Gy y cuatro ciclos de quimioterapia adyuvante de mantenimiento con una inyección intravenosa rápida modulada de 5-FU modulado con leucovorina (LV) o sin esta.

Los hallazgos del ensayo NSABP-R-01 compararon la cirugía sola con la cirugía seguida de quimioterapia o radioterapia. Posteriormente, en el estudio NSABP-R-02, se cuestionó si la adición de radioterapia posoperatoria mejoraría la ventaja de supervivencia notificada en R-01.

En el estudio NSABP-R-02, la adición de radioterapia redujo significativamente la recidiva local a 5 años (8 % para quimioterapia y radiación vs. 13 % para la quimioterapia sola, $P = 0,02$), pero no se demostró ningún beneficio significativo en términos de supervivencia. La radioterapia pareció mejorar la supervivencia de los pacientes menores de 60 años y de los pacientes sometidos a resección abdominoperineal.

Si bien con este ensayo se inició un debate en la comunidad oncológica sobre la función adecuada de la radioterapia posoperatoria, la omisión de la radioterapia parece prematura por las graves complicaciones de la recidiva locorregional.

Regímenes de quimioterapia

En el Cuadro 8, se describen los regímenes de quimioterapia utilizados para tratar el cáncer de recto.

- Combinaciones de medicamentos que se usan para tratar el cáncer de recto

Nombre del régimen	Combinación de medicamentos	Dosis
5-FU = fluorouracilo; AIO = Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie; IFL = irinotecán, 5-FU, y leucovorina; LV = leucovorina.		
AIO o AIO alemán	Ácido fólico, 5-FU e irinotecán	Irinotecán (100 mg/m ²) y LV (500mg/m ²) administrados en infusión de 2 horas el día 1, seguido de 5-FU (2000 mg/m ²) en inyección intravenosa rápida semanal administrada por bomba ambulatoria durante 24 horas, 4 veces por año (52 semanas).
CAPOX	Capecitabina y oxaliplatino	Capecitabina (1000 mg/m ²) 2 veces al día en los días 1 a 14, más oxaliplatino (70 mg/m ²) los días 1 y 8 cada 3 semanas.
Douillard	Ácido fólico, 5-FU e irinotecán	Irinotecán (180 mg/m ²) administrados en infusión de 2 horas el día 1, LV (200 mg/m ²) administrada en infusión de 2 horas los días 1 y 2, seguida de una dosis de ataque de 5-FU (400 mg/m ²) por inyección intravenosa rápida, luego 5-FU (600 mg/m ²) administrado por bomba ambulatoria durante 22 horas cada 2 semanas los días 1 y 2.
FOLFIRI	LV, 5-FU e irinotecán	Irinotecán (180 mg/m ²) y LV (400 mg/m ²) administrados en infusión de 2 horas el día 1, seguidos de una dosis de ataque de 5-FU (400 mg/m ²) administrada por inyección intravenosa rápida el día 1, luego 5-FU (2400–3000 mg/m ²) administrado por bomba ambulatoria durante 46 horas cada 2 semanas.
FOLFOX4	Oxaliplatino, LV y 5-FU	Oxaliplatino (85 mg/m ²) administrados en infusión de 2 horas el día 1, LV (200 mg/m ²) administrada

		en infusión de 2 horas los días 1 y 2, seguida de una dosis de ataque de 5-FU (400 mg/m ²) por inyección intravenosa rápida, luego 5-FU (600 mg/m ²) administrado por bomba ambulatoria durante 22 horas cada 2 semanas los días 1 y 2.
FOLFOX6	Oxaliplatino, LV y 5-FU	Oxaliplatino (85–100 mg/m ²) y LV (400 mg/m ²) administrados en infusión de 2 horas el día 1, seguidos de una dosis de ataque de 5-FU (400 mg/m ²) por inyección intravenosa rápida el día 1, luego 5-FU (2400–3000 mg/m ²) administrado por bomba ambulatoria durante 46 horas cada 2 semanas.
FOLFOXIRI	Irinotecán, oxaliplatino, LV, 5-FU	Irinotecán (165 mg/m ²) administrado en infusión por 60 min, luego infusión simultánea de oxaliplatino (85 mg/m ²) y LV (200 mg/m ²) durante 120 min, seguida de 5-FU (3200 mg/m ²) administrado en infusión continua por 48 horas.
FUFOX	5-FU, LV y oxaliplatino	Oxaliplatino (50 mg/m ²) más LV (500 mg/m ²) más 5-FU (2000 mg/m ²) administrados en infusión continua durante 22 horas los días 1, 8, 22 y 29 cada 36 días.
FUOX	5-FU más oxaliplatino	5-FU (2250 mg/m ²) administrados en infusión continua durante 48 horas los días 1, 8, 15, 22, 29 y 36, más oxaliplatino (85 mg/m ²) los días 1, 15 y 29 cada 6 semanas.
IFL (o Saltz)	Irinotecán, 5-FU y LV	Irinotecán (125 mg/m ²) más 5-FU (500 mg/m ²) por inyección intravenosa rápida y LV (20 mg/m ²) por inyección intravenosa rápida administrado semanalmente durante 4 de 6 semanas.

XELOX	Capecitabina más oxaliplatino	Capecitabina oral (1000 mg/m ²) administrada 2 veces al día durante 14 días más oxaliplatino (130 mg/m ²) el día 1 cada 3 semanas.
--------------	-------------------------------	--

Factores pronósticos

El pronóstico de los pacientes con cáncer de recto se relaciona con varios factores, como los siguientes:

- Adherencia a órganos adyacentes o invasión de los mismos.
- Presencia o ausencia de compromiso tumoral en los ganglios linfáticos y número de ganglios linfáticos positivos.
- Presencia o ausencia de metástasis a distancia.
- Perforación u obstrucción del intestino.
- Presencia o ausencia de características patológicas de riesgo alto, como las siguientes:
 - Márgenes quirúrgicos positivos.
 - Invasión linfovascular.
 - Invasión perineural.
 - Características histológicas precariamente diferenciadas.
- Margen circunferencial de resección (MCR) o profundidad de la penetración del tumor a través de la pared intestinal. Medida en milímetros, el MCR se define como el margen retroperitoneal o margen adventicio de tejido blando más cercano al punto de penetración más profunda del tumor.

En estudios prospectivos multinstitucionales, solo se validó el estadio de la enfermedad (designado como tumor [T], el estado de los ganglios linfáticos [N] y las metástasis a distancia [M]). En un importante análisis conjunto publicado en el que se evaluó el efecto del estadio T y N, así como el tratamiento, en la supervivencia y la

recaída de pacientes de cáncer de recto tratados con terapia adyuvante se confirman estas conclusiones.

En un gran número de estudios se evaluaron otros parámetros clínicos, patológicos y moleculares. Hasta ahora, no se validó ninguno en ensayos prospectivos mult institucionales. Por ejemplo, en una serie poblacional con 607 pacientes de cáncer colorrectal de 50 años de edad o menos en el momento del diagnóstico, la inestabilidad microsatelital alta, que también se relaciona con el síndrome de Lynch, mostró estar relacionada con una mejora de la supervivencia independientemente del estadio del tumor. Además, se notificó que el perfil de expresión génica puede ser útil para predecir la respuesta de los adenocarcinomas de recto a la quimiorradiación preoperatoria y para determinar el pronóstico de los estadios II y III del cáncer de recto después de la quimiorradioterapia neoadyuvante con 5-fluorouracilo.

Se observaron diferencias raciales y étnicas en la supervivencia general (SG) después de la terapia adyuvante para el cáncer de recto, con una SG más corta de las personas de raza negra en comparación con las de raza blanca. Los factores que contribuyen a esta disparidad pueden incluir la posición del tumor, el tipo de procedimiento quirúrgico y diversas afecciones comórbidas.

Seguimiento posterior al tratamiento

Las metas principales de los programas de vigilancia posoperatoria del cáncer de recto son las siguientes:

1. Evaluar la eficacia del tratamiento inicial.
2. Detectar neoplasias malignas nuevas o metacrónicas.
3. Detectar cánceres recidivantes potencialmente curables o cánceres metastásicos.

Los estudios rutinarios y periódicos después del tratamiento del cáncer de recto pueden conducir a la identificación y atención tempranas de una enfermedad recidivante.

En dos ensayos clínicos, se demostró un beneficio estadísticamente significativo para la supervivencia en el marco de protocolos de seguimiento más intensivos. En un metaanálisis que combinó estos dos ensayos con otros cuatro, se informó de una mejora estadísticamente significativa de la supervivencia de los pacientes a quienes se les hizo un seguimiento intensivo.

Las directrices para la vigilancia después del tratamiento inicial con intención curativa para el cáncer colorrectal varían entre las principales sociedades oncológicas de los Estados Unidos y Europa; las estrategias óptimas de vigilancia siguen siendo inciertas. Se necesitan estudios prospectivos grandes, bien diseñados, multinstitucionales y aleatorizados para establecer un consenso basado en datos probatorios para la evaluación del seguimiento.

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de Estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles.

Lugar y periodo de estudio

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez (HERCG), en el servicio de cirugía. El periodo de evaluación correspondió a los meses de enero del 2012 a diciembre del 2016.

Universo o población de Estudio

Corresponde a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de recto tratados en el HERCG en el periodo descrito.

Muestra

Para determinar el tamaño muestral se aplicó el sistema muestral para estudios de casos y controles, a través del programa MINITAB 2016, utilizando los siguientes criterios:

Cálculo del tamaño muestral para estudios de casos y controles

Cálculo del tamaño muestral mínimo necesario para detectar un odds ratio significativamente diferente de 1	
Frecuencia de exposición entre los casos	0.10
Frecuencia de exposición entre los controles	0.50
Odds ratio a detectar	2.00
Nivel de seguridad	0.90
Potencia	0.80
Número de controles por caso	3
p1	0.10
p2	0.50
OR	2.00

Tamaño muestral mínimo estimado 9 casos y 28 controles. Posterior a la aplicación de los criterios de selección y revisión de los controles

Definición de Casos:

1. Pacientes tratados por Cáncer de recto por el servicio de Oncología en el Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez.
2. Con o Sin tratamiento de Quimiorradioterapia neo o adyuvante.
3. Evidencia histopatológica o radiológica de recurrencia local, locorregional o a distancia en el periodo Enero 2012 – Diciembre 2016.
4. En seguimiento por Consulta Externa del Departamento de Oncología del HERCG.

Definición de controles:

1. Pacientes tratados por Cáncer de recto por el servicio de Oncología en el Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez.
2. Sin evidencia de recurrencia en el periodo descrito.
3. En seguimiento por Consulta Externa del Departamento de Oncología del HERCG con más de seis meses desde su último tratamiento.

Técnicas y procedimientos para recolectar la información

- Se obtuvo un listado de pacientes de parte del Servicio de Estadística con diagnóstico de Cáncer de Recto valorados por el Departamento de Oncología del HERCG en el período Enero 2012 – Diciembre 2016.
- Se definieron los casos y controles y la información requerida de cada uno de ellos a través de revisión de fuentes secundarias: Expediente Clínico.
- La información se recogió en una ficha previamente diseñada para tal fin (ver Anexos).

Técnicas de procesamiento y análisis de la información

La información obtenida a través de la aplicación del instrumento fue introducida en una base de datos utilizando el programa SPSS 22.0 versión para Windows (SPSS Inc 2011).

Las variables categóricas (conocidas como cualitativas): Se describen en términos de frecuencias absolutas (número de casos observados) y frecuencias relativas (porcentajes) (análisis univariado). Los datos son mostrados en tablas de contingencia. Las variables cuya frecuencia fue cero o bien no se reportasen en los expedientes clínicos fueron omitidas de las tablas.

Para explorar la asociación entre dos variables categóricas se utilizó la prueba de Chi-Cuadrado (X^2). Para explorar la relación entre una variable categórica y una cuantitativa se usó la prueba de T de Student.

Se consideró que una asociación o diferencia es estadísticamente significativa, cuando el valor de p es <0.05 . Las pruebas estadísticas para contraste de hipótesis se llevaron a cabo a través del programa SPSS 22.0 (análisis bivariado)

Para la identificación de los factores de riesgo se calculó los Odd Ratios usando un modelo de regresión logística multinomial con el programa SPSS tomando en cuenta aquellas variables que resultaron significativas durante el análisis univariado y bivariado. También se estimarán intervalos de confianza del 95% de cada uno de los estimados de Odds Ratios.

Estrategias para control del sesgo y factores de confusión

Los factores de confusión fueron controlados a través de un análisis multivariado por regresión logística. Este tipo de análisis permite incluir de forma simultánea todos los potenciales factores de riesgo y el resultado obtenido representa un parámetro ajustado o controlado por la influencia del resto de covariables.

El sesgo de información se trató de reducir a través de la estandarización de los procedimientos de llenado de la ficha de recolección de la información. Previo a la recolección se realizó una prueba piloto para validar el instrumento y posteriormente se realizó un entrenamiento con las dos personas que llenaron todas las fichas y revisaron todos los expedientes (el autor de esta tesis y un colaborador). Las mismas dos personas revisaron todos los expedientes.

Para reducir el sesgo de clasificación, se realizó un listado de todos los pacientes y se aplicaron criterios de selección tanto para casos como para controles y la fuente de información fue el expediente clínico.

Consideraciones éticas

El estudio recibió la autorización del Hospital para su realización y revisión de los expedientes clínicos. Se garantizó la privacidad y confidencialidad suprimiendo el nombre del paciente utilizando un código para la identificación del expediente. La información obtenida será única y exclusivamente para fines de investigación.

Operacionalización de Variables

Variable	Definición	Naturaleza	Indicador	Unidad de medida
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico	Cuantitativa	Fecha de nacimiento	Años
Sexo	Condición orgánica que diferencia al hombre de la mujer	Cualitativa	Identidad sexual	Hombre Mujer
Tiempo de diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el momento en que se obtuvo el diagnóstico histopatológico de cáncer	Cuantitativa	Fecha de diagnóstico	Años
Tiempo de Cirugía	Tiempo transcurrido desde el procedimiento de resección radical del tumor de recto	Cuantitativa	Fecha de cirugía	Años
Localización del tumor	Sitio anatómico de ubicación en	Cualitativa	Expediente clínico	Recto superior Recto medio

	el recto de la lesión original			Recto inferior
Compromiso circunferencial	Grado de invasión de la circunferencia del recto por el tumor	Cuantitativa	Expediente clínico	Mayor del 50% Menor del 50%
Tamaño del tumor	Medida de la lesión tumoral en centímetros	Cualitativa	Reporte histopatológico	Centímetros
Tumor primario	Invasión por capas histológicas del recto por el tumor	Cualitativa	Reporte histopatológico	T ₀ : Sin evidencia de tumor primario T _{is} : Tumor intraepitelial o que afecta la lámina propia T ₁ : Tumor que invade la submucosa T ₂ : Tumor que invade la muscular propia T ₃ : Tumor que invade los tejidos pericólicas T ₄ : Tumor que afecta la superficie peritoneal visceral o infiltra órganos contiguos
Número de ganglios afectados	Cantidad de ganglios linfáticos comprometidos en el estudio	Cuantitativa	Reporte histopatológico	N ₀ : Sin ganglios N ₁ : 1 – 3 ganglios N ₂ : 4 o más

	histopatológico de la pieza quirúrgica			
Número de ganglios resecaados	Cantidad de ganglios linfáticos obtenidos en la pieza quirúrgica	Cuantitativa	Reporte histopatológico	Menor de 12 Mayor o igual a 12
Metástasis	Invasión de órganos distantes del sitio primario	Cualitativa	Reporte histopatológico	Si No
Sitios de metástasis	Sitios de diseminación del tumor a órganos distantes al primario	Cualitativa	Expediente clínico	Pulmón Hígado Otros
Grado de diferenciación	Descripción del tumor de acuerdo a la forma de sus células	Cualitativa	Reporte histopatológico	Bien diferenciado Moderadamente diferenciado Mal diferenciado
Invasión vascular	Afección de vasos sanguíneos por tejido tumoral	Cualitativa	Reporte histopatológico	Si No
Invasión perineural	Afección del tejido neural adyacente por tejido tumoral	Cualitativa	Reporte histopatológico	Si No

Margen tumoral	Distancia entre el margen de invasión tumoral y los márgenes de resección de la pieza quirúrgica	Cuantitativa	Reporte histopatológico	Menor a 2cm Mayor o igual a 2cm
Cirugía realizada	Procedimiento quirúrgico de resección realizado al paciente	Cualitativa	Nota quirúrgica	Cirugía de Milles RAB RAUB Resección local Ninguna
Radioterapia	Utilización de radiación ionizante como terapia adyuvante o neoadyuvante de la cirugía	Cualitativa	Expediente clínico	Si No
Tipo de radioterapia	Periodo de tiempo preoperatorio o postoperatorio en que fue aplicada la radioterapia	Cualitativa	Expediente clínico	Neoadyuvante sola Neoadyuvante concomitante Adyuvante
Intervalo de tiempo entre radioterapia y cirugía	Cantidad de tiempo que transcurrió entre el fin de radioterapia neoadyuvante y	Cuantitativa	Expediente clínico	Semanas

	el momento de la cirugía			
Quimioterapia	Administración de fármacos antineoplásicos de forma oral o IV de forma adyuvante o neoadyuvante	Cualitativa	Expediente clínico	Si No
Tipo de Quimioterapia	Se refiere al momento de uso de quimioterapia en pacientes con cáncer de recto	Cualitativa	Expediente clínico	De inducción Neoadyuvante sola Neoadyuvante concomitante Neoadyuvante no concomitante Adyuvante
Aplicación de Quimioterapia	Forma de aplicación de quimioterapia relacionado a hospitalización o no	Cualitativa	Expediente clínico	Ambulatoria Hospitalizado
Recurrencia	Reaparición de células tumorales en el mismo sitio, regional o a distancia luego de 6 meses de la cirugía y con	Cualitativa	Expediente clínico	Si No

	márgenes negativos			
Sitio de recurrencia	Localización del sitio de recurrencia según su cercanía o no con el sitio del tumor primario	Cualitativa	Expediente clínico	Local Locorregional Distancia
Tiempo libre de enfermedad	Periodo de tiempo transcurrido desde la cirugía hasta el momento de su recurrencia	Cuantitativa	Expediente clínico	Meses
Supervivencia relativa	Cantidad de tiempo después del tratamiento que el paciente logra vivir	Cuantitativa	Expediente clínico	Meses

RESULTADOS

Caracterización general de casos y controles

Se evaluaron 91 expedientes proporcionados por el servicio de Estadística del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez en el periodo Enero 2012 a Diciembre 2016. No se pudieron evaluar 14 de ellos dado que estaban incompletos o extraviados y 34 expedientes no cumplían los criterios para selección de casos o controles.

Un total de 43 pacientes se incluyeron en el estudio. Once de ellos presentaron recurrencia de cáncer de recto en el periodo descrito representando 25.6%. Se obtuvieron 32 controles obteniéndose una razón de 3 controles por caso (Cuadro 3).

Abulafi y colaboradores en un artículo del British Journal of Surgery reporta tasas de incidencia de recurrencia local de cáncer de recto que oscilan entre 2.6 hasta 32% y de enfermedad a distancia entre 1.6 a 13.1%(a). Yu y colaboradores, por su parte, en su estudio sobre patrones de recurrencia de cáncer rectal tras cirugía y tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia realizado en el M.D. Anderson Cancer Center reporta una mayor recurrencia local (65%), con enfermedad distante en tan solo 19%(b).

En el presente estudio se evidencia que el 72.7% de los pacientes recurrieron con enfermedad a distancia, siendo el hígado el sitio de mayor afección (50%) y pulmón con 37.5% (Cuadro 5). Este hallazgo se corresponde con el trabajo de Ding y colaboradores sobre patrones de recurrencia en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado tratados con terapia multimodal quienes evidenciaron 20% de recurrencia, con 112 de 119 pacientes con recurrencia a distancia (c).

El tiempo promedio libre de enfermedad en pacientes con recurrencia fue de 22.8 meses (DE \pm 16 meses). El rango osciló entre 6 y 53 meses. Los controles, por el contrario, presentaron una sobrevida global hasta la fecha de corte del estudio de 40 meses con desviación estándar de 23 meses y rango que osciló entre 10 y 101 meses (Ver cuadro 4).

El sexo masculino predominó en ambos grupos con 63.6% para casos y 53.1% en los controles. No se evidenció significancia estadística con prueba de χ^2 (Cuadro 6).

La media de edad en pacientes casos fue de 58.7 años ($DE \pm 14.8$ años), mediana de 63 y rango que osciló entre 32 y 78 años. En pacientes controles la media fue de 57.9 años ($DE \pm 3.1$ años), mediana estimada en 61, y un rango de 31 a 81. Al aplicar la prueba t de Student no se observó significancia estadística para recurrencia. Se conformaron dos grupos de edad, mayores y menores de 50 años, considerando el estudio de Bailey y colaboradores el cual había notificado que 92.2% de los pacientes con cáncer de recto superaban esa edad. Se encontró que 72.7% de los casos y 75% de los pacientes control superaban los 50 años (Ver Cuadro 6). Al realizar la prueba de χ^2 entre ambos grupos no se evidenció significancia estadística ($p = 0.882$).

Caracterización de factores relacionados al tumor

Al observar la distribución de recurrencia de acuerdo a la localización original del tumor pudo determinarse que los pacientes con afección del recto medio e inferior presentaron recurrencia en 36.4% de los casos cada uno, con una distribución similar en los controles (31.6% en recto medio y 40.6% en recto inferior); sin observarse significancia estadística (Ver Cuadro 7A).

Respecto al compromiso circunferencial del tumor clasificado en mayor o menor al 50%, tanto casos y controles presentaron cifras superiores al 70%, con valor $p = 0.957$ al comparar los grupos (Ver Cuadro 7A).

Solamente a 9 casos y 10 controles se les realizó prueba de antígeno carcinoembrionario. Tomando en consideración solo a este grupo de pacientes y teniendo como punto de corte un valor de CEA de 5ng/mL se demostró significancia de esta variable en el desarrollo de recurrencia ($p = 0.04$). Ver Cuadro 7B.

El 72.5% de los pacientes con recurrencia presentó una clasificación T de acuerdo al TNM en T₂ y T₃; ningún paciente T₁ presentó recurrencia. Similar distribución se obtuvo en los controles con 80% de pacientes con clasificación T₂ y T₃. Por otro lado, no se

evidenciaron ganglios linfáticos regionales afectados (N_1) en 54.5% de los casos y de 1 a 3 ganglios (N_2) en 36.4%. La distribución ganglionar de los controles fue similar a la de los casos con 70% de estos sin afectación ganglionar, y 23.3% con afección de 1 a 3 ganglios linfáticos (Cuadro 7C).

En el cuadro 7D se puede observar que al 90.9% de pacientes que recurrieron no se logró realizar una adecuada disección ganglionar respecto al mínimo requerido al igual que al 83.3% de controles. Esto permite inferir que probablemente no existe significancia estadística en la variable de ganglios linfáticos afectados dada la subestadificación de los mismos.

Ningunos de los casos ni controles presentó metástasis en el estudio (Cuadro 7C).

Respecto al estadio, los grupos que más se vieron afectados fueron los estadios I y III con el 45.5% de los casos cada uno. También los controles presentaron esta tendencia con el 46.3% y 30% de afección para los estadios I y III respectivamente. No se encontró significancia estadística para esta variable ($p = 0.496$). Ver Cuadro 7C.

Se comparó la media del tamaño del tumor en los casos que fue de 5.5cm (DE = 2.7) y de 4.4cm para los controles (DE = 1.9). El valor de $p = 0.863$ lo cual traduce que no hubo significancia (Cuadro 7E).

Respecto al grado de diferenciación, podemos observar que hubo predominio por el grupo de moderada diferenciación en casos y controles con 63.6% y 62.5% respectivamente, no significativo para recurrencia (Ver cuadro 7F).

Se abordó la variable invasión vascular siendo llamativo el predominio de pacientes con invasión vascular en los pacientes con recurrencia llegando a representar el 54.5% del total. En comparación al grupo control, en el que hubo predominio por la ausencia de invasión vascular con un porcentaje del 87.1%. Al aplicar la prueba estadística se observó una significativa asociación de recurrencia respecto a la presencia de invasión vascular (Ver cuadro 7F).

Hubo predominio del grupo de casos con invasión perineural con 27.3% comparado al grupo control con 9.7%; sin embargo no se evidenció significancia

estadística para esta variable. Y respecto al margen distal 36.2% de pacientes con recurrencia tuvieron un margen distal menor a 2cm.; en cambio 21.9% de los controles presentaron esta característica (Ver cuadro 7F).

Caracterización de factores relacionados al abordaje terapéutico

El cuadro 7G muestra las características del abordaje terapéutico en pacientes con recurrencia de cáncer de recto. Se observa que el 90.9% de los pacientes con recurrencia de Cáncer de recto fueron sometidos a un procedimiento quirúrgico radical predominando el procedimiento de Milles como opción quirúrgica principal adoptada por los cirujanos. Solo un paciente con recurrencia fue sometido a resección local. Del grupo de pacientes sin recurrencia, el 93.8% se llevó a procedimiento quirúrgico radical igualmente predominando el procedimiento de Milles como principal opción quirúrgica adoptada representando al 62.5%. Dos pacientes que recibieron neoadyuvancia presentaron respuesta clínica y patológica completa previo a la cirugía por lo cual se dejaron en observación.

El 63.6% de los casos se llevaron a radioterapia neoadyuvante al igual que el 62.5% de los controles. Por otro lado, 63.6% de los pacientes que recurrieron se sometieron a quimioterapia neoadyuvante contra 62.5% de los pacientes control. No se evidenció significancia estadística entre ambas variables (Ver cuadro 7G).

Además, solamente 27.3% de pacientes con recurrencia recibió Quimioterapia adyuvante y 12.5% de pacientes control. Al realizar la prueba de χ^2 , no hubo significancia con esta variable. Dos pacientes con recurrencia recibieron radioterapia adyuvante contrastado con 3 pacientes control.

Por último, se aplicó una prueba de regresión logística con variables multinomiales considerando a aquellas variables que en diversos estudios han presentado mayor asociación a recurrencia de cáncer de recto. Se consideró que una variable representaba un factor de riesgo si cumplía 3 criterios: OR superior a 1, con intervalo de confianza 95% que no incluyera a la unidad y con valor p menor a 0.05. Solo 2 variables cumplieron estos criterios: Invasión vascular con riesgo de 8 veces para recurrencia (IC 95%: 1.7 –

29.5) y valor de 0.01; y el antígeno carcinoembrionario preoperatorio mayor de 5ng/mL con riesgo también de 8 veces para recurrencia de cáncer de recto (IC 95%: 1.0 – 63.9) y valor de p de 0.05. Sin embargo, se evidenció que a pesar de no presentar significancia, el sexo masculino (OR 1.5), el estadio tumoral (OR 1.9), la invasión perineural (OR 3.5), el margen quirúrgico distal menor de 2cm (OR 2.0), el tiempo entre la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía mayor a 12 semanas (OR 1.7) y la omisión de la quimioterapia adyuvante (OR 2.6) presentaban un riesgo superior para recurrencia que los pacientes control.

DISCUSIÓN

El Cáncer Rectal constituye aproximadamente el 28% de todos los cánceres colorrectales (3, 4). Su incidencia ha disminuido en Estados Unidos a partir de 1970 a un ritmo de 3%; es alarmante observar que en igual periodo la incidencia se ha incrementado en 4, 3 y 2.6 veces en enfermedad localizada, regional y a distancia respectivamente en jóvenes entre 20 y 34 años (6).

En los últimos 40 años, ha habido una marcada evolución del manejo de esta enfermedad; resultando en reducción importante en la recurrencia local. Con la implementación de la disección mesorrectal anatómica, la terapia adyuvante y neoadyuvante las tasas de recurrencia han disminuido desde 20 – 40% hasta 4 – 8%.

Cuando ocurre recurrencia local, el 70% ocurre en los primeros dos años, y el 85% en los primeros tres años desde la cirugía (Bouchard & Efron, 2010). En nuestro estudio, se evidenció que el tiempo promedio libre de enfermedad de los pacientes con recurrencia fue de 22.8 meses lo cual se corresponde con lo publicado por Bouchard.

El tratamiento del paciente con cáncer colorrectal es multidisciplinario y es deseable que los especialistas que tratan a este tipo de enfermos tengan especial dedicación para obtener los mejores resultados.

Este estudio sugiere que el riesgo de recurrencia se asocia a factores relacionados con el tumor. En el cáncer de recto, la radioterapia preoperatoria pretende disminuir el porcentaje de recidivas modificando las características anatomoclínicas negativas del tumor; de hecho, por sí sola la radioterapia se ha demostrado beneficiosa al disminuir significativamente la tasa de recurrencia local. Sin embargo este datos no se muestra en el presente estudio.

Basado en estudios prospectivos y aleatorizados, hoy sabemos que los beneficios de una técnica quirúrgica meticulosa y los de la radioterapia son aditivos y han puesto en evidencia en qué pacientes es, hoy por hoy, asumible el riesgo-beneficio de este planteamiento terapéutico (invasión linfática y/o compromiso del margen circunferencial).

Tras la adecuada selección de los pacientes y el tratamiento neoadyuvante si es preciso, el pronóstico del paciente depende ahora de la maestría del cirujano, responsable del reconocimiento in situ de la lesión, así como de la técnica quirúrgica, que debe intentar reseca la tumoración y cualquier resto tumoral, con el mínimo traumatismo y exfoliación celular, y siguiendo las reglas oncológicas mínimas actualmente aceptadas.

En el recto se debe luchar por conseguir un adecuado margen circunferencial, con una disección limpia en el plano avascular del mesorrecto con los tejidos parietales de pared pelviana, sacro, vejiga, próstata o vagina. Uno de los motivos para la introducción de la ETM fue el hallazgo con relativa frecuencia de depósitos discontinuos tumorales en el tejido linfograso que rodea el recto; hoy se sabe que estos depósitos se limitan principalmente a la proximidad tumoral, por lo que la ETM no se recomienda en todos los tumores de recto, y es suficiente la adecuada disección atraumática radial hasta unos 4-5 cm distales al borde inferior de la lesión.

Con todo lo anterior, en nuestra opinión, el factor cirujano no debería incluirse entre los factores de riesgo para el desarrollo de recidiva locorregional. No podemos alterar las peculiaridades intrínsecas de la tumoración ni su respuesta al tratamiento neoadyuvante, pero sí podemos conseguir una adecuada preparación técnica que, por otro lado, es en estos momentos una exigencia social. Las bases de datos adecuadas y las auditorías deben ser una herramienta rutinaria en el quehacer diario, y por lo que respecta al cáncer colorrectal que hemos operado con intención curativa, estas auditorías propias nos deben indicar que el porcentaje es menor al 5%

En la práctica sabemos con certeza que, por muy “curativos” que hayamos sido con nuestro tratamiento, todo paciente con cáncer colorrectal puede desarrollar recurrencia, ya sea locorregional, a distancia o ambas.

Sabemos que si existe alguna posibilidad de curación, ésta dependerá de que podamos realizar una adecuada resección en bloque con márgenes libres, y conocemos que esto se logra generalmente cuando la recidiva se ha detectado en fase asintomática. Más aún, se sabe también que la incidencia de un segundo cáncer colorrectal ocurre con

una frecuencia acumulativa constante del 3% cada 6 años. La conclusión parece clara, se debe seguir a los pacientes con la intención de detectar la recidiva asintomática.

CONCLUSIONES

1. El tiempo libre de la enfermedad de los pacientes con recurrencia fue de 22 meses y en los controles hasta la fecha la media de sobrevida es de aproximadamente 40 meses, siendo el sitio de recurrencia más frecuente a distancia, especialmente a hígado y pulmón.
2. De las características relacionadas con el tumor, solo dos factores resultaron significativos, los niveles de antígeno carcinoembrionario y la invasión vascular del tumor, incrementando 8 veces el riesgo de sufrir recurrencia. Ningún otro factor relacionado con el tumor o tratamiento resultaron significativos.
3. A pesar que no alcanzaron significancia, el sexo, el estadio de tumor, la invasión perineural y el margen de resección positivo presentaron un incremento del riesgo de recurrencia.
4. Tomando en consideración que diversos estudios proponen que el intervalo ideal para cirugía en pacientes que recibieron neoadyuvancia es 8 semanas; ninguno de los casos y pocos controles fueron intervenidos quirúrgicamente en el periodo ideal.

RECOMENDACIONES

Un aspecto de especial relevancia en el tema del cáncer de recto recurrente lo constituye el seguimiento de los pacientes. Después del tratamiento del cáncer de recto, las evaluaciones periódicas pueden conducir a la pronta identificación y control de la enfermedad recurrente; sin embargo, el impacto de tal seguimiento en la mortalidad general de los pacientes con cáncer recurrente del recto se ve limitado por la proporción relativamente pequeña de afectados en quienes se encuentran recurrencias potencialmente curables.

Por otro lado, hasta la fecha no ha habido pruebas aleatorias a gran escala que documenten la eficacia de un programa estándar de seguimiento posoperatorio en nuestro país, por lo que consideramos este paso fundamental para conocer realmente la situación de la recurrencia no solo en nuestro hospital sino en todos los hospitales de Nicaragua donde se realicen estas cirugías.

Recomendamos estructurar un programa de seguimiento efectivos, con modelos basados en factores pronósticos conocidos en nuestro medio local, algunos de los cuales se combinan variables clinicopatológicas y parámetros biológicos. Por ejemplo incluir, la determinación de variables tales como antígeno carcinoembrionario preoperatorio y posoperatorio, estadificación, grado histológico, invasión vascular y linfática.

BIBLIOGRAFÍA

1. IARC. Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014.
2. Castells A, Balaguer F. Cáncer digestivo: patogenia, diagnóstico, tratamiento y prevención. Clínicas Iberoamericanas de Gastroenterología y Hepatología. Volumen 1: Elsevier Health Sciences Spain-R; 2015.
3. Abraham J, Gulley J, Allegra C. Handbook of Clinical Oncology. Fourth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
4. Abraham J, Gulley J, Allegra C. Handbook of Clinical Oncology. Fourth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
5. NCCN. Rectal Cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2017. : National Comprehensive Cancer Network; 2017 [cited 2017 08 de Enero]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/rectal.pdf.
6. Bailey CE, Hu C-Y, You YN, Bednarski BK, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. JAMA surgery. 2015;150(1):17-22.
7. Lizarazu A, Enríquez-Navascués JM, Placer C, Carrillo A, Sainz-Lete A, Elosegui JL. Abordaje quirúrgico de la recidiva locorregional del cáncer de recto. Cirugía Española. 2011;89(5):269-74.
8. Bouchard P, Efron J. Management of recurrent rectal cancer. Annals of surgical oncology. 2010;17(5):1343-56.
9. Manzanilla M. Historia del cáncer del recto y su tratamiento quirúrgico. Revista Mexicana de Coloproctología. 2005;11(2):60-3.
10. Deijen CL, van den Broek JJ, Poelman MM, Schreurs WH, Tuynman JB, Sietses C, et al. Avances en cirugía del cáncer de recto: recorrido histórico y nuevas perspectivas después del estudio COLOR II. Cirugía española: Organo oficial de la Asociación Española de Cirujanos. 2016;94(1):1-3.
11. Manzanilla M. Historia del Cáncer de Recto y su tratamiento quirúrgico. Revista Mexicana de Coloproctología. 2005:Vol 11(2): 60-3.

12. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1985;1985(312):1465-72.
13. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(17):1731-40.
14. Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, Shia J, Mazumdar M, Enker W, et al. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Annals of surgery*. 2005;241(5):829-38.
15. Yu T-K, Bhosale P, Crane C, Iyer R, Skibber J, Rodríguez-Bigas M, et al. Patterns of locoregional recurrence after surgery and radiotherapy or chemoradiation for rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2008;71 (4): 1175 - 80.
16. Ding P, Liska D, Tang P, Shia J, Saltz L, Goodman K, et al. Pulmonary recurrence predominates after combined modality therapy for rectal cancer. *Annals of Surgery*. 2012;256 (1): 111-6.
17. Ding P, Liska D, Tang P, Shia J, Saltz L, Goodman K, et al. Pulmonary recurrence predominates after combined modality therapy for rectal cancer: an original retrospective study. *Annals of surgery*. 2012;256(1):111-6.
18. 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. *British Journal of Surgery*. 2006;93(10):1215-23.
19. De Caluwé L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *THE Cochrane library*. 2013.
20. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Beart RW, Wozniak TF, Pitot HC, et al. Neoadjuvant 5-FU or capecitabine plus radiation with or without oxaliplatin in rectal cancer patients: a phase III randomized clinical trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(11):djv248.
21. Bannura G, Cumsille M, Contreras J, Melo C, Barrera A, Reinero M, et al. *Revista Médica de Chile* 2001 Marzo. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872001000300001&lng=es&nrm=iso&tlng=es.

22. Bannura G, Cumsille MA, Contreras J, Melo C, Barrera A, Reiner M, et al. Factores pronósticos en el cáncer colorrectal: Análisis multivariado de 224 pacientes. Revista médica de Chile. 2001;129(3):237-46.
23. BANNURA G, BARRERA A, MELO C, CONTRERAS J, SOTO D. Resultados del tratamiento con neoadyuvancia del cáncer de recto localmente avanzado. Revista chilena de cirugía. 2010;62(6):607-13.
24. Muñoz Estrada L. Supervivencia y Recidiva de Cáncer de Recto en el periodo 2004 – 2011. Managua: Universidad Nacional Autónoma de Managua (UNAN Managua); 2012.
25. Solé S, Larsen F, Solé C. Nueva estrategia terapéutica en cáncer de recto localmente avanzado. Revista Chilena de Cirugía. 2016.

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Datos generales:

1. N° de Ficha:
2. Número de expediente:
3. Edad:
4. Fecha del diagnóstico:
5. Sexo:

Características del tumor:

1. Localización: .1 Superior () 2. Medio () 3.inferior ()
2. Compromiso circunferencial: 1. Menor del 50% () 2. Mayor del 50% ()
3. Antígeno Carcinoembrionario: 1. Menor de 5 () 2. Mayor de 5 () 3. NR ()
4. Tamaño del tumor: _____ cm
5. Tipo histológico del tumor: 1. Adenocarcinoma () 2. Escamoso () 3. Otros ()
6. Grado de diferenciación: 1. Bien () 2. Moderado () 3. Mal ()
7. Tumor primario: 1. T₀ () 2. T_{is} () 3. T₁ () 4. T₂ () 5. T₃ () 6. T₄ ()
8. Ganglios afectados: 1 No () 2. 1 a 3 () 3. 4 a más ()
9. Metástasis: 1. Si () 2. No ()
10. Sitios de metástasis: 1. Pulmón () 2. Hígado () 3. Otros ()
11. Invasión vascular: 1 Si () 2. No ()
12. Invasión perineural: 1. Si () 2. No ()
14. Distancia del margen: _____ cm

Tratamiento recibido:

15. Tipo de cirugía: 1. Milles () 2 .RAB () 3.RAUB () 4. Resección transanal ()
16. Fecha de cirugía:
17. Radioterapia: 1. Preoperatoria () 2. Postoperatoria () 3. Ambas () 4. Ninguna ()
18. Quimioterapia: 1. Preoperatoria() 2. Postoperatoria() 3. Ambas () 4. Ninguna ()

Evolución del paciente:

19. Recurrencia: 1. SI () 2. NO ()
20. Localización: 1. local () 2. Locorregional () 3. Distancia ()
21. Tiempo libre de enfermedad: _____ meses
26. Sobrevida relativa:

Cuadros y Gráficos

CUADRO 1: ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE RECTO SEGÚN LA AJCC 2017

T	
T_x	Tumor no puede ser evaluado
T₀	No evidencia de tumor primario
T₁	Tumor invade la submucosa
T₂	Tumor invade la muscular propia
T₃	Tumor invade el tejido graso perirrectal
T_{4A}	Tumor penetra la superficie del peritoneo visceral
T_{4B}	Tumor invade otros órganos o estructuras adyacentes
N	
N_x	Linfonodos no pueden ser evaluados
N₀	No metástasis a linfonodos regionales
N₁	Metástasis a 1 – 3 linfonodos regionales
N_{1A}	Metástasis a un linfonodo regional
N_{1B}	Metástasis a 2 – 3 linfonodos regionales
N_{1c}	Depósitos del tumor en subserosa, mesenterio, o tejidos perirrectales no peritonizados sin metástasis a linfonodos regionales
N₂	Metástasis a 4 o más linfonodos regionales
N_{2A}	Metástasis a 4 – 6 linfonodos regionales
N_{2B}	Metástasis a 7 o más linfonodos regionales
M	
M₀	No metástasis a distancia
M₁	Hay metástasis a distancia
M_{1A}	Metástasis confinada a un órgano o sitio
M_{1B}	Metástasis a más de un órgano o sitio o al peritoneo

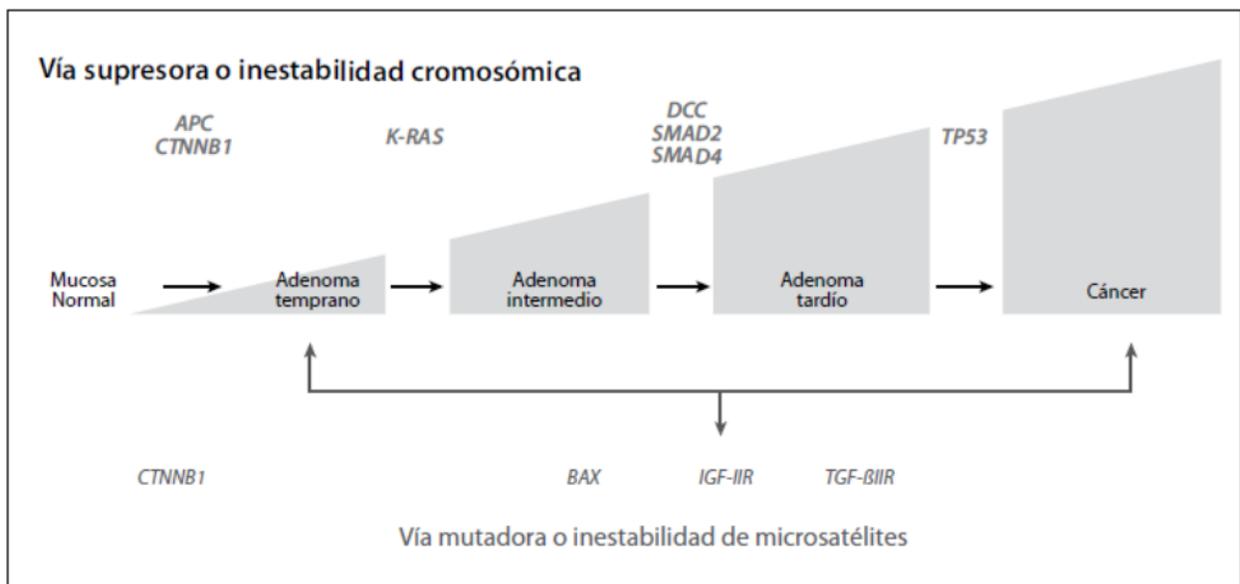
Cuadro 2: Estadios para Cáncer de Recto/Grupos pronósticos según la AJCC 2017

Estadio	T	N	M
0	T _{is}	N ₀	M ₀
I	T ₁	N ₀	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
IIA	T ₃	N ₀	M ₀
IIB	T _{4a}	N ₀	M ₀
IIC	T _{4b}	N ₀	M ₀
IIIA	T ₁ – T ₂	N ₁ /N _{1c}	M ₀
	T ₁	N _{2a}	M ₀
IIIB	T ₃ – T _{4a}	N ₁ /N _{1c}	M ₀
	T ₂ – T ₃	N _{2a}	M ₀
	T ₁ – T ₂	N _{2b}	M ₀
IIIC	T _{4a}	N _{2a}	M ₀
	T ₃ – T _{4a}	N _{2b}	M ₀
	T _{4b}	N ₁ /N ₂	M ₀
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M _{1a}
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M _{1b}

Gráfico 1: Clasificación histopatológica general del cáncer colorrectal según la OMS 2006

Tumores epiteliales (5)	Tumores no epiteliales (5)	Tumores secundarios (5)
<ul style="list-style-type: none"> - Adenoma: Tubular, vellosa, tubulovellosa y serrada. - Carcinoma: Adenocarcinoma, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma de células pequeñas, carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoescamoso, carcinoma medular y carcinoma indiferenciado. - Carcinoide (neoplasia endocrina bien diferenciada): Célula EC-neoplasia productora de serotonina, célula L- tumor productor de péptido glucagón. - Adenocarcinoma-carcinoide mixto - Otros 	<ul style="list-style-type: none"> - Lipoma - Leiomioma - tumor estromal gastrointestinal - Leiomiosarcoma - Angiosarcoma - Sarcoma de Kaposi - Melanoma maligno - Otros - Linfomas malignos: Linfoma de Cel-B zona marginal o tipo MALT, linfoma de células del manto, linfoma de Cel-B largo y difuso, linfoma de Burkitt, otros. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pólipos: Hiperplásicos (metaplásicos), Peutz-Jeghers y Juvenil

Gráfico 2: Secuencia de Volgestein de carcinogénesis en Cáncer Colorrectal



Cuadro 3: Frecuencia de casos y controles incluidos en el estudio de factores asociados a recurrencia de cáncer de recto en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2012-2016.

	n	%
Pacientes que presentaron recurrencia (casos)	11	25.6
Pacientes que a la fecha no tienen datos de recurrencia (Controles)	32	74.4
Total	43	100

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 4: Tiempo libre de la enfermedad y Tiempo de supervivencia en casos y controles incluidos en el estudio de factores asociados a recurrencia de cáncer de recto en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2012-2016.

	Tiempo (meses) libre de la enfermedad en los casos (sufrieron recurrencia)	Tiempo (meses) de supervivencia en los controles (sin datos de recurrencia a la fecha)
N	11	32
Media	22.82	40.23
Mediana	23.00	38.00
DE	16.018	23.215
Mínimo	6	10
Máximo	53	101

DE= Desviación estándar

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 5: Sitio de recurrencia y sitio de recurrencia a distancia en casos incluidos en el estudio de factores asociados a recurrencia de cáncer de recto en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2012-2016.

		n	%
Sitio de recurrencia	Local	2	18.2
	Locorregional	1	9.1
	A distancia	8	72.7
	Total	11	100.0
Sitio de recurrencia a distancia	Pulmón	3	37.5
	Hígado	4	50.0
	Múltiple	1	12.5
	Total	8	100.0

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 6: Distribución por sexo y edad de casos y controles incluidos en el estudio de factores asociados a recurrencia de cáncer de recto en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2012-2016.

		Recurrencia				Total		p
		Casos (Si)		Controles (No)				
		n	%	n	%	n	%	
Sexo	Masculino	7	63.6	17	53.1	24	55.8	0.545*
	Femenino	4	36.4	15	46.9	19	44.2	
Total		11	100.0	32	100.0	43	100.0	
Edad	>50	8	72.7	24	75.0	32	74.4	0.882*
	<50	3	27.3	8	25.0	11	25.6	
Total		11	100.0	32	100.0	43	100.0	
		M ± DE	Md (R)	M ± DE	Md (R)	M ± DE	Md (R)	
		58.7 ± 14.8	63 (32-78)	57.9 ± 3.1	59 (31-81)	58.1 ± 13.4	61 (31-81)	0.863**

M= media o promedio; DE= Desviación estándar; Md= mediana; R= rango

* Prueba de Chi²

**Prueba de T de Student

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 7A: Caracterización del cáncer de recto en casos y controles incluidos en el estudio de factores asociados a recurrencia de cáncer de recto en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2012-2016.

		Recurrencia				Total		p
		Casos (Si)		Controles (No)				
		n	%	n	%	n	%	
Localización	Recto superior	3	27.3	9	28.1	12	27.9	0.949*
	Recto medio	4	36.4	10	31.3	14	32.6	
	Recto inferior	4	36.4	13	40.6	17	39.5	
Total		11	100.0	32	100.0	43	100.0	
Circunferencia (%)	Menor del 50	3	27.3	9	28.1	12	27.9	0.957*
	Igual o mayor de 50	8	72.7	23	71.9	31	72.1	
Total		11	100.0	32	100.0	43	100.0	

*Chi²

**CEA: Antígeno carcinoembrionario

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 7B: Caracterización del cáncer de recto según valor del antígeno carcinoembrionario en casos y controles incluidos en el estudio de factores asociados a recurrencia de cáncer de recto en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2012-2016.

		Recurrencia				Total		p
		Casos (Si)		Controles (No)				
		n	%	n	%	n	%	
CEA**	Si	9	81.8	10	31.3	19	44.2	
	No	2	18.2	22	68.8	24	55.8	
Total		11	100.0	32	100.0	43	100.0	
Valor CEA (ng/ml)	Menor de 5	3	33.3	8	80.0	11	57.9	0.040*
	5 o mayor	6	66.7	2	20.0	8	42.1	
Total		9	100.0	10	100.0	19	100.0	

Cuadro 7C: Caracterización del cáncer de recto en casos y controles incluidos en el estudio de factores asociados a recurrencia de cáncer de recto en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2012-2016.

		Recurrencia				Total		p
		Casos (Si)		Controles (No)				
		n	%	n	%	n	%	
T**	T1	0	0.0	2	6.7	2	4.9	0.552*
	T2	6	54.5	15	50.0	21	51.2	
	T3	2	18.2	9	30.0	11	26.8	
	T4	3	27.3	4	13.3	7	17.1	
Total		11	100.0	30	100.0	41	100.0	
N***	N0	6	54.5	21	70.0	27	65.9	0.649*
	N1	4	36.4	7	23.3	11	26.8	
	N2	1	9.1	2	6.7	3	7.3	
Total		11	100.0	30	100.0	41	100.0	
M****	M0	11	100.0	31	100.0	42	100.0	NA
Total		11	100.0	31	100.0	42	100.0	
Estadio*****	I	5	45.5	14	46.7	19	46.3	0.496*
	II	1	9.1	7	23.3	8	19.5	
	III	5	45.5	9	30.0	14	34.1	
	IV	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
Total		11	100.0	30	100.0	41	100.0	
Metástasis	No metástasis	11	100.0	32	100.0	43	100.0	NA
Total		11	100.0	32	100.0	43	100.0	

*Chi²

**T: Grado de invasión del tumor – TNM IARC 2017

***N: Número de ganglios regionales afectados

****M: Metástasis

*****Estadio según AJCC 8va edición

Cuadro 7D: Ganglios linfáticos resecaados en casos y controles incluidos en el estudio de factores asociados a recurrencia de cáncer de recto en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2012-2016.

	Recurrencia				Total	
	Casos		Controles			
	n	%	n	%	n	%
Menor de 12	10	90.9	25	83.3	35	85.4
12 o mayor	1	9.1	5	16.7	6	14.6
Total	11	100.0	30	100.0	41	100.0

Cuadro 7E: Caracterización del cáncer de recto en casos y controles incluidos en el estudio de factores asociados a recurrencia de cáncer de recto en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2012-2016.

	Recurrencia						p
	Casos (n=11)		Controles (n=33)		Total		
	M ± DE	Md (R)	M ± DE	Md (R)	M ± DE	Md (R)	
Tamaño del tumor (cm)	5.5 ± 2.7	5 (2-12)	4.4 ± 1.9	5 (0.8-8)	4.7 ± 2.2	5 (0.8-12)	0.863*

M= media o promedio; DE= Desviación estándar; Md= mediana; R= rango

*Prueba de T de Student

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 7F: Caracterización del cáncer de recto en casos y controles incluidos en el estudio de factores asociados a recurrencia de cáncer de recto en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2012-2016.

		Recurrencia				Total	p
		Casos (Si)		Controles (No)			
		n	%	n	%		
Diferenciación	Bien diferenciado	4	36.4	10	31.3	14	0.686*
	Moderadamente diferenciado	7	63.6	20	62.5	27	
	Mal diferenciado	0	0.0	2	6.3	2	
Total		11	100.0	32	100.0	43	100.0
Invasión vascular	Si	6	54.5	4	12.9	10	0.005*
	No	5	45.5	27	87.1	32	
	Total	11	100.0	31	100.0	42	
Invasión perineural	Si	3	27.3	3	9.7	6	0.152*
	No	8	72.7	28	90.3	36	
	Total	11	100.0	31	100.0	42	
Margen	Menor de 2cm	4	36.4	7	21.9	11	0.342*
	Igual o mayor a 2cm	7	63.6	25	78.1	32	
	Total	11	100.0	32	100.0	43	

*Chi²

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 7G: Caracterización del abordaje terapéutico del cáncer de recto en casos y controles incluidos en el estudio de factores asociados a recurrencia de cáncer de recto en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2012-2016.

		Recurrencia				Total		
		Casos		Controles				
		n		n		n		
Tipo de cirugía	Observación	0	0.0	2	6.3	2	4.7	0.435*
	Resección local	1	9.1	0	0.0	1	2.3	
	RAB	3	27.3	8	25.0	11	25.6	
	RAuB	1	9.1	2	6.3	3	7.0	
	Milles	6	54.5	20	62.5	26	60.5	
Total		11	100.0	32	100.0	43	100.0	
Radio terapia Neoadyuvante (RT)	Si	7	63.6	20	62.5	27	62.8	0.946*
	No	4	36.4	12	37.5	16	37.2	
Total		11	100.0	32	100.0	43	100.0	
Quimioterapia Neoadyuvante (QT)	Si	7	63.6	20	62.5	27	62.8	0.946*
	No	4	36.4	12	37.5	16	37.2	
Total		11	100.0	32	100.0	43	100.0	
Aplicación de QT neoadyuvante	Ambulatorio	3	42.9	8	40.0	11	40.7	0.895*
	Hospitalizado	4	57.1	12	60.0	16	59.3	
Total		7	100.0	20	100.0	27	100.0	
QT adyuvante	Si	3	27.3	4	12.5	7	16.3	0.252*
	No	8	72.7	28	87.5	36	83.7	
Total		11	100.0	32	100.0	43	100.0	
RT adyuvante	Si	2	18.2	3	9.4	5	11.6	0.432*
	No	9	81.8	29	90.6	38	88.4	
Total		11	100.0	32	100.0	43	100.0	

*Chi²; Fuente Expediente clínico.

Cuadro 8: Tiempo (semanas) entre la radioterapia neoadyuvante y la cirugía y la quimioterapia neoadyuvante y cirugía, en casos y controles incluidos en el estudio de factores asociados a recurrencia de cáncer de recto en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2012-2016.

		Recurrencia				Total		p
		Si		No				
		n		n		n		
Tiempo (semanas) radioterapia neoadyuvante - cirugía	>12 semanas	5	45.5	15	50.0	20	48.8	0.855*
	< 12 semanas	1	9.1	4	13.3	5	12.2	
	No recibieron	5	45.5	11	36.7	16	39.0	
Total		11	100.0	30	100.0	41	100.0	
Tiempo (semanas) quimioterapia neoadyuvante - cirugía	>12 semanas	6	54.5	14	46.7	20	48.8	0.883*
	< 12 semanas	1	9.1	4	13.3	5	12.2	
	No recibieron	4	36.4	12	40.0	16	39.0	
Total		11	100.0	30	100.0	41	100.0	

*Chi²

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 9: Determinación de factores de riesgo (análisis de regresión logística) asociados a recurrencia de cáncer de recto en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2012-2016.

Factor	Categoría	OR*	IC*	P*
Edad	>50 años	0.89	0.2 – 4.81	0.147
	< 50 años (ref)	-		
Sexo	Masculino	1.5	0.4 – 6.3	0.546
	Femenino			
Localización del tumor	Recto inferior	0.73	0.18 – 3.0	0.669
	Recto medio/superior			
Circunferencia	Circunferencia >50	1.04	0.2 – 4.8	0.957
	Circunferencia < 50			
CEA	Mayor de 5 ng/ml	8.0	1.0 – 63.9	0.05
	Menor de 5 ng/ml			
Estadío	III/IV	1.9	0.5 – 8.0	0.359
	I/II			
Diferenciación	Moderado / Mal diferenciado	0.8	0.2-3.4	0.755
	Bien diferenciado			
Invasión vascular	Si	8.1	1.7 – 29.5	0.01
	No			
Invasión perineural	Si	3.5	0.6 – 20.1	0.168
	No			
Margen quirúrgico	< 2 cm	2.0	0.5-9.0	0.347
	> 2 cm			
RT Neoadyuvante***	No	0.95	0.2 – 4	0.946
	Si			
Tiempo de RT – Cirugía*	>12 semanas	1.3	0.1 – 14.9	0.815
	<12 semanas			
Qx neoadyuvante	No	0.952	0.33-3.9	0.946
	Si			
Tiempo Qx - cirugía	>12 semanas	1.7	0.2 – 18.7	0.659
	<12 semanas			
Quimioterapia adyuvante	Si	2.6	0.5-14.2	0.263
	No			

Para cada predictor se estimó su odd ratio (OR) e Intervalo de confianza (IC) del 95, junto con su valor de significancia (p) a través de un análisis de regresión logística multinomial, con un modelo de efecto principal, restringiendo jerárquicamente la entrada y eliminación de los términos. Un factor es considerado como factor de riesgo cuando el valor de OR>1, y el IC95 no contiene valores menores de uno (combinado con un valor de p<0.05).

*Solo en un control, y en ningún caso, se realizó radioterapia Neoadyuvante antes de las 8 semanas

** Solo en dos control, y en ningún caso, se realizó quimioterapia Neoadyuvante antes de las 8 semanas.

***Al combinar los pacientes que recibieron radioterapia en algún momento, este hecho no incremento el riesgo de recurrencia de forma significativa con respecto a los que no recibieron radioterapia en ningún momento (casos 2/38; controles 8/32: OR 0.7, IC95 0.1 – 3.9; p=0.646).