



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
NICARAGUA,  
MANAGUA  
UNAN - MANAGUA

Tesis monográfica para optar al título de Especialista en Cirugía General

**Respuesta clínica completa y su impacto en la reducción de las recidivas en pacientes con cáncer de recto que recibieron terapia neoadyuvante en el Hospital Escuela Dr.**

**Roberto Calderón Gutiérrez, entre el 2013 y el 2017.**

**Autor:**

Dr. Amílcar Alfaro García

**Tutor:**

Dr. Ignacio Molina Cervantes

Cirugía General y laparoscopia

Enero 2018

## **Dedicatoria**

### **A Dios:**

*Por permitirme llegar hasta el día de hoy y cumplir mi sueño de ser especialista.*

### **A mi esposa Arlen:**

*Por su amor incondicional, y su apoyo firme en los días más difíciles.*

### **A mi padre Julián:**

*Por su ejemplo, su paciencia y porque sé que desde el cielo está pendiente de todos mis logros.*

### **A mi madre Xiomara:**

*Por su abnegación, perseverancia, disciplina; por el valor mostrado para salir adelante y por su amor.*

### **A mis maestros:**

*Porque con sus enseñanzas han forjado en mí, un profesional con valores y principios.*

### **A mi familia y amigos:**

*Por su apoyo y aprecio, porque de una u otra forma han contribuido en mi formación personal y profesional.*

## Agradecimiento

*Quiero agradecer de forma muy especial al Dr. Ignacio Molina quien con su experiencia y sabiduría me guio durante la elaboración de esta tesis.*

*De igual forma, al Dr. Ariel Herrera, jefe del Servicio de Cirugía General por su afabilidad, y su apoyo en la realización de este trabajo.*

*Al Dr. Carlos Núñez, por ser un profesional admirable, y sus consejos han sido de gran ayuda durante la elaboración del trabajo.*

*De forma muy especial al personal de estadística por su disposición inmediata al facilitar los expedientes clínicos.*

## **Opinión del tutor**

## Resumen

Con el propósito de estudiar la respuesta clínica completa y su impacto en el manejo quirúrgico y en la reducción de las recidivas en pacientes con cáncer de recto que recibieron terapia neoadyuvante en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, entre el 2013 y el 2017, se llevó un estudio de cohorte retrospectivo comparando los resultados clínicos en los primeros 12 meses post neoadyuvancia entre un grupo de pacientes con respuesta clínica completa (n=10) y un grupo de pacientes con respuesta clínica incompleta (n=20). El presente estudio sugiere que el tipo histológico carcinoma epidermoide, tamaño tumoral  $\leq 5$  cm, estadio clínico II, con ausencia de invasión local y ausencia de invasión perineural se asociaron a mayor frecuencia de respuesta clínica completa (RCC) posterior a terapia neoadyuvante. Se observó una diferencia en cuanto a la frecuencia de recidiva según respuesta clínica tumoral. Los casos con RCC presentaron menor tasa (30%) de recidiva en comparación con los casos RCI (65%). Al comparar los pacientes con RCC que fueron sometidos a cirugía o a vigilancia, no se demostró diferencias significativas entre ambos grupos, permitiendo un período libre de enfermedad y un riesgo de recidiva similar. Los casos que presentaron recurrencia local y fueron sometidos a vigilancia se beneficiaron con la cirugía para estar libres de enfermedad al finalizar el periodo de seguimiento. En cuanto a la incidencia de recidiva tumoral según respuesta clínica y manejo quirúrgico posterior a la neoadyuvancia, el estudio sugiere que en aquellos pacientes que presentaron respuesta clínica completa se emplearon técnicas quirúrgicas más conservadoras y en estos pacientes se observó la menor tasa de recidiva tumoral. El análisis de las curvas de Kaplan Mayer indica que la respuesta clínica completa se asocia a menor recidiva y a mayor proporción de casos que permanecieron libres de la enfermedad durante todo el período de seguimiento; además, amplió el intervalo de tiempo libre de enfermedad en aquellos que presentaron recidiva. Es necesario implementar un protocolo de manejo y seguimiento de los pacientes, evaluar los resultados a más largo plazo y explorar el rol de otros factores que impactan en el resultado clínico.

## Índice

Introducción.....	9
Antecedentes.....	11
Justificación.....	16
Planteamiento del problema.....	17
Objetivos.....	18
Objetivo general.....	18
Objetivos específicos.....	18
Hipótesis.....	19
Marco teórico.....	20
Consideraciones Generales.....	20
Recuerdo anatómico.....	20
Epidemiología.....	21
Factores de Riesgo.....	22
Estadificación.....	24
Factores pronósticos.....	27
Manejo según estadios.....	28
Esquemas de tratamiento.....	30
Quimiorradioterapia neoadyuvante.....	32
Diseño metodológico.....	35
Tipo de estudio.....	35
Área y período de estudio.....	35
Universo y muestra.....	35
Universo.....	35

Muestra.....	35
Procedimiento de selección (muestreo).....	36
Criterios de selección.....	36
Criterios de inclusión.....	36
Criterios de exclusión.....	37
Técnicas y procedimientos para recolectar la información.....	37
Ficha de recolección de la información.....	37
Fuente de información.....	38
Técnicas de procesamiento y análisis de la información.....	38
Creación de base de datos.....	38
Estadística descriptiva.....	38
Exploración de la asociación entre variables (cruce de variables).....	38
Consideraciones éticas.....	39
Listado de variables.....	39
Resultados.....	41
Factores predictores de la respuesta clínica completa.....	41
Recidiva tumoral y respuesta clínica posterior a terapia neoadyuvante.....	46
Recidiva tumoral según respuesta clínica y manejo quirúrgico posterior a la neoadyuvancia.....	48
Discusión.....	55
Discusión de los aspectos metodológicos.....	55
Interpretación de los resultados.....	56
Predictores de respuesta clínica completa.....	56
Incidencia de recidiva tumoral y su asociación con la respuesta clínica.....	57
Respuesta clínica, manejo quirúrgico posterior a la neoadyuvancia y recidiva.....	59

Análisis de las curvas de Kaplan Mayer para recidiva y tiempo libre de enfermedad.....	60
Conclusiones.....	61
Recomendaciones .....	62
Recomendaciones al cuerpo médico tratante.....	62
Recomendaciones a las autoridades del servicio y del hospital .....	63
Recomendaciones a la comunidad académica y científica.....	63
Bibliografía.....	65

## Introducción

El cáncer colorrectal es la cuarta causa más común de cáncer y la segunda causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos. Se estima que 39,220 nuevos casos ocurrieron en 2016 (23,110 hombres y 16,110 mujeres). En el mismo período, 49,190 personas murieron por esta enfermedad. A pesar de estos datos alarmantes la incidencia ha disminuido desde 60.5 por 100,000 personas a 46.4 por 100,000 personas entre 1976 y 2005 (3% por año en 2003-2012), atribuido al incremento en el screening que permite detectar y remover pólipos precancerosos (*NCCN clinical practice guidelines in oncology* 2017; Siegel, 2013)

La estadificación clínica (TNMc) establece el panorama individual de cada caso y las opciones de manejo particular. Para los tumores localmente avanzados del recto, el tratamiento estándar es la neoadyuvancia con quimiorradiación, la cual ha demostrado un incremento de la cirugía conservadora de esfínter, y mejoría en el control local de la enfermedad. (Sauer R, 2004)

La respuesta patológica completa se presenta en 8 – 40% de los pacientes que son llevados a quimiorradioterapia preoperatoria. Significa que durante el examen clínico o endoscópico, se evidencia en el lecho tumoral desaparición de la lesión inicial, con ausencia de compromiso ganglionar o mesorrectal y metástasis a distancia en los estudios de imagen.

La evidencia sugiere una mejoría significativa en los resultados oncológicos de los pacientes con respuesta patológica completa, siendo un factor pronóstico indicativo de menor recurrencia y mayor supervivencia. (Neuman H, 2009)

Aunque la mortalidad perioperatoria de pacientes con cáncer de recto ha disminuido y los rangos de cirugía preservadora de esfínter han aumentado en los años recientes, la cirugía aún resulta en estomas y/o alteraciones intestinales, vesicales y en la función sexual, con un impacto en la calidad de vida. Es por ello que se genera la interrogante sobre la necesidad de cirugía en aquellos pacientes que han tenido una respuesta patológica completa. (Neuman H, 2009)

El manejo de los pacientes con cáncer de recto y respuesta completa posterior a la neoadyuvancia resulta controversial. El grupo de la Dra. Angelita Habr-Gama en Brasil y el Dr. Geerard Beets en Holanda proponen una estrategia de “ver y esperar”, con seguimiento

y observación de estos pacientes, obviando el tratamiento quirúrgico. Por otro lado, el Dr. Robert Glynne y su grupo sugieren que una estrategia no operatoria en pacientes con estadio III resulta en altos índices de recidiva local y la posibilidad de metástasis en pacientes que se privan del beneficio curativo de la cirugía. (Glynne-Jones, 2008; Pilar, 2014)

Con esta investigación se pretende describir la experiencia de nuestro centro en un período de 5 años en el manejo de pacientes que han recibido terapia neoadyuvante y respuesta clínica completa, con el propósito de evaluar y proponer alternativas de manejo de acuerdo a estándares internacionales.

## **Antecedentes**

El trabajo de Sauer y colaboradores es uno de los estudios pilares que demostró el beneficio del tratamiento neoadyuvante en comparación con el adyuvante. Analizó una población de pacientes con cáncer colorrectal en etapas clínicas II/III. Comparativamente la terapia neoadyuvante vs adyuvante se asoció a una reducción significativa de recurrencia local (6 vs 13% p: 0.006) y la toxicidad asociada al tratamiento también fue significativamente mejor (27 vs 40% p:0.001)(Sauer R, 2004)

El estudio alemán de Petersen y cols. Y de Sebag-Montefiore y cols., han aportado evidencia que ha favorecido el cambio de la modalidad adyuvante a la modalidad neoadyuvante. Pacientes aleatorizados a la modalidad preoperatoria tuvieron menor tasa de recurrencia local comparados con aquellos llevados al tratamiento posoperatorio, documentado en un plazo de 3,5 y 10 años de seguimiento. Adicionalmente el tratamiento posoperatorio estuvo asociado a baja tasa de procedimientos preservadores de esfínter y mayores tasas de toxicidad aguda y tardía grado III y IV. (Pettersen, 1998; Sebag-Montefiore, 2009)

La doctora Habr-Gama en el 2004, con su grupo de la División de Cirugía Colorrectal, de la Escuela de Medicina de la Universidad de Sao Paulo, Brasil, fue la primera en describir pacientes con respuesta clínica completa después de la quimiorradiación con intención neoadyuvante, administrada a pacientes con cáncer localmente avanzado de recto y en proponer una estrategia de manejo no quirúrgico:

En su primera serie describe 265 pacientes con adenocarcinoma de recto distal (0-7 cm del margen anal) considerados resecables, quienes fueron evaluados entre 1991 y 2002. De ese grupo, 71 casos presentaron respuesta clínica completa, evaluada 8 semanas después de terminar la quimiorradiación (26,8 %) y fueron incorporados en un plan de seguimiento y observación. Los restantes 194 pacientes presentaron respuesta incompleta y fueron llevados a manejo oncológico radical. De este último grupo, 22 pacientes presentaron respuesta patológica completa y se compararon con el grupo observacional. Se identificó que el tamaño inicial de la lesión tumoral, el género, edad, diferenciación histológica del tumor y estadio clínico inicial, no mostraban significancia estadística entre ellos. Del grupo de observación se reportan

2 casos con recaída local, a los 56 y 64 meses de finalizar la neoadyuvancia. Fueron manejados con resección local y braquiterapia, sin mortalidad reportada hasta el final de la serie. Se presentaron 3 casos de recaída sistémica a los 18, 48 y 90 meses del seguimiento, que fueron manejados con quimioterapia sistémica. La tasa total de recurrencia fue de 7% (5 pacientes). En el grupo quirúrgico con respuesta patológica incompleta, se reportaron 3 recaídas sistémicas (13,6 %) antes de completar 2 años de seguimiento, con desenlaces fatales en 2 de ellos.

En la siguiente serie de la doctora Habr-Gama, con 360 pacientes, ratifica la incidencia de complicaciones perioperatorias y los beneficios del manejo observacional.

- Menor morbilidad de la radioterapia cuando se administra con intención neoadyuvante, que posterior a cualquier procedimiento quirúrgico.
- La cirugía oncológica radical del cáncer del tercio distal, es un procedimiento mutilante, que requiere ostomía definitiva y que presenta significativa mortalidad y morbilidad.
- La morbilidad del procedimiento oscila entre 26 y 45%.
- Cuando se realiza resección anterior baja de recto, en tumores del tercio medio o anastomosis coloanal en tumores del recto inferior, la presentación de filtración anastomótica oscila entre 10 y 25% de los casos.
- La realización de una anastomosis coloanal puede generar tasas de incontinencia fecal hasta de 20%, siendo mayor en los pacientes con radioterapia previa.
- La disfunción sexual y urinaria, como complicación del procedimiento quirúrgico, pueden ocurrir hasta en 50% de los casos, aun realizándose meticulosos procedimientos de preservación de la inervación pélvica, en centros altamente especializados.
- La lenta cicatrización de la región perianal posterior a resección abdominoperineal en pacientes con radioterapia pélvica, genera importante morbilidad local.
- Las tasas de mortalidad del manejo quirúrgico oncológico del cáncer de recto, oscilan entre 5 y 10%.

- Las complicaciones del estoma (hernia paraestomal, infección, prolapso) se presentan en 2 a 7% de los casos.
- No se reportaron beneficios en las tasas de supervivencia libre de enfermedad o global de los pacientes con manejo quirúrgico, respecto a los del manejo observacional.
- La ansiedad del cirujano o del tratante disminuye con la implementación del manejo oncológico estándar, que con la estrategia de seguimiento.

Weisser (2014) y su grupo reportan que la recurrencia local después del manejo observacional, ocurre entre las semanas 12 a 18 y puede ser susceptible aún de manejo quirúrgico. Además, determina que la supervivencia libre de enfermedad de pacientes tratados quirúrgicamente después de respuesta clínica completa, es de 85 a 90%, si concomitantemente presentaban respuesta patológica completa:

- La estadificación clínica inicial no se relacionó con recurrencia de la enfermedad y los pacientes con recaída sistémica tenían significativamente baja evidencia radiológica de metástasis nodales, sugiriendo que ésta se desarrolla por diseminación hematogena más que linfática. Además, la presentación de ese tipo de recaída es más temprana que la endoluminal y por eso varios grupos han sugerido la adición de quimioterapia adyuvante o de inducción, después de la respuesta clínica completa, para limitar la presentación de ese tipo de recaída.

Bonnetain y su grupo, en el metaanálisis que comparaba los datos de pacientes de la EORTC 22921 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) con 1.011 pacientes y la FFCD 9203 (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive) con 756 pacientes, dos estudios randomizados fase III, sobre la neoadyuvancia en el cáncer localmente avanzado de recto, comparan la quimiorradiación con la radioterapia sola. Reporta que la concomitancia del 5-fluorouracilo (5-FU) con la radioterapia preoperatoria aumenta las tasas de respuesta clínica y patológica completa, optimizando el control locoregional, por la esterilización de los depósitos mesorrectales y la disminución del volumen tumoral, sin evidenciarse aumento de la supervivencia libre de enfermedad o global.

Glynne-Jones y su grupo, en una revisión de 218 estudios fase I/II y 28 estudios fase III, determinan la efectividad y racionalidad de la política de “wait and see”, ratificando el

concepto que en algunos pacientes esa estrategia de manejo no es conveniente. Considera que los siguientes puntos deben tenerse en cuenta antes de tomar esa decisión:

- No existió uniformidad de la definición de respuesta clínica completa ni por qué medios se describía (imágenes diagnósticas, examen clínico o digital rectal, endoscopia y biopsia, todos los anteriores).
- Ningún estudio utilizó los criterios RECIST para evaluar el tamaño tumoral o compromiso regional.
- Se encontró que 15 a 25% de pacientes con respuesta patológica completa (ypT0), también presentaban ganglios linfáticos positivos.
- La verdadera significancia clínica de esos focos residuales microscópicos de enfermedad y si esas células pueden ser viables de tumor en el mediano o largo plazo es uno de los riesgos que se evitan con el manejo oncológico radical.
- La recurrencia del cáncer de recto después de que ha recibido manejo inicial con radioterapia tiene una presentación pélvica regional de comportamiento difuso, con el riesgo inherente de recaída a distancia, principalmente hepática. Esto genera que las opciones quirúrgicas ante la recaída sean más agresivas y en ocasiones no viables.
- La radiosensibilidad intrínseca o relación de dosis de radioterapia para el cáncer de recto es significativamente alta y la respuesta a ella es menor en tumores T3, T4, fijos o adheridos a planos profundos.

En Nicaragua en el año 2012 se realizó el estudio Supervivencia y Recidiva del Cáncer de Recto en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez Enero 2004 a Octubre 2011, fue un estudio descriptivo que evidenció una sobrevida mayor a 15 meses en los pacientes que recibieron quimiorradioterapia adyuvante.(Muñoz, 2004-2011)

En 2015 se realizó el estudio Respuesta al tratamiento neoadyuvante de los pacientes con cáncer de recto, atendidos en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez en un período de 3 años, se describió como factores asociados a respuesta completa la edad menor de 60 años, el tipo histológico bien diferenciado y la ausencia de afectación ganglionar.(Gomez)

En 2017 se realizó el estudio factores asociados a recurrencia de Cáncer de Recto en pacientes manejados en el Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez en el período Enero 2012 a Diciembre 2016, se evidenció la asociación entre niveles de antígeno carcinoembrionario e invasión vascular del tumor y el riesgo de recurrencia local y a distancia.(Ruiz, Enero 2012-Diciembre 2016)

## **Justificación**

El tratamiento con quimio radioterapia neoadyuvante resulta en diversos escenarios clínicos, tales como respuesta parcial, completa, downsizing (disminución del volumen tumoral), downstaging (disminución de la etapa clínica) o inclusive progresión de la enfermedad. Destaca dentro de estas posibilidades la respuesta completa que traduce la erradicación de las células tumorales, impactando de manera importante en el curso de la enfermedad y en la supervivencia del paciente.

La respuesta del tumor al tratamiento preoperatorio de quimiorradiación, tiene un impacto pronóstico, en tanto que se relaciona con un menor riesgo de recidiva. Así, en pacientes en los que se obtenga una respuesta completa, podrían ser candidatos a cirugías más conservadoras (especialmente en lo referente a la preservación del aparato esfinteriano), sin un incremento asociado en la recurrencia local. El problema fundamental es que la respuesta anatómo-patológica, basada en el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica, se presenta como el único método preciso para conocer la respuesta a la QT-RT neoadyuvante, lo que exige la realización previa del acto quirúrgico para la obtención del tejido y por tanto, no admite la modificación de la cirugía (inclusive su omisión) en función de la respuesta al tratamiento. En este contexto en muchas ocasiones el cirujano basa sus decisiones en la evaluación de la respuesta clínica.

Por lo tanto es importante contar con información nacional sobre esta temática para que sirva de evidencia a los cirujanos Nicaragüenses y que se creen la base para futuros estudios longitudinales de seguimiento.

### **Planteamiento del problema**

La respuesta clínica completa posterior a la terapia neoadyuvante del cáncer localmente avanzado de recto, se ha considerado suficiente para la implementación de una estrategia no quirúrgica, de observación y seguimiento por algunos autores. El manejo estándar de esta patología es la realización de manejo quirúrgico oncológico radical del tumor primario, 6 a 10 semanas posterior a la finalización de la neoadyuvancia. Sin embargo en múltiples estudios se han observado gran variabilidad en cuanto a la proporción de casos con respuesta completa en asociación con neoadyuvancia y gran variabilidad con respecto a la tasa de recidiva en dichos pacientes. En nuestro medio no contamos con datos sobre esta temática por lo que nos planteamos el siguiente problema de investigación:

¿Cuál es la tasa de respuesta clínica completa y su impacto en el manejo quirúrgico y en la reducción de las recidivas en pacientes con cáncer de recto que recibieron terapia neoadyuvante en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, entre el 2013 y el 2017?

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Conocer la tasa de respuesta clínica completa y su impacto en el manejo quirúrgico y en la reducción de las recidivas en pacientes con cáncer de recto que recibieron terapia neoadyuvante en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, entre el 2013 y el 2017.

### **Objetivos específicos**

1. Identificar factores predictores de la respuesta clínica completa, en los casos en estudio.
2. Establecer la incidencia de recidiva tumoral y su asociación con la respuesta clínica posterior a terapia neoadyuvante en los casos en estudio.
3. Determinar la incidencia de recidiva tumoral según respuesta clínica y manejo quirúrgico posterior a la neoadyuvancia, en los casos en estudio.
4. Realizar un análisis del tiempo libre de enfermedad según determinantes asociados a la respuesta clínica y al manejo quirúrgico posterior a la neoadyuvancia, en los casos en estudio.

## **Hipótesis**

La respuesta clínica completa tumoral posterior al tratamiento neoadyuvante aumenta el intervalo libre de enfermedad y reduce la tasa de recidiva tumoral en los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado y permite el empleo de técnicas quirúrgicas más depuradas (excisión mesorrectal total) que mejoran la tasa de reseccabilidad quirúrgica.

## Marco teórico

### Consideraciones Generales

#### *Recuerdo anatómico*

El recto es el segmento terminal del tubo digestivo. Se compone de dos partes: el recto pélvico, también denominado ampolla rectal, que mide 12-15 cm, derivado del intestino primitivo, por lo que posee un meso dorsal (el mesorrecto) y el recto perineal o conducto anal, que mide 3-4 cm y corresponde a los esfínteres perfectamente palpables en un tacto rectal, derivado del ectodermo, de ahí que no tenga meso. El peritoneo recubre las caras anterior y lateral de la mitad superior del recto. Esta porción se denomina de forma incorrecta intraperitoneal, en contraposición a la mitad inferior, localizada bajo el fondo de saco de Douglas, completamente infraperitoneal.

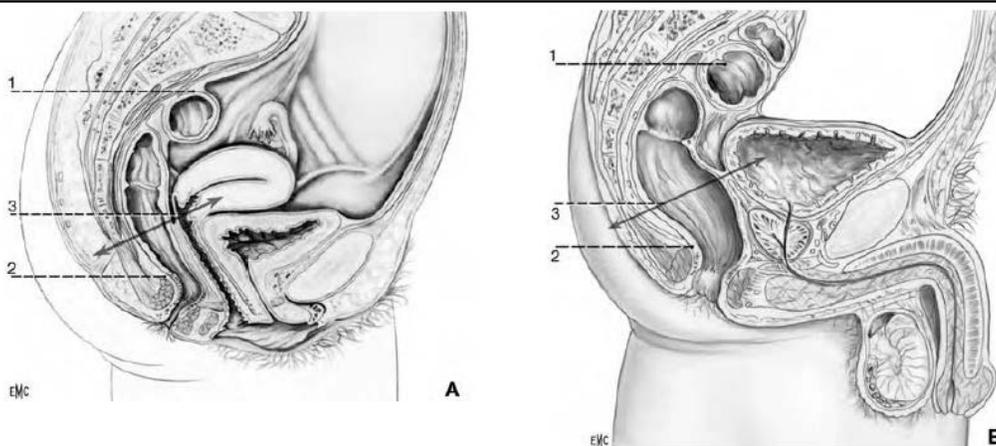
Desde el punto de vista quirúrgico el recto puede dividirse en 3 partes:

- El recto superior, que corresponde a la mitad superior de la ampolla rectal, y se sitúa por encima de fondo de saco de Douglas; clásicamente se extiende de 10 cm a 15 cm desde el margen anal, dependiendo de las condiciones en que se realice la medida.
- El recto medio, que comienza en la mitad inferior de la ampolla rectal y desciende hasta el borde superior de los elevadores. Corresponde 5- 10 cm desde el margen anal;
- El recto inferior se extiende entre 0 y 5 cm del margen anal. En esta porción se asientan carcinomas epidermoides de origen cutáneo, carcinomas cloacogénicos y adenocarcinomas rectales. Debido a un abuso del lenguaje, a menudo se asimila el término de cáncer de conducto anal a los cánceres epidermoides solamente.

La vascularización arterial está dada por la arteria rectal superior. La parte baja puede irrigarse también por las arterias rectales media e inferior y por la arteria sacra media

El drenaje venoso desde el colon y recto superior es vía circulación portal, mientras que el recto distal drena a la circulación portal y a la vena cava inferior; esto tiene relevancia clínica ya que los tumores de recto distal pueden metastatizar al pulmón con mayor facilidad que las neoplasias proximales, cuyo principal punto de metástasis es el hígado.

El drenaje linfático se efectúa sobre todo en dirección al pedículo rectal superior, a través del mesorrecto, y de manera accesoria hacia los ganglios iliacos internos o externos y los ganglios inguinales, siguiendo las redes linfáticas pudendas y subcutáneas. (De Calan, 2004)



**Figura 1** A. Corte sagital de la pelvis menor en la mujer.  
1. Unión colorrectal al nivel de S2-S3; 2. unión anorrectal en el borde superior del esfínter externo del ano; 3. límite entre el recto superior e inferior.

B. Corte sagital de la pelvis menor en el varón.  
1. Unión colorrectal al nivel de S2-S3; 2. unión anorrectal en el borde superior del esfínter externo del ano; 3. límite entre el recto superior e inferior.

### *Epidemiología*

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer más frecuente en Estados Unidos. Para el año 2017 la Sociedad Americana Contra el Cáncer calcula que se han diagnosticado 39,910 nuevos casos. Durante este mismo año, se estima que 49,190 personas han muerto por cáncer colorrectal. (American Cancer Society, 2017)

A pesar de estas estadísticas, la incidencia de cáncer colorrectal ha disminuido un 3% por año, entre 2003 y 2012. El rango de incidencia de cáncer colorrectal reportado por el CDC para 2011 es de 40 por 100,000 habitantes. La mortalidad también ha disminuido cerca de un 35% desde 1990 hasta 2007. Se considera que estos cambios en incidencia y mortalidad son resultado de la prevención y diagnóstico temprano a través de screening y mejores modalidades de tratamiento. (NCCN, 2017)

### *Factores de Riesgo*

La etiología del cáncer colorrectal parece ser multifactorial e incluyen tanto los factores ambientales como genéticos.

Algunos de los factores de riesgo más importantes son:

**Edad.** El 90% de los casos aparecen a partir de los 50 años. La incidencia aumenta exponencialmente con la edad, independientemente de la localización y de la distribución geográfica.

**Sexo.** Es más frecuente en los varones que en las mujeres (5:1).

**Nivel socioeconómico.** Es más frecuente en los países desarrollados. Su incidencia aumenta en las clases socioeconómicas altas de los países menos desarrollados.

**Factores hereditarios.** Aproximadamente el 75% del cáncer colorrectal es esporádico y el 15-20% se desarrolla en un entorno de historia familiar o personal de pólipos (Lesli A, 2002. Lynch HT, 1992).

*a). Antecedentes familiares.* Existe un riesgo relativo en familiares de primer grado de 1,78 para cáncer rectal; este riesgo aumenta con el número de familiares afectados.

*b). Síndrome de poliposis familiar (FAP).* Se trata de una enfermedad autosómica dominante relacionada con el gen APC del cromosoma 5. Se caracteriza por la presencia de abundantes pólipos rectales (> 100) que indefectiblemente acabarán malignizándose. Constituye el 1% de los cánceres de recto.

*c) Cáncer colorrectal hereditario no polipósico-HNPCC (Sd Lynch I-II).* Es una enfermedad autosómica dominante no polipósica con una incidencia cinco veces superior a FAP. Representa el 4-7% del cáncer colorrectal. Se han descrito dos subtipos: Sd Lynch I, con afectación colónica aislada, y el II, que se caracteriza por tumores colónicos, pancreáticos, gástricos, renales y de endometrio. Las mutaciones genéticas que dan lugar a este síndrome afectan a genes reparadores del ADN tales como MSH1, MSH2. Para su diagnóstico se deben cumplir los criterios de Ámsterdam: existencia de cáncer colorrectal en tres o más familiares

de primer grado en diferentes generaciones sucesivas, cáncer antes de los 50 años y cánceres de localización derecha.

**Factores ambientales.** El papel fundamental del factor medioambiental es avalado por los datos de la población inmigrante. Generalmente, los inmigrantes de regiones de baja incidencia como África y Asia y los de alta como América del Norte y Australia asumen la incidencia respectiva dentro de la primera generación (Whittemore, 1991).

*a) Factores dietéticos:* - Una dieta rica en fibras parece proteger el desarrollo del cáncer colorrectal. La formación de heces voluminosas y blandas diluyen los carcinógenos. Un menor tiempo de tránsito intestinal, permite un menor contacto de la sustancia carcinógena con la mucosa. Otros nutrientes como los folatos asociados con dietas ricas en fibras son igual o más importantes.

- Vegetales y frutas. Tienen efecto protector.

- Grasas y carnes. Existe asociación entre el consumo de grasas animales (sobre todo saturadas) y carnes. Esto puede ser debido a que aumenta la excreción de colesterol y ácidos biliares, lo que genera un aumento de los productos de degradación en las heces que inducen un daño tisular.

- Alcohol. El cáncer rectal se asocia claramente con el alcohol, no así el de colon.

- Aceites de pescado. Disminuye la incidencia, principalmente el ácido docohexanoico y omega3.

- Calcio. Es un potencial protector del cáncer colorrectal.

*b) Factores laborales.* Se ha asociado con la inhalación de polvo de madera y de metal.

*c) Estilo de vida.* La obesidad y el sedentarismo han demostrado una clara asociación promotora.

*d) Tabaco.* La exposición a los productos cancerígenos derivados del tabaco interviene en la secuencia adenoma/carcinoma (Boutron MC, 1993). Se correlaciona con el número de cigarrillos diarios así como con la duración del hábito tabáquico.

## **Enfermedades inflamatorias intestinales**

a) **Colitis ulcerosa.** Existe una incidencia acumulativa de cáncer en estos pacientes según transcurre el tiempo, después de 10 años el riesgo de cáncer se incrementa 0.5-1% por año. (Bosques- Padilla F, 2007)

b) **Enfermedad de Crohn.** Aunque los datos precisos sobre el riesgo de cáncer son muy limitados, diferentes estudios han demostrado que los pacientes con enfermedad de Crohn tienen hasta 4 veces más riesgo de cáncer colorrectal (James H, 2008).

## **Estadificación**

En 1932 el Dr. Cuthbert E. Dukes, patólogo inglés, describió el sistema de clasificación para la estadificación del carcinoma rectal. Esta clasificación se divide en:

- La etapa A (limitado a la pared del recto)
- La etapa B ( extensión extrarrectal sin ganglios linfáticos regionales)
- La etapa C ( metástasis en los ganglios linfáticos regionales)
- La etapa D que aunque nunca se describió formalmente por Dukes, reportó una fase que incluyó propagación de la enfermedad a los órganos distantes, típicamente se consideran en esta etapa: La invasión de órganos adyacentes, mesenterio o metástasis peritoneales.

Este sistema sufrió dos modificaciones. En 1949, Kirklin redefinió el grupo A: limitado a la mucosa, subdividió el grado B de Dukes en dos subgrupos: B1, se trata de 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 cuando hay afectación de ganglios regionales.

En 1954, los Dres. Astler y Coller en la Universidad de Michigan redefinieron la categoría C en dos subgrupos: C1, lesión limitada a la pared intestinal con ganglios positivos; y C2, lesión que afecta toda la pared intestinal y tejidos perirrectales y presencia de ganglios positivos. (Astler V, 1954)

A pesar de las diferentes modificaciones, la clasificación de Dukes aún tiene validez. Sin embargo, no toma en cuenta el número de ganglios linfáticos que han demostrado diferencias importantes en el pronóstico del paciente con cáncer colorrectal.

La estadificación clínico patológica actual del cáncer de recto debe realizarse utilizando el actual sistema de clasificación por estadios (TNM) del American Joint Committee on Cancer (AJCC) actualizada en 2016 con su 8ª edición.

La clasificación TNM clasifica los tumores colorrectales en función de la invasión (no del tamaño) del tumor primario (etapa T), el número de los ganglios locales o regionales metastásicos (etapa N), y la presencia o no de enfermedad a distancia (Etapa M).

### **Tumor primario**

- Tx: El tumor primario no se puede evaluar
- T0: Sin evidencia de tumor primario
- Tis: Carcinoma in situ, carcinoma intramucoso (afectación de la lámina propia sin extensión a través de la muscularis mucosa)
- T1: El tumor invade la submucosa (a través de la muscularis mucosa pero no en la muscular propia)
- T2: Tumor invade la muscular propia
- T3: Tumor invade a través de la muscular propia tejidos pericólicas
- T4a: El tumor invade a través del peritoneo visceral (incluyendo invasión a otros órganos o segmentos colorrectales como resultado de extensión directa a través de la serosa)
- T4b: El tumor invade directamente o se encuentra adherido a otros órganos o estructuras.

### **Nódulos Linfáticos Regionales**

- Nx: Nódulos linfáticos regionales no se pueden evaluar
- N0: No hay metástasis a nódulos linfáticos regionales
- N1: Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales
- N1a: Metástasis en 1 ganglio linfático regional

- N1b: Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales
- N1c: Depósitos de tumor en subserosa, mesenterio, o tejidos perirrectales no peritonizados, sin metástasis regional nodal
- N2: Metástasis en 4 ó más ganglios linfáticos regionales
- N2a: Metástasis en 4 – 6 ganglios linfáticos regionales
- N2b: Metástasis en 7 ó más ganglios linfáticos regionales

### Metástasis a distancia

- M0: No metástasis a distancia
- M1: Metástasis a distancia
- M1a: Metástasis confinada a un órgano o sitio ( por ejemplo: Hígado, pulmón, ovario, ganglio linfático no regional)
- M1b: Metástasis en más de un órgano o localizada en peritoneo

En base a las definiciones, el paciente puede clasificarse en estadios de la siguiente manera:

<i>Estadio</i>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<i>0</i>	Tis	N0	M0
<i>I</i>	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
<i>IIA</i>	T3	N0	M0
<i>IIB</i>	T4a	N0	M0
<i>IIC</i>	T4b	N0	M0
<i>IIIA</i>	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
<i>IIIB</i>	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
<i>IIIC</i>	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0

<i>IVA</i>	Cualquier T	Cualquier N	M1a
<i>IVB</i>	Cualquier T	Cualquier N	M1b

### **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 multinstitucionales. 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. (Devita, 2015)

### **Manejo según estadios**

#### **Cáncer de recto en estadio 0:**

El cáncer de recto en estadio 0 es la más superficial de todas las lesiones rectales y se limita a la mucosa, sin invasión de la lámina propia. Debido a su naturaleza superficial, la cirugía y otros procedimientos pueden ser limitados. Opciones de tratamiento estándar:

- Escisión local
- Polipectomía simple.
- Resección del recto en todo su espesor por vía transanal o transcoccígea en las lesiones grandes no susceptibles de escisión local.
- Radioterapia endocavitaria (Braquiterapia).
- Radioterapia local.

#### **Cáncer de recto en estadio I:**

Los tumores en estadio I se extienden por debajo de la mucosa hacia la submucosa (T1) o hacia la pared muscular intestinal (T2), pero no a través de ella. Debido a su naturaleza

localizada en el momento de presentación, el estadio I tiene una tasa alta de curación.

Opciones de tratamiento:

- Resección quirúrgica amplia y anastomosis cuando se puede realizar una resección anterior baja (RAB) adecuada, con suficiente recto distal como para permitir una anastomosis convencional o una anastomosis coloanal.
- Resección quirúrgica amplia con resección abdominoperineal (RAP) en lesiones demasiado distales como para permitir una RAB.
- Resección local transanal o resección de otro tipo con radioterapia de haz de radiación externa (THRE) perioperatoria, con fluoracilo (5-FU) o sin este.

### **Cáncer de recto en estadio II y III:**

Opciones de tratamiento:

- Quimiorradioterapia preoperatoria con fluoracilo (5-FU) en los pacientes con adenocarcinoma de recto clínicamente estadificado como T3/T4.
- Escisión mesorrectal total (EMT) con resección anterior baja (RAB) o resección abdominoperineal (RAP).
- Quimiorradioterapia posoperatoria para los pacientes con cáncer de recto en estadios II o III que no recibieron quimiorradioterapia preoperatoria.
- Cuatro a 6 meses de quimioterapia posoperatoria con base en 5-FU.
- Participación en un ensayo clínico.

Según los resultados de varios estudios, la quimiorradioterapia preoperatoria se convirtió en la norma de atención para los pacientes con enfermedad estadificada clínicamente como T3/T4 o con ganglios positivos.

### **Cáncer de recto en estadio IV:**

Opciones de tratamiento para el control local:

- Resección del cáncer de recto localmente recidivante: puede ser curativa en pacientes minuciosamente seleccionados.
- Resección quirúrgica paliativa con resección anterior baja (RAB) o resección abdominoperineal (RAP).
- Radioterapia paliativa.
- Quimioterapia paliativa.
- Quimiorradioterapia paliativa.
- Quimioterapia sola para el control local.
- Derivaciones paliativas colocadas mediante endoscopia o colostomías derivativas para aliviar la obstrucción.

### *Esquemas de tratamiento*

Existen diferentes esquemas a utilizar en pacientes con cáncer colorrectal, los más utilizados son:

<b><i>Nombre del Régimen</i></b>	<b>Autor ( Referencia)</b>	<b>Indicaciones</b>
<i>Roswell Park</i>	Haller et al. 1998	LV 500 mg/m <sup>2</sup> por 2 h; 5 FU 500mg/m <sup>2</sup> en bolo en infusión de LV. El tratamiento se da por 6 semanas consecutivas, se repite cada 8 semanas
<i>AIO</i>	Kohne et al. 1998	LV 500 mg/m <sup>2</sup> por 2 h, seguido de 5 FU 2600 mg/m <sup>2</sup> durante 24 horas, se repite de forma semanal.
<i>LV5FU</i>	De Gramont et al. 1997	LV 200 mg/m <sup>2</sup> por 2 h días 1 y 2; seguido por bolos de 5 FU 400mg/m <sup>2</sup> día 1 y 2, seguido de 5 FU 600mg/m <sup>2</sup> por 22 horas días 1 y 2. El ciclo se repite cada 14 días
<i>FOLFIRI</i>	Douillard et al. 2000	Irinotecan 180mg/m <sup>2</sup> por 2 h; leucovorin 200mg/m <sup>2</sup> concurrentemente con irinotecan, seguido de bolos de 5FU 400

		mg/m <sup>2</sup> , seguido de 5 FU 600mg/m <sup>2</sup> en infusión durante 22h. Irinotecan se administra sólo el día 1, los demás medicamentos día 1 y 2. Se repite ciclo cada 14d
<i>FOLFOX4</i>	De Gramont et al. 2000	Oxaliplatino 85 mg/m <sup>2</sup> por 2h; LV 200mg/m <sup>2</sup> concurrentemente con oxaliplatino, seguido de bolos de 5FU 400mg/m <sup>2</sup> , seguido de infusión de 5FU 600mg/m <sup>2</sup> durante 22h. Oxaliplatino se administra el día 1, los demás medicamentos día 1 y 2. Se repite el ciclo cada 14 días
<i>FOLFOX6</i>	Tournigand et al. 2004	Oxaliplatino 100 mg/m <sup>2</sup> ; LV 400mg/m <sup>2</sup> concurrentemente con oxaliplatino, seguido de bolos de 5FU 400mg/m <sup>2</sup> , seguido de infusión de 5FU 1200mg/m <sup>2</sup> /día durante 2 días. Se repite el ciclo cada 14 días
<i>FUFOX</i>	Grothey et al. 2002	Oxaliplatino 50 mg/m <sup>2</sup> durante 2 h, seguido de LV 500mg/m <sup>2</sup> , seguido de infusión de 5FU 2000 mg/m <sup>2</sup> durante 24h, semanal por 5 semanas, se repite cada 6 semanas
<i>FOLFOXIRI</i>	Falcone et al. 2007	Irinotecan 165mg/m <sup>2</sup> administrado en infusión por 60 min, luego infusión simultánea de oxaliplatino 85mg/m <sup>2</sup> y LV 200 mg/m <sup>2</sup> durante 120 min, seguido de 5 FU 3200 mg/m <sup>2</sup> en infusión continua por 48h

<i>Cape/Ox</i>	Kocha et al. 2004	Capecitabina 1000mg/m <sup>2</sup> 2 veces al día en los días 1 a 14, más oxaliplatino 70mg/m <sup>2</sup> los días 1 y 8 cada 3 semanas
<i>XELOX</i>	Rothenberg et al.2008	Capecitabina 1000mg/m <sup>2</sup> administrada 2 veces al día por 14 días más oxaliplatino (130mg/m <sup>2</sup> ) en el día 1 cada 3 semanas

### **Quimiorradioterapia neoadyuvante**

El pilar del tratamiento para el cáncer colorrectal es la cirugía. La resección completa, con márgenes negativos, brinda la mayor posibilidad de curación. Sin embargo, la quimioterapia y la radiación tienen un papel importante en asegurar la supervivencia libre de recurrencia a largo plazo.

El cáncer de colon y el cáncer de recto extraperitoneal (lesiones por encima del reflejo peritoneal anterior, o 12-15 cm del borde anal) generalmente se tratan con cirugía seguida de quimioterapia adyuvante; se cree que estos pacientes tienen un alto riesgo de presentar micrometástasis y, por lo tanto, de desarrollar una enfermedad recurrente. Los cánceres rectales medianos a bajos que se encuentran por debajo del reflejo peritoneal anterior y se extienden a través de la pared rectal, o que involucran ganglios linfáticos locorreionales (T3 / 4 o N1 / 2), históricamente han sido más difíciles de curar. Los límites de la pelvis ósea y la necesidad de preservar los nervios autónomos hacen que la extirpación quirúrgica sea un desafío, lo que explica las altas tasas de recaída local y distante en este entorno.

El Gastrointestinal tumor group y los ensayos de proyectos de mama y la National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project demostraron que la quimiorradioterapia después de la resección quirúrgica podría reducir la recurrencia local del 55% al 33%, con una supervivencia sin enfermedad significativamente prolongada. Esta fue la base de la declaración de consenso del Instituto Nacional de la Salud en 1990 que recomendaba la terapia de modalidad combinada para el cáncer de recto en estadios II y III . En los 20 años

transcurridos desde entonces, ha habido avances considerables en el tratamiento. (Trakarnsanga, 2012)

Entre el 15 al 30% de los pacientes, presentan respuesta clínica completa posterior a la neoadyuvancia. Significa que durante el examen clínico o endoscópico, se evidencia en el lecho tumoral desaparición de la lesión inicial, con ausencia de compromiso ganglionar o mesorrectal y metástasis a distancia, en las imágenes diagnósticas.

Existe la propuesta de planes de seguimiento clínico, imagenológico y endoscópico frecuente, para este grupo de pacientes. Se reportaron en ellos, aceptables tasas de supervivencia libre de enfermedad, variables tasas de recaída y buena calidad de vida, en contraste con los individuos que fueron llevados a procedimientos quirúrgicos radicales y ostmías. En principio, eran pacientes con enfermedades asociadas, alto riesgo quirúrgico o que no aceptaron la cirugía dentro de su esquema de manejo. La primera en exponer el tema fue la Dra. Angelita Habr Gama, quien ha planteado la opción de observar y valorar la evolución de los casos con respuesta clínica completa (watch and see), con miras al diagnóstico y manejo precoz de una recaída o reportar sus desenlaces.

Las opciones disponibles para los pacientes que presentan recaída son: la realización de una resección local, nuevos esquemas de quimioterapia, o el manejo quirúrgico derivativo, paliativo o radical, según el caso. (Escalona A, 2013)

Se han identificado varios parámetros asociados con la respuesta tumoral a la quimiorradiación neoadyuvante. Algunos estudios han concluido que el nivel más bajo de antígeno carcinoembrionario (CEA) previo al tratamiento se asocia con una mejor respuesta al tratamiento. Los niveles de corte de CEA asociados con la tasa de respuesta fueron 2,5, 3 y 5 ng / ml. Sin embargo, debido a que el nivel de CEA previo al tratamiento en la mayoría de los pacientes es normal y el nivel de corte no es concluyente, la aplicabilidad del CEA para predecir la respuesta al tratamiento sigue sin estar clara.

También se ha examinado la ubicación del tumor, incluida la distancia del tumor desde el borde anal y la extensión de la afectación luminal por el tumor. Las lesiones voluminosas de T3 tienen menos probabilidades de mostrar un descenso significativo del estadio. En un estudio de 247 pacientes, los tumores T3 con extensión > 2.5 mm en el

mesorrecto demostraron una menor respuesta al tratamiento, con un bajo grado de disminución de la función. No se puede determinar si esto es meramente atribuible al volumen del tumor o a la biología real del tumor. Previsiblemente, este estudio también observó que la histología y la enfermedad metastásica poco diferenciadas se asociaron con una respuesta limitada al tratamiento. Del mismo modo, otros informes han encontrado que hay comparativamente menos reducción en las lesiones con > 60% de afectación circunferencial. Curiosamente, en este estudio las lesiones ubicadas a más de 5 cm del borde anal tenían más probabilidades de mostrar una respuesta significativa a la quimiorradiación neoadyuvante (Das P, 2007).

En la última década, muchos estudios han intentado identificar correlaciones entre biomarcadores inmunohistoquímicos como Ki-67, p53, p21, bax / bcl2, receptor del factor de crecimiento epidérmico, timidilato sintasa y respuesta tumoral después de la quimiorradiación neoadyuvante. Actualmente, sin embargo, estos estudios no son concluyentes.

## Diseño metodológico

### Tipo de estudio

De acuerdo al diseño metodológico según el método de estudio es observacional (Piura, 2006). De acuerdo, al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, el estudio es retrospectivo. Por el período y secuencia del estudio es longitudinal. De acuerdo al propósito o nivel de conocimiento es de tipo analítico. Este estudio es clasificado como estudio de cohorte retrospectivo.

### Área y período de estudio

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, el servicio de Cirugía. Se revisaron los casos atendidos entre el período 2013 – 2017.

### Universo y muestra

#### *Universo*

Está constituido por todos los casos de cáncer de recto localmente avanzado atendidos en el período.

#### *Muestra*

Determinación del tamaño de la muestra

Se estimó el tamaño de la muestra para dar respuesta a los objetivos del estudio a través del programa **Power and Sample Size Calculator 2.0**, aplicando la siguiente fórmula:

$$n = \frac{\left[ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

En el siguiente cuadro se detallan los parámetros introducidos en la fórmula y el resultado de cálculo muestral:

### Tamaño muestral en estudios de cohorte retrospectivo

Frecuencia de exposición entre los casos	0.60
Frecuencia de exposición entre los controles	<b>0.10</b>
RR a detectar	<b>2.00</b>
Nivel de seguridad	<b>0.95</b>
Potencia	<b>0.80</b>
Número de pacientes en el grupo de comparación	<b>2</b>
p1	<b>0.60</b>
p2	<b>0.10</b>
RR	<b>2.00</b>
<b><u>TAMAÑO MUESTRAL MÍNIMO</u></b>	
Casos	<b>10</b>
Controles	<b>20</b>

La aplicación de la fórmula arrojó que se necesitaba estudiar a 10 casos y 20 controles.

#### *Procedimiento de selección (muestreo)*

El tipo de muestreo que se utilizó fue aleatorio simple. A través de la aplicación de un algoritmo con el programa SPSS se seleccionaron los casos y los controles.

#### **Criterios de selección**

##### *Criterios de inclusión*

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de recto localmente avanzado que hayan recibido quimiorradioterapia neoadyuvante y evaluados al menos 8 semanas después del tratamiento.
- Atendido en el período de estudio
- Con al menos 6 meses de seguimiento posterior a la neoadyuvancia.

- Se definió como paciente con respuesta clínica completa aquellos pacientes que en su evaluación posterior a la finalización de la terapia neoadyuvante presenten ausencia de lesión palpable al tacto rectal, confirmado con estudio endoscópico e histopatológico

#### *Criterios de exclusión*

- Expediente no disponible
- Expediente incompleto que no permita obtener la información
- Patologías o condiciones que no permitan realizar una evaluación estandarizada de la calidad ya que requirieron manejos especiales.

### **Técnicas y procedimientos para recolectar la información**

#### *Ficha de recolección de la información*

Para la elaboración de la ficha se hizo una revisión de la literatura y se consultaron expertos en el tema, se tomó como referencia principal las guías internacionales vigentes.

Se procedió a elaborar una ficha preliminar (piloto) y se validó con 2 casos (revisión de 2 expedientes clínicos). Una vez revisada y finalizada la ficha se procedió a la recolección de la información.

La ficha de recolección de la información estará conformada 5 siguientes grandes secciones y cada una de ellas estará formada por sub-secciones, los cuales están diseñados en forma de ítems cerrados:

- A. Características sociodemográficas
- B. Antecedentes patológicos y hábitos
- C. Presentación clínica y factores pronósticos
- D. Manejo (terapia) del tumor
- E. Seguimiento

## **Fuente de información**

Secundaria: La información se obtuvo a partir de la revisión de los expedientes clínicos de los casos en estudio.

## **Técnicas de procesamiento y análisis de la información**

### *Creación de base de datos*

La información obtenida a través de la aplicación del instrumento se introdujo en una base de datos utilizando el programa SPSS 22.0 versión para Windows (SPSS Inc 2013).

### *Estadística descriptiva*

Las variables categóricas (conocidas como cualitativas): Se describieron en términos de frecuencias absolutas (número de casos observados) y frecuencias relativas (porcentajes).

Las variables cuantitativas se describieron en forma de estadígrafos de tendencia central (Media, mediana) y de dispersión (Desviación estándar, rango).

Los datos se mostraron en tablas de contingencia.

### *Exploración de la asociación entre variables (cruce de variables)*

En un segundo momento se exploró la asociación estadística entre variables (cruce de variables).

Para explorar la asociación entre dos variables categóricas se utilizará la prueba de Chi-Cuadrado ( $\chi^2$ ). Para explorar la asociación entre una variable independiente categórica y una variable dependiente cuantitativa, se usaron las pruebas de T de Student y la prueba de ANOVA (análisis de varianza de un solo factor).

Se consideró que una asociación o diferencia es estadísticamente significativa, cuando el valor de p fue  $<0.05$ . Las pruebas estadísticas se llevaron a cabo a través del programa SPSS 20.0

Se llevó a cabo un análisis de supervivencia utilizando curvas de Kaplan Meier y se realizó el test de Mantel- Cox para contrastar las estimaciones de las funciones de riesgo según grupos.

### **Consideraciones éticas**

El estudio recibió el permiso para su realización de parte de las autoridades hospitalarias. Se garantizó la privacidad y confidencialidad suprimiendo el nombre del paciente utilizando un código para identificación del expediente.

### **Listado de variables**

#### **Características sociodemográficas**

- 1 Edad
- 2 Sexo
- 3 Etnia

#### **ANTECEDENTES FAMILIARES**

- 4 Ca. Colorrectal
- 5 Otro Ca.
- 6 Adenomas colorectales

#### **ANTECEDENTES PERSONALES**

- 7 Adenoma colorectal
- 8 Ca de Ovario
- 9 Ca Colorectal
- 10 Otro Ca
- 11 PAF
- 12 Sd. Lynch
- 13 Colitis ulcerosa crónica
- 14 Enfermedad de Chron

#### **HABITOS Y ESTILO DE VIDA**

- 15 Consumo de alcohol
- 16 Tabaquismo
- 17 Obesidad

#### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

- 18 Tipo Histológico
- 19 Localización

- 20 Tamaño
- 21 Estadio Clínico
- 22 Tiempo 1 consulta - Confirmación DX
- 23 Tiempo DX - Inicio de TX

#### **FACTORES PRONÓSTICOS**

- 24 FP1.1 Adherencia a órganos adyacentes
- 25 FP1.2 Invasión a órganos adyacentes
- 26 FP2.1 Compromiso tumoral en los ganglios linfáticos
- 27 FP2.2 Número de ganglios linfáticos positivos
- 28 FP3 Metástasis a distancia
- 29 FP4.1 Perforación del intestino
- 30 FP4.2 Obstrucción del intestino
- 31 FP5.1 Márgenes quirúrgicos positivos
- 32 FP5.2 Invasión perineural
- 33 FP5.3 Características histológicas precariamente diferenciadas
- 34 FP5.4 Margen circunferencial de resección (MCR) o profundidad de la penetración del tumor a través de la pared intestinal (en mm)

#### **TERAPIA**

- 35 Terapia neoyuvante
- 36 Cirugía
- 37 Tipo de quimioterapia
- 38 Tiempo Dx-Neo Tiempo desde el diagnóstico al momento de inicio de la neoaduvancia (días)
- 39 Tiempo Neo-Cirugía Tiempo desde la neoaduvancia hasta la cirugía
- 40 Tiempo de seguimiento Tiempo de seguimiento hasta la fecha o hasta la recidiva o muerte del paciente (días)
- 41 Quimioterapia postoperatoria
- 42 Tipo de quimioterapia postoperatoria

#### **SEGUIMIENTO**

- 43 Recidiva local
- 44 Tiempo hasta la recidiva local
- 45 Recidiva a distancia
- 46 Tiempo hasta la recidiva a distancia
- 47 Libre de enfermedad
- 48 Tiempo libre de enfermedad

## Resultados

En el presente estudio se investigaron 10 pacientes con respuesta clínica completa (RCC) y 20 pacientes con respuesta clínica incompleta (RCI). El número de casos seleccionados responde a los criterios de diseño de 1:2 (un caso del grupo de estudio (Expuestos a la respuesta clínica completa) y 2 casos del grupo de comparación (Pacientes con respuesta clínica incompleta) (Ver cuadro 1).

Cuadro #1: Respuesta clínica posterior a terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer recto atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2013 – 2017.

	n	%
Grupo de estudio		
Pacientes con respuesta incompleta*	20	66.7
Paciente con respuesta completa*	10	33.3
Total	30	100.0

Fuente: Expediente clínico

En las siguientes subsecciones se describen los resultados sobre los factores predictores de RCC, la ocurrencia de recidiva, el abordaje quirúrgico y el comportamiento del tiempo libre de enfermedad determinado por curvas de Kaplan Mayer.

### Factores predictores de la respuesta clínica completa

Al comparar el comportamiento de la respuesta clínica según edad y sexo se observó que no hubo diferencias entre las categorías de las variables en estudio. Con respecto al sexo en el femenino el 21% y en el masculino 56.3% presentaron RCC ( $p=0.196$ ). (Ver cuadro 2)

Un comportamiento similar se observó para la variable edad en donde se encontró que la proporción de RCC fue en los <50 años de 28.6%, en los pacientes entre 50 y 60 años de 25% y en los >60 45.5% (0.556) (Ver cuadro 2)

Cuadro #2: Sexo y edad según respuesta clínica en pacientes con cáncer recto que recibieron neoadyuvancia, atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2013 – 2017.

		Grupo				Total		p
		Respuesta clínica incompleta		Respuesta clínica completa		n	%	
		n	%	n	%	n	%	
Sexo	Femenino	11	78.6%	3	21.4%	14	100.0%	0.196
	Masculino	9	56.3%	7	43.8%	16	100.0%	
	Total	20	66.7%	10	33.3%	30	100.0%	
Edad	<50	5	71.4%	2	28.6%	7	100.0%	0.556
	50 a 60	9	75.0%	3	25.0%	12	100.0%	
	>60	6	54.5%	5	45.5%	11	100.0%	
	Total	20	66.7%	10	33.3%	30	100.0%	
		Media (DE)	Mediana (rango)	Media (DE)	Mediana (rango)	Media (DE)	Mediana (rango)	
		54 (16.1)	54 (19 a 78)	56 (13.8)	58 (31 a 75)	54.7 (15.2)	55.5 (19 a 78)	

Fuente: Expediente clínico

Con respecto al tipo histológico de los casos estudiados 26 fueron de tipo adenocarcinoma y 4 carcinoma epidermoide. Sin embargo en el estudio se observó que el tipo histológico con mayor tasa de RCC fue el carcinoma epidermoide (75%) en comparación con adenocarcinoma (26.9%) ( $p=0.048$ ). (Ver cuadro 3)

En cuanto a la localización del cáncer de recto de los casos estudiados en 23 casos estuvo localizada en el tercio inferior del recto (Tasa de RCC 30.4%), solo en dos casos estuvo localizado en el tercio medio (Tasa de RCC 0%) y en 5 casos en el tercio superior (Tasa de RCC 60%). No se observó diferencias en cuanto a la tasa de respuesta clínica completa según localización ( $p=0.261$ ) (Ver cuadro 3)

Al estudiar la relación entre el estadio clínico y la respuesta clínico se observó que del total de casos en estadio II ( $n=5$ ) el 80% presentó RCC mientras que del total de casos con estadio III ( $n=25$ ) el 24% presentó RCC ( $p=0.015$ ).

Cuadro 3: Tipo histológico, localización y estadio clínico según respuesta clínica en pacientes con cáncer recto que recibieron neoadyuvancia, atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2013 – 2017.

		Grupo				Total		p
		Respuesta Clínica Incompleta (RCI)		Respuesta Clínica Completa (RCC)				
		n	%	n	%	n	%	
Tipo Histológico	Adenocarcinoma	19	73.1%	7	26.9%	26	100.0%	0.048
	Carcinoma epidermoide	1	25.0%	3	75.0%	4	100.0%	
Total		20	66.7%	10	33.3%	30	100.0%	
Localización	Inferior	16	69.6%	7	30.4%	23	100.0%	0.261
	Medio	2	100.0%	0	0.0%	2	100.0%	
	Superior	2	40.0%	3	60.0%	5	100.0%	
Total		20	66.7%	10	33.3%	30	100.0%	
Estadio	II	1	20.0%	4	80.0%	5	100.0%	0.015
	III	19	76.0%	6	24.0%	25	100.0%	
Total		20	66.7%	10	33.3%	30	100.0%	

El tamaño del tumor estuvo asociado a la respuesta clínica, a menor tamaño mayor frecuencia de RCC. La media del tamaño del tumor en los pacientes con RCC fue de 4.1 ( $\pm 1.9$ ) y en los casos con RCI fue de 5.7 cm ( $\pm 2.3$ ) ( $p=0.062$ ). (Ver cuadro 4a). Esta observación se confirmó cuando se hizo un análisis por categoría de tamaño tumoral. En el grupo de pacientes con tumores  $<5$  cm la tasa de RCC fue del 58.3%, mientras que en los casos con tumores  $\geq 5$ cm fue del 16.7% ( $P=0.018$ ) (Ver cuadro 4b).

Cuadro 4a: Tamaño del tumor según respuesta clínica en pacientes con cáncer de recto que recibieron neoadyuvancia, atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2013 – 2017.

Respuesta clínica		prueba t para la igualdad de medias				
RCI (n=20)	RCC (n=10)	t	gl	p	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia

Tamaño	Media (DE)	5.7 (2.3)	4.1 (1.9)	1.969	21.043	.062	1.550	Inferior -.156	Superior 3.256
--------	------------	-----------	-----------	-------	--------	------	-------	-------------------	-------------------

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 4b: Respuesta clínica en pacientes con cáncer recto con tumores < 5cm vs tumores  $\geq$  5 cm, que recibieron neoadyuvancia, atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2013 – 2017.

Tamaño		Grupo				Total		p
		Respuesta Clínica Incompleta (RCI)		Respuesta Clínica Completa (RCC)		n	%	
		%	n	%	n			
< 5 cm		5	41.7%	7	58.3%	12	100.0%	0.018
5 cm o más		15	83.3%	3	16.7%	18	100.0%	
Total		20	66.7%	10	33.3%	30	100.0%	

Fuente: Expediente clínico

También se evaluaron los siguientes potenciales predictores de respuesta clínica: Invasión local, Compromiso tumoral en los ganglios linfáticos, Perforación del intestino, Obstrucción del intestino, Invasión perineural, Características histológicas pobremente diferenciadas. De estos, sólo se asoció a la respuesta clínica completa la ausencia de invasión local y la invasión perineural. La tasa de RCC fue mayor en aquellos casos con ausencia de invasión local (50%;  $p=0.07$ ) y ausencia de invasión perineural (50%), en comparación aquellos casos con invasión local (18.8%) e invasión perineural (0%;  $p=0.003$ ) (Ver cuadro 5)

Cuadro 5: Factores predictores según respuesta clínica en pacientes con cáncer de recto que recibieron neoadyuvancia, atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2013 – 2017.

Predictores*		Grupo				Total n	p	
		Respuesta Clínica Incompleta (RCI)		Respuesta Clínica Completa (RCC)				
		n	%	N	%			
Invasión local	No	7	50.0%	7	50.0%	14	100.0%	0.07
	Si	13	81.3%	3	18.8%			
Total		20	66.7%	10	33.3%	30	100.0%	
Compromiso tumoral en los ganglios linfáticos	No	17	73.9%	6	26.1%	23	100.0%	0.407
	Si	2	100.0%	0	0.0%			
Total		19	76.0%	6	24.0%	25	100.0%	
Perforación del intestino	No	18	64.3%	10	35.7%	28	100.0%	0.301
	Si	2	100.0%	0	0.0%			
Total		20	66.7%	10	33.3%	30	100.0%	
Obstrucción del intestino	No	16	66.7%	8	33.3%	24	100.0%	1
	Si	4	66.7%	2	33.3%			
Total		20	66.7%	10	33.3%	30	100.0%	
Invasión perineural	No	5	50%	5	50%	10	100.0%	0.003
	Si	12	100.0%	0	0.0%			
Total		20	66.7%	10	33.3%	30	100.0%	
Características histológicas pobremente diferenciadas	No	11	68.8%	5	31.3%	16	100.0%	0.796
	Si	9	64.3%	5	35.7%			
Total		20	66.7%	10	33.3%	30	100.0%	

Se evaluó de forma adicional los siguientes predictores que no fueron incluidos en la tabla por no presentarse ningún o pocos casos o bien por que la información no estaba completa en los expedientes clínicos: Compromiso tumoral en los ganglios linfáticos (0 casos), márgenes quirúrgicos positivos (1 caso) y margen circunferencial de resección (MCR) o profundidad de la penetración del tumor a través de la pared intestinal (en mm) (información no reportada en muchos expedientes).

Fuente: Expediente clínico

De forma adicional se evaluó la relación entre el tiempo desde el diagnóstico hasta el momento de inicio del tratamiento según respuesta clínica en pacientes con cáncer de recto que recibieron neoadyuvancia. No se observó diferencias entre los grupos ( $p=0.604$ ). En los pacientes con RCC la media del tiempo fue 21 días ( $\pm 17.1$ ) y en los pacientes con RCI la media fue 24.4 ( $\pm 15.5$ ) (Ver cuadro 6).

Cuadro 6: Tiempo desde el diagnóstico hasta el momento de inicio del tratamiento según respuesta clínica en pacientes con cáncer de recto que recibieron neoadyuvancia, atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2013 – 2017.

	Respuesta clínica		prueba t para la igualdad de medias					
	RCI (n=20)	RCC (n=10)	t	gl	p	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
Tiempo DX - Inicio de TX	Media (DE)						Inferior	Superior
	24.4 (15.5)	21 (17.1)	0.529	16.581	0.604	3.400	-9.335	16.135

Fuente: Expediente clínico

### **Recidiva tumoral y respuesta clínica posterior a terapia neoadyuvante**

El grupo de pacientes con respuesta completa ( $n=10$ ) presentó una tasa de recidiva local del 20% y se dio un solo caso de recidiva local y a distancia. Mientras que el grupo con respuesta incompleta presentó una tasa de recidiva a distancia del 50% y de recidiva local del 10% y se dio un solo caso de recidiva local y a distancia. La tasa de casos libre de la enfermedad fue mayor en el grupo con RCC (70%) en comparación con los casos con RCI (35%). ( $p=0.058$ ) (Ver cuadro 7).

Los pacientes con RCC que presentaron recidiva local durante el seguimiento fueron sometidos a cirugía para resección abdominoperineal, por lo que hasta el momento de finalización del estudio se encontraban libres de enfermedad.

Cuadro 7: Incidencia según tipo de recidiva y respuesta clínica posterior a terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer recto atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2013 – 2017 (n=30).

Grupo	Respuesta	Recidiva										P		
		Libre de enfermedad				Recidiva local (RL)				Recidiva a distancia (RD)			Total	
		N	%	N	%	n	%	N	%	n	%			
	Incompleta	7	35.0%	2	10.0%	10	50.0%	1	5.0%	20	100.0%	0.058		
	Completa	7	70.0%	2	20.0%	0	00.0%	1	10.0%	10	100.0%			
Total		14	46.7%	2	6.7%	12	40.0%	2	6.7%	30	100.0%			

Fuente: Expediente clínico

Al agrupar los casos en dos categorías, por un lado libre de la enfermedad y por el otro cualquier tipo de recidiva, los pacientes con RCI tienen un RR 2.2 (IC95% 0.8 - 5.8; p=0.077) (Ver cuadro 8).

Cuadro 8: Incidencia de recidiva según respuesta clínica posterior a terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer recto atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2013 – 2017. (n=30).

Grupo	RESULTADO						p	RR	IC 95%
	Recidiva		Libre de enfermedad		Total				
	N	%	N	%	n	%			
Respuesta incompleta	13	65.0	7	35.0	20	100.0	0.077	2.2	0.8 - 5.8
Respuesta completa	3	30.0	7	70.0	10	100.0			
Total	16	53.3	14	46.7	30	100.0			

Fuente: Expediente clínico

## Recidiva tumoral según respuesta clínica y manejo quirúrgico posterior a la neoadyuvancia

Al realizar un análisis cruzando 3 variables, respuesta clínica, manejo quirúrgico y resultado clínico al final del seguimiento se observó que todos los cruces fueron significativos ( $p < 0.05$ ). (Ver cuadro 9A). Los pacientes con RCC que estaban libre de enfermedad al final del seguimiento fueron manejados únicamente con cirugía (57%) o vigilancia (42.9%) ( $p = 0.010$ ). (Ver cuadro 9A)

A pesar de que un grupo de pacientes no alcanzó respuesta clínica completa un porcentaje considerable estaba libre de enfermedad al final del seguimiento (cerca del 30%) y fueron manejados con cirugía en un 71.5%, y con cirugía más quimioterapia un 28.6% ( $p = 0.010$ ). (Ver cuadro 9A)

En otras palabras, aquellos que presentaron RCC y fueron manejados con cirugía presentaron una tasa de “libre de la enfermedad” del 100% (0.013). El efecto positivo de la neoadyuvancia es evidente a pesar de que no se logre RCC, ya que pacientes que fueron manejados con cirugía lograron una tasa de libre de la enfermedad del 83.3% ( $p = 0.011$ ) (Ver cuadro 9B)

Cuadro 9A: Resultado clínico posterior a terapia neoadyuvante según ocurrencia de recidiva y su manejo posterior, en pacientes con cáncer recto atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2013 – 2017 ( $n = 30$ ).

Grupo	RESULTADO	Manejo								Total		
		Cirugía		Cirugía + QT		QT		Vigilancia		n	%	
		n	%	N	%	n	%	n	%			
Respuesta incompleta	Libre de enfermedad	5	71.4	2	28.6	0	0.0	0	0.0	7	100.0	0.010
	Recidiva	1	7.7	8	61.5	4	30.8			13	100.0	
	Total	6	30.0	10	50.0	4	20.0	0	0.0	20	100.0	

Respuesta completa	Libre de enfermedad	4	57.1	0	0.0			3	42.9	7	100.0	0.019
	Recidiva	0	0.0	2	66.7	1	33.3			3	100.0	
	Total	4	40.0	2	20.0	1	10.0	3	30.0	10	100.0	
Total	Libre de enfermedad	9	64.3	2	14.3			3	21.4	14	100.0	<0.0001
	Recidiva	1	6.3	10	62.5	5	31.3			16	100.0	
	Total	10	33.3	12	40.0	5	16.7	3	10.0	30	100.0	

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 9B: Resultado clínico posterior a terapia neoadyuvante según ocurrencia de recidiva y su manejo posterior, en pacientes con cáncer recto atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2013 – 2017 (n=30).

Grupo	RESULTADO								
			Libre de enfermedad		Recidiva		Total		
			N	%	n	%	n	%	
No respuesta completa	Manejo	Cirugía	5	83.3%	1	16.7%	6	100.0%	0.013
		Cirugía + QT	2	20.0%	8	80.0%	10	100.0%	
		Total	7	43.8%	9	56.3%	16	100.0%	
Respuesta completa	Manejo	Cirugía	4	100.0%	0	0.0%	4	100.0%	0.011
		Cirugía + QT	0	0.0%	2	100.0%	2	100.0%	
		Vigilancia	3	100.0%	0	0.0%	3	100.0%	
		Total	7	77.8%	2	22.2%	9	100.0%	

Fuente: Expediente clínico

El estudio revela que los pacientes con RCC fueron en mayor porcentaje sometidos a cirugía conservadora (33.3%) o vigilancia (33.3%), para un total combinado de 66.6%, en comparación con los pacientes con RCI (43.8%). (0.047). (Ver cuadro 10).

Cuadro 10: Manejo quirúrgico según respuesta clínica tumoral posterior a neoadyuvancia, en pacientes con cáncer de recto atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2013 – 2017 (n=30).

		Manejo quirúrgico (n=25)								p
		Vigilancia		Cirugía preservadora de esfínter		Resección Abdomino Perineal		Total		
Grupo		N	%	n	%	n	%	n	%	
	RCI	0	0.0%	7	43.8%	9	56.3%	16	100.0%	0.047
	RCC	3	33.3%	3	33.3%	3	33.3%	9	100.0%	
Total		3	12.0%	10	40.0%	12	48.0%	25	100.0%	

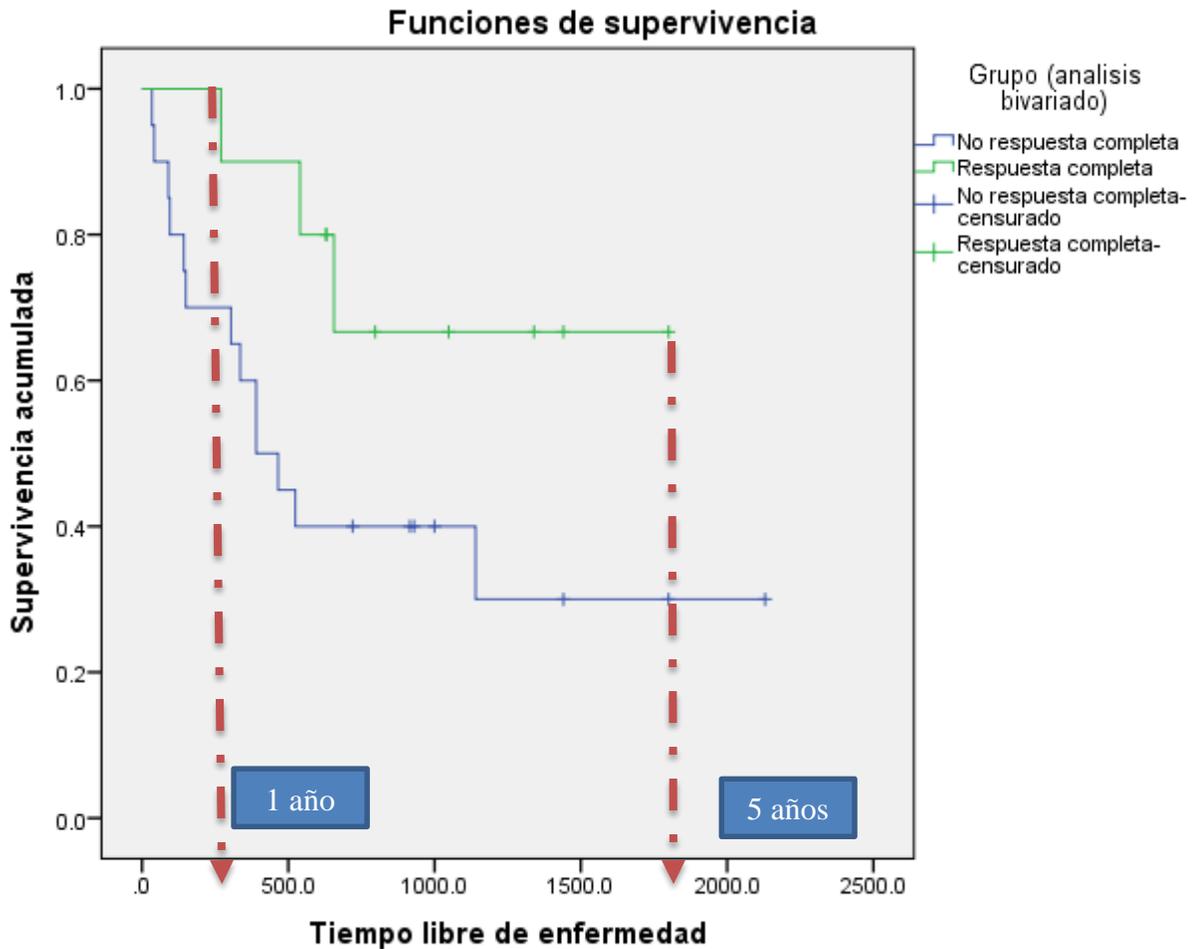
RCI=Respuesta clínica incompleta; RCC= Respuesta clínica completa

Fuente: Expediente clínico

### **Tiempo libre de enfermedad según determinantes asociados a la respuesta clínica y al manejo quirúrgico posterior a la neoadyuvancia, en los casos en estudio.**

Un análisis con curvas de Kaplan Meier para tiempo libre de enfermedad según respuesta clínica posterior a terapia neoadyuvante refleja que existe una diferencia global evidente entre los pacientes con RCC y RCI. La probabilidad de estar libre de la enfermedad al final del periodo de seguimiento (12 meses) es cerca del 100%, y a los 5 años del 75%. En cambio en los casos con RCI la probabilidad de estar libres de enfermedad al año es del 75% y a los 5 años es del 35%. Log Rank (Mantel-Cox; p=0.063)

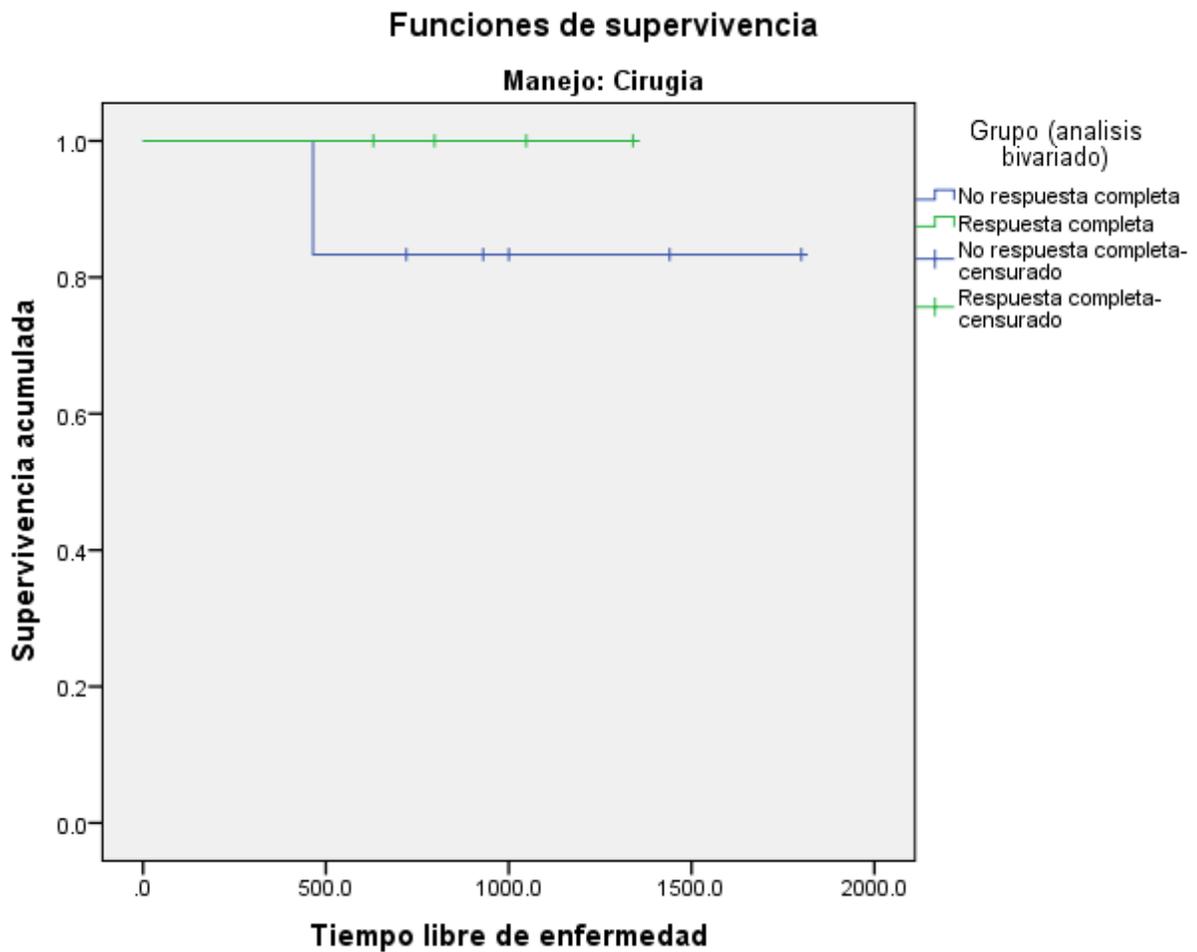
Gráficos 1: Análisis de Kaplan Meyer para tiempo libre de enfermedad según respuesta clínica posterior a terapia neoadyuvante, en pacientes con cáncer recto atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2013 – 2017.



	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3.445	1	0.063

Cuando se realizó un análisis segmentado según tratamiento con curvas de Kaplan Meyer para tiempo libre de enfermedad según respuesta clínica posterior a terapia neoadyuvante, se observó que aquellos pacientes con RCC y manejados con cirugía tienen una probabilidad de estar libre de la enfermedad a los 5 años cercana al 100%. A pesar de ello el beneficio de la cirugía es evidente en los pacientes con RCI ya que hasta el 80% de ellos probablemente se encuentren libres de enfermedad (Ver diagrama 2)

Diagrama 2: Análisis de Kaplan Meier para tiempo libre de enfermedad según respuesta clínica posterior a terapia neoadyuvante que recibieron cirugía, en pacientes con cáncer recto atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2013 – 2017.



Para otras formas de manejo se observaron probabilidades variables, es decir hubo variabilidad de resultados clínicos según los diferentes manejos, pero siempre fuer mayor el intervalo de tiempo libre de la enfermedad en aquellos casos con RCC. (Ver diagrama 3-4)

Diagrama 3: Análisis de Kaplan Meier para tiempo libre de enfermedad según respuesta clínica posterior a terapia neoadyuvante que recibieron cirugía más quimioterapia adyuvante, en pacientes con cáncer recto atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2013 – 2017.

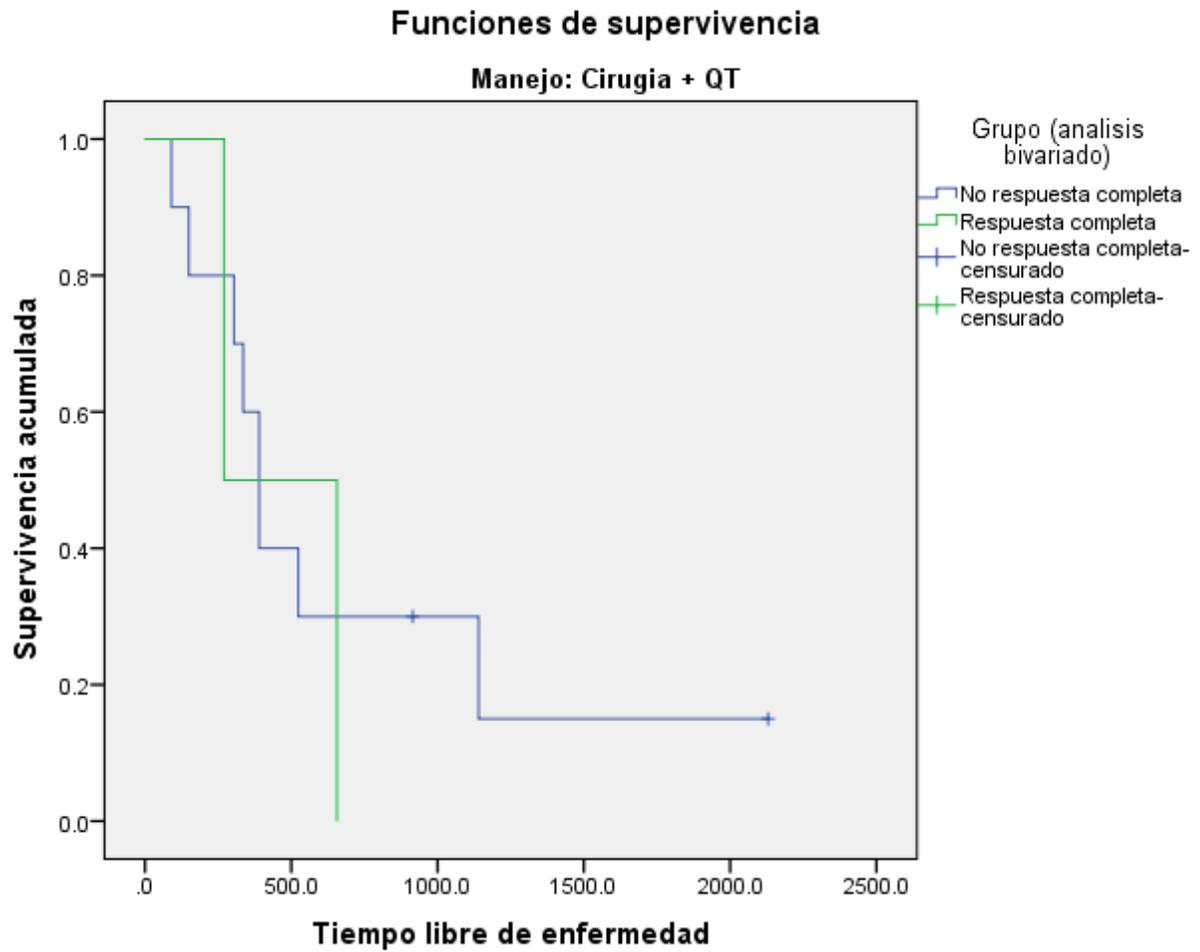
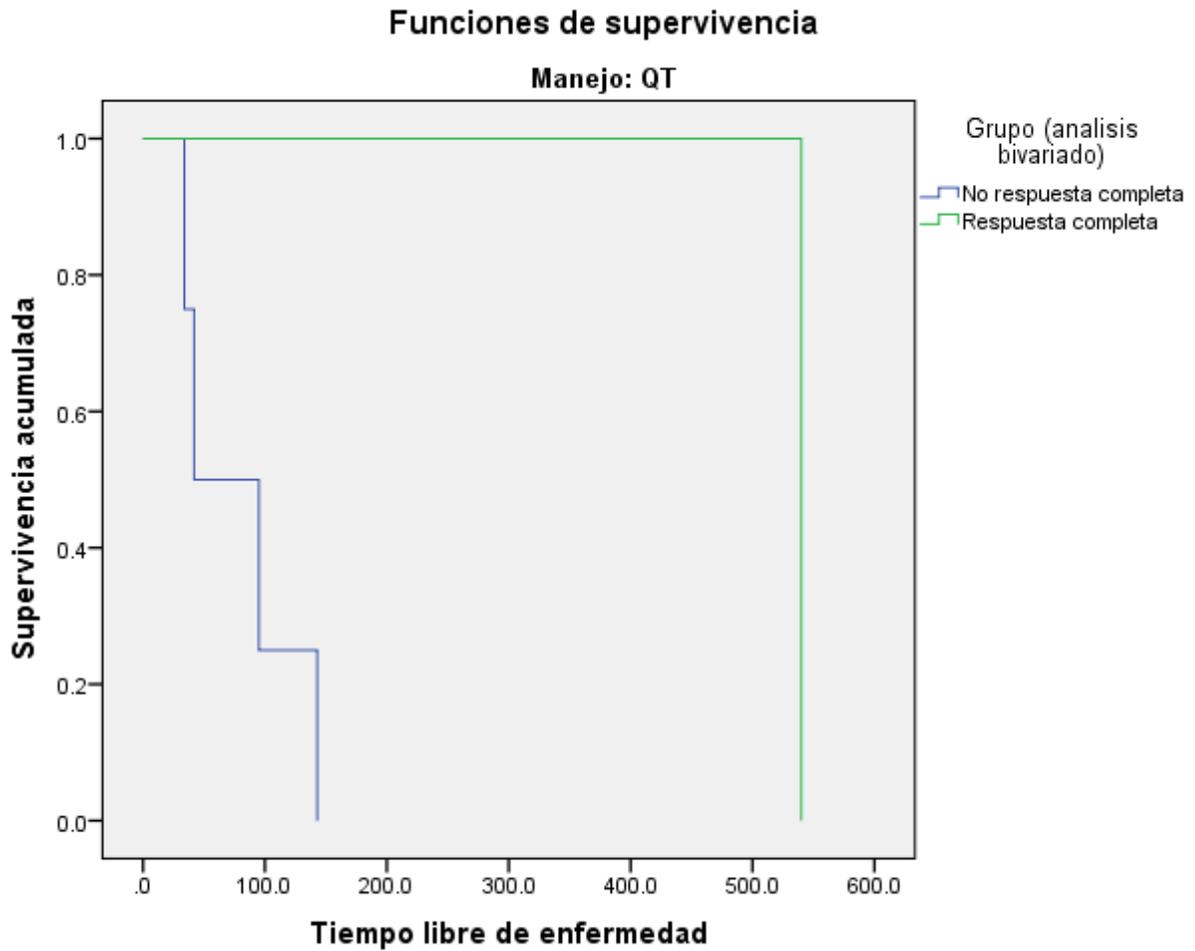


Diagrama 4: Análisis de Kaplan Meier para tiempo libre de enfermedad según respuesta clínica posterior a terapia neoadyuvante que recibieron quimioterapia adyuvante, en pacientes con cáncer de recto atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 2013 – 2017.



## **Discusión**

El presente estudio indica que la respuesta clínica completa posterior a neoadyuvancia se asocia a la disminución de procedimientos quirúrgicos mutilantes permitiendo la implementación de cirugías más conservadoras o incluso vigilancia del paciente, asociado a una reducción clínicamente importante de la tasa de recidiva y una prolongación de los intervalos de tiempo libre de enfermedad (ausencia de recidiva).

Esta discusión está dividida en dos secciones. En la primera sección se discuten los aspectos metodológicos con énfasis en las limitaciones y el control del sesgo en estudio. En la segunda parte se interpretan y se contrastan los resultados con la experiencia publicada por otros investigadores y con la experiencia clínica en el hospital.

### **Discusión de los aspectos metodológicos**

En el presente estudio se incluyó todos los casos disponibles de pacientes con respuesta clínica completa y una muestra de los pacientes con respuesta clínica incompleta. Se aplicó un poder suficiente para detectar diferencias significativas, por lo tanto la probabilidad de cometer un error tipo 2 es baja. La selección de los casos fue aleatoria, evitando así el sesgo de selección. El sesgo de información fue controlado utilizando los mismos procedimientos de recolección para cada caso y todos los expedientes fueron revisados por una única persona (el investigador principal).

Sin embargo dentro de las limitaciones de esta tesis, es que debido a las condiciones propias del hospital y del seguimiento de los pacientes, en los expedientes no estaba disponible información sobre parámetros que permitiesen medir respuesta patológica completa, por lo que se decidió usar como variable relevante la respuesta clínica completa.

Por otro lado no todos los pacientes contaban con los estudios y pruebas necesarias para realizar una adecuada estadificación TNM, por lo que se decidió utilizar el estadio clínico. Sin embargo estudios previos demuestran que ambos se correlacionan apropiadamente por lo tanto pueden ser utilizados de forma comparable a la hora de estratificar a los pacientes.

## **Interpretación de los resultados**

### *Predictores de respuesta clínica completa*

En nuestro estudio encontramos, que el tipo histológico carcinoma epidermoide se asoció a mayor frecuencia de RCC. En la literatura la mayoría de las publicaciones incluye casos de adenocarcinoma, debido a que es el subtipo más frecuente. Un estudio publicado por Espínola y colaboradores en el 2013 señala que la tasa de respuesta completa fue de 15% (18/119). Esta frecuencia es menor a la observada en nuestro estudio (29%) para adenocarcinoma, pero en el rango de la mayoría de publicaciones. En cambio la frecuencia de RCC para el subtipo carcinoma epidermoide en nuestro estudio fue del 75%. Nuestros resultados se encuentran en el rango de lo reportado por los 3 estudios más recientes que investigan el impacto de la neoadyuvancia en manejo del carcinoma epidermoide de recto, revelan que combinando todos los casos de los tres estudios (n=22) la frecuencia de RCC para este subtipo es de 63% (n=14).

No se está claro si realmente existen diferencias entre los distintos subtipos y la respuesta clínica a neoadyuvancia, ni tampoco existe consenso sobre los mecanismos patogénicos que podrían explicar dichas diferencias. Pero si es evidente que las series de casos publicadas sugieren diferencias.

También nuestro estudio sugiere que a mayor tamaño tumoral hay una menor probabilidad de RCC. Hubo una diferencia significativa entre los pacientes con RCC y RCI en cuanto al tamaño de tumor de aproximadamente 1.5 cm. En los casos con tumores <5 cm la frecuencia de RCC fue del 58.3% mientras que en los casos con tumores mayores de 5 cm la frecuencia de RCC fue 16.7%. Un estudio reciente confirma este hallazgo, incluso señalando un punto de corte menor (< 3 cm) pero con similar frecuencia a la observada en nuestro estudio (Bitterman et al., 2015).

Por otro lado el estadio clínico II y en especial características tales como ausencia de invasión local y ausencia de invasión perineural se asociaron a mayor frecuencia de respuesta clínica completa posterior a terapia neoadyuvante.

Pocos estudios han explorado los factores predictores de respuesta clínica completa después de la administración de terapia neoadyuvante en cáncer de recto y se ha observado gran variabilidad en los resultados. La mayoría ha utilizado como resultado la respuesta patológica completa (RPC). Algunos señalan que los predictores para respuesta clínica completa son distintos a los predictores para respuesta patológica completa mientras otros abogan por combinarlos ya que no han encontrados diferencias. A continuación se discuten los hallazgos de los estudios más relevantes.

García-Aguilar et al. Estudiaron los factores predictores en 168 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, pero los autores no encontraron ningún factor asociado a la RPC. Kalady et al. Identificó un intervalo  $> 8$  semanas entre la finalización de la terapia neoadyuvante y la cirugía como el único predictor de RPC en un estudio retrospectivo de 242 casos. En el estudio con mayor muestra hasta la fecha Das et al. Evaluó potenciales predictores en una muestra de 562 pacientes y encontró que la extensión circunferencial del tumor medido clínicamente, fue el único factor asociado significativamente con la RPC (Das et al., 2007). Garland et al. Encontraron que el tamaño del tumor y la categoría N pretratamiento fueron predictores independientes de RPC, en un estudio de 297 pacientes con cáncer de recto tratados con neoadyuvancia.

A como se puede observar en la literatura publicada, hasta la fecha existe controversia sobre cuáles son los predictores de respuesta clínica completa. En primer lugar existe una gran variabilidad en cuanto a los resultados de los estudios publicados.

Esta situación realza la importancia de identificar con precisión cuales son aquellas características del paciente y del tumor que podrían asociarse a respuesta clínica completa posterior a neoadyuvancia, ya que esto permitiría establecer criterios para hacer una mejor selección de aquellos pacientes que más se beneficiaría un protocolo ver y esperar o de ser intervenidos con una cirugía más conservadora.

#### *Incidencia de recidiva tumoral y su asociación con la respuesta clínica*

El presente estudio refleja que la respuesta clínica completa, como factor predictor independiente se asocia a una menor frecuencia de recidiva tanto local como a distancia. Los

casos con RCC presentaron menor de incidencia de recidiva (30%) en comparación con los casos con RCI (65%). Estos resultados se corresponden con la abundante literatura publicada hasta la fecha.

Uno de los estudios considerados de mayor importancia que marcó un antes y después en el manejo del cáncer de recto con respecto a la neoadyuvancia es el publicado por Habr-Gama y colaboradores (2004) de la universidad de Sao Paulo Brasil. Los autores comparan la sobrevida y el tiempo libre de enfermedad para un grupo de pacientes con cáncer de recto localmente avanzado con seguimiento por más de 10 años. Los autores señalan que casi el 100% de los pacientes con RCC que recibieron neoadyuvancia y que fueron manejados únicamente con vigilancia (sin intervención quirúrgica) estaban libres de la enfermedad y que cerca de un 3% presentaron recidiva a los dos años de seguimiento. Los hallazgos del análisis en los siguientes 10 años post tratamiento publicados en dicho estudio indican beneficios considerables a largo plazo y los autores propusieron una alternativa de manejo conocida como “Ver y Esperar” (Watch and Wait) (Habr-Gama et al., 2004). Estos datos han sido confirmados recientemente por un metaanálisis publicado por Jun Li y colaboradores en el 2017, a partir del análisis de 9 ensayos. Los autores afirman que la estrategia de tratamiento de ver-y-esperar beneficia a los pacientes con cáncer rectal que logran una respuesta clínica completa (cCR) después de la quimio radioterapia neoadyuvante (Li et al., 2016).

Bonnetain y su grupo, en el metanálisis que comparaba los datos de pacientes de la EORTC 22921 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) con 1.011 pacientes y la FFCD 9203 (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive) con 756 pacientes, dos estudios randomizados fase III, sobre la neoadyuvancia en el cáncer localmente avanzado de recto, comparan la quimiorradiación con la radioterapia sola. Reporta que la concomitancia del 5-fluorouracilo (5-FU) con la radioterapia preoperatoria aumenta las tasas de respuesta clínica y patológica completa, optimizando el control locoregional, por la esterilización de los depósitos mesorrectales y la disminución del volumen tumoral. Los autores refieren que los esquemas comparados presentan comportamientos similares de supervivencia libre de enfermedad o global (Bonnetain et al., 2012).

### *Respuesta clínica, manejo quirúrgico posterior a la neoadyuvancia y recidiva*

Los pacientes con RCC que estaban libre de enfermedad al final del seguimiento fueron manejados únicamente con cirugía o vigilancia. Por otro lado una proporción importante de los pacientes que no alcanzaron respuesta clínica completa un porcentaje considerable estaba libre de enfermedad al final del seguimiento (cerca del 30%). De este grupo fueron manejados con cirugía un 71.5% y un 28.6% con cirugía más quimioterapia. Es decir que aquellos que presentaron RCC y fueron manejados con cirugía presentaron una tasa de “libre de la enfermedad” del 100%. El efecto positivo de la neoadyuvancia es evidente a pesar de que no se logre RCC, ya que pacientes que fueron manejados con cirugía lograron una tasa de libre de la enfermedad del 83.3%.

Estos datos concuerdan con los hallazgos del meta-análisis publicado por Li y colaboradores (2016). En este estudio, se analizaron los datos de 9 ensayos elegibles para comparar los resultados oncológicos de 251 pacientes con cáncer de recto que lograron una RCC mediante manejo no quirúrgico, con respecto a los resultados de 344 pacientes que lograron una respuesta patológica completa (PCR) y fueron mediante cirugía radical. Los dos grupos de pacientes no difirieron en las tasas de metástasis a distancia ni en la supervivencia global y libre de enfermedad. Sin embargo los autores estimaron a partir de los diversos ensayos clínicos analizados que el grupo no quirúrgico tenía un riesgo más alto de recidiva local a 1, 2, 3 y 5 años. De forma general los investigadores concluyeron que para los pacientes con cáncer rectal que logran una RCC después de terapia neoadyuvante, una estrategia de esperar y ver con estrictos criterios de selección, un programa de seguimiento apropiado y tratamientos de rescate logran resultados al menos tan buenos como la cirugía radical (Li et al., 2016).

Por otro lado nuestro estudio revela que los pacientes con RCC con manejo quirúrgico fueron en mayor porcentaje sometidos a cirugía conservadora en comparación con los pacientes con RCI.

### *Análisis de las curvas de Kaplan Meier para recidiva y tiempo libre de enfermedad*

En el presente estudio se realizó un análisis adicional con un enfoque de supervivencia aplicado a los eventos de recidiva y al tiempo libre de enfermedad con el propósito de profundizar en los beneficios de alcanzar RCC tras terapia neoadyuvante.

El análisis de las curvas de Kaplan Meier indica que la respuesta clínica completa por sí sola no solo se asocia a menor recidiva sino que también se asocia a mayor proporción de casos que permanecieron libres de la enfermedad durante todo el período de seguimiento y amplió el intervalo de tiempo libre de enfermedad en aquellos que presentaron recidiva. Por otro lado, los pacientes con respuesta clínica completa y que fueron intervenidos quirúrgicamente tienen una probabilidad de estar libres de recidiva a los 12 meses posterior a la cirugía cercana al 100% y que incluso aquellos pacientes con respuesta incompleta se ven beneficiados con la cirugía ya que la probabilidad de estar libre de recidiva a los 12 meses es cercana al 80%.

Dossa y colaboradores publicaron en el 2017 un metaanálisis de los resultados clínicos de pacientes con adenocarcinoma rectal manejados con la estrategia ver-y-esperar con respuesta clínica completa a la quimiorradiación neoadyuvante. Se determinó la proporción de recidiva local a los 2 años de seguimiento. Se evaluó la no-recurrencia, la mortalidad específica por cáncer, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en los estudios que compararon pacientes manejado con ver-y-esperar versus los que se sometieron a cirugía radical después de la detección de respuesta clínica completa o frente a pacientes con respuesta patológica completa. Los investigadores encontraron que no hubo diferencias significativas entre los pacientes con RCC tratados con ver y esperar y tratados con cirugía en términos de recidiva sin recrecimiento (RR 0.58, IC 95% 0.18-1.90), mortalidad específica por cáncer (RR 0.58, IC 95% 0.06-5.84), supervivencia libre de enfermedad (HR 0.56, IC 95% 0.20-1.60) o supervivencia global (HR 3.91, IC 95% 0.57 – 26.72) (Dossa, Chesney, Acuna, & Baxter, 2017)

## Conclusiones

1. El presente estudio sugiere que el tipo histológico carcinoma epidermoide, tamaño tumoral  $\leq 5$  cm, estadio clínico II, con ausencia de invasión local y perineural se asocia a mayor frecuencia de respuesta clínica completa posterior a terapia neoadyuvante.
2. Se observó una diferencia en cuanto a la frecuencia de recidiva según respuesta clínica tumoral. Los casos con RCC presentaron menor tasa (30%) de recidiva en comparación con los casos con RCI (65%). Por otro lado los casos con RCI tienen dos veces más riesgo de recidiva que los casos con RCC.
3. Al comparar los pacientes con RCC que fueron sometidos a cirugía o a vigilancia, no se demostró diferencias significativas entre ambos grupos, permitiendo un período libre de enfermedad y un riesgo de recidiva similar. Los casos que presentaron recurrencia local y fueron sometidos a vigilancia se beneficiaron con la cirugía para estar libres de enfermedad al finalizar el periodo de seguimiento.
4. En cuanto a la incidencia de recidiva tumoral según respuesta clínica y manejo quirúrgico posterior a la neoadyuvancia, el estudio sugiere que en aquellos pacientes que presentaron respuesta clínica completa se emplearon técnicas quirúrgicas más conservadoras y en estos pacientes se observó la menor tasa de recidiva tumoral.
5. El análisis de las curvas de Kaplan Meier indica que la respuesta clínica completa no solamente se asocia a menor recidiva sino que también se asocia a mayor proporción de casos que permanecieron libres de la enfermedad durante todo el período de seguimiento y además aumentó el intervalo de tiempo libre de enfermedad en aquellos que presentaron recidiva.
6. Por otro lado al realizar el análisis estadístico según el manejo quirúrgico las curvas de Kaplan Meier indican que los pacientes con respuesta clínica completa y que fueron intervenidos quirúrgicamente tienen una probabilidad de estar libres de recidiva a los 12 meses posterior a la cirugía cercana al 100% y que incluso aquellos pacientes con respuesta incompleta se ven beneficiados con la cirugía ya que la probabilidad de estar libre de recidiva a los 12 meses es cercana al 80%.

## **Recomendaciones**

### **Recomendaciones al cuerpo médico tratante**

Actualmente el abordaje terapéutico del cáncer de recto a nivel de hospital se basa en los criterios de las guías internacionales y muchos de los parámetros clínicos e histopatológicos son difíciles de cumplir en el medio nicaragüense. Esto se evidenció en la ausencia del reporte de múltiples parámetros en el expediente clínico.

- Por lo tanto recomendamos:
  - Diseñar e implementar un protocolo de manejo de los pacientes con cáncer de recto con respuesta clínica completa, tomando en cuenta no solo la mejor evidencia disponible sino las limitantes presentes en el sistema de salud.
  - Estandarizar el reporte de patología en cuanto a incluir: Descripción macroscópica del tumor, grado de diferenciación, profundidad de penetración a la pared y extensión a estructuras adyacentes, número de nódulos linfáticos evaluados, y número de nódulos linfáticos positivos, presencia de metástasis a órganos distantes o nodos linfáticos no regionales, estado de los márgenes proximal, distal y circunferencial, efecto del tratamiento neoadyuvante, invasión linfovascular, invasión perineural y número de depósitos del tumor

El estudio revela que una proporción de pacientes presentaron respuesta clínica completa pero fueron sometidos únicamente a vigilancia. En muchos casos esto se debe a la renuencia de los pacientes a ser intervenido quirúrgicamente. En nuestro estudio se sugiere un beneficio significativo de ser sometido a cirugía ante una respuesta clínica completa, ya que reduce el riesgo de recidiva local, pero la frecuencia de recidiva a distancia fue similar en ambos grupos, por lo tanto recomendamos dos elementos:

- Definir claramente los criterios de pacientes que realmente son candidatos únicamente a manejo expectante.

- Establecer estrategias de apoyo sicosocial y de consejería médica que influyan en la aceptabilidad de la cirugía por parte del paciente cuando no cumplen con los criterios de manejo expectante.

### **Recomendaciones a las autoridades del servicio y del hospital**

Durante la recolección de la información fue evidente que existen múltiples limitaciones para la adecuada caracterización y evaluación de los casos con cáncer de recto por un lado, y por otro lado no existe una ficha o sistema de vigilancia vigente de ningún tipo de cáncer tanto a nivel del servicio de cirugía como a nivel del hospital. Por lo tanto recomendamos:

- Diseñar e implementar un sistema de vigilancia y monitoreo del comportamiento del cáncer de recto manejados en el hospital que sea factible, completo, eficaz y oportuno, que oriente la estandarización del reporte de la información en el expediente clínico sobre el diagnóstico, manejo y seguimiento de los pacientes.

Este estudio revela que los predictores de respuesta clínica están asociados con el momento del diagnóstico (estadio clínico, tamaño tumoral, adherencia a órganos adyacentes, invasión peri neural, etc.), por lo tanto recomendamos:

- Promover desde el hospital y con el apoyo de las autoridades hospitalarias y del MINSA estrategias de diagnóstico precoz del cáncer de recto no solo a nivel del hospital sino en conjunto con el nivel primario de atención. El paciente con diagnóstico precoz se ve claramente beneficiado por la terapia neoadyuvante, alcanzando mejores resultados clínicos.

### **Recomendaciones a la comunidad académica y científica**

Debido a las características de nuestro medio y la realidad del hospital se llevó a cabo un estudio retrospectivo, basado en expedientes e incluyendo únicamente parámetros clínicos. Por lo tanto que para incrementar el conocimiento sobre los beneficios de la terapia

neoadyuvante y alcanzar una mejor caracterización de los casos y su manejo más apropiado recomendamos:

1. Llevar a cabo un estudio prospectivo que incluya además la evaluación de la respuesta patológica y explore parámetros adicionales como por ejemplo el margen circunferencial quirúrgico y su rol predictivo en cuanto al pronóstico del paciente.
2. Profundizar el conocimiento de los factores que hacen que un paciente que presenta respuesta clínica completa presente progresión de la enfermedad a pesar de ser intervenido quirúrgicamente.

## Bibliografía

- American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2017. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2017. Available online. Last accessed October 13, 2017
- Astler, V. Collier, F (1954). The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg.* Jun; 139 (6): 846-851
- Bonnetain, F., Bosset, J., Gerard, J., Calais, G., Conroy, T., Mineur, L., . . . Radošević-Jelic, L. (2012). What is the clinical benefit of preoperative chemoradiotherapy with 5FU/leucovorin for T3-4 rectal cancer in a pooled analysis of EORTC 22921 and FFCD 9203 trials: surrogacy in question? *European journal of cancer*, 48(12), 1781-1790.
- Bitterman, D. S., Salgado, L. R., Moore, H. G., Sanfilippo, N. J., Gu, P., Hatzaras, I., & Du, K. L. (2015). Predictors of complete response and Disease recurrence Following chemoradiation for rectal cancer. *Frontiers in oncology*, 5. Das, P., Skibber, J. M., Rodriguez-Bigas, M. A., Feig, B. W., Chang, G. J., Wolff, R. A., . . . Crane, C. H. (2007). Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer*, 109(9), 1750-1755.
- Bosques-Padilla F (2007). Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerativa crónica idiopática. *Rev Gastroenterol Mex*, Vol. 72, Núm. 3.
- Boutron MC (1993). Alcohol, tabaco and the adenoma carcinoma sequence: a case control study in Burgundy France. *Gastroenterology*; 104(4):A-390.
- Das P, Skibber JM, Rodríguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Wolff RA, Eng C, Krishnan S, Janjan NA, Crane CH. Predictores de la respuesta tumoral y del descenso del estadio en pacientes que reciben quimiorradiación preoperatoria por cáncer de recto. *Cáncer*. 2007; 109 : 1750-1755 De Calan, L et al. (2004) Cáncer de recto: anatomía quirúrgica, preoperatorio, preparación del paciente. *Enciclopedia Medico Quirúrgica – E-40-606*
- Devita, Hellman and Rosenberg. *Cancer. Principles & Practices of Oncology*. 10th ed. Wolters Kluwer. 2015
- Dossa, F., Chesney, T. R., Acuna, S. A., & Baxter, N. N. (2017). A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following

- neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2(7), 501-513.
- Escalona, A., Zuñiga, A., Lopez, F (2003). Radioquimioterapia preoperatoria y resección radical del cáncer localmente avanzado del recto: análisis de los hallazgos histopatológicos y su repercusión clínica. *Rev. Chilena de Cirugía*. Vol 55- No 1; págs. 55-59
- Glynne-Jones, R. (2008). Complete clinical response after preoperative chemoradiation in Rectal Cancer: Is a Wait and See policy justified? *Dis Colon Rectum*, 51(10).
- Gomez, J. Respuesta al tratamiento neoadyuvante de los pacientes con Cáncer de Recto, atendidos en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez en el período de Enero 2012 a Diciembre 2014. Paper presented at the Tesis monográfica.
- Habr-Gama, A., Perez, R. O., Nadalin, W., Sabbaga, J., Ribeiro Jr, U., e Sousa Jr, A. H. S., . . . Gama-Rodrigues, J. (2004). Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Annals of surgery*, 240(4), 711.
- James, H. (2008) Colorectal cáncer risk in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. Mar 28; 14(12): 1810–1811.
- Leslie A. (2002). The colorectal adenocarcinoma sequence. *Br J Surg*; 89:845-860.
- Li, J., Li, L., Yang, L., Yuan, J., Lv, B., Yao, Y., & Xing, S. (2016). Wait-and-see treatment strategies for rectal cancer patients with clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 7(28), 44857.
- Lynch HT (1992). Colon cancer genetics. *Cancer*; 70:1300-1312
- Muñoz, L. (2004-2011). Supervivencia y Recidiva del Cáncer de Recto en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez Paper presented at the Tesis para optar al título de especialista: Cirugía General.
- NCCN clinical practice guidelines in oncology (2017).
- Neuman H, E. E., Guillem J. (2009). Treatment for patients with rectal cancer and a clinical complete response to Neoadjuvant Therapy: A decision Analysis. *Dis Colon Rectum* 52(863-871).

- Pettersen, S. H., G. Baumann, M. (1998). Brief preoperative radiotherapy in surgical therapy of rectal carcinoma. *Chirurg*, 69(759-65).
- Pilar, A. (2014). Respuesta clínica completa postneoadyuvancia en cáncer de recto estadio III: observación o cirugía. *Rev Col Gastroenterol*, 4(29).
- Ruiz, G. (Enero 2012-Diciembre 2016). Factores asociados a Recurrencia de Cáncer de Recto en pacientes manejados en el Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez Paper presented at the Tesis para optar al título: Especialista en Cirugía.
- Sauer R, B. H., Hohenberger W. (2004). Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*, 351(1731-40).
- Sebag-Montefiore, D. S., RJ. Steele, R. (2009). Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Lancet*, 373(811-20).
- Siegel, R. (2013). Cancer Statistics 2013. *Ca Cancer J Clin*, 63(11-30).
- Trakarnsanga, A., Ithimakin, S., y Weiser, MR (2012). Tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado: Controversias y preguntas. *World Journal of Gastroenterology: WJG* , 18 (39), 5521-5532
- Weisser M., Beets-Tan R, Beets G. (2014). Management of complete response after chemoradiation in rectal Cancer. *Surg Oncol Clin N AM*; 31(3): 155-161
- Whittemore AS (1991). Diet, physical activity, and colorectal cancer among Chinese in North America and China. *J Natl Cancer Inst*; 82:915-926