

# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Cirugía



## TESIS DOCTORAL

**Grado de regresión del cáncer de recto tras el tratamiento  
neoadyuvante: factores clínicos que influyen y valor pronóstico**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Rocío Santos Rancaño**

Directores

Antonio José Torres García  
Javier Cerdán Miguel  
Carlos Cerdán Santacruz

**Madrid, 2014**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Hospital Universitario Clínico San Carlos. Servicio de Cirugía  
General y del Aparato Digestivo



**GRADO DE REGRESIÓN DEL CÁNCER DE RECTO TRAS  
EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE: FACTORES  
CLÍNICOS QUE INFLUYEN Y VALOR PRONÓSTICO**

**TESIS DOCTORAL**

**Presentada por Dra. Dña. ROCÍO SANTOS RANCAÑO**

**Dirección de la Tesis:**

**Prof. Antonio José Torres García  
Dr. Javier Cerdán Miguel  
Dr. Carlos Cerdán Santacruz**

**Madrid, 2014**





## Informe del Director de la Tesis Doctoral

<b>DATOS DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre del Doctorando</b>	<i>Rocío Santos Rancaño</i>
<b>Título de la Tesis</b>	<i>Grado de regresión del cáncer de recto tras el tratamiento neoadyuvante: factores clínicos que influyen y valor pronóstico</i>
<b>Facultad o Centro</b>	<i>Medicina</i>

<b>DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre Completo</b>	<i>Antonio José Torres García</i>
<b>Centro al que pertenece y dirección</b>	<i>Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Hospital Clínico San Carlos C/ Martín Lago s/n. Madrid 28040. España</i>
<b>D.N.I./Pasaporte</b>	<i>24836041C</i>
<b>e-mail</b>	<i>ajtorresgarcia@gmail.com</i>

	<b>VALORACIÓN DE LA TESIS</b>			
	<i>Muy Buena</i>	<i>Buena</i>	<i>Suficiente</i>	<i>Deficiente</i>
<b>Originalidad</b>	<i>XX</i>			
<b>Definición Objetivos</b>	<i>XX</i>			
<b>Metodología</b>	<i>XX</i>			
<b>Relevancia Resultados</b>	<i>XX</i>			
<b>Discusión / Conclusiones</b>	<i>XX</i>			

**INFORME** (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

*El presente estudio reúne todos los requisitos metodológicos y científicos para ser defendido como Tesis Doctoral. Tanto las conclusiones como los resultados se ajustan a los Objetivos planteados y al Material y Método empleados. Asimismo, este trabajo supone una importante aportación en el tratamiento de los pacientes afectados de cáncer de recto.*

*Madrid, a 16 de Octubre de 2014*

Fdo.: 

*Antonio J. Torres García*

*Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.*



## Informe del Director de la Tesis Doctoral

<i>DATOS DE LA TESIS DOCTORAL</i>	
<i>Nombre del Doctorando</i>	<b>Rocío Santos Rancaño</b>
<i>Título de la Tesis</i>	<b>GRADO DE REGRESIÓN DEL CÁNCER DE RECTO TRAS EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE: FACTORES CLÍNICOS QUE INFLUYEN Y VALOR PRONÓSTICO</b>
<i>Facultad o Centro</i>	<i>Medicina</i>

<i>DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL</i>	
<i>Nombre Completo</i>	<i>Javier Cerdán Miguel</i>
<i>Centro al que pertenece y dirección</i>	<i>Clínica Santa Elena. C/ La Granja, 8. 28003-Madrid</i>
<i>D.N.I./Pasaporte</i>	<i>4525186M</i>
<i>e-mail</i>	<i>fjcerdan@hotmail.com</i>

	<i>VALORACIÓN DE LA TESIS</i>			
	<i>Muy Buena</i>	<i>Buena</i>	<i>Suficiente</i>	<i>Deficiente</i>
<i>Originalidad</i>	X			
<i>Definición Objetivos</i>	X			
<i>Metodología</i>	X			
<i>Relevancia Resultados</i>	X			
<i>Discusión / Conclusiones</i>	X			

**INFORME** (en caso necesario se podrán añadir más hojas)

En el Cáncer de Recto, la Neoadyuvancia constituye parte importante de su tratamiento. Uno de los aspectos trascendentales de su aplicación es el grado de respuesta tumoral, relacionado con el tipo de tumor, intervalo desde el final de su aplicación hasta la cirugía, factores que influyen en dicha respuesta y valor pronóstico en función del Grado de Regresión y, más interesante todavía, tras obtenerse una regresión completa del tumor.

**Todos estos aspectos son los que analiza en su trabajo Dña. Rocío Santos Rancaño, con profundidad y rigor.  
En todos los aspectos alcanza el nivel deseado para obtener el Grado de Doctor.**

*Madrid, a 20 de Octubre de 2014*

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, overlapping loops and lines, positioned above a horizontal line.

*Fdo.:Dr. Javier Cerdán Miguel*

*Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.*



## Informe del Director de la Tesis Doctoral

<i>DATOS DE LA TESIS DOCTORAL</i>	
<i>Nombre del Doctorando</i>	<i>Rocío Santos Rancaño</i>
<i>Título de la Tesis</i>	<i>GRADO DE REGRESIÓN DEL CÁNCER DE RECTO TRAS EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE: FACTORES CLÍNICOS QUE INFLUYEN Y VALOR PRONÓSTICO</i>
<i>Facultad o Centro</i>	<i>Medicina</i>

<i>DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL</i>	
<i>Nombre Completo</i>	<i>Carlos Cerdán Santacruz</i>
<i>Centro al que pertenece y dirección</i>	<i>Hospital Campo Grande. Valladolid Av. De El Ferrol 35-3º. 28029-Madrid</i>
<i>D.N.I./Pasaporte</i>	<i>51450104R</i>
<i>e-mail</i>	<i>carloscerdansantacruz@hotmail.com</i>

	<i>VALORACIÓN DE LA TESIS</i>			
	<i>Muy Buena</i>	<i>Buena</i>	<i>Suficiente</i>	<i>Deficiente</i>
<i>Originalidad</i>	X			
<i>Definición Objetivos</i>	X			
<i>Metodología</i>	X			
<i>Relevancia Resultados</i>		X		
<i>Discusión / Conclusiones</i>		X		

**INFORME** (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

**El trabajo presentado analiza los aspectos de máxima preocupación en la actualidad sobre el Cáncer de Recto a nivel mundial.**

**La metodología utilizada para estudiar todos los aspectos contemplados, exposición de Resultados y Discusión efectuadas alcanzan un elevado rigor científico y profundidad.**

**Las Conclusiones son coherentes con la investigación llevada a cabo.**

**Esto, unido a una rica, amplia y actual Bibliografía, hace que reúna las condiciones adecuadas para optar al grado de Doctor.**

*Madrid, a 20 de Octubre de 2014*



*Fdo.: Dr. Carlos Cerdán Santacruz*

*Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.*

*Esta tesis se la dedico a mis padres y familia,  
por su amor, compresi3n y apoyo incondicional.*



# AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que han contribuído en mi formación y las que, de una forma u otra, me han ayudado en la realización de esta Tesis Doctoral.

Todas ellas contarán con mi recuerdo y agradecimiento permanente.

A mi familia, por su constante cariño y apoyo incondicional en los momentos difíciles; por creer en mí.

A la Dra. Cristina Fernández Pérez, experta en Ciencias Estadísticas del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, sin cuya ayuda en el análisis estadístico no hubiese sido posible la realización de este trabajo y por su enseñanza metodológica permanente. Por estar siempre disponible y por sus valiosas recomendaciones.

Al personal de la Biblioteca del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid por facilitarme gentilmente la búsqueda del material científico.

Al Dr. Ramiro Méndez Fernández, Facultativo de la Unidad de Radiología Abdominal del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, por la elaboración de las pruebas radiológicas diagnósticas y la edición del material fotográfico.

Al Dr. Luis Ortega Medina, Facultativo de la Unidad de Patología Abdominal) y su residente Ana Patricia del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, por su colaboración desinteresada en todo lo relacionado con el estudio anatomopatológico.

Al Profesor D. Antonio José Torres García, Jefe del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, por la Co-dirección de la Tesis y su preocupación por la misma.

Mi agradecimiento y mención de una forma muy especial, a Javier Cerdán Miguel, ejemplo de tesón, esfuerzo, honestidad, ciencia y amor por la medicina en general y en especial, por la Cirugía Colorrectal. Por su constante motivación por sacar adelante este proyecto. Por muchas tardes juntos, muchos momentos compartidos, muchas enseñanzas tuyas recibidas y por las futuras.

A los amigos verdaderos, mi tutor y a todos aquellos, que de una forma o de otra, colaboraron para que la realización de ésta Tesis Doctoral fuera posible.

*“When you make the finding yourself  
– even if you’re the last person on Earth to see the light –  
you’ll never forget it”*

Carl Sagan



# ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

CCR: Cáncer colorrectal

cm: Centímetros

CIFC: Incidencia del cáncer en cinco continentes

APC: Poliposis coli adenomatosa

CCHNP: Cáncer colorrectal hereditario no polipósico

Tcf-Lef: Factor potenciador de células T linfoides

DCC: Delección en cáncer colorrectal

CEA: Antígeno carcinoembrionario

LARC: Cáncer de recto localmente avanzado

QRT: Quimiorradioterapia

Gy: Gray

Ca 19.9: Antígeno de cáncer 19-9

Ca 125: Antígeno de cáncer 125

T: Tamaño del tumor primario en la clasificación TNM

N: Nódulos linfáticos afectados en la clasificación TNM

M: Metástasis a distancia en la clasificación TNM

pCR: Respuesta patológica completa

cCR: Respuesta clínica completa

TP: Timidina fosforilasa

ADN: Ácido desoxirribonucleico

MRC: Margen de resección circunferencial

EER: Ecoendoscopia endorrectal

TAC=CT: Tomografía axial computerizada

RMN=RM: Resonancia magnética nuclear

PET: Tomografía por emisión de positrones

QT: Quimioterapia

RT: Radioterapia

RAB: Resección anterior baja

RAUB: Resección anterior ultrabaja

RIE: Resección interesfintérica

AAP: Amputación abdominoperineal

5-FU: 5 Fluorouracilo

EE.UU: Estados Unidos

ETM: Excisión total mesorrectal

TGR: Grado de regresión tumoral

TR: Tacto rectal

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

SG: Supervivencia global

SR: Supervivencia específica por cáncer de recto

DE: Desviación estándar

RIQ: Rango intercuartílico

ANOVA: Análisis de la varianza

OR: Odds Ratio

Hr: Hazard Ratio

IC: Intervalo de Confianza

ROC : Característica operativa del receptor

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico

# RESUMEN

## Introducción

El cáncer de recto es uno de los tumores más frecuentes de los países desarrollados. La variedad histológica más comúnmente observada es el adenocarcinoma (98%).

La estadificación local del tumor se puede realizar con endoscopia, ecoendoscopia transrectal, RM pélvica y TC abdomino pélvico. Sirve para identificar aquellos pacientes susceptibles únicamente de tratamiento quirúrgico de los que requieren un tratamiento más agresivo (T3 y T4).

En la actualidad, para un manejo óptimo del cáncer de recto es necesario un equipo multidisciplinar que integre gastroenterólogos, radiólogos, patólogos, cirujanos, oncólogos radioterápicos y oncólogos médicos. La cirugía continúa siendo el pilar básico en el que se sustenta la curación, si bien en estadios II y III es posible asociar radioterapia y quimioterapia con el objetivo de aumentar el control local y la supervivencia.

En el pronóstico del cáncer rectal influyen numerosos factores, como la extensión local del tumor (sobre todo el margen circunferencial tumoral), la afectación ganglionar y la presencia de metástasis a distancia.

Se ha objetivado en los últimos años que, en determinados casos, se produce una regresión histológica del cáncer de recto tras el tratamiento neoadyuvante. La gradación de esta regresión es imprescindible actualmente en el examen histológico

de los especímenes resecaados. Hay descritas varias escalas para clasificar esta respuesta, basadas en la propuesta por Mandard et al para el cáncer de esófago.

## **Objetivo**

Se estudian los factores relacionados con una mayor regresión tumoral tras el tratamiento neoadyuvante y la relación existente entre el grado de la regresión histológica y los resultados oncológicos a largo plazo. Se analiza la regresión histológica según la Clasificación de Mandard y otras: Dworak, Wheeler, Bateman, Wiliams y Tumor Regression Grade.

## **Material y Métodos**

Serie ambiespectiva de 151 pacientes con adenocarcinoma de recto uT3/T4 o N+ tratados con radioterapia o quimiorradioterapia neoadyuvante seguido de cirugía radical 4-16 semanas después, entre Enero 2008 y Mayo 2013. Se dividió a los pacientes según el intervalo entre el fin del tratamiento neoadyuvante y la cirugía: <6 semanas, 6-8 semanas, 8-10 y >10 semanas. Edad media: 69.9 años (35-96); 66.9% son varones.

Se analiza el impacto del tamaño tumoral, estadio clínico pretratamiento, localización, extensión circunferencial, sexo, niveles de CEA pretratamiento, distancia a la fascia mesorrectal del tumor y tipo de tratamiento neoadyuvante administrado.

Método estadístico:

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media, desviación estándar (DE) o en mediana y rango intercuartil (RIQ) en caso de asimetría.

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de  $\chi^2$ . Se ajustó un modelo de regresión logística con el objeto de identificar la relación entre un conjunto de variables explicativas y la existencia de las prevalencias evaluadas en la muestra.

El paquete informático usado para el análisis ha sido el SPSS para Windows versión 18.0.

## **Resultados**

Media de seguimiento: 32,62 meses (9-87). Los pacientes donde se obtuvo el grado de respuesta Mandard 1-2 obtuvieron mejores resultados en relación a las recidivas locorregionales (0% vs 6,5%;  $p=0,0001$ ) y a distancia (5,1% vs 16,7%;  $p=0,034$ ), supervivencia global (tasa de supervivencia a los 3 años del 88% vs 76,2%;  $p=0,026$ ) y supervivencia libre de enfermedad (tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años del 93,45% vs 80%;  $p=0,005$ ) que los pacientes con un grado de regresión Mandard 3-5 al tratamiento neoadyuvante.

En el análisis univariable, CEA preoperatorio  $<5\text{ng/ml}$  ( $p=0,008$ ), distancia del tumor a la fascia mesorrectal  $\leq 2\text{mm}$  ( $p=0,001$ ) y extensión circunferencial tumoral  $<25\%$  ( $p=0,039$ ) presentaron mayor grado de regresión tumoral tras la terapia neoadyuvante. En el análisis multivariable los factores predictores

independientes fueron la distancia a la fascia mesorrectal ( $p=0.02$ , OR 3.82, IC95% 1.19-12.23), y localización tumoral en recto proximal ( $p=0.04$ , OR indeterminado). Los niveles de CEA preoperatorios  $\geq 5$  ng/ml ( $p=0.001$ ) y la extensión circunferencial  $>25\%$  ( $p=0.048$ ) fueron factores adversos para alcanzar una respuesta patológica completa.

El intervalo de 6-8 semanas obtuvo mayor supervivencia que el resto ( $p=0.030$ ; HR 0.252; IC95% 0.07-0.87), con una reducción relativa del 75% en la mortalidad. En cuanto a la tasa de regresión tumoral ( $p=0.099$ ), metástasis ( $p=0.09$ ), recidivas ( $p=0.44$ ), respuesta patológica completa ( $p=0.45$ ) y tiempo libre de enfermedad ( $p=0.53$ ), no hubo diferencias estadísticamente significativas en los diferentes intervalos de tiempo.

## **Conclusiones**

Nuestro estudio configura un modelo predictivo para la práctica clínica y puede servir como un importante predictor de respuesta a la quimiorradioterapia neoadyuvante y de respuesta patológica completa a la misma. Las conclusiones en nuestra serie han sido:

1. El tratamiento neoadyuvante produce disminución del estado tumoral inicial en todos los estadios tumorales según las clasificaciones: Mandard, Dworak, Wheeler, Bateman, Williams y TRG.
2. Los pacientes con mayor regresión tumoral (Mandard 1-2 vs Mandard 3-5) presentan mejores resultados oncológicos a largo

plazo: recidivas locorregionales, metástasis, supervivencia global a los 3 y 5 años y supervivencia libre de enfermedad.

3. Las variables clínicas pretratamiento: niveles preneoadyuvancia del CEA ( $<5$  ng/ml), distancia a la fascia mesorrectal ( $\leq 2$  mm), extensión circunferencial ( $<25\%$  de la circunferencia) y la localización tumoral proximal, se han relacionado con una mayor respuesta al tratamiento neoadyuvante.
4. Niveles de CEA preoperatorios  $\geq 5$  ng/ml, extensión circunferencial  $>25\%$  y la localización tumoral no proximal fueron factores adversos para alcanzar una respuesta patológica completa.
5. No se ha observado asociación estadísticamente significativa entre el intervalo de tiempo desde el fin del tratamiento neoadyuvante hasta la cirugía en ninguna de las variables oncológicas. Sí se observa un aumento en la supervivencia en el intervalo de 6-8 semanas.
6. Los pacientes con una respuesta histológica completa tras el tratamiento neoadyuvante tienen mejores resultados oncológicos a largo plazo.



# SUMMARY

## **Background**

Rectal cancer is one of the most common cancers in developed countries. The histological type most commonly observed is adenocarcinoma (98%).

The local tumor staging can be performed with endoscopy, transrectal ecoendoscopy, pelvic MRI and abdominopelvic CT. The preoperative staging identifies those patients susceptible to surgical treatment only from those who require a more aggressive treatment (T3 and T4).

Nowadays, for the optimal management of rectal cancer, is necessary a multidisciplinary team that integrates gastroenterologists, radiologists, pathologists, surgeons, radiation oncologists and medical oncologists. Surgery remains the mainstay in the curative treatment, although stages II and III can be associated with radiotherapy and chemotherapy with the aim of increasing local control and survival.

Rectal cancer prognosis is influenced by numerous factors, such as the local extension of the tumor (especially circumferential tumor margin), lymph node involvement and the presence of distant metastases.

It has been observed in recent years that after neoadjuvant treatment a histologic regression of rectal cancer occurs in certain cases. The gradation of this regression is at present indispensable in the histological examination of the resected specimens. There are several scales to classify this response, based on the proposal by Mandard et al for esophageal cancer.

## **Objectives**

We have studied the factors associated with increased tumor regression grade after neoadjuvant treatment and the relationship between the degree of histologic regression and long-term oncological results. We analyze the histological regression grade according to the Mandard classification and others: Dworak, Wheeler, Bateman, Wiliams and Tumor Regression Grade.

## **Materials and Methods**

Ambiespective series of 151 patients with rectal adenocarcinoma uT3/T4 or N+ treated with neoadjuvant radiotherapy or chemoradiotherapy and followed by radical surgery 4-16 weeks later, between January 2008 and May 2013. Patients were divided according to the interval between the end of neoadjuvant treatment and surgery: < 6 weeks, 6-8 weeks, 8-10 and > 10 weeks. Average age: 69.9 years (35-96); 66.9 % are male.

We analyze the impact of tumor size and location, pretreatment clinical stage, circumferential extent, sex, pretreatment CEA levels, distance to the mesorectal fascia and type of neoadjuvant treatment administered.

Statistical method:

Qualitative variables are presented with their frequency distribution. Quantitative variables were summarized as mean, standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) in case of asymmetry.

We evaluated the association between qualitative variables with the  $\chi^2$  test. Logistic regression model was adjusted in order to identify the relationship between a set of explanatory variables and the existence of the prevalence in the sample evaluated.

The software package used for the computer analysis was SPSS for Windows version 18.0.

## **Results**

Mean follow-up: 32.62 months (9-87). Patients where a Mandard 1-2 regression grade was obtained after the neoadjuvant therapy, had better outcomes than patients with Mandard 3-5 regression grade in relation to locoregional recurrence rate (0% vs 5,6%;  $p=0,0001$ ), distant metastases rate (5,1 % vs 16.7 %;  $p=0,034$ ), overall survival (survival rate at 3 years was 88% vs 76.2 %,  $p=0.026$ ) and disease-free survival (rate of disease-free survival at 3 years was of 93.45 % vs 80 %,  $p=0.005$  ).

In the univariate analysis, preoperative CEA  $< 5\text{ng/ml}$  ( $p=0.008$ ), distance from the tumor to the mesorectal fascia  $\leq 2$  mm ( $p=0.001$ ) and tumor circumferential extension  $<25$  % ( $p=0.039$ ) had a higher degree of tumor regression after the neoadjuvant therapy. In the multivariate analysis, the independent predictors were the distance to the mesorectal fascia ( $p = 0.02$ , OR 3.82, 95% CI 1.19-12.23), and tumor location in the proximal rectum ( $p = 0.04$ , OR indeterminate). Preoperative CEA levels  $\geq 5$  ng / ml ( $p = 0.001$ ) and circumferential extent  $> 25$  % ( $p = 0.048$ ) were adverse factors for achieving a pathologic complete response.

The interval of 6-8 weeks scored better survival than the rest ( $p=0.030$ , HR 0.252, 95% CI 0.07 to 0.87), with a 75% relative reduction in mortality. Regarding the rate of tumor regression ( $p=0.099$ ), metastasis ( $p=0.09$ ), recurrence ( $p=0.44$ ), pathologic complete response ( $p=0.45$ ) and time to recurrence ( $p=0.53$ ), there was no difference statistically significant in the different time intervals.

## **Conclusions**

Our study sets a predictive model for clinical practice and can serve as an important predictor of partial response and pathologic complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy. The conclusions in our series were:

1. Neoadjuvant treatment produces downstaging in all the tumor stages according to Mandard, Dworak, Wheeler, Bateman, Wiliams and TRG classifications.
2. Patients with higher tumor regression (Mandard 1-2 vs 3-5) have better long-term oncological outcomes: locoregional recurrence, metastasis, overall survival at 3 and 5 years and disease-free survival rates.
3. The pretreatment clinical variables: preneoadjuvant CEA levels ( $<5$  ng/ml), distance to the mesorectal fascia ( $\leq 2$  mm), cirunferencial extension ( $<25\%$  of the circumference) and proximal tumor location, have been linked to greater neoadjuvant treatment response.

4. Preoperative CEA levels  $\geq 5$  ng / ml, circumferential extent  $> 25\%$  and non-proximal tumor location were adverse factors to achieve a pathologic complete response.

5. We have not observed statistically significant association between the time intervals from the end of neoadjuvant therapy to surgery in any of the oncological variables. An increase in survival in the interval of 6-8 weeks was noted.

6. Patients with a complete histologic response after neoadjuvant treatment have better long-term oncological results.



# ÍNDICE

<b>1.</b>	<b>Introducción</b>	1
1.1.	Recuerdo anatómico	3
1.2.	Epidemiología	4
1.3.	Factores de riesgo	7
1.4.	Modelo de carcinogénesis del cáncer colorrectal	12
1.5.	Anatomía patológica	15
1.6.	Vías de diseminación	16
1.7.	Clasificación por estadios	17
1.8.	Pronóstico	18
1.8.1.	Factores pronósticos clínico patológicos	19
1.8.2.	Diferentes agentes quimioterápicos	24
1.9.	Diagnóstico y estudio de extensión	26
1.10.	Tratamiento	31
1.10.1.	Tratamiento quirúrgico	33
1.10.2.	Tratamiento neoadyuvante	35
1.11.	Sistemas de gradación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante	45
1.11.1.	Clasificación de Mandard	45
1.11.2.	Clasificación de Dworak	47
1.11.3.	Clasificación de Tumor Regression Grade (TGR)	48
1.11.4.	Clasificación de Wheeler	50
1.11.5.	Clasificación de Bateman	50
1.11.6.	Clasificación de Wiliams	50
1.12.	Grado de regresión tumoral como factor pronóstico	51
1.13.	Enfoques no quirúrgicos en el cáncer rectal: estrategia “wait and see”	52
1.14.	Momento idóneo de realizar la cirugía tras la QRT neoadyuvante	63
<b>2.</b>	<b>Objetivos e Hipótesis</b>	69
<b>3.</b>	<b>Material y métodos</b>	73
3.1	Método clínico	75
3.1.1.	Pacientes	75
3.1.2.	Evaluación	77
3.1.2.1.	Imágenes de RMN y ecoendoscopia endorrectal (EER) pretratamiento de nuestra serie	78
3.1.3.	Tratamiento neoadyuvante	89
3.1.4.	Cirugía	90
3.1.5.	Estudio histológico	90
3.1.6.	Seguimiento	92
3.2	Método estadístico	92
<b>4.</b>	<b>Resultados</b>	97
4.1.	Características demográficas de los pacientes	99
4.2.	Características del tumor	100
4.3.	Características quirúrgicas	102

---

4.4.	Respuesta patológica tumoral	107
4.5.	Importancia pronóstica del grado de regresión tumoral tras el tratamiento neoadyuvante	116
4.6.	Predicción clínica del grado de respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante	125
4.7.	Predictores para respuesta patológica completa (pCR)	129
4.8.	Intervalo y respuesta patológica	132
4.9.	Resultados a largo plazo de los pacientes que obtienen una pCR	151
4.10.	Imágenes del estudio histológico del espécimen resecado en pacientes de nuestra serie	160
<b>5.</b>	<b>Discusión</b>	167
5.1.	Grado de regresión del cáncer de recto tras tratamiento neoadyuvante	170
5.2.	Análisis de las diferentes clasificaciones	174
5.3.	Importancia pronóstica del grado de regresión tumoral tras tratamiento neoadyuvante en el cáncer de recto	178
5.4.	Predicción clínica del grado de respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante en el cáncer de recto	181
5.5.	Duración óptima del intervalo entre el tratamiento neoadyuvante y la cirugía en el cáncer de recto localmente avanzado	187
5.6.	Resultados a largo plazo de los pacientes con respuesta patológica completa tras tratamiento neoadyuvante en el cáncer de recto	192
5.7.	Limitaciones del estudio	195
<b>6.</b>	<b>Conclusiones</b>	197
<b>7.</b>	<b>Bibliografía</b>	203

# *1.Introducción*



# **1.- INTRODUCCIÓN**

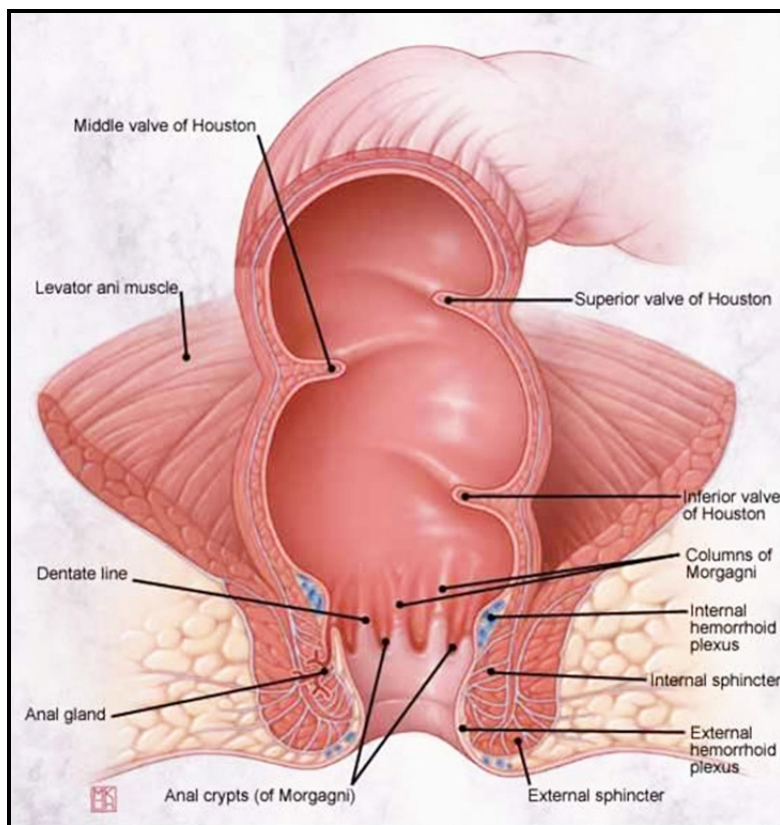
## **1.1.- Recuerdo anatómico**

El recto comienza en la unión rectosigmoidea y termina en la línea pectínea, a 1-2 cm por debajo del anillo anorrectal.

Puede dividirse en tres partes en función de la rectoscopia rígida: tercio inferior, desde la línea pectínea hasta los 5 cm del margen anal, tercio medio, entre 5-10 cm, y tercio superior, entre 10-15 cm.

El drenaje venoso desde el colon y el recto superior es vía circulación portal, mientras que el recto distal drena a la circulación portal y a la vena cava inferior; ésto tiene una implicación clínica importante, ya que, neoplasias del recto distal pueden metastatizar al pulmón más fácilmente que las neoplasias proximales, cuyo primer punto de metástasis es el hígado.

Se muestra una representación anatómica del recto en la Figura 1.



**Figura 1.** Representación anatómica del recto y canal anal, tomado del Atlas de Anatomía Humana Sobotta, tomo 2, 21ª Edición.

## 1.2.- Epidemiología

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más incidente a nivel mundial en hombres (después del cáncer de pulmón y el de próstata) y el segundo en mujeres (tras el cáncer de mama).

Es uno de los tumores más frecuentes de los países industrializados y las tasas de incidencia más altas se encuentran en Oceanía y Estados Unidos, con una frecuencia de hasta 40 casos por cada 100.000 habitantes.

En España la incidencia de este tumor siempre se ha situado entre los países de tasas medias, según se desprende de la comparación de los datos publicados en el *Cancer Incidence in five continents* (CIFC) <sup>(1)</sup>. La incidencia actual en nuestro país es de 14.204 casos nuevos en hombres y 11.461 casos nuevos en mujeres; la correspondiente tasa ajustada por edad es de 63,58 y 39,01 respectivamente, por cada 100.000 habitantes. Su incidencia es elevada en el País Vasco y Navarra, con 22 casos por cada 100.000 varones y 11 casos por cada 100.000 mujeres. Por el contrario, su incidencia es relativamente baja en Cuenca y Granada, con 12 casos por cada 100.000 varones y 8 casos por cada 100.000 mujeres. En 2012 el número de muertes por CCR fue de 7.394 hombres y 5.545 mujeres <sup>(2)</sup>. Por tanto, presenta una incidencia en nuestro país de 44 casos/ 100.000 habitantes, con un pico máximo de edad a los 60-69 años y la tasa bruta de mortalidad es de 22/100.000 habitantes en las mujeres y de 19/100.000 habitantes en los varones. Al diagnóstico, el 65% de los tumores se presentan en estadios resecables, 15% como enfermedad regional irresecable y 20% como enfermedad diseminada.

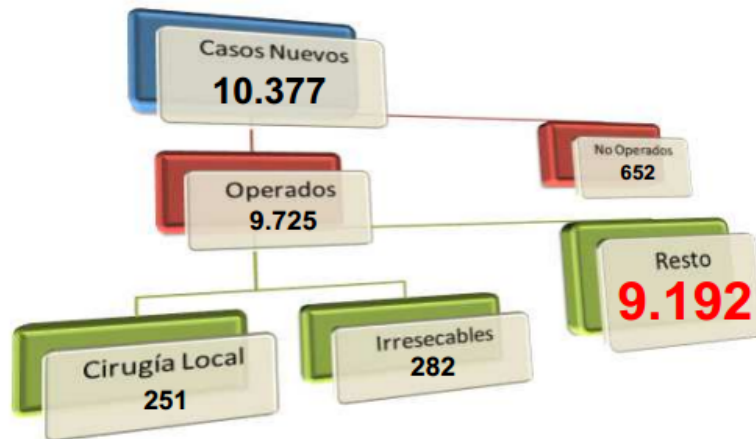
Los resultados del Proyecto Vikingo (resultados a nivel nacional) se muestran en la figura 2.

Aproximadamente las dos terceras partes de los pacientes tienen 65 años o más. Por el contrario, es poco frecuente por debajo de los 45 años (1,3 por cada 100.000 habitantes/año).

El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma (98%), seguido del linfoma (1,3%) y de los tumores carcinoides (estromales gastrointestinales; menos del 1%) y tumores carcinoides puros (0,1%).

De entre todos los diagnósticos de CCR, aproximadamente un 65% afecta al colon, con aumento de la incidencia en los países desarrollados debido a su relación con factores medioambientales, fundamentalmente dietéticos; mientras el 35% restante se encuentra localizado en el recto, con una incidencia que no varía significativamente de unos países a otros.

La incidencia se encuentra en ascenso debido, principalmente, al aumento de la esperanza de vida y posiblemente a los cambios dietéticos, siendo ligeramente superior en el sexo masculino <sup>(3)</sup>.



**Figura 2.** Resultados epidemiológicos del Proyecto Vikingo, tomados de [http://www.aecirujanos.es/secciones/coloproctologia/proyecto\\_vikingo\\_informes.php](http://www.aecirujanos.es/secciones/coloproctologia/proyecto_vikingo_informes.php).

### 1.3.- Factores de riesgo

#### Dietéticos

El hecho de que los factores dietéticos puedan influir en el desarrollo de CCR viene determinado por las diferencias en la incidencia en las diferentes áreas geográficas, siendo mayor en los países occidentales y desarrollados económicamente, así como de inmigrantes procedentes de países con baja incidencia.

Dentro de estos factores dietéticos los que más influyen son la ingesta elevada de grasas, proteínas e hidratos de carbono refinados y una deficiente ingesta de fibra <sup>(4-6)</sup>.

Ingesta elevada de grasas: la evidencia sugiere que existe una relación directa entre el contenido total de grasas en la dieta y la incidencia y mortalidad del CCR. Las dietas ricas en ácidos grasos saturados de origen animal o poliinsaturados de origen vegetal tendrían como efecto inductor y promotor de crecimiento del CCR, mientras que los ácidos grasos monoinsaturados del pescado tendrían efecto protector. Los mecanismos a través de los cuales las grasas pueden inducir CCR son diversos:

- Aumento de la síntesis hepática de ácidos biliares.
- Aumento de los niveles de ornitina descarboxilasa.
- Activación intracelular de proteína cinasa C, la cual interviene con protooncogenes induciendo la proliferación celular.
- Inducción de liberación de ácido araquidónico y su conversión en prostaglandina, pudiendo afectar a la proliferación celular.
- Alteración en la fluidez de la membrana al incorporarse a su estructura.
- Inducción de la flora cólica para síntesis de enzimas ( $7\text{-}\alpha$ -deshidroxilasa,  $\beta$ -glucuronidasas, nitrorreductasa y azorreductasa) que pudieran generar compuestos carcinógenos a partir de determinados nutrientes.
- Dieta pobre en fibra: el motivo fundamental de la relación entre la inducción de CCR a partir de una dieta pobre en fibras y rica en hidratos de carbono refinados radica principalmente en el enlentecimiento del tránsito intestinal, lo que favorece un aumento en el tiempo de contacto entre la mucosa y los posibles agentes cancerígenos contenidos en dicha dieta.

## **Edad**

La edad es un factor de riesgo universal para toda la población. Más del 90% de los casos se diagnostican después de los 50 años.

Debido a la elevada prevalencia de CCR, al crecimiento lento demostrado de las lesiones primarias, a la mejor supervivencia del paciente con lesiones en estadio inicial y a la relativa sencillez y exactitud de los exámenes de detección, se debería establecer un protocolo de cribaje sistemático rutinario para todos los adultos mayores de 50 años, especialmente para los que tienen parientes directos diagnosticados de CCR.

## **Adenomas**

Prácticamente, todos los cánceres colorrectales se originan a partir de un adenoma, siendo ésta la causa fundamental y predisponente más importante.

Podemos definir como pólipos aquellas lesiones que protruyen desde la pared intestinal hacia la luz, pudiendo ser sésiles o pediculados. Existen varios tipos de pólipos cólicos según sus características histopatológicas; los más frecuentes son los adenomatosos (60-70%), hiperplásicos (10-30%) y en menor cuantía una miscelánea donde se engloban los inflamatorios, hamartomatosos y mucosos.

De entre ellos, los pólipos adenomatosos constituyen lesiones premalignas. Su incidencia aumenta con la edad, y en el 30% de los casos suelen aparecer como lesiones múltiples. Pueden estar presentes en casi el 50% de la población. Están constituidos por una proliferación no invasiva de células epiteliales, y en función de las alteraciones citológicas y estructurales pueden presentar displasia de bajo o alto

grado, a veces indistinguible del carcinoma *in situ*. Se distinguen tres tipos de pólipos adenomatosos: tubulares (85%), tubulovelloso (10%) y vellosos (5%); su tamaño es variable, pudiendo ir desde 1-2 mm hasta 5-10 cm.

La relación de los pólipos preneoplásicos con el CCR es tan estrecha, que en realidad se considera que la secuencia adenoma-cáncer es obligada y, por tanto, un paso necesario para la génesis tumoral.

En la mayoría de los casos, los pólipos son menores de 1 cm, lo que implica una relativa benignidad, aunque con la edad aumenta su tamaño y, por tanto, su capacidad de malignización.

### **Colitis ulcerosa**

El riesgo acumulado de desarrollar CCR en pacientes con pancolitis es aproximadamente del 30% a los 30 años, con incidencia de 0,5-1% anual. Estas cifras aumentan con respecto a la población general a partir de los 8 años de evolución y en función de la extensión.

### **Colitis granulomatosa**

La evolución prolongada se dispone a la aparición de neoplasia tanto de intestino delgado como de tracto cólico; aparece con frecuencia en zonas afectadas por la enfermedad inflamatoria. Se suele asociar a la aparición previa de displasia. El riesgo es comparable al descrito previamente para la colitis ulcerosa.

## **Predisposición genética**

Dentro de este grupo se enmarcan diferentes situaciones que van desde los síndromes polipósicos familiares (se comentarán en un apartado posteriormente), tumores de colon hereditarios sin poliposis y los síndromes de cánceres familiar.

## **Antecedentes personales**

Entre los más representativos se encuentran: historia personal de cáncer colorrectal o de adenomas. Historia familiar directa de cáncer colorrectal o de adenomas, historia personal de cáncer de ovario, endometrio, estómago o mama. Estos grupos de alto riesgo son responsables solamente del 23% de todos los casos de CCR, con lo que no sería apropiado limitar la detección temprana solo a dichos grupos.

Otros factores individuales de riesgo, cuya evidencia científica no está del todo constatada, son:

- Obesidad
- Inactividad física
- Consumo de alcohol
- Consumo de tabaco
- Jornada laboral nocturna
- Sepsis por *Escherichia coli*.

#### 1.4.- Modelo de carcinogénesis del cáncer colorrectal

En el modelo de carcinogénesis del CCR se ha establecido una secuencia de cambios genéticos correlacionados con etapas específicas de la progresión tumoral. Los sistemas de control de proliferación celular afectados en la carcinogénesis son: las rutas de transducción de señales mitogénicas, el ciclo celular y la apoptosis, entre otros.

Dos grandes síndromes, como la poliposis cólica y el cáncer colorrectal hereditario no polipósico representan el 10-15% de los CCR hereditarios; el 85-90% restante es de tipo esporádico. Gracias a los estudios de genética molecular realizados en los dos primeros, se ha podido establecer un modelo genético extensible para los casos esporádicos<sup>(7)</sup>.

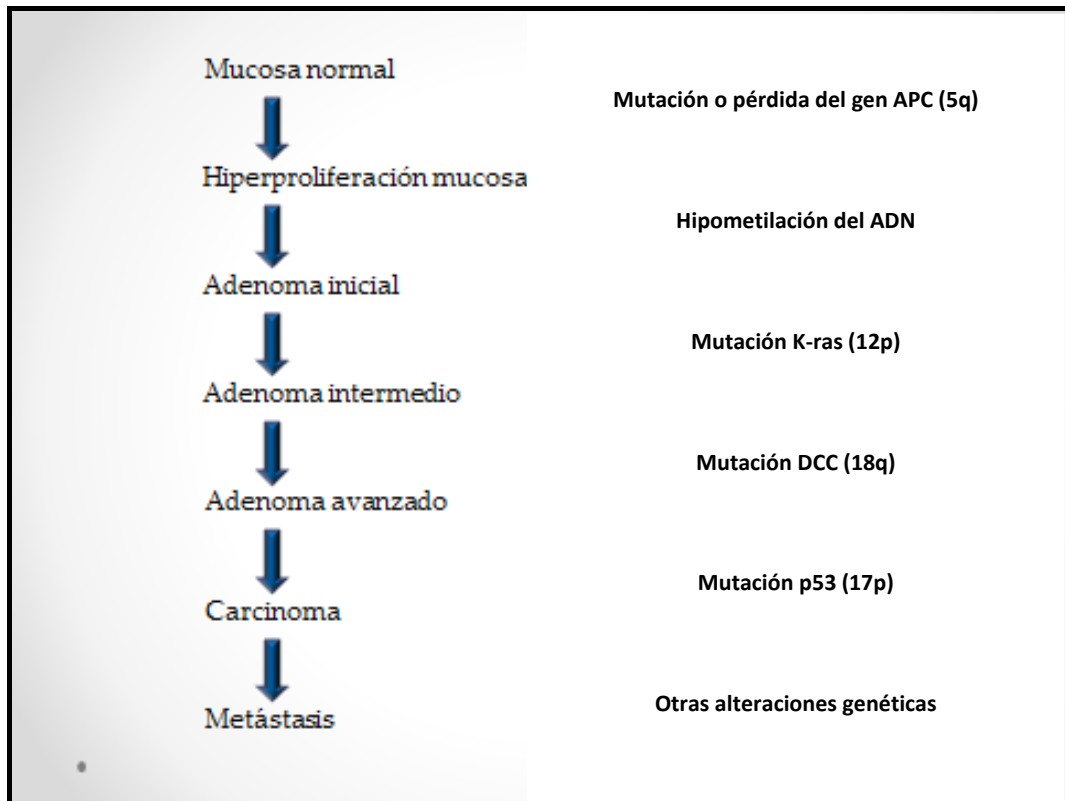
Vogelstein elaboró una hipótesis para explicar la génesis tumoral del CCR (Figura 3). En el epitelio normal la primera alteración que se observa es la delección de un fragmento del brazo largo del cromosoma 5 que se incluye en el gen APC (*adenomatous poliposis coli*). Este se ha dado en la poliposis adenomatosa familiar (FAP) y también aparece en la fase temprana de carcinomas esporádicos. La mayoría de las mutaciones son puntuales: nulas (41%) o inserción de una o dos bases (56%). Los pacientes con mutaciones germinales en el gen APC necesitan de la mutación somática del alelo normal para desarrollar la enfermedad. La proteína APC funciona como gen “portero”, lo que según Vogelstein y Kinzler, significa que su activación es necesaria para que se pueda iniciar la proliferación celular<sup>(8,9)</sup>.

En estudios posteriores se ha demostrado que APC es, en realidad, un gen supresor de tumores, que genera una proteína localizada en el citoplasma y que se

une a otras como las cateninas  $\alpha$  y  $\beta$ , que son moléculas de adhesión. Cuando existe una mutación del gen APC o del gen productor de la  $\beta$ -catenina se producen aumentos importantes de ésta y, en definitiva, la estimulación de factores transcripcionales nucleares como el Tcf-Lef (*T cellfactor-linfoideenhancer factor*), generando aumento de la proliferación celular y bloqueo de la apoptosis<sup>(10,11)</sup>.

Posteriormente, se desarrollan adenomas pequeños inferiores a 1 cm, apareciendo hipermetilación del ADN que favorece la expresión aberrante de genes previamente silentes y la condensación de la cromatina; se producen aneuploidías como resultado de las alteraciones desde la distribución de cromosomas durante la mitosis y pérdidas alélicas de oncogenes supresores.

En adenomas superiores a 1 cm aparece la mutación en *K-ras* hasta en un 50%, pudiendo estar implicado en el crecimiento de adenomas e impulsar la expansión clonal de alguna célula inicialmente alterada. Ya en esta fase se observa sobreexpresión de *bcl-2* hasta en un 70% y alteraciones en *c-myc* en un porcentaje algo inferior.



**Figura 3.** Modelo de carcinogénesis del CCR.

A medida que la evolución progresa, se observan cambios en las alteraciones genéticas detectadas. La mutación *K-ras* y APC persisten, la sobreexpresión de *bcl-2* disminuye al 20-30% y se producen deleciones en otros cromosomas, las más frecuentes en 18p y 17q, que incluyen regiones donde se localizan los genes DCC (*deleted in colon carcinoma*) y *p53*<sup>(12)</sup>.

La pérdida más significativa es la del oncogén *p53*, presente en el 75% de los casos de CCR; es un evento molecular tardío en el proceso tumorigénico colorrectal. La segunda región de pérdida alélica en frecuencia es la del cromosoma 18<sup>(9)</sup>, la cual ocurre en el 70% de los carcinomas y en casi el 50% de los adenomas.

En dicha región alélica se identifica el gen DCC, que codifica para una proteína con alto grado de homología con la familia de las moléculas de adhesión. Su expresión está reducida o ausente en la mayoría de carcinomas colorrectales. Las mutaciones en estos dos genes provocan la aparición de carcinomas invasivos, siendo mayor el número de alteraciones en casi todos los cromosomas durante el proceso de formación de metástasis. En estados posteriores se han podido detectar alteraciones en *Rb* o *c-myc* que pueden ser indicativos de progresión maligna.

### **1.5.- Anatomía patológica**

El 45% de los cánceres colorrectales se localizan en el recto.

Macroscópicamente, pueden tener distintas formas: exofítica, ulcerada, infiltrante, anular o constrictiva. Además, deben definirse otros aspectos histológicos como la presencia de células neoplásicas en los bordes de resección quirúrgica, TNM, el grado de diferenciación, estirpe histológica y el estudio de la posible infiltración vascular, linfática y perineural.

Con respecto al grado de diferenciación, la mayoría de los patólogos utilizan los criterios de Broders, de acuerdo con la cantidad de estructuras glandulares, la polaridad de los núcleos y la orientación basal:

- Bien diferenciado: Más del 95% del tumor está constituido por glándulas.
- Moderadamente diferenciado: Entre el 50-95% del tumor está constituido por glándulas.

- Poco diferenciado: del 5-49% del tumor está constituido por glándulas.
- Indiferenciado: menos del 5% del tumor.

### **1.6.- Vías de diseminación**

Las vías de diseminación del CCR fundamentalmente son por contigüidad, la linfática y hematológica.

La diseminación linfática es importante a la hora de establecer la amplitud de la exéresis quirúrgica del segmento intestinal y los ganglios linfáticos correspondientes. Dicha diseminación se produce a través de los linfáticos intramurales o epicólicos (pared del colon), intermedios a lo largo de las arterias cólica y sigmoide, y los extramurales en los orígenes de vasos mesentéricos superiores e inferiores y sus ramas. Habitualmente siguen un orden anatómico ascendente a través de los vasos cólicos. Alrededor del 40% de los casos presentan afectación ganglionar al diagnóstico.

La diseminación hematológica se produce a través de los vasos de la pared colorrectal a la mesentérica inferior, y de ésta mediante el drenaje portal al hígado, órgano más frecuentemente afectado por las metástasis del cáncer de colon, y de aquí a otras localizaciones, siendo el pulmón el segundo en frecuencia. Los tumores localizados en tercio inferior de recto drenan a cava inferior, motivo por el cual pueden dar lugar a metástasis pulmonares, óseas, cerebrales, etc., en ausencia de metástasis hepáticas.

Por último, la siembra peritoneal es poco frecuente, aunque de pronóstico infausto. Inicialmente aparecen nódulos cerca del tumor primitivo, invadiendo en fases más avanzadas todo el peritoneo parietal, epiplón y peritoneo de vísceras vecinas; pudiendo, a su vez, aparecer ascitis.

### **1.7.- Clasificación por estadios**

La estadificación patológica continúa siendo actualmente el factor pronóstico más importante en pacientes afectos de carcinoma colorrectal.

Existen diversas clasificaciones para la estadificación del cáncer colorrectal; hasta hace poco la más utilizada era la de Dukes, con su modificación posterior realizada por Astler y Coller; actualmente la más usada es la del TNM, definida por el American Joint Committee on Cancer (AJCC), con la última edición de 2010 <sup>(13)</sup> (Tablas 1), proporcionando información de la infiltración a través de la pared definida por el T, la afectación ganglionar definida a través del N, y la presencia o no de metástasis a distancia determinada por el M. En la tabla 5 se representa la correlación entre la clasificación de Dukes modificada con la del TNM, y con la supervivencia a los 5 años de cada estadio.

**Tabla 1.** Clasificación TNM de la AJCC, 7ª Edición, 2010

<b>Tumor primario (T)</b>	
<b>Tx</b>	El tumor primario no se puede evaluar
<b>T0</b>	No evidencia de tumor primario
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia
<b>T1</b>	El tumor invade la submucosa
<b>T2</b>	El tumor invade la muscularis propia
<b>T3</b>	El tumor invade a través de la muscularis propia los tejidos pericólicas
<b>T4a</b>	El tumor penetra hacia el peritoneo visceral
<b>T4b</b>	El tumor invade otros órganos o estructuras
<b>Nódulos linfáticos regionales (N)</b>	
<b>Nx</b>	Los nódulos linfáticos regionales no se pueden evaluar
<b>N0</b>	No evidencia de nódulos linfáticos regionales metastásicos
<b>N1</b>	Metástasis en 1-3 nódulos linfáticos regionales
<b>N1a</b>	Metástasis en un nódulo linfático regional
<b>N1b</b>	Metástasis en 2-3 nódulos linfáticos regionales
<b>N1c</b>	Depósito(s) tumorales en la subserosa, mesenterio, o tejidos pericólicos o perirrectales no peritoneizados sin metástasis regionales nodales
<b>N2</b>	Metástasis en 4 o más nódulos linfáticos regionales
<b>N2a</b>	Metástasis en 4-6 nódulos linfáticos regionales
<b>N2b</b>	Metástasis en 7 o más nódulos linfáticos regionales
<b>Metástasis a distancia (M)</b>	
<b>M0</b>	No evidencia de metástasis a distancia
<b>M1</b>	Metástasis a distancia
<b>M1a</b>	Metástasis confinadas a un órgano o lugar (hígado, pulmón, ovario, ganglios linfáticos no regionales, etc)
<b>M1b</b>	Metástasis en más de un órgano o lugar o en peritoneo

## 1.8.- Pronóstico

Es evidente que la QRT preoperatoria no es igualmente beneficiosa para todos los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado. Algunos pacientes tienen una mínima respuesta tumoral a la terapia preoperatoria mientras otros pacientes no tienen tumor detectable en el espécimen quirúrgico tras esta terapia.

La habilidad de predecir la respuesta tumoral antes del tratamiento neoadyuvante podría impactar significativamente en la selección de los pacientes que recibirán tratamiento neoadyuvante, así como modificar potencialmente el plan de tratamiento postoperatorio. Un mejor entendimiento de los factores predictivos dirigiría al desarrollo de estrategias de tratamiento individualizadas y adaptadas, como regímenes preoperatorios más agresivos en aquellos pacientes con menor probabilidad de responder a la terapia neoadyuvante estándar, seleccionar aquellos pacientes que no van a responder y evitar en este grupo el retraso en la cirugía y la toxicidad eventual del tratamiento neoadyuvante, investigar en nuevas terapias, y en aquellas opciones no quirúrgicas de tratamiento o de excisión local.

Está claro que hay una base biológica relacionada con el por qué algunos tumores responden al tratamiento neoadyuvante y de que la biología puede estar relacionada con el tumor, con el paciente, o una combinación de las dos.

Para el establecimiento del pronóstico de los pacientes afectos debemos analizar los factores clínicos, patológicos y moleculares.

### **1.8.1.- Factores pronósticos clinicopatológicos**

#### **Edad**

Se ha observado una menor supervivencia en pacientes jóvenes, lo cual se podría explicar por la existencia de una mayor incidencia de tumores mucinosos, de comportamiento más agresivo y diagnosticados en estadios más avanzados. Si se ajusta el estadio, no parece existir diferencias en relación con los pacientes de edad

más avanzada <sup>(14)</sup>. Cuando se han estudiado la supervivencia por estadios y el pronóstico según la edad, se pierde el papel del valor pronóstico de la edad en el análisis multivariable frente a otros factores pronósticos como el estadio o el grado de diferenciación. Por lo tanto, es un factor pronóstico de dudoso valor.

### **Sexo**

Nuevamente, los resultados son contradictorios en el cáncer de recto, aunque se ha observado, al igual que en otros tumores sólidos, un ligero aumento de la supervivencia en el sexo femenino.

### **Localización del tumor primario**

La localización rectal suele tener un peor pronóstico, fundamentalmente derivado por la dificultad para una cirugía oncológica adecuada y el porcentaje elevado de recaídas locales. En los últimos años se están mejorando los porcentajes de recaídas locales gracias a los tratamientos preoperatorios y a la inclusión de la escisión total del mesorrecto<sup>(15)</sup>.

### **Elevación del antígeno carcinoembrionario (CEA)**

El CEA sérico es el marcador tumoral más aceptado universalmente en el cáncer de recto. En el College of American Pathologists Consensus Statement, la elevación preoperatoria del CEA se clasifica en la categoría I según su fuerza y fiabilidad de la evidencia científica publicada en la literatura. La American Society of Clinical Oncology Tumor Marker Expert Panel también recomienda la medición postoperatoria de los niveles de CEA durante al menos 3 años. Tamaño tumoral

pequeño, extensión tumoral circunferencial grande, tabaco, etc han sido asociados a niveles de CEA preoperatorios mayores.

Diversos trabajos han correlacionado niveles altos de elevación de antígeno carcinoembrionario (CEA) preoperatorios con un peor pronóstico. Es un marcador útil para el seguimiento y la detección de recurrencias locales y metástasis a distancia, con sensibilidad del 80% y especificidad del 70%. También tiene su utilidad para la monitorización de la respuesta al tratamiento <sup>(16)</sup>.

Se ha observado una regresión tumoral del 16.7%, 13,2% y 19.2% de los pacientes con niveles de CEA normales, niveles de CEA entre 5-10 ng/ml y niveles de CEA mayores de 10 ng/ml. La incidencia de respuesta patológica completa, regresión mayor y regresión menor se ha mostrado estadísticamente significativa en los casos con diferentes niveles de CEA.

### **Grado de diferenciación**

Depende del pleomorfismo nuclear, hiperchromasia y de la actividad mitótica celular. Además, se analiza la capacidad de la célula para formar estructuras que la diferencien o la capacidad para producir mucina. La mayoría de los sistemas de estratificación lo hacen en tres o cuatro grados. Es un factor pronóstico independiente demostrado en estudios multivariados <sup>(17)</sup>. Se ha correlacionado con el riesgo de invasión vascular, ganglionar y afectación metastásica a distancia.

### **Tipo histológico y morfología tumoral**

Los adenocarcinomas mucinosos y de células en anillo de sello, con frecuencias del 17 y 1-2%, respectivamente, suelen tener peor pronóstico que los adenocarcinomas clásicos. El carcinoma medular con frecuencia se asocia a MSI, disfunción de genes reparadores de ADN y clínicamente con CCHNP, y se asocia a mejor pronóstico <sup>(18)</sup>. Los tumores ulcerados presentan una mayor diseminación, un peor pronóstico, con menores supervivencias que los exofíticos.

### **Invasión vascular / linfática / perineural/ extensión circunferencial**

Se asocia a una mayor presencia de metástasis locales y a distancia y a un peor pronóstico con una menor tasa de supervivencia.

### **Estadio tumoral**

Es el factor pronóstico más importante y determinante de supervivencia. A diferencia de otros tumores, el tamaño tumoral no tiene valor pronóstico; es la afectación a través de la pared definida por la T en la clasificación TNM la que tiene papel pronóstico. Lo que sí está ampliamente aceptado es la importancia del margen de resección circunferencial. Una afectación tumoral con un margen quirúrgico menor o igual de 1mm presenta un peor pronóstico a largo plazo.

La afectación ganglionar es, tras la presencia de metástasis a distancia, el factor pronóstico más importante; se requiere para que el estudio ganglionar sea correcto la resección de al menos 12 ganglios <sup>(19)</sup>. Existen discrepancias acerca del número de ganglios afectados para distinguir entre N1 y N2.

Se ha visto que tras el tratamiento neoadyuvante con radioquimioterapia el número de ganglios linfáticos afectados disminuye.

### **Intervalo desde el tratamiento neoadyuvante hasta la cirugía**

La respuesta tumoral a la QRT neoadyuvante o downstaging es un proceso continuo. El grado de regresión tumoral es tiempo-dependiente tanto para la afectación tisular, como para la afectación ganglionar, por lo que aún no está claro cuál es el intervalo óptimo entre la finalización de éste y la realización de la cirugía, y cuándo se ha alcanzado una respuesta significativa. Aunque pacientes que son sometidos a QRT de ciclo corto y realizada la cirugía radical tan sólo una semana después de finalizar el tratamiento neoadyuvante tienen beneficios en términos de una mejoría en el control local de la enfermedad, estos pacientes desarrollan un downstaging tumoral muy limitado y bajas tasas de respuesta histológica completa. Considerando que las dosis de radiación son similares entre la radioterapia de ciclo corto y la de ciclo largo, la diferencia fundamental entre estas dos estrategias es el intervalo hasta la cirugía desde la finalización de la QRT neoadyuvante.

Un intervalo de 6-8 semanas es el estándar, pero algunos autores han descrito series en las cuales han usado intervalos más largos, e incluso en casos muy seleccionados, en los que la conducta de “esperar y ver” ha sido practicada, con buenos resultados a largo plazo de regresión tumoral y de supervivencia, tasa de recurrencias locales y metástasis. Este intervalo puede afectar también a la complejidad de la cirugía posterior /el edema de los tejidos alrededor del recto complica la cirugía cuando se elige un intervalo corto o la fibrosis complica la cirugía tras un intervalo largo.

Este tema será ampliamente estudiado y discutido posteriormente como objetivo de esta Tesis Doctoral.

### **1.8.2.- Diferentes agentes quimioterápicos**

#### **5-Fluorouracilo y otras fluoropirimidinas**

La timidinafosforilasa (TP) induce angiogénesis y crecimiento tumoral; se ha observado que una mayor expresión de TP en CCR avanzado se asocia a menor supervivencia; niveles bajos se relacionan, en diferentes trabajos, con respuestas al tratamiento basado en 5-FU, aunque suelen ser estudios retrospectivos. La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) cataliza al 5-FU; niveles bajos se relacionan con mayor tasa de respuestas. La disminución de la actividad de esta enzima conlleva una mayor toxicidad por 5-FU. En el trabajo de Salonga se han asociado los niveles bajos de TS, DPD y TP con mayor respuesta al tratamiento y mejor supervivencia frente a aquellos en los que la expresión de uno de ellos era alta ( $p < 0,0001$ ) <sup>(20)</sup>. En otro trabajo realizado en estadios B y C de Dukes, se observa que la baja expresión de las tres proteínas conlleva un aumento significativo en el intervalo libre de enfermedad y en la SG; esta significación se pierde cuando al menos una de ellas está elevada <sup>(21)</sup>.

#### **Oxaliplatino**

Ciertos componentes del sistema de reparación del ADN (ERCC1, ERCC2, XRCC1, XPD, etc.) y glutatión S transferasa (GSTP1, GSTT1, etc.) determinan la

eficacia y toxicidad de los platinos. Cuando existe algún polimorfismo, la actividad reparadora está alterada, por lo que no es capaz de inducir la apoptosis de la célula dañada por oxaliplatino, por lo que aparece resistencia al fármaco. En el trabajo de Stoehlmacher et al., se observa que con la presencia de polimorfismo del XRCC1 aparece un cambio de base en el codón 399 del exón 10 del gen, lo que conlleva una menor respuesta terapéutica, con diferencias significativas en pacientes tratados en primera línea con oxaliplatino y 5-FU y que presentaban el XRCC1 normal frente al polimorfismo <sup>(22)</sup>. En un trabajo reciente de Viguier et al., se encuentra una relación directa entre el polimorfismo ERCC1, cambio en el codón 118 de C por T, y la respuesta al tratamiento con oxaliplatino y 5-FU, con diferencias significativas <sup>(23)</sup>. La enzima GSTP1 se ha relacionado con la detoxificación de platinos; el polimorfismo en el gen GSTP1 podría alterar la capacidad catalítica de la enzima, disminuyendo la detoxificación y, por lo tanto, aumentando la actividad antitumoral. Stoehlmacher et al. encuentran una menor progresión y mayor supervivencia en pacientes que expresan el genotipo GSTP1 G/G <sup>(24)</sup>.

### **Irinotecan**

La enzima UGT1A1 detoxifica al SN-38, que es el metabolito activo del irinotecan. El polimorfismo más frecuente de UGT1A1 es la repetición TA en el box TATA (UGT1A1\*28), lo que conllevaría una disminución de la enzima, aumentando la concentración de SN-38. Diversos trabajos lo han relacionado con una mayor toxicidad, con diferencias significativas, pero no han encontrado una mayor actividad tumoral <sup>(25,26)</sup>.

## **1.9.- Diagnóstico y estudio de extensión**

### **Colonoscopia**

La colonoscopia constituye la exploración más precisa para el diagnóstico de CCR y de sus lesiones precursoras: permite la visualización de éstas, la toma de muestras para su estudio anatomopatológico, el tratamiento de ciertas lesiones, y también el marcaje de zonas de interés para facilitar su localización. Por tanto, la colonoscopia se considera la exploración de elección a realizar en todo paciente con sospecha clínica de CCR y sirve también para descartar tumores sincrónicos <sup>(27)</sup>.

La sensibilidad de la colonoscopia para la detección de CCR y sus lesiones precursoras es muy alta (95%), superior a la del enema opaco y la colonografía-TAC. Sin embargo, pese a ser considerada como el patrón oro para el diagnóstico de CCR y sus lesiones precursoras la colonoscopia no es perfecta, ya que diferentes estudios han objetivado una tasa, aunque baja, de infra diagnósticos sobre todo cuando se trata de lesiones planas o de pequeño tamaño (< 1 cm). Los factores relacionados con estas pérdidas diagnósticas, dependientes de la calidad de la colonoscopia y de la experiencia del endoscopista, son: la realización incompleta de la colonoscopia (sin alcanzar el ciego), una inadecuada preparación del colon; la interpretación errónea de las lesiones visualizadas y/o la obtención inadecuada de las biopsias.

### **Ecografía endorrectal**

El uso del ecógrafo en conjunto con un rectosigmoidoscopio adaptado, permite la visualización y estadificación incluso de tumores de tercio superior de recto. Es sumamente importante en la estadificación del cáncer de recto.

La ecografía endorrectal ofrece las ventajas de ser una prueba barata, fácilmente transportable y accesible en la mayoría de centros hospitalarios. Es la prueba con mayor fiabilidad (95%) para valorar el grado de invasión de la pared rectal y está especialmente indicada para tumores precoces, presentando una fiabilidad similar a la Resonancia Magnética (RM) para el diagnóstico de adenopatías perirrectales infiltradas, pero es incapaz de detectar la presencia de ganglios fuera del radio de acción del transductor, como los ilíacos, mesentéricos, inguinales o retroperitoneales.

Sin embargo, la ecografía endorrectal presenta una mayor limitación que la RM pélvica para la evaluación de la afectación del margen circunferencial lateral y la fascia mesorrectal <sup>(27)</sup>.

### **Radiografía de tórax posteroanterior y lateral**

Permite el estudio de pulmones, mediastino y estructuras óseas. Puede detectar la presencia de metástasis pulmonares, pero en ocasiones pueden pasar desapercibidas, siendo más sensible la tomografía computarizada (TC) de tórax.

### **Ecografía abdominal**

Es una técnica fácil, accesible, permite el estudio del hígado (órgano más frecuentemente afectado por las metástasis en el CCR), generalmente detecta

lesiones superiores a 1 cm, pudiendo identificar el número, tamaño y localización con una sensibilidad del 90%.

### **Tomografía axial computarizada (TAC)**

La principal utilidad de la TAC abdominopélvica en la estadificación del CCR reside en la localización del tumor y de los ganglios regionales, además de valoración de posible infiltración de estructuras adyacentes y estudio de metástasis a distancia (hígado, pulmón, hueso, carcinomatosis, presencia de ascitis, ovario, etc.).

Su valor para evaluar la enfermedad locorregional es mucho menor, con una fiabilidad para estadificar la T en torno al 70%, y para la N del 54-70%, lo que resulta claramente inferior a la ecografía y a la RM<sup>(28)</sup>.

### **Resonancia magnética nuclear (RMN)**

Esta prueba es esencial tanto para el diagnóstico y estadificación pretratamiento, como post QRT neoadyuvante.

Las nuevas técnicas de RMN que se emplean para estudiar el recto han logrado mejorar notablemente su precisión diagnóstica en esta región anatómica. La RMN pélvica tiene una sensibilidad del 66-92% para determinar la T, pero su principal ventaja reside en la capacidad para detectar la invasión de la fascia mesorrectal, que se sitúa próxima al 100%. Su sensibilidad en la detección de adenopatías locorregionales oscila entre el 70-85%<sup>(29)</sup>.

Además, al igual que ocurre con la ecografía endorrectal, su sensibilidad disminuye para re estadificar tras el tratamiento neoadyuvante, debido a su incapacidad para distinguir entre tejido fibroso y tumoral.

Un reciente metaanálisis que comparó el valor de la ECO, la RMN y la TAC en la estadificación del cáncer de recto sugiere que la sensibilidad de la RMN para estadificar la T es similar a la de la ECO endorrectal (94%), aunque ésta última es más específica (86 vs.69%). Sin embargo, en ambos casos la capacidad para detectar la afectación ganglionar es menor, con una sensibilidad del 67%, y una especificidad del 77%. Por su parte, la TAC fue poco útil, tanto para evaluar la T como la N<sup>(28)</sup>.

- *Resumen de ventajas de la RMN:*

- Estudio de la relación global del recto con todas las estructuras y órganos pélvicos y, por tanto, sin limitaciones técnicas por reducciones tumorales de su luz como ocurre con la ecografía endorrectal en los tumores estenosantes.
- Análisis total del mesorrecto desde el promontorio hasta el canal anal.
- Situación y posición del recto en la pelvis.
- Determinación de la extensión longitudinal del tumor a lo largo de la pared rectal.
- Relación del nivel del tumor con la reflexión peritoneal.

- Visualización y análisis del grado de infiltración y penetración del tumor en la grasa del mesorrecto (tumores T3).
- Visualización, análisis y medición (en mm) de la relación del tumor con la fascia del mesorrecto y por tanto con el margen de resección circunferencial (MRC).
- Visualización y análisis del grado de infiltración del tumor con estructuras osteomusculares y vasculares pélvicas y órganos pélvicos de vecindad (tumores T4).
- Evaluación global de los implantes y adenopatías en el conjunto de la grasa del mesorrecto desde el promontorio hasta el canal anal, y análisis detallado de las características de las mismas para detección de malignidad (Nx).
- Evaluación y análisis de posibles adenopatías pélvicas extramesorrectales encadenas ilíacas e inguinales.

### **Tomografía por emisión de positrones (PET)**

Puede ser más sensible y específica en la detección de metástasis que la TAC. Su valor fundamental reside en la estadificación y valoración del grado de respuesta tras la neoadyuvancia.

Algunas series pequeñas sugieren que los resultados de la PET pueden hacer cambiar el protocolo de tratamiento hasta en un 17% de los pacientes, y el estadio en un 40% <sup>(30)</sup>.

En el metaanálisis de Bipat et al., en el cual se analizan 61 estudios sobre la sensibilidad de TAC, TAC helicoidal, RMN y PET se encuentran diferencias significativas para la detección de metástasis hepáticas a favor de PET, aunque para lesiones únicas menores de 1 cm, la RMN resultó ser la más sensible <sup>(28)</sup>. En otro ensayo prospectivo reciente en el que se analiza la sensibilidad de las diferentes técnicas, se observa una mayor sensibilidad de la TAC y RMN para la detección de metástasis hepáticas; sin embargo, la PET resulta más específica y la TC-PET más sensible que la TAC sola para la detección de enfermedad extrahepática <sup>(31)</sup>.

#### **1.10.- Tratamiento**

Una vez que se ha establecido el diagnóstico y se ha completado la estadificación, debe tomarse la decisión sobre si se realizará un abordaje quirúrgico de entrada o se comenzará con un tratamiento neoadyuvante con quimioterapia (QT) y radioterapia (RT).

Los principales objetivos que deben plantearse en el tratamiento del CR son: 1) control local; 2) supervivencia a largo plazo; 3) conservación de la función esfinteriana, vesical y sexual, y 4) mantenimiento o mejoría de la calidad de vida <sup>(31)</sup>. Estos objetivos se pueden alcanzar con mayor facilidad si se realiza un abordaje multidisciplinar que permita la individualización del tratamiento en base a localización, estadio y resecabilidad del tumor.

Esta estrategia, asociada a la optimización de la cirugía, quimioterapia y radioterapia, ha permitido que en las últimas décadas la recurrencia local haya descendido desde un 40% a menos de un 10% y la supervivencia general haya

aumentado de un 50% a cerca de un 80% en los pacientes con cáncer de recto no metastásico.

La cirugía continúa siendo la pieza clave del tratamiento, pero la eficacia de la misma a nivel rectal está condicionada por dos factores fundamentales: la ausencia de serosa en la porción inferior del recto y la dificultad para obtener márgenes de resección amplios debido a la presencia de la estructura ósea pélvica, de manera que el problema fundamental cuando hablamos de cáncer de recto es una escisión óptima del mesorrecto. El mesorrecto se define como el tejido que contiene la grasa perirrectal y el tejido linfático perirrectal. Estudios retrospectivos y prospectivos avalan un aumento del control y de la supervivencia global de hasta el 30% cuando se compara la cirugía con excisión mesorrectal o sin ella.

Diferentes trabajos han demostrado que el examen macroscópico de la pieza de resección se correlaciona con el margen de resección radial microscópico, recurrencia local, metástasis a distancia y supervivencia general, de manera que un mesorrecto intacto refleja la calidad de la cirugía y puede predecir el pronóstico del paciente. La revisión de Nagtegaal et al. <sup>(32)</sup> incluye piezas quirúrgicas de 17500 pacientes con cáncer de recto, y este margen se presenta como uno de los principales factores predictivos de recurrencia local, metástasis a distancia y supervivencia, fundamentalmente en pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante. El trabajo de Heald <sup>(33)</sup> a nivel internacional, y el Proyecto Vikingo a nivel nacional también corroboran este punto.

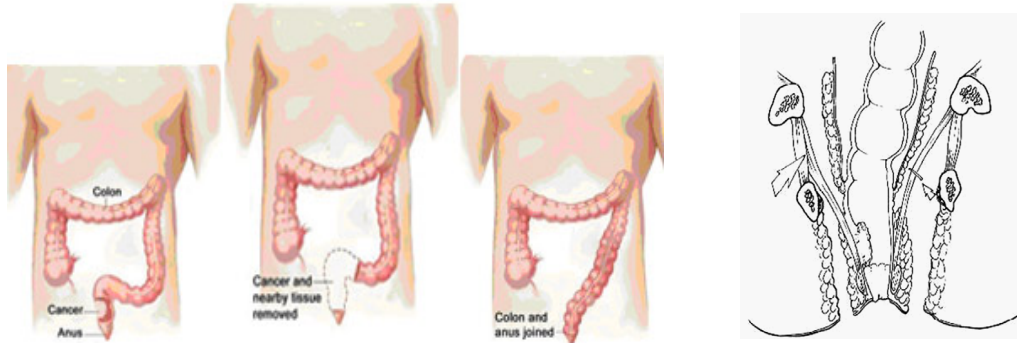
### **1.10.1.- Tratamiento quirúrgico**

En los pacientes con CR localmente avanzado debe realizarse una resección radical, bien mediante una resección anterior baja (RAB; Figura 4), una resección anterior ultrabaja (RAUB), una amputación abdominoperineal (AAP), una resección interesfintérica (RIE) o una exanteración pélvica. El tipo de cirugía dependerá de la localización y extensión de la lesión.

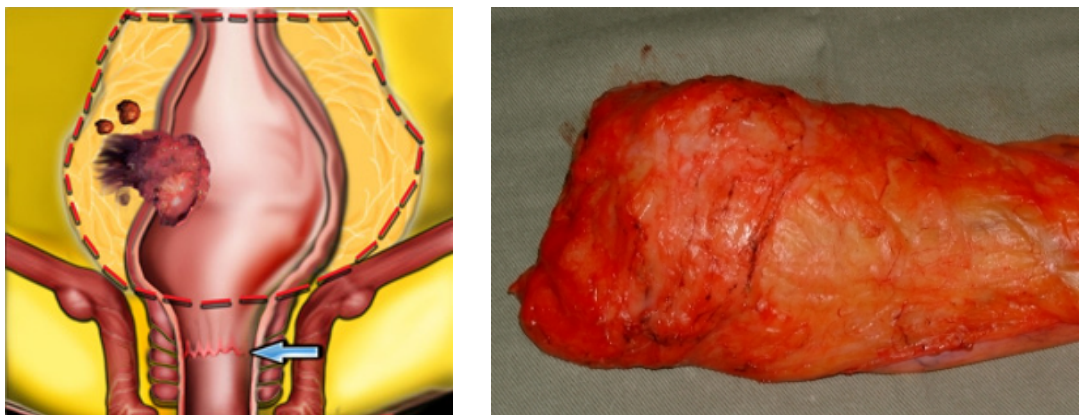
En todos los casos, además, es necesario realizar una excisión total mesorrectal (Figura 5). Aunque esta resección consigue márgenes circunferenciales negativos en el 96% de los especímenes resecados, debe prestarse atención a la amplitud de dichos márgenes, ya que si es igual o inferior a 1 mm la tasa de recidiva local es del 20%, mientras que si es superior a 1 mm disminuye al 5% <sup>(34)</sup>. Por otra parte, habitualmente se considera que el extremo distal de la resección debería situarse a un mínimo de 2 cm de distancia del tumor <sup>(35)</sup>, ya que en el 10% de los casos se han detectado implantes en la mucosa rectal situada más allá de 1 cm del tumor. Estos casos suelen corresponderse con tumores pobremente diferenciados y con ganglios positivos. No obstante, algunos estudios retrospectivos sugieren que márgenes de 1 cm suelen ser suficientes cuando se administra tratamiento adyuvante mediante QRT <sup>(36)</sup>.

Para que la cirugía sea correcta se considera que es necesario extirpar un mínimo de 12 ganglios linfáticos. De hecho, en el estudio de Tepper et al. <sup>(36)</sup> se evidenció que la supervivencia era del 68% cuando se extirpaban 0-4 ganglios, mientras que ascendía al 82% cuando se obtenían 14 o más ganglios. La excepción a esta norma, son los pacientes que reciben QRT preoperatoriamente, ya que en esta situación se detecta un menor número de ganglios.

Cuando se emplea la cirugía radical con ETM cabe esperar supervivencias a 5 años del 70-80%, con tasas de recidivas locales del 3-10% <sup>(37)</sup>.



**Figura 4.** Técnica quirúrgica del procedimiento resección anterior de recto



**Figura 5.** Escisión total del mesorrecto

El tratamiento quirúrgico, además de lograr un óptimo control local, debe evitar la aparición de secuelas. Por una parte, las técnicas modernas intentan, en la medida de lo posible, restablecer la continuidad del intestino grueso, aunque sin

comprometer los resultados de la cirugía oncológica. Por otra parte, debe evitarse la lesión de los nervios autónomos, ya que puede causar disfunción eréctil, sequedad vaginal y dificultad para la micción. Con una cuidadosa preservación de los nervios autónomos es posible reducir la disfunción sexual y urinaria desde el 25-75% hasta el 10-28% <sup>(38)</sup>.

Finalmente, destacar la importancia de la experiencia del cirujano y el volumen del centro en los resultados oncológicos y de morbilidad en el postoperatorio, observándose una relación inversamente proporcional entre estas variables <sup>(39)</sup>.

### **1.10.2.- Tratamiento neoadyuvante**

El tratamiento preoperatorio ofrece, en teoría, algunas ventajas sobre el postoperatorio:

1. Puede eliminar precozmente las micrometástasis que pudieran existir.
2. El lecho vascular del tumor está intacto, lo que mejora la eficacia de la RT al estar bien oxigenado el tumor.
3. El paciente está en buenas condiciones físicas, lo que permite administrar el tratamiento a dosis plenas y mejorar su cumplimiento.
4. Disminuye la toxicidad de la RT.

5. Disminuye la posibilidad de siembra tumoral durante el acto quirúrgico.
6. La administración simultánea de QT-RT aumenta la eficacia, por lo que al obtenerse una reducción del tumor se favorece la resecabilidad.
7. Aumenta la proporción de pacientes en los que es posible realizar una cirugía conservadora del esfínter anal.
8. La anatomía intacta de la zona a tratar ofrece un modelo in vivo idóneo para la evaluación de la eficacia del tratamiento.

A pesar de estas potenciales ventajas, el tratamiento neoadyuvante también presenta algunos inconvenientes como:

- 1) Se retrasa el tratamiento quirúrgico, ya que los pacientes deben esperar 1-2 meses tras finalizar la RT.
- 2) Aumenta la frecuencia de infecciones perineales postoperatorias y de retrasos en la cicatrización.
- 3) Existe la posibilidad de tratar en exceso a pacientes que, por su bajo riesgo de recidiva, no lo necesitan.

No obstante, en este sentido cabe señalar que, como ya se mencionó anteriormente, la ecografía endorrectal y la resonancia magnética permiten seleccionar cada vez mejor a los pacientes. Especialmente interesantes son los resultados del análisis pronóstico realizado en el estudio INT 0114, que permitieron identificar subgrupos de pacientes dentro de los estadios II y III con riesgos diferentes de recaída local y muerte. Los pacientes con tumores T1-2N+, o T3 N0 tenían un riesgo bajo, mientras que los pacientes con tumores T3N+ y T4 eran de

riesgo alto. La supervivencia a 5 y 7 años era del 76 y 70%, respectivamente, para el grupo de bajo riesgo, y del 55 y 45% para el de alto riesgo ( $p < 0,0001$ ). La tasa de recaída local era del 9% para los de riesgo bajo, y del 18% para los pacientes de riesgo alto ( $p < 0,0001$ ). Los pacientes con T4 eran los que tenían la tasa más alta de recaída local: 24% a los 5 años <sup>(40)</sup>. Por el contrario, los pacientes con tumores T3N0, considerados globalmente, poseen un pronóstico relativamente bueno, con una supervivencia a los 5 años del 85%, por lo que actualmente hay dudas sobre la necesidad de administrar tratamiento neoadyuvante con radioterapia y quimioterapia concomitante a este subgrupo. Sin embargo, entre ellos hay que distinguir a los T3 que contactan o infiltran la fascia del mesorrecto, ya que poseen un pronóstico peor y se beneficiarían de dicho tratamiento. En este sentido, cabe recordar que la RMN permite identificar aquellos tumores que infiltran el mesorrecto. Igualmente, un estudio reciente ha comunicado que los pacientes con tumores T2N0 y T3N0 con invasión linfovascular, CEA preoperatorio superior a 5 ng/ml y edad superior a 70 años, tratados exclusivamente con cirugía que incluye la excisión total mesorrectal, tenían un pronóstico menos favorable, con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 5 años del 73% <sup>(41)</sup>.

### **Tratamiento con radioterapia neoadyuvante**

Los primeros estudios en neoadyuvancia se centraron en investigar si la RT preoperatoria mejoraba los resultados de la cirugía en el CR. Las dosis y los esquemas empleados varían ampliamente entre los diferentes autores, lo que dificulta la interpretación de los resultados. Sin embargo, existe un cierto acuerdo en que la RT preoperatoria a dosis bajas no mejora el control local ni la supervivencia frente a la cirugía sola. Sin embargo, la RT a dosis moderadas (34,5

Gy administrados en 15 días) puede reducir las recidivas locales, pero no aumenta la supervivencia <sup>(42)</sup>. Finalmente, los datos obtenidos a partir de un amplio estudio que aleatorizó a 1.168 pacientes a recibir RT a dosis altas en tiempo reducido (25 Gy en 1 semana) frente a cirugía sola, sugieren que la RT aumenta el control local (89 vs 73%) y la SG (58 vs 48%) <sup>(43)</sup>.

Sin embargo, dos estudios más recientes cuestionan estos resultados. El primero (Dutch Trial) incluyó a 1.861 pacientes que fueron aleatorizados a recibir RT a dosis altas seguida de cirugía con ETM o sólo cirugía con ETM. Se observó que la RT preoperatoria lograba reducir la tasa de recidivas locales a los 2 años (2,4 vs 8,2%), aunque sin aumentarla supervivencia (82% en ambos brazos). En el grupo tratado con RT preoperatoria se observaron más problemas de cicatrización tras la AAP (29 vs 18%), incontinencia fecal (62 vs 38%), disfunción sexual e insatisfacción con la función intestinal <sup>(44)</sup>. El segundo estudio (MRC/NCIC trial) distribuyó a 1.350 pacientes a recibir RT preoperatoria a dosis altas seguidas de cirugía o sólo cirugía. En este último grupo se admitió que, si tras la intervención se detectaba que los márgenes circunferenciales eran positivos, se administrase RT y 5-FU adyuvante. Igualmente, en ambos brazos, si se encontraba afectación ganglionar se ofreció tratamiento con QT adyuvante. Tras una mediana de seguimiento de 3 años se observó en el grupo tratado con RT neoadyuvante una disminución de las recidivas locales (5 vs 11%) y un aumento de la SLE (80 vs 75%). Sin embargo, tampoco se detectó un aumento de la supervivencia (81 vs 79%) <sup>(45)</sup>.

Así pues, actualmente se admite que la RT preoperatoria reduce las recidivas locales, pero no existe acuerdo sobre sus posibles beneficios en la supervivencia global.

Aunque esta técnica se emplea con frecuencia en los países nórdicos y Reino Unido, en el resto de Europa y EE.UU. suele administrarse conjuntamente QRT, ya que de esta forma se tratan precozmente las micrometástasis, disminuyen las recidivas locales y aumentan las posibilidades de realizar una cirugía conservadora de esfínter. No obstante, la RT preoperatoria puede ser útil cuando no se puede administrar QT concomitante. Cabe señalar que esta modalidad terapéutica se asocia a una mayor toxicidad aguda y tardía.

### **Tratamiento neoadyuvante con radioquimioterapia**

Los ensayos clínicos realizados con QT-RT neoadyuvante (Tabla 2) se han dirigido principalmente a dirimir dos cuestiones: si la QT-RT preoperatoria es superior a la RT preoperatoria, y si la QT-RT es mejor administrarla antes o después de la cirugía.

Respecto a la primera cuestión, el estudio de la EORTC 22921 aleatorizó a 1.011 pacientes en un diseño factorial a recibir RT preoperatoria (45 Gy en 5 semanas) o RT-QT (5-FU-LV) preoperatoria. Además, los dos brazos se aleatorizaron, a su vez, a recibir o no QT adyuvante (5-FU-LV). Aproximadamente en el 40% de los pacientes se realizó una ETM. Los pacientes que recibieron QT-RT alcanzaron una mayor tasa de pCR que con RT sola (13,7 vs 5,3%). Además, se observó que los tumores eran más pequeños, y con un estadio patológico y ganglionar menos avanzado. No se detectaron diferencias en la supervivencia a los 5 años entre los distintos grupos ni en la tasa de conservación del esfínter <sup>(46)</sup>. Estos resultados son similares a los obtenidos por el estudio FFCD 9203, que aleatorizó a 762 pacientes con CR T3-4 accesibles al tacto rectal a recibir RT sola (45 Gy en 5

semanas) o RT + 5-FU-LV durante las semanas 1 y 5. Tras la cirugía, en ambos grupos se administró tratamiento adyuvante. Tras una mediana de seguimiento de 69 meses, la QT-RT neoadyuvante logró una mayor proporción de RC (11,4 vs 3,6%), con un descenso de las recidivas locales (8 vs 16,5%), aunque sin diferencias en la tasa de conservación del esfínter (52 vs 54%) y en la SG a 5 años (67 vs 68%)<sup>(47)</sup>.

**Tabla 2.** Estudios aleatorizados con QRT neoadyuvante en el cáncer de recto.

Estudio	Nº	Recidivas locales (%)	Recidivas a distancia (%)	Supervivencia a 5 años (%)
<i>EORTC</i>				
RT → Cir	244	17		
RT-QT → Cir	250	8,7	55	63
RT → Cir → QT	251	9,6		
RT-QT → Cir → QT	251	7,6	58	67
<i>FFCD 9203</i>				
RT → Cir	367	16,5	55	68
RT-QT → Cir → QT	375	8	59	67
<i>Polish study</i>				
RT → Cir	155	10,6	58	66
RT-QT → Cir	157	15,6	55	67
<i>German study</i>				
QT-RT → Cir → QT	421	6	68	76
Cir → QT-RT	402	13	65	74
<i>NSABP R-03</i>				
QT-RT → Cir	130	9	64	74
Cir → QT-RT	137	5	53	66

Estos resultados contrastan con los del estudio realizado por el Grupo Polaco, el cual comparó RT preoperatoria administrada en ciclo corto (25 Gy en 1 semana) con RT convencional (50,4 Gy) + 5-FU-LV. El tratamiento con QT-RT

produjo una mayor tasa de pCR (15 vs 1%) y una menor proporción de pacientes con márgenes radiales positivos (4vs 13%). Sin embargo, no se observaron diferencias en la proporción de pacientes en los que se realizó cirugía conservadora de esfínter (62 vs 58%), en la tasa de recidivas locales a 4 años (15,6 vs 10%), en la SLE a 4 años (55,6 vs 58,4%) ni en la SG a 4 años (66 vs 67%)<sup>(47)</sup>. Así pues, considerados globalmente, estos resultados sugieren que la QT-RT neoadyuvante aumenta la probabilidad de lograr una pCR y mejora el control local, aunque no está claro que aumente la cirugía conservadora de esfínter o que mejore la supervivencia.

Hasta la fecha sólo hay dos estudios que han comparado la administración de QTRT neoadyuvante frente a QT-RT adyuvante. El NSABP R-03 comparó la administración de RT-5-FU-LV antes o después de la cirugía. En ambos casos se completó el tratamiento con cuatro ciclos de 5-FULV. El reclutamiento fue más lento de lo esperado, por lo que se cerró tras incluir a 267 pacientes. El tratamiento neoadyuvante logró un 10% de pCR. Sin embargo, no se observaron diferencias en la SLE a 3 años (70 vs 65%) ni en la SG (85 vs 78%). En lo referente a la cirugía conservadora de esfínter, ésta pudo realizarse con mayor frecuencia en los pacientes tratados de forma neoadyuvante (50 vs 31%)<sup>(48)</sup>. En un análisis posterior se comunicó que los pacientes que habían alcanzado una pCR tenían una SG a los 3 años del 100%, mientras que si la respuesta era parcial era del 95%, y si se trataba de una enfermedad estable, del 83%<sup>(49)</sup>. El German Rectal Cancer Group (CAO/ARO/AIO 94) aleatorizó a 823 pacientes con estadio T3-4 o ganglios positivos a recibir RT (50,4 Gy en 28 días) + 5-FU en infusión continua (las semanas 1 y 5 de la RT).

En todos los pacientes se realizó una ETM y, además, se administraron cuatro ciclos adicionales de tratamiento adyuvante con 5-FU en infusión continua. Tras una mediana de seguimiento de 46 meses, el tratamiento neoadyuvante se asoció a una tasa menor de recidivas locales (6 vs 13%). Sin embargo, no hubo diferencias ni en la SLE a 5 años (68 vs 65%) ni en la SG (76 vs 74%). Entre los 194 pacientes con tumores distales en los que inicialmente se pensó que era necesario realizar una amputación abdomino perineal, se pudo realizar una cirugía conservadora de esfínter con mayor frecuencia en los pacientes tratados de forma neoadyuvante (39 vs 19%). Nuevamente, la respuesta alcanzada tras el tratamiento neoadyuvante tuvo implicaciones pronósticas, de manera que entre los que alcanzaron una pCR (10%) ninguno sufrió una recidiva local, la SLE fue del 86%, y sólo el 10% presentaron afectación ganglionar; entre los que tuvieron una respuesta intermedia (66%), se observó un 4% de recidivas locales, la SLE fue del 75%, y el 32% tuvieron ganglios positivos. Finalmente, cuando la respuesta fue pobre (22%), se detectaron un 6% de recidivas locales, una SLE del 63%, y el 42% presentaron afectación ganglionar. Por lo que se refiere a la toxicidad del tratamiento, ésta fue menor en los enfermos tratados de forma neoadyuvante, tanto en lo referente a la toxicidad aguda (toxicidad grado III-IV: 27 vs 40%) como en la toxicidad crónica (14 vs 24%). Cabe destacar que la proporción de pacientes con estenosis crónica de la anastomosis fue menor en los pacientes tratados de forma neoadyuvante (2,7 vs 8,5%)<sup>(50)</sup>.

En resumen, la QRT neoadyuvante logra una importante tasa de respuestas locales, consigue un 10-20% de pCR, lo que se asocia a un aumento de la supervivencia libre de nefermedad, reduce las recidivas locales, se asocia a menos toxicidad que la QRT postoperatoria, y permite realizar una cirugía conservadora de

esfínter en una mayor proporción de casos. Por ello, los pacientes con cáncer de recto en estadio II-III seleccionados deberían recibir preferentemente tratamiento neoadyuvante con QRT seguida de cirugía con ETM y, posteriormente, de cuatro a seis ciclos de tratamiento adyuvante, siempre individualizando los casos.

Actualmente se está investigando la posibilidad de mejorar estos resultados mediante la administración de esquemas basados en las combinaciones de fluoropirimidinas con oxaliplatino o irinotecan. Los resultados de diversos ensayos fase II son prometedores, con tasas de pCR del 14-28% y respuestas objetivas del 41-88%. No obstante, a la hora de interpretar estos resultados conviene hacerlo con cierta cautela, ya que su seguimiento es escaso, por lo que los datos en cuanto a recidivas locales o SLE son provisionales.

### **Resultados del tratamiento neoadyuvante en la actualidad**

En cuanto a los resultados mostrados con los protocolos de tratamiento neoadyuvante en la actualidad, se han obtenido tasas de respuesta pCR, definida como TGR1 o como los grados 3 y 4 de la clasificación de Dworak, en el 10-30% de los casos y una respuesta parcial (disminución del parámetro T de la clasificación TNM) en el 35.6-79%. En los diversos estudios, la respuesta global al tratamiento neoadyuvante es de hasta el 46.6%, mientras que la ausencia de respuesta se ha visto en el 38.7% de los casos. La tasa de recidiva pélvica obtenida es del 5-19% y la sistémica del 22-39%. Se observa downstaging en el 43% de los casos. La supervivencia global y libre de enfermedad a los 5 años es del 80 y 53-64% respectivamente.

Diferentes esquemas de terapia neoadyuvante son utilizados en la actualidad:

a) UFT (derivado oral del 5FU)-leucovorin más RT: Se obtienen tasas de downstaging del 63% y una respuesta histológica completa en el 25% de los casos. La supervivencia global a 3 años es del 90% y la supervivencia libre de enfermedad del 92%.

b) Capcitabina y Oxiplatino más RT: Una respuesta patológica completa (TGR1) se observa en el 20.9-23%, TGR2 44.2%, TGR3 27.9%, TGR4 7%. El 10.9% presenta metástasis a distancia y en el 2.2% hay recurrencia local. Downstaging se ve en el 65%.

c) Irinotecan y Capcitabina más RT: 27% de pCR y 53.2% de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años. 49% presenta una disminución de su estadio T y el 2% lo aumenta. 78% disminuye su estadio N.

Como tratamiento neoadyuvante para el cáncer rectal localmente avanzado, radiación a una dosis desde 45 a 60 Gy administradas en 25 fracciones durante 5 semanas (1.8-2 Gy/fracción) más quimioterapia concomitante (5-FU), ha sido la terapia fundamentalmente utilizada en los últimos años, con realización de la cirugía entre 4 y 8 semanas tras la finalización de la terapia.

## **1.11.- Sistemas de gradación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante**

La respuesta tumoral del cáncer de recto localmente avanzado al tratamiento neoadyuvante es importante en cuanto a los resultados oncológicos obtenidos a largo plazo. Por esta razón, imprescindible hoy en día en el examen histológico de los especímenes resecados. Hay descritas varias escalas para clasificar esta respuesta, algunas basadas en la propuesta por Mandard et al para el cáncer de esófago, no siendo ampliamente usadas.

### **1.11.1.- Clasificación de Mandard**

Como hemos visto previamente el estadio tumoral puede reducirse tras el tratamiento neoadyuvante e incluso desaparecer éste. Pero la evaluación microscópica de esto es difícil debido a la dificultad de diferenciar la fibrosis del tumor residual. La reducción del estadio tumoral histológicamente inducido por el tratamiento neoadyuvante ha sido clasificada. Aunque se han propuesto varios sistemas de gradación de la respuesta, ninguno ha ganado una aceptación universal, siendo la de Mandard probablemente la más aceptada (Tabla 3) (descrita por primera vez por Mandard et al. en pacientes con cáncer de esófago<sup>(51)</sup>). Esta clasificación es un factor pronóstico independiente para la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes que siguen un tratamiento neoadyuvante con QRT.

La clasificación de Mandard es mejor para estudiar el grado de regresión histológica al tratamiento neoadyuvante que el grado de downstaging. Usar sólo el downstaging en el estadio T para evaluar la respuesta tumoral tiene una debilidad

ya que el tumor puede haber regresado poco pero haber regresado de T3 a T2, mientras que un tumor con una buena respuesta y sólo con foci microscópicos o células tumorales residuales en la subserosa puede seguir siendo un estadio T3.

Un estudio reciente muestra que la respuesta patológica clasificada según la clasificación de Mandard es un mejor pronóstico que el downstaging para la supervivencia libre de enfermedad tras el tratamiento neoadyuvante en los cánceres de recto localmente avanzados <sup>(52)</sup>.

Se define la respuesta clínica completa (cCR) como:

- 1) Una reducción del tamaño tumoral considerable, sin la presencia de tumor residual o habiendo sólo fibrosis
- 2) No presencia de ganglios linfáticos sospechosos en la RM.
- 3) No presencia de tumor residual en la endoscopia o existencia sólo de una pequeña úlcera o escara eritematosa.
- 4) Biopsias de la úlcera o escara negativas.
- 5) Ausencia de tumor palpable, cuando era inicialmente palpable en el tacto rectal.

Si los pacientes no cumplen todas estas premisas, son considerados como respondedores no completos.

A continuación exponemos la clasificación histológica para el grado de respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante en el cáncer de recto localmente avanzado de Mandard.

**Tabla 3.** Clasificación de Mandard.

<b>Grado I</b>	Regresión completa
<b>Grado II</b>	Predominio de fibrosis.
<b>Grado III</b>	Más células tumorales aisladas pero predomina la fibrosis
<b>Grado IV</b>	Células tumorales predominantes y nidos tumorales
<b>Grado V</b>	Ausencia de regresión

#### 1.11.2.- Clasificación de Dworak

En la clasificación Dworak et al <sup>(53)</sup> (Tabla 4) el grado 0 significa no regresión y el grado 4 indica una respuesta patológica completa, esto es al contrario que en la clasificación TGR.

**Tabla 4.** Clasificación de Dworak

<b>Grado 4</b>	No células tumorales, sólo fibrosis (regresión total)
<b>Grado 3</b>	Muy pocas células tumorales (difícil encontrarlas microscópicamente) en abundante tejido fibroso con o sin sustancia mucosa
<b>Grado 2</b>	Predominan los cambios fibrosos con pocas células o grupos tumorales (fáciles de encontrar)
<b>Grado 1</b>	Masa tumoral dominante con fibrosis obvia y/o vasculopatía
<b>Grado 0</b>	No regresión

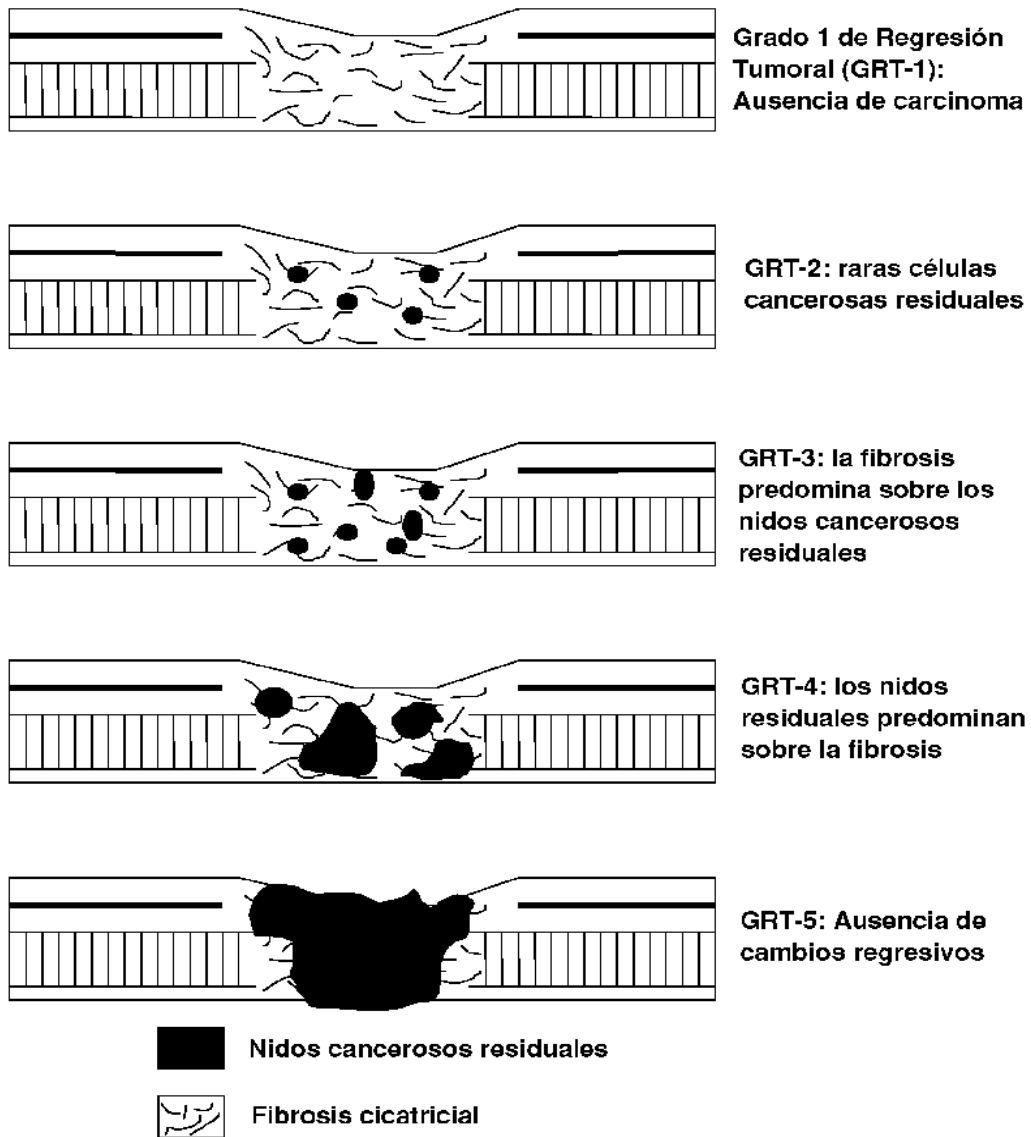
### 1.11.3.- Clasificación de *Tumor Regression Grade (TGR)*

El TGR <sup>(54)</sup> consta de cinco grados donde el 1 es una regresión tumoral completa tras el tratamiento neoadyuvante y en el grado 5 no se observan cambios regresivos (Tabla 5 y Figura 6).

Recientemente, el sistema Tumor Regresión Grade, ha sido considerado por la Asociación de Directores de Anatomía y Patología Quirúrgica como un predictor de la supervivencia tras el tratamiento neoadyuvante, superior que el estadiaje TN. Podría equipararse el pronóstico de los grados 1 y 2 de Mandard con el estadio 1 del TGR, el grado 3 de Mandard con el estadio 2 del TGR y los grados 4 y 5 de Mandard con el estadio 3 del TGR. Ésto es debido a que el TGR evalúa la cantidad de células residuales tumorales, fibrosis y la respuesta inflamatoria tras la terapia neoadyuvante sin prestar atención a la localización anatómica de esas células tumorales como en el caso del sistema TN. El TGR no sólo disminuye la posibilidad de malinterpretación del pT, sino que también disminuye el grado de variabilidad interobservador.

**Tabla 5.** Clasificación de *Tumor Regression Grade (TGR)*

<b>TGR (Tumor Regression Grade)</b>	
<b>Grado 0</b>	Regresión completa
<b>Grado I</b>	Se observa < 25% de masa tumoral
<b>Grado II</b>	Se observa 25-50% de masa tumoral
<b>Grado III</b>	Se observa 50% de masa tumoral
<b>Grado IV</b>	No regresión



**Figura 6.** Grados en la clasificación de TGR

#### 1.11.4.- Clasificación de Wheeler

**Tabla 6.** Clasificación de Wheeler <sup>(55)</sup>.

<b>Grado 1</b>	Desaparición total o sólo focos microscópicos de adenocarcinoma con marcada fibrosis
<b>Grado 2</b>	Marcada fibrosis pero con enfermedad macroscópica
<b>Grado 3</b>	Poca o no fibrosis con abundante enfermedad macroscópica persistente

#### 1.11.5.- Clasificación de Bateman

**Tabla 7.** Clasificación de Bateman <sup>(56)</sup>.

<b>Grado 1</b>	Macroscópico variable. Al microscopio no hay tumor o si lo hay es < al 50% del área patológica. Puede haber lagos de moco sin células.
<b>Grado 2</b>	Macroscópico variable. Al microscopio mezcla de adenocarcinoma y fibrosis. Tumor entre 5%-50% el área patológica
<b>Grado 3</b>	El aspecto microscópico y macroscópico no difiere de un tumor no tratado. Tumor >50% el área patológica

#### 1.11.6.- Clasificación de Wiliams

**Tabla 8.** Clasificación de Wiliams <sup>(57)</sup>.

<b>Grado 1</b>	Sin células tumorales viables y/o sólo lagos de moco
<b>Grado 2</b>	Mínimo tumor residual
<b>Grado 3</b>	Sin regresión marcada

### 1.12.- Grado de regresión tumoral como factor pronóstico

En diversos estudios se ha demostrado la relación entre un mayor grado de regresión tumoral tras el tratamiento neoadyuvante en el cáncer de recto localmente avanzado y unos mejores resultados a largo plazo en cuanto a supervivencia, tasa de recurrencias locales, tasa de metástasis y supervivencia libre de enfermedad. En el análisis de supervivencia Kaplan-Meier de un estudio representativo, la puntuación TGR se relacionó claramente tanto con la supervivencia libre de enfermedad ( $p < 0.0001$ ), como con la supervivencia global ( $p = 0.012$ ) como se muestra en la Tabla 9 <sup>(58)</sup>. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en los pacientes con respuesta TGR1 (respuesta histológica completa) fue 95% y 100% respectivamente.

La tasas de recurrencias locales según la clasificación de Mandard fue: TGR1 5%, TGR2 6%, TGR3-5 15%, no siendo esto estadísticamente significativo ( $p = 0.24$ ) <sup>(58)</sup>. Las metástasis nodales fueron: TGR1 0%, TGR2 28%, TGR3-5 50% ( $p < 0.0001$ ) <sup>(58)</sup>. Por tanto, los grados de regresión tumoral Mandard 1 y 2 son un factor pronóstico bueno en los tumores de recto localmente avanzados tratados con QRT neoadyuvante y cirugía radical posterior. En el estudio alemán Rectal Cancer Trial y otros estudios, se han obtenido resultados similares a éstos <sup>(59)</sup>.

**Tabla 9.** Resultados de las tasas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a 5 años en función del grado de regresión tumoral.

	DFS		OS	
	Median	5 year	Median	5 year
TRG1	NR	95%	NR	100%
TRG2	NR	50%	61 months	55%
TRG3-5	25 months	33%	48 months	41%
		$p < 0.0001$		$p = 0.012$

Se ha descrito en varias publicaciones que el TGR y la densidad de células tumorales residuales son un factor pronóstico en pacientes con LARC que han recibido RT preoperatoria. Por tanto, a pesar de las diferencias en las distintas clasificaciones, aquellos tumores con una respuesta patológica completa tienen un mejor pronóstico <sup>(60)</sup>.

### **1.13.- Enfoques no quirúrgicos en el cáncer rectal: estrategia “wait and see”**

Numerosos estudios han demostrado que los pacientes con una pCR tras la QRT neoadyuvante tienen menos recurrencias y mejor supervivencia que aquellos que no tienen una respuesta completa. El pronóstico asociado a la pCR cuestiona la necesidad de la excisión total mesorrectal o cualquier cirugía en estos pacientes. Este hecho ha puesto en tela de juicio el papel de la resección quirúrgica del cáncer de recto en aquellos pacientes con una respuesta completa al tratamiento neoadyuvante. El manejo no operatorio del cáncer de recto no es un concepto nuevo. La idea de tratar los estadios de cáncer rectal solamente con terapia radiactiva se aceptó en los 1950 con los trabajos de Jean Papillon y más tarde en los 1970 con Benjamin Sischy. Posteriormente, el tratamiento conservador del cáncer de recto localmente avanzado (estadios T3-4/N1) se fue generalizando a aquellos pacientes considerados no aptos para la cirugía por sus comorbilidades, o aquellos que rechazaron la cirugía, sobre todo con los trabajos de Angelita Habr Gamma <sup>(61)</sup>. La razón por la que nuevos enfoques no operatorios se buscan es evitar la morbilidad (alteración del hábito intestinal, disfunción urinaria y sexual, etc) y mortalidad asociada a la resección rectal que sigue a la terapia neoadyuvante. La

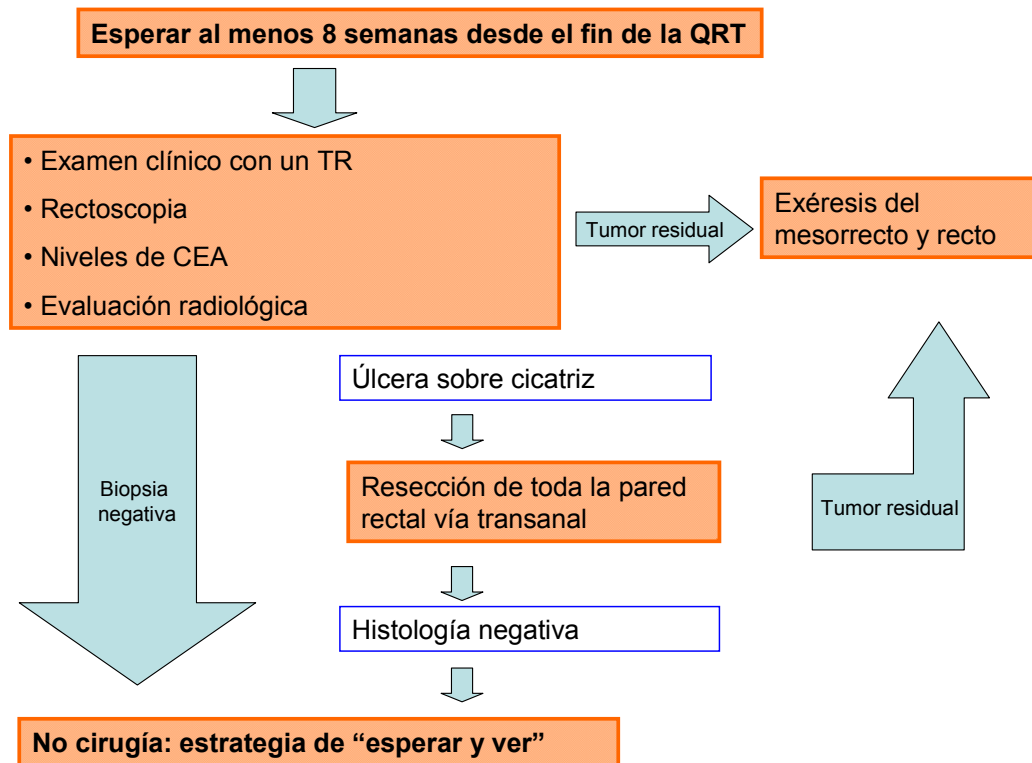
respuesta a esta problemática es compleja. Afirmar una esterilización tumoral completa sin resección quirúrgica no es fácil. Pero realizar sistemáticamente una resección rectal a todos los pacientes, asociada a una mortalidad no nula y una morbilidad elevada (urinarias, sexuales, fecales, riesgo de ostomías temporales o definitivas, etc) no es tampoco la mejor opción.

Se define la respuesta clínica completa como: ausencia de cicatriz residual, masa o úlcera tras la evaluación clínica, endoscópica y radiológica. Ésto incluye la ausencia de síntomas, más los resultados negativos en el tacto rectal, CT o ecoendoscopia endorrectal y la medición de los niveles del antígeno carcinoembrionario.

Según las publicaciones de Angelita Habr Gamma, los pacientes con una respuesta clínica completa al tratamiento neoadyuvante mantenida durante 12 meses son considerados como respondedores y manejados con observación en lugar de con cirugía (Figura 7), ya que se han observado tasas de recurrencia local del 0-1.6% y de metástasis a distancia del 0-8.9%. Pero el manejo de estos pacientes no es sencillo y permanece complejo. Los datos disponibles sobre este enfoque están limitados a la experiencia de instituciones individuales de análisis retrospectivos.

Esta estrategia está formada por: ocho semanas tras la finalización del tratamiento neoadyuvante se realiza una evaluación del paciente que comprende un examen clínico con un tacto rectal, una rectoscopia rígida y una medición del antígeno carcinoembrionario (CEA), asociada a una evaluación radiológica con vistas a eliminar una enfermedad residual extraluminal. Los pacientes sin enfermedad residual detectable o sin enfermedad microscópica tras esa exéresis (ypT0) son solamente seguidos, mientras que en aquellos donde el resultado

histológico es de tumor residual son sometidos a una cirugía radical. Es imprescindible una vigilancia muy estrecha.



**Figure 7.** Estrategia de evaluación de la respuesta tumoral tras la RQT neoadyuvante en los casos de cáncer de recto propuestos como candidatos para la estrategia “Wait and see” de Angelita Habr-Gama <sup>(88)</sup>. (TR: tacto rectal; CEA: antígeno carcinoembrionario).

Pero para poder realizar esta nueva estrategia se tienen que cumplir varios requisitos:

- Primero, el tumor tiene que ser accesible a la exploración del dedo del cirujano.
- Segundo, puede haber hallazgos de enfermedad residual nodal en pacientes con regresión tumoral completa primaria, por lo que un seguimiento estricto es mandatorio para detectar muy prontamente las recurrencias si éstas se produjeran, ya que la detección temprana proporciona una oportunidad para el rescate local y la posibilidad de evitar un compromiso oncológico.

### **Ventajas:**

Los defensores de este nuevo enfoque se apoyan en que se puede evitar una cirugía en algunos pacientes, con una morbilidad y una mortalidad altas. El uso de estos procedimientos en el escenario de una QRT previa se asocia con un riesgo mayor de complicaciones relacionadas con la herida y con riesgos de fístula en un tejido previamente irradiado.

### **Inconvenientes:**

Identificar correctamente aquellos pacientes que han obtenido una respuesta regresión tumoral completa, es uno de los desafíos más difíciles al que los cirujanos se enfrentan. No hay un test capaz de identificar por sí sólo los pacientes con una respuesta patológica completa; se necesita de la combinación de los hallazgos clínicos, endoscópicos y radiológicos para tener una alta sospecha. La precisión de la evaluación de la respuesta tumoral se puede mejorar con la asociación de

diferentes técnicas de imagen, como por ejemplo la suma del PET y la imagen de la RMN. Avances en la radiación y oncología médica podrían producir mejoras significativas en las tasas de respuesta patológica completa, conduciendo a un incremento en la importancia de una estrategia mínimamente invasiva en pacientes con cáncer rectal. Así mismo, a veces resulta difícil diferenciar en la imagen histológica entre enfermedad residual tumoral y fibrosis transmural secundaria a la quimiorradiación.

Otro inconveniente de la estrategia de “esperar y vigilar” sería el riesgo de retrasar la cirugía en pacientes que, en principio, han presentado una respuesta histológica completa a la QRT precirugía <sup>(62)</sup>. Pero este punto es controvertido puesto que en los trabajos de Angelita Habr Gamma se ha descrito que en este grupo de pacientes, si se hace un seguimiento estrecho, los resultados son iguales.

Identificar correctamente aquellos pacientes que han obtenido una regresión tumoral completa, es uno de los desafíos más difíciles al que los cirujanos se enfrentan. No hay un test capaz de identificar por sí sólo los pacientes con una respuesta clínica completa, se necesita de la combinación de los hallazgos clínicos, endoscópicos y radiológicos para tener una alta sospecha. La precisión de la evaluación de la respuesta tumoral se puede mejorar con la asociación de diferentes técnicas de imagen, como por ejemplo la suma del PET y la imagen de la RMN. Avances en la radiación y oncología médica podrían producir mejoras significativas en las tasas de respuesta patológica completa, conduciendo a un incremento en la importancia de una estrategia mínimamente invasiva en pacientes con cáncer rectal. Así mismo, a veces resulta difícil diferenciar en la imagen histológica entre enfermedad residual tumoral y fibrosis transmural secundaria a la quimiorradiación.

La reestadificación con pruebas de imagen tras el tratamiento neoadyuvante no está sistemáticamente indicada dado que no todos los pacientes que manifiestan una respuesta clínica completa tienen ausencia de tumor en el análisis patológico.

Otra limitación en evitar la excisión total del mesorrecto es el riesgo de obviar metástasis nodales a pesar de la regresión tumoral completa. Ha sido mostrado que incluso en los cánceres rectales ypT0 tratados con excisión mesorrectal total el riesgo de metástasis linfáticas o mesorrectales varía del 0-12%, y son del 5% en el caso de esperar 7-8 semanas desde la finalización de la QRT neoadyuvante y la realización de la cirugía.

Y por último, hasta un 10-30% de los pacientes en estadios avanzados (T3,T4Nx) sometidos a QRT preoperatoria alcanzan una respuesta tumoral clínica completa. Pero el mayor desafío para el enfoque no operatorio es la identificación de aquellos pacientes que presentan una pCR tras el tratamiento neoadyuvante. Una verdadera pCR requiere la ausencia de enfermedad macro y microscópica en la pared intestinal, ganglios linfáticos y mesorrecto. Además la remisión completa clínica no significa remisión completa histológica y sólo el 25-50% de los pacientes que obtienen una cCR se confirma que presentan también una pCR (aproximadamente el 15-20% de los pacientes sometidos a la QRT neoadyuvante en el tratamiento del cáncer rectal localmente avanzado experimentan una respuesta histológica completa), pudiendo haber hasta un 50-70% de casos en algunas series con enfermedad residual nodal obteniendo tasas de recurrencia local altas al aplicar esta conducta en tumores T3/4 <sup>(63, 64)</sup>, lo que pone de manifiesto que aunque el tratamiento neoadyuvante pudiera producir una respuesta completa en el componente mural del tumor, no garantiza una respuesta idéntica en el mesorrecto, aunque es desconocido el impacto que esto pudiera tener en las tasas de recurrencia

local y de metástasis a distancia, ya que algunos autores han mostrado tasa aceptables de recurrencia local (10-13%) y de supervivencia a 5 años (83%) en estos pacientes <sup>(65-69)</sup>.

Estudios observacionales muestran que donde se ha alcanzado una respuesta histológica completa (ypT0) en el tumor rectal primario en estadio avanzado, se correlaciona sólo parcialmente con la esterilización de la enfermedad microscópica en cuanto a los ganglios linfáticos pélvicos. Aproximadamente del 15-25% de los pacientes en los que el tumor primario fue esterilizado, tendrá todavía ganglios linfáticos positivos, aunque este hecho se puede relacionar simplemente con aquellos ganglios linfáticos que se localizan fuera del campo radioterápico.

Existen diversos estudios que apoyan estas afirmaciones como el publicado por Guillem y cols <sup>(70)</sup>, quienes analizaron los datos de 98 pacientes sometidos a reevaluación posterior al tratamiento preoperatorio. Se infraestimaron el 78 % de las respuestas completas, y sólo fueron detectadas el 21 % de respuestas completas patológicas.

Otros autores como Andreola et al y Shirouzu et al <sup>(71-73)</sup> también han descrito la aparición de células tumorales residuales en pacientes con una respuesta clínica completa, en porcentajes de entre 3-40%.

En el estudio de Park et al <sup>(74)</sup> observaron que tras la biopsia tumoral, el 12.4% de los pacientes mostraron una respuesta patológica completa, pero tras terminar el estudio patológico definitivo con muestra profundas y de tejidos aparentemente sanos, de estos, el 7,95% reveló células tumorales residuales, las cuales se encontraron en la muscularis mucosa sobretudo, pero sin encontrarse

afectación tumoral vascular ni neural. Sin embargo, en este estudio las tasas de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años no difirió entre los grupos de respuesta 3 y 4 según la clasificación de Dworak (90% vs 91%,  $p=0.732$ ), y esta tasa fue significativamente menor en los pacientes con un estado 2 de Dworak. Por tanto, este estudio concluye que el encontrar células tumorales viables en una biopsia de pared total en pacientes que previamente habían sido clasificados como de respuesta patológica completa, no tiene implicación pronóstica, pudiendo deberse ésto al escaso tamaño muestral.

En oposición a ésto, Angelita Habr Gamma ha sido la primera cirujano en publicar estudios con este nuevo enfoque de “esperar y ver”. Desde 1991 ella ha promulgado esta corriente de tratar a los pacientes con cáncer distal rectal en estadios I, II y III con la estrategia de “wait and see” tras alcanzar una respuesta clínica completa <sup>(75-77)</sup>:

173 pacientes con cáncer rectal fueron tratados con QRT precirugía. 67 pacientes (el 39%) desarrollaron una respuesta clínica completa y no se realizó cirugía radical inmediata. De los pacientes en los que se consideró que tenían una respuesta clínica completa, 9 (el 13%) fue sometido a una biopsia excisional total transanal de la cicatriz residual como un procedimiento de diagnóstico. El resto de los pacientes (87%) fue manejado sin ningún procedimiento quirúrgico. Los 67 pacientes fueron incluidos en un programa de seguimiento estricto sin cirugía radical inmediata y sin QT adyuvante.

La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fueron de 96% y 72% respectivamente. En 15 pacientes (21%) se observaron recurrencias. De éstos, 8 (11%) desarrollaron recurrencias locales endorrectales, 7

(10%) presentó metástasis a distancia y ninguno desarrolló recurrencias pélvicas extrarrectales. El intervalo medio hasta la recurrencia fue de 38 meses. Además los pacientes con una recidiva local única pudieron ser sometidos a una cirugía de rescate. Destacar que los pacientes que eventualmente requirieron cirugía tras una sospecha inicial de respuesta patológica completa, y que posteriormente fue comprobado como erróneo, o que experimentaron recidivas tumorales tempranas, no presentaron resultados oncológicos peores tras el tratamiento de rescate que aquellos en los que no se consideró que obtuvieran una respuesta histológica completa y, que por tanto, fueron tratados con cirugía radical inmediata.

Otros grupos están siguiendo la teoría de Angelita en la actualidad, como en el estudio de los países bajos (Maastrich University Medical Center) <sup>(78)</sup> que fue publicado en el 2011, y comparó los resultados a largo plazo de 192 pacientes con cáncer rectal bajo en estadios avanzados que alcanzaron una respuesta clínica completa tras la QRT neoadyuvante y que fueron estrictamente seguidos y no se sometieron a cirugía, con los de un grupo control sin cCR en los que se realizó una excisión total del mesorrecto (TME) para evaluar la seguridad y los beneficios de la omisión de la cirugía combinada con un intensivo seguimiento.

En cuanto a los resultados: 21 pacientes obtuvieron una respuesta clínica completa y fueron tratados con la política “wait and see”. De éstos, 1 desarrolló una recidiva local T1 a los 22 meses, tratándose con TEM resecano la recidiva completamente. No se observaron metástasis a distancia. La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad es del 89% a los dos años y de supervivencia global a los 2 años es del 100% también a los dos años. Mientras que en los pacientes en los que se realizó cirugía la supervivencia libre de enfermedad fue del

93% (no significativo,  $p=0.770$ ) a los 2 años y la supervivencia global del 91% (tampoco,  $p=0.228$ ).

Este estudio confirma los buenos resultados obtenidos por Habr-Gama et al <sup>(79)</sup> y otros estudios también concluyen resultados similares <sup>(80-84)</sup>. Pero mientras que en sus estudios Angelita obtuvo un 19% de recurrencias en el primer año, en éste sólo se ha obtenido un caso; ésto puede ser debido al azar o debido a la selección más restrictiva de los pacientes.

Por lo tanto esta actuación no es aceptable para la mayoría de los pacientes, pero abre posibilidades a quienes se niegan a una intervención o no están en condiciones de soportarla, realizándola siempre con un seguimiento estricto.

Pero otros estudios publicados en la literatura han obtenido conclusiones diferentes y, por tanto, discrepan con lo promulgado por Angelita Habr Gama. Un estudio realizado por Hayden et al <sup>(85)</sup> trata de enfocar este tema desde otro punto de vista: tras una respuesta clínica completa o en los casos en los que se puede apreciar sólo una úlcera tras el tratamiento neoadyuvante, ¿se podría hacer la resección de la úlcera solamente en lugar de realizar una excisión radical del recto? ¿O la cirugía radical es necesaria en cualquier caso? ¿Se correlaciona la respuesta macroscópica con la respuesta microscópica? ¿Son las células tumorales vistas en la parte visible de la úlcera o se presentan también en la parte de aparente respuesta tumoral?

Para responder a esta pregunta vieron que: en el 49.1% de los pacientes que no alcanzaron una respuesta patológica completa había células microscópicas tumorales localizadas más allá del tumor macroscópico, es decir, en los sitios de aparente mucosa normal. El estudio concluye que tras la QRT el margen tumoral se vuelve invisible y el margen aparente de la úlcera tumoral residual no representa el

margen distal del tumor y no debería ser usado para tomar una actitud quirúrgica. La excisión local de la úlcera residual o la no excisión quirúrgica tras una aparente respuesta clínica completa parece ser un tratamiento insuficiente para el cáncer rectal. Aunque si estos hallazgos influirían o no en los resultados tumorales a largo plazo de tasas de recurrencia y supervivencia, todavía no están bien definidos.

En conclusión, el tratamiento del cáncer de recto se ha vuelto cada vez más complejo y completamente individualizado.

La herramienta adecuada para asegurar una pCR debería tener una alta especificidad y una baja tasa de falsos positivos. No todos los pacientes con una cCR tienen una pCR y los estudios de imagen no pueden identificar todos los pacientes con enfermedad residual mínima. Hasta la fecha todos los métodos usados para esto (tacto rectal, RM, CT, EER, etc) tienen sus limitaciones y no podemos confiar plenamente en ellos sin hacer una resección. Además en los estudios de A. Habr Gama el 23% de los pacientes presentó recurrencias después de 5 años, por tanto sería necesario postergar el seguimiento de estos pacientes más allá de los 5 años tras a la finalización del tratamiento neoadyuvante y no se podría decir por el momento, hasta cuándo.

Más estudios son necesarios y la decisión de realizar o no una cirugía de excisión total rectal en aquellos pacientes que han presentado una respuesta clínica completa a la radioquimioterapia neoadyuvante en el cáncer de recto localmente avanzado deberá tener en cuenta múltiples factores como la comorbilidad del paciente, aceptación del paciente de un estoma, confort del paciente con el riesgo, asegurándose de que éste comprende perfectamente el riesgo y la vigilancia que ha de llevarse a cabo si la opción conservadora es la que se decide. Esta decisión se

debe llevar a cabo por el paciente tras una discusión de los riesgos y beneficios de cada estrategia, otras opciones terapéuticas, etc con el cirujano.

#### **1.14.- Momento idóneo de realizar la cirugía tras la QRT neoadyuvante**

La quimiorradioterapia neoadyuvante combinada con la escisión total del mesorrecto es el tratamiento ideal en el cáncer de recto localmente avanzado. En los últimos años la respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante ha emergido como un importante predictor del control tumoral local y de la supervivencia. El objetivo es operar al paciente cuando la disminución del tumor es máxima para prevenir una afectación del margen circunferencial del tumor y por tanto, para reducir las recidivas locales. Varios estudios están ahora investigando cambios en el enfoque quirúrgico para pacientes con tumores que han respondido a la terapia neoadyuvante.

La cirugía en el cáncer de recto hasta ahora se ha realizado de rutina aproximadamente seis semanas tras la finalización de la terapia neoadyuvante para permitir tiempo suficiente a la respuesta tumoral y a la recuperación del paciente de cualquier toxicidad relacionada con la quimiorradioterapia neoadyuvante.

Datos de estudios recientes describen que la respuesta a la quimiorradioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer rectal es tiempo dependiente y la respuesta tumoral se lograría al cabo de meses. Por tanto, la ampliación del intervalo entre la quimiorradioterapia y la cirugía lograría aumentar la proporción de pacientes que adquieren una respuesta patológica completa. La radiobiología explica este fenómeno. El efecto deseado de la radiación, el daño

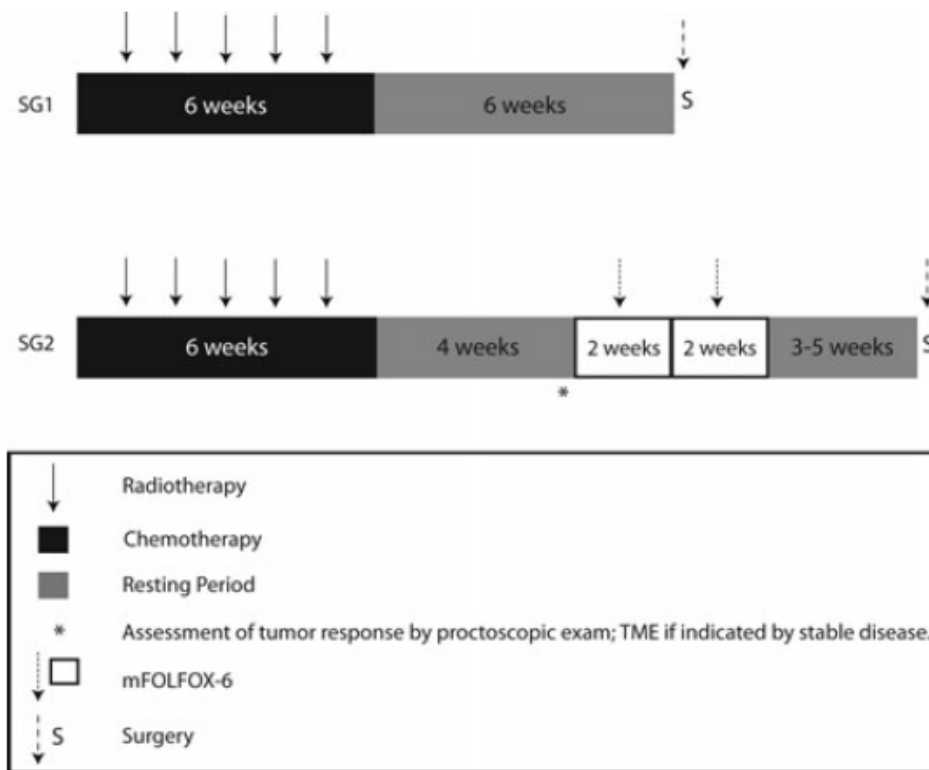
irreparable sobre el ADN que cesa la división cancerígena, ocurre durante el tiempo de la radiación. Un alargamiento del intervalo entre la radioquimioterapia y la cirugía no produce un daño adicional en el ADN. El efecto en el downstaging es tiempo-dependiente porque, justo después de la radiación, las células cancerígenas no viables parecen morfológicamente intactas pero se produce lisis en ellas en las siguientes semanas.

Algunos estudios retrospectivos de series de casos han investigado el tiempo entre la finalización de la terapia neoadyuvante y la cirugía como un factor predictor de la respuesta tumoral al tratamiento y de la tasa de respuesta patológica completa sin un aumento significativo en el número de complicaciones asociadas a la radioquimioterapia, ni en el número de complicaciones postoperatorias ni la dificultad operatoria, comparado con la media de 6 semanas del intervalo actual <sup>(86, 87)</sup>, pero sí aumenta la tasa de respuesta patológica completa y de downstaging en los pacientes en los que la cirugía se realiza más de 8 semanas de haber acabado la terapia neoadyuvante respecto al grupo de menos de 6 semanas de intervalo, traduciéndose esto en un mejor control local de la enfermedad y mejora en la supervivencia libre de enfermedad <sup>(87)</sup>.

Sin embargo, otros cirujanos son reacios a este retraso de la cirugía más allá de las 6-8 semanas tras la finalización del tratamiento neoadyuvante debido a la preocupación de que la fibrosis pélvica inducida por la radiación aumenta la dificultad técnica y el riesgo de complicaciones quirúrgicas y de recurrencia locorregional y apoyados en los resultados de sus estudios donde no se obtienen mejores resultados oncológicos a largo plazo por esperar un intervalo de tiempo más largo <sup>(88, 89)</sup>.

Una preocupación entre los detractores de esta conducta es la posibilidad de la diseminación tumoral que llevara a producir una disminución en la supervivencia. El estudio de Francois et al y otros <sup>(90, 91)</sup> describieron que no hubo diferencias en la supervivencia y en la seguridad de los pacientes cuando el intervalo hasta al cirugía fue de 8 semanas, pero el estudio de Supiot <sup>(92)</sup> describió lo contrario. Éste observó que un intervalo mayor de 16 semanas entre el diagnóstico del tumor rectal y la cirugía de resección podría reducir la supervivencia global en los pacientes tratados con QRT neoadyuvante y sus conclusiones fueron que la cirugía debe realizarse poco tiempo después de haber completado el tratamiento neoadyuvante. Pero ninguno de estos estudios administró quimioterapia sistémica antes de la cirugía durante el intervalo largo. La conclusión de estos estudios es, por tanto, que el retraso en la cirugía tras el tratamiento neoadyuvante no ofrece claros beneficios en términos de respuesta patológica completa ni de downstaging ni en la tasa de supervivencia global ni de supervivencia libre de enfermedad <sup>(93)</sup>.

Por otro lado, estudios como el de García Aguilar y cols <sup>(87)</sup> muestran algo diferente: se observan mayores tasa de regresión tumoral y de pCR cuando el intervalo es mayor, administrando ciclos de FOLFOX en este tiempo de espera (Figura 8).



**Figura 8.** Esquema de tratamiento neoadyuvante seguido en el estudio de García Aguilar del Memorial Hospital de Nueva York

Más estudios son necesarios, sobretodo, estudios prospectivos aleatorizados. En la Tabla 10 se muestran los estudios más importantes acerca de este tema hasta el momento.

Por tanto, ¿Cuál es el intervalo de tiempo óptimo entre el fin del tratamiento neoadyuvante y la cirugía? ¿Cuándo se debe operar a los pacientes con un cáncer de recto localmente avanzado que han sido sometidos a quimiorradioterapia neoadyuvante? Este es un tema ampliamente debatido en la actualidad y hablaremos de él más adelante en este Tesis Doctoral puesto que es uno de los objetivos de la misma.

**Tabla 10.** Estudios más representativos acerca del intervalo idóneo entre el fin del tratamiento neoadyuvante y la cirugía en el cáncer de recto

Study	Study type	Neoadjuvant therapy	Interval dichotomization (no. of patients)	pCR, short versus long interval	Morbidity, short versus long interval
Francoux et al. <sup>1</sup>	RCT	39 Gy	<2 versus 6–8 weeks (99 vs. 102)	10.3 versus 26 % (+near pCR, $p = 0.0054$ )	No differences
Glehen et al. <sup>4</sup>	RCT	39 Gy	<2 versus 6–8 weeks (99 vs. 102)	NR	NR
Suetin et al. <sup>7</sup>	Prospective	5-FU + IRI, 45–54 Gy	4–8 versus 10–14 weeks (19 vs. 14)	21 versus 14 % ( $p = 0.97$ )	No differences
Móore et al. <sup>6</sup>	Retrospective	5-FU, 50.4 Gy (92 %)	44 days (82 vs. 73)	12 versus 19 % ( $p = 0.27$ )	17 versus 23 % ( $p = 0.42$ )
Tran et al. <sup>8</sup>	Retrospective	5-FU, 45–50.4 Gy	8 weeks (16 vs. 32)	6 versus 9 % ( $p = 0.19$ )	56 versus 50 % ( $p = 0.54$ )
Veenbof et al. <sup>10</sup>	Prospective	25 Gy	2 versus 6–8 weeks (57 vs. 51)	0 versus 12 % ( $p < 0.01$ )	30 versus 35 % ( $p = 0.54$ )
Dobřinský et al. <sup>3</sup>	Retrospective	Bolus 5-FU (30 %), continuous 5-FU (41 %), 5-FU + OX (29 %), 45–50.4 Gy	No (107)	No increase in pCR with longer interval ( $p = 0.8$ )	NR
Lim et al. <sup>17</sup>	Retrospective	5-FU ( $n = 185$ ), Cape ( $n = 140$ ), Cape + IRI ( $n = 72$ ), 45 Gy	28–41 versus 42–56 days (217 vs. 180)	13.8 versus 15 % ( $p = 0.74$ )	17.5 versus 15 % ( $p = 0.5$ )
Habr-Gama et al. <sup>12</sup>	Retrospective	5-FU, 50.4 Gy	12 weeks (121 vs. 129)	11 versus 6 %, cCR excluded	NR
Tulehínský et al. <sup>9</sup>	Retrospective	5-FU, 45–50.4 Gy	7 weeks (48 vs. 84)	17 versus 35 % (+near pCR, $p = 0.03$ )	48 versus 36 % ( $p = 0.17$ )
Kerr et al. <sup>5</sup>	Retrospective	5-FU, 45 Gy	No (189)	No increase in pCR with longer interval ( $p = 0.499$ )	Shorter intervals are predictors of leakage and perineal wound complications
De Campos-Lóbedo et al. <sup>2</sup>	Retrospective	5-FU, 50.4 Gy	8 weeks (83 vs. 94)	16 versus 31 % ( $p = 0.03$ )	“Similar”
García-Aguilar et al. <sup>18</sup>	Prospective	5-FU, 50.4 Gy	6 versus 11 weeks (66 vs. 70)	18 versus 25 %	40 versus 40 %
Evans et al. <sup>11</sup>	Retrospective	Cape (37 %), Cape/5-FU + other (43 %), 45–54 Gy (83 %), 25 Gy (17 %)	<6 weeks (18), 6–8 weeks (32), >8 weeks (45)	5.5 versus 17.8 %	No differences
Present study	Retrospective	5-FU, 45 Gy	7 weeks (201 vs. 155)	15.9 versus 28.5 % ( $p = 0.006$ )	17 versus 15 % ( $p = 0.56$ )

Cape capecitabine, cCR complete clinical response, IRI irinotecan, NR not reported, OX oxaliplatin, pCR complete pathologic response, RCT randomized controlled trial, RT radiotherapy, 5-FU 5-fluorouracil



## *2. Objetivos e Hipótesis*



## **2.- OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

### **OBJETIVOS**

- 1) Analizar el grado de regresión del cáncer de recto localmente avanzado tras el tratamiento neoadyuvante en función de las diferentes clasificaciones de Mandard, Dworak, Wheeler, Bateman, Wiliams y Tumor Regression Grade.
  
- 2) Analizar la regresión tumoral en esta serie según la clasificación TNM.
  
- 3) Evaluar el valor pronóstico de la respuesta tumoral a la terapia neoadyuvante en función de la tasa de recidivas locorregionales y a distancia y de supervivencia.
  
- 4) Predecir los factores clínicos que condicionan un mayor o menor grado de regresión tumoral y una mayor tasa de respuesta patológica completa tras la terapia neoadyuvante en el cáncer de recto localmente avanzado.
  
- 5) Identificar los factores de riesgo para las recurrencias locales y a distancia (metástasis) en estos pacientes con el fin de optimizar el tratamiento del mismo.

- 6) Determinar la duración óptima del intervalo entre el tratamiento neoadyuvante y la cirugía y la influencia de éste en el grado de regresión del tumor (downstaging) y los resultados a largo plazo.
  
- 7) Analizar la evolución clínica de los pacientes que alcanzan una respuesta patológica completa tras la terapia neoadyuvante según la tasa de recurrencias locales, metástasis a distancia y supervivencia.

## **HIPÓTESIS**

Debido a la falta de unanimidad en la bibliografía y la falta de trabajos concluyentes sobre numerosos aspectos relacionados con la Neoadyuvancia en el Cáncer de Recto (todos los expuestos en nuestros objetivos), pretendemos analizar qué ocurre en nuestros pacientes, en los que concurren unos criterios uniformes, tanto en la Neoadyuvancia como en el tratamiento quirúrgico y estudio Anatomopatológico.

# *3. Material y Métodos*



## **3.- MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3.1.- Método clínico**

#### **3.1.1.- Pacientes**

Se realiza un estudio analítico observacional de cohortes retrospectivo, sobre una base de datos ambiespectiva de 151 pacientes con adenocarcinoma de recto estadios II o III según la RM y la ecoendoscopia rectal (T3-4 y/o N positivo) tratados con radioterapia o quimiorradioterapia neoadyuvante y seguido de cirugía radical en todos los casos, entre Enero 2008 y Mayo 2013 en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Todos los casos han sido intervenidos por un mismo cirujano, con iguales criterios quirúrgicos en todos los casos. Los pacientes han sido incluidos de manera consecutiva en la base de datos de la Unidad de Coloproctología.

La evaluación del downstaging obtenido se ha hecho analizando la RM pretratamiento neoadyuvante (estadio clínico prequirúrgico) y el grado anatomopatológico postquirúrgico del espécimen resecado (estadio patológico), siguiendo la clasificación de TNM.

Los datos de los pacientes se han recogido en fichas estándar predeterminadas, en las que constan los aspectos más representativos del diagnóstico, tratamiento, estadio, histología, recidivas y supervivencia. En la recogida de datos se han seguido las directrices establecidas en la “Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de datos de Carácter Personal”. Esta

revisión ha sido aprobada por el Comité de Ética y Revisiones Científicas de nuestra Institución.

***Criterios de inclusión:***

- Estadio radiológico II o III (uT3-4 y/o N positivo).
- Tumor localizado a menos de 12 cm del margen anal.
- Cáncer de recto M0 en el momento del diagnóstico.
- Adenocarcinoma o carcinoma mucinoso confirmado histológicamente en la biopsia de la endoscopia.
- Cirugía realizada de manera programada.

***Criterios de exclusión:***

- Enfermedad recurrente o metástasis en el momento del diagnóstico.
- Administración previa de quimioterapia o radioterapia pélvica.
- Síndrome de cáncer colorrectal hereditario.
- Tumor maligno concurrente de otro origen.
- Tumores con estadio radiológico I (según los resultados de la RM y ecoendoscopia rectal).
- Técnica quirúrgica de escisión local en la lesión primaria.

Las características pretratamiento de los 151 pacientes se muestran en la tabla 18.

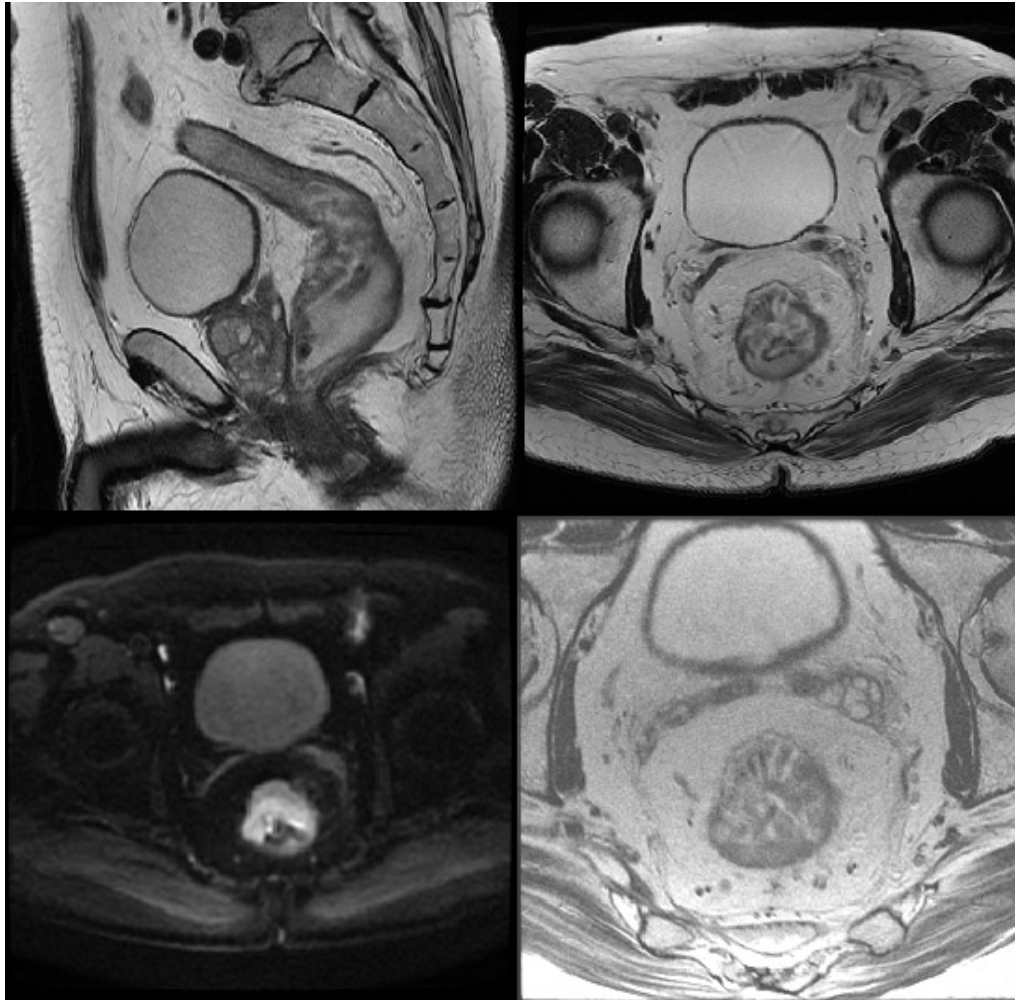
### **3.1.2.- Evaluación**

Todos nuestros pacientes fueron sometidos a una evaluación diagnóstica convencional. El estadio clínico inicial locorregional se basó en un examen rectal digital, proctoscopia rígida, colonoscopia y una resonancia magnética pélvica en todos los casos. Se realizó ecoendoscopia endorrectal en 75 pacientes donde no estaba clara la invasión submucosa/muscular y/o una dudosa invasión locorregional de órganos en la resonancia magnética. Para el estudio de extensión tumoral se realizó el CT torácico o la radiografía de tórax y el CT abdominopélvico o la ecografía abdominal. Se incluyó en el protocolo una analítica sanguínea completa que incluyó los marcadores tumorales CEA, Ca19.9 y Ca 125; los niveles de CEA fueron recogidos, por tanto, antes del comienzo del tratamiento neoadyuvante.

La localización del tumor ha sido definida como la distancia entre el margen distal tumoral y el margen anal, y ésto fue medido con el tacto rectal, con la rectoscopia y con la colonoscopia, usada también para excluir lesiones sincrónicas junto con la RM. También ha sido analizada la extensión circunferencial del tumor, la distancia a la fascia mesorrectal, la longitud tumoral y las características macroscópicas tumorales en la proctoscopia realizada por los cirujanos, la colonoscopia, la resonancia magnética y la ecoendoscopia endorrectal en los casos en que fue realizada. El tamaño tumoral ha sido definido como la distancia de ocupación tumoral desde el comienzo del tumor hasta su fin en el diámetro longitudinal del mismo.

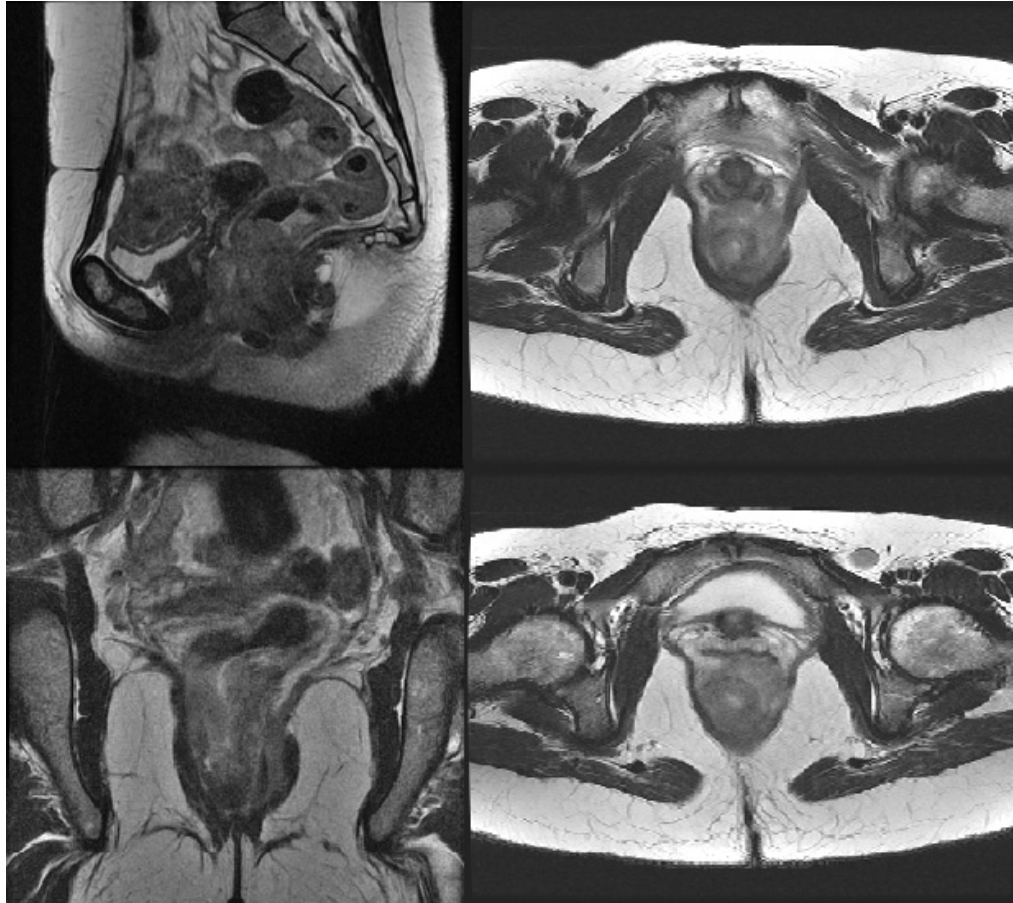
### 3.1.2.1.- Imágenes de RMN y ecoendoscopia endorrectal (EER) pretratamiento neoadyuvante en pacientes de nuestra serie

#### Imágenes de la RMN



**Figura 9:** Imágenes de RM axiales y coronales en secuencias T1 y T2, para estadiaje local de carcinoma de recto estadio II (T3dN0). A 10 cm de la línea pectínea radiológica se objetiva una tumoración en la cara anterior del recto, con una longitud craneocaudal máxima de 10 cm, que infiltra la grasa meso rectal en la cara anterolateral izquierda.

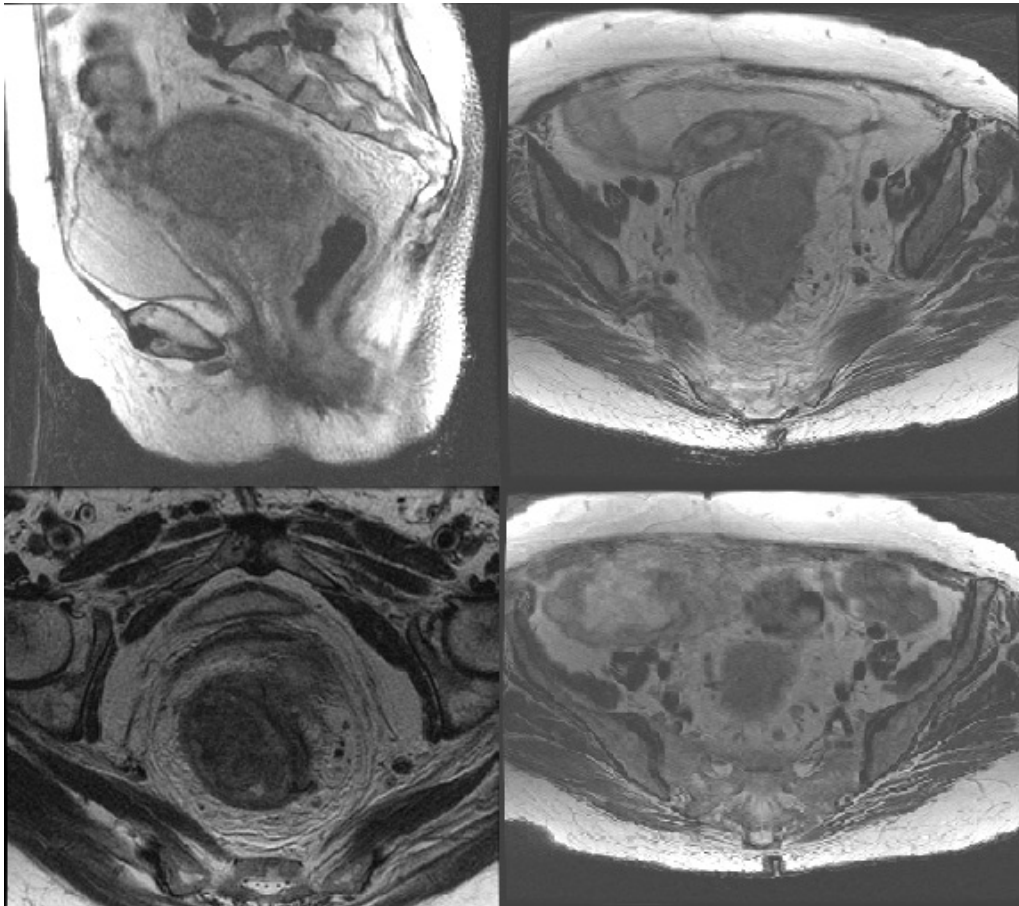
Se identifican ganglios en la grasa meso rectal sin signos de malignidad.



**Figura 10:** Imágenes de RM axiales y coronales en secuencias T1 y T2, donde se muestra un tumor rectal estadio II (T4N0).

Tumoración circunferencial a menos de 1 cm de la línea pectínea radiológica con una longitud craneocaudal de 5 cm, que infiltra a la pared posterior y lateral izquierda de la vagina, y los músculos elevadores.

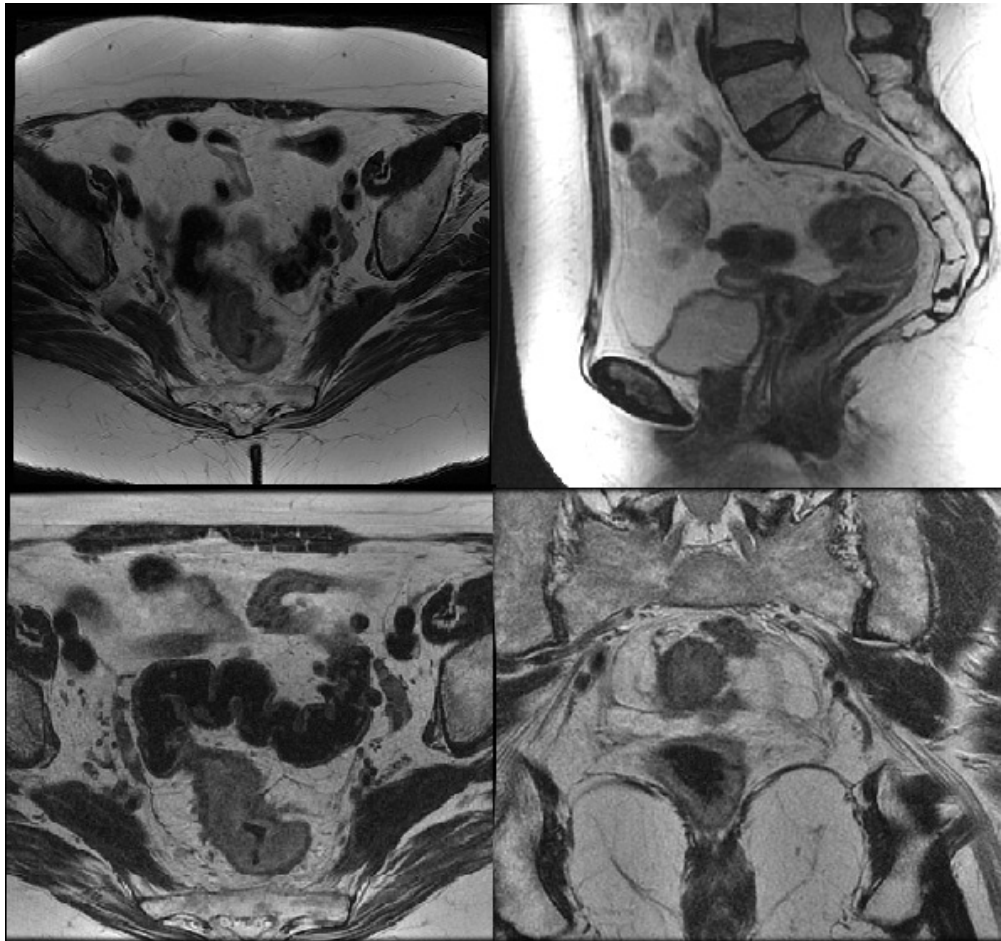
No adenopatías de tamaño significativo en ninguna localización.



**Figura 11:** Imágenes de RM axiales y coronales en secuencias T1 y T2, donde se muestra un tumor rectal estadio III (T4bN2).

Engrosamiento de aspecto tumoral de la pared rectal que se extiende de los 6 a los 14 cm de margen anal aproximadamente. Llega a contactar con la fascia mesorrectal y pared vaginal en la parte anterior.

Adenopatías en mesorrecto sospechosas de malignidad.

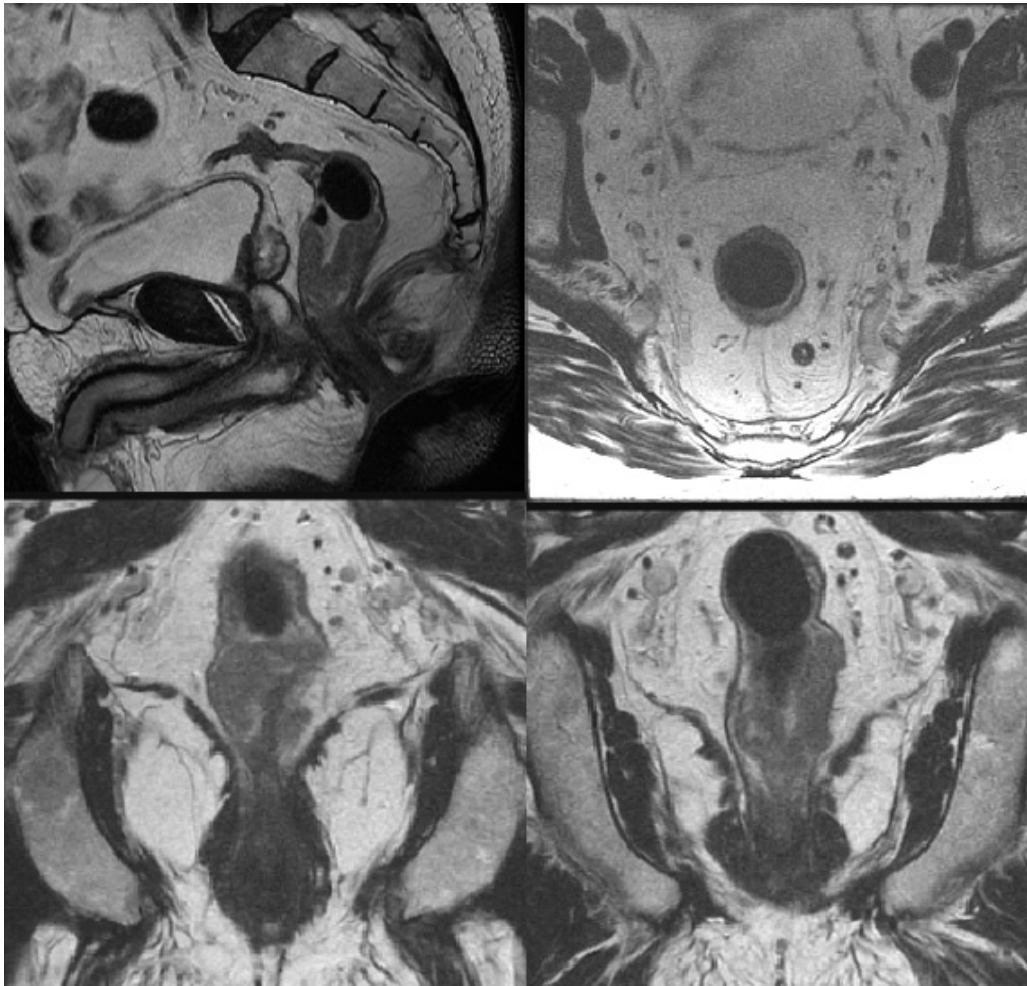


**Figura 12:** Imágenes de RM axiales y coronales en secuencias T1 y T2, donde se muestra un tumor rectal estadio III (T3dN2).

Se observa una tumoración rectal circunferencial, no obstructiva, a unos 10 cm de la línea pectínea radiológica, con una longitud de 7 cm.

La tumoración contacta con la fascia mesorrectal y la retrae en dos puntos en anterolateral izquierda.

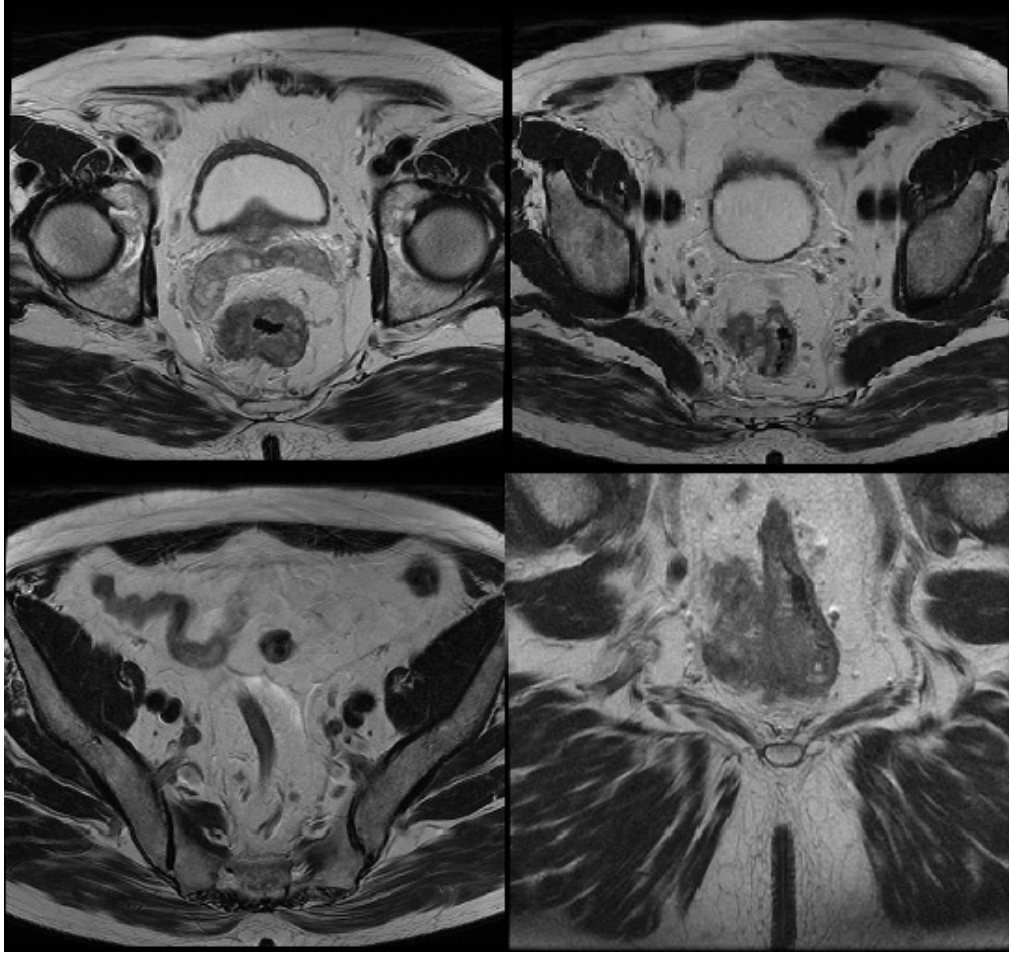
Múltiples ganglios sospechosos en la grasa perirrectal.



**Figura 13:** Imágenes de RM axiales y coronales en secuencias T1 y T2, donde se muestra un tumor rectal estadio III (T3aN2).

La masa se extiende aproximadamente 5 cm en el recto distal, que afecta fundamentalmente a las paredes anterior y lateral izquierda.

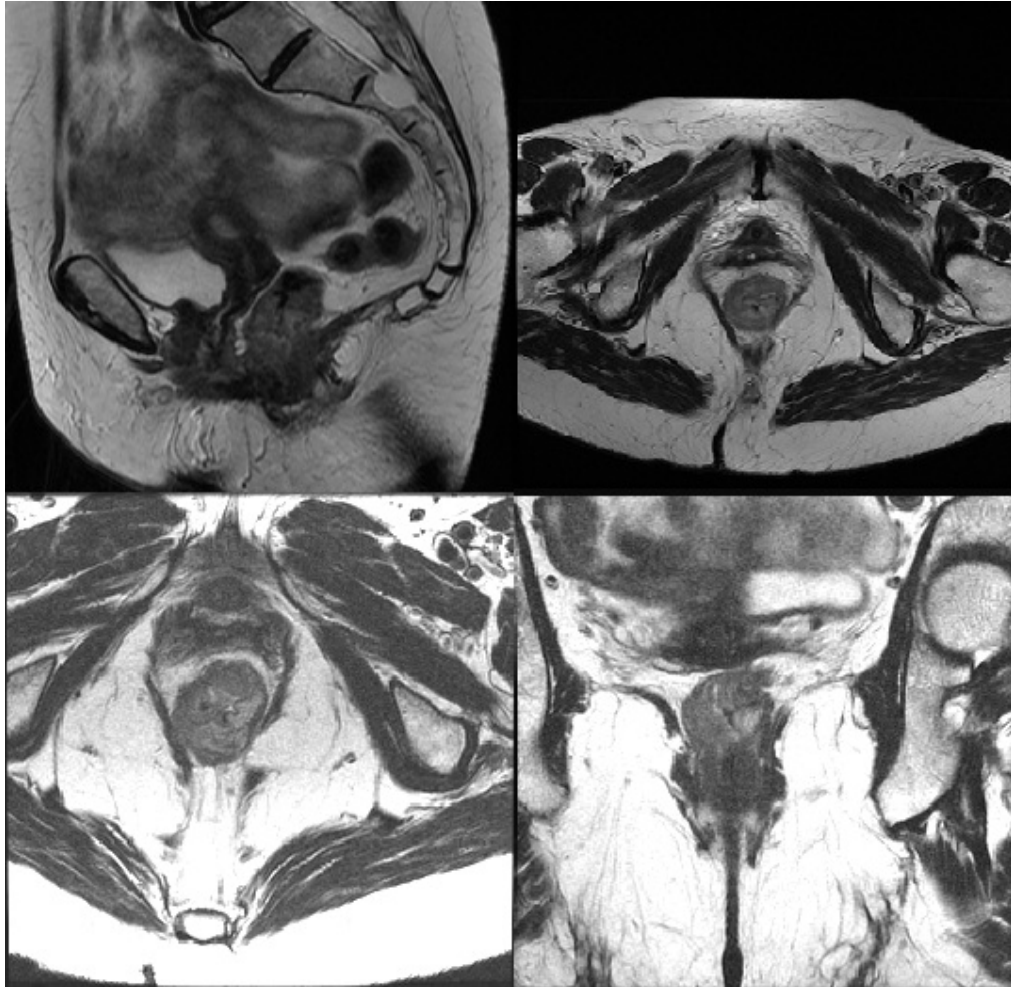
Se observan pequeños ganglios locales de aspecto maligno.



**Figura 14:** Imágenes de RM axiales y coronales en secuencias T1 y T2, donde se muestra un tumor rectal estadio III (T3dN2) entre los 5 y los 10 cm de margen anal.

Se identifica un engrosamiento de aspecto tumoral del tercio medio del recto. La masa llega a contactar con la fascia mesorrectal en el lado derecho.

Se ven cuatro adenopatías de aspecto probablemente patológico en la grasa perirrectal.

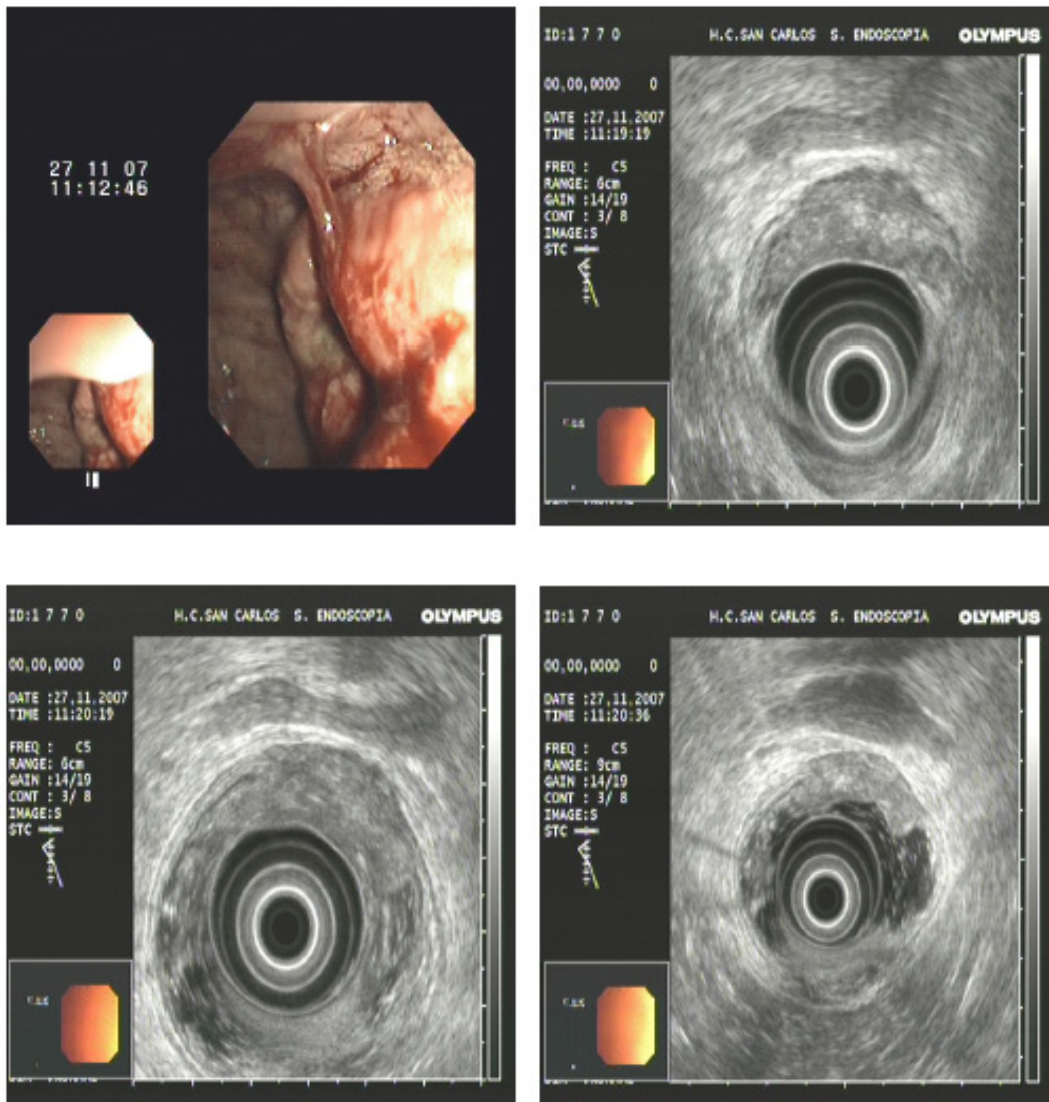


**Figura 15:** Imágenes de RM axiales y coronales en secuencias T1 y T2, donde se muestra un tumor rectal estadio II (T3bN0).

A 12 cm de la línea pectínea radiológica se objetiva una tumoración en la cara anterior del recto con una longitud craneocaudal máxima de 4 cm. La distancia mínima del tumor a la fascia meso rectal es de 10 mm. El tumor abarca tres cuartas partes de la circunferencia, afectando a la pared anterior y lateral derecha del recto.

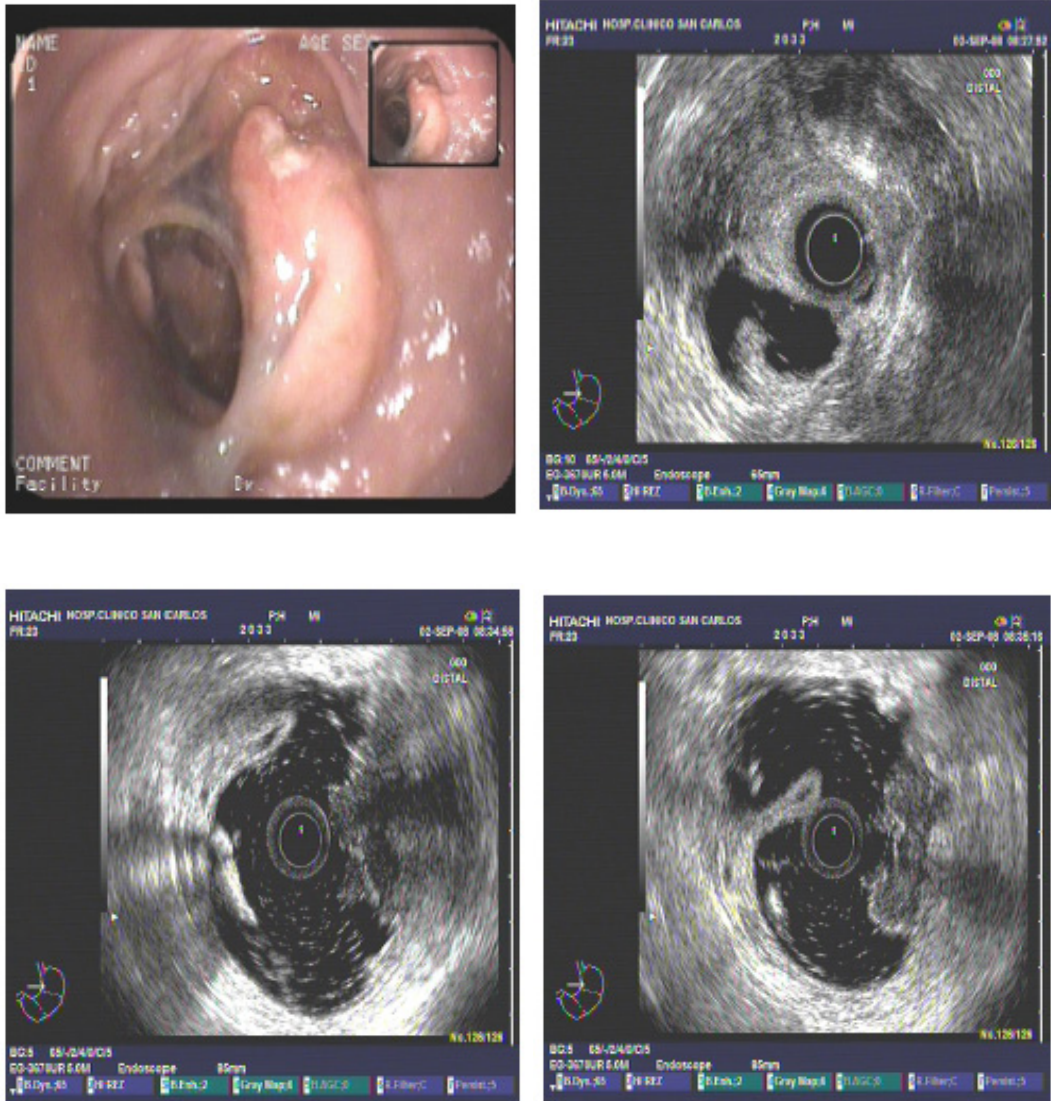
No se observan ganglios sospechosos de malignidad.

## Imágenes de la ecoendoscopia endorrectal (EER)



**Figura 16.** Imágenes de ecoendoscopia endorrectal, donde se muestra un tumor rectal estadio uII (T3 N0).

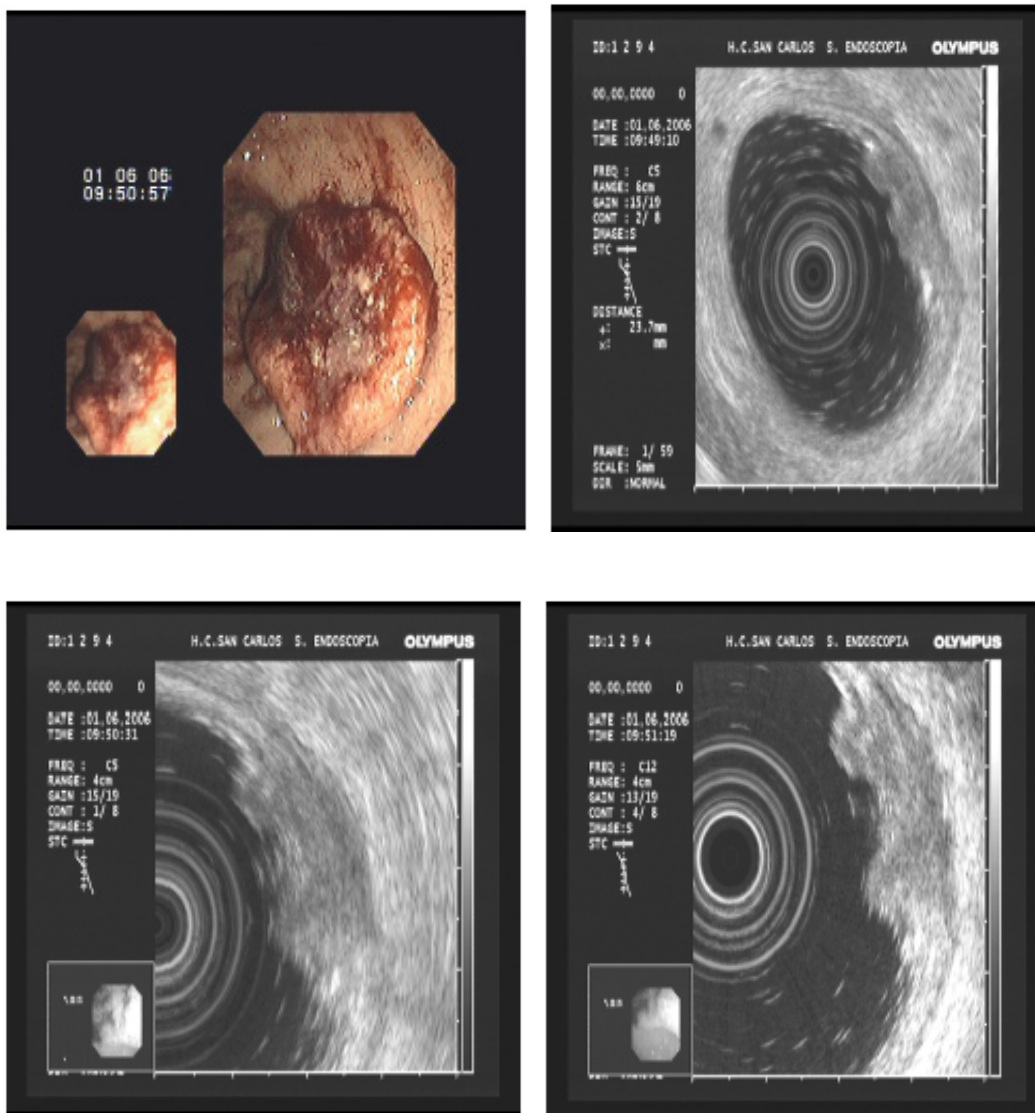
A 4 cm de margen anal se evidencia neoformación en pastilla con su centro deprimido. Con ecografía se objetiva que es una lesión de la pared, en cara anterior de recto que crece y un pequeño punto parece infiltrar la muscular y la traspasa. No se observan adenopatías perirrectales.



**Figura 17.** Imágenes de ecoendoscopia endorrectal, donde se muestra un tumor rectal estadio uII (T3 N0).

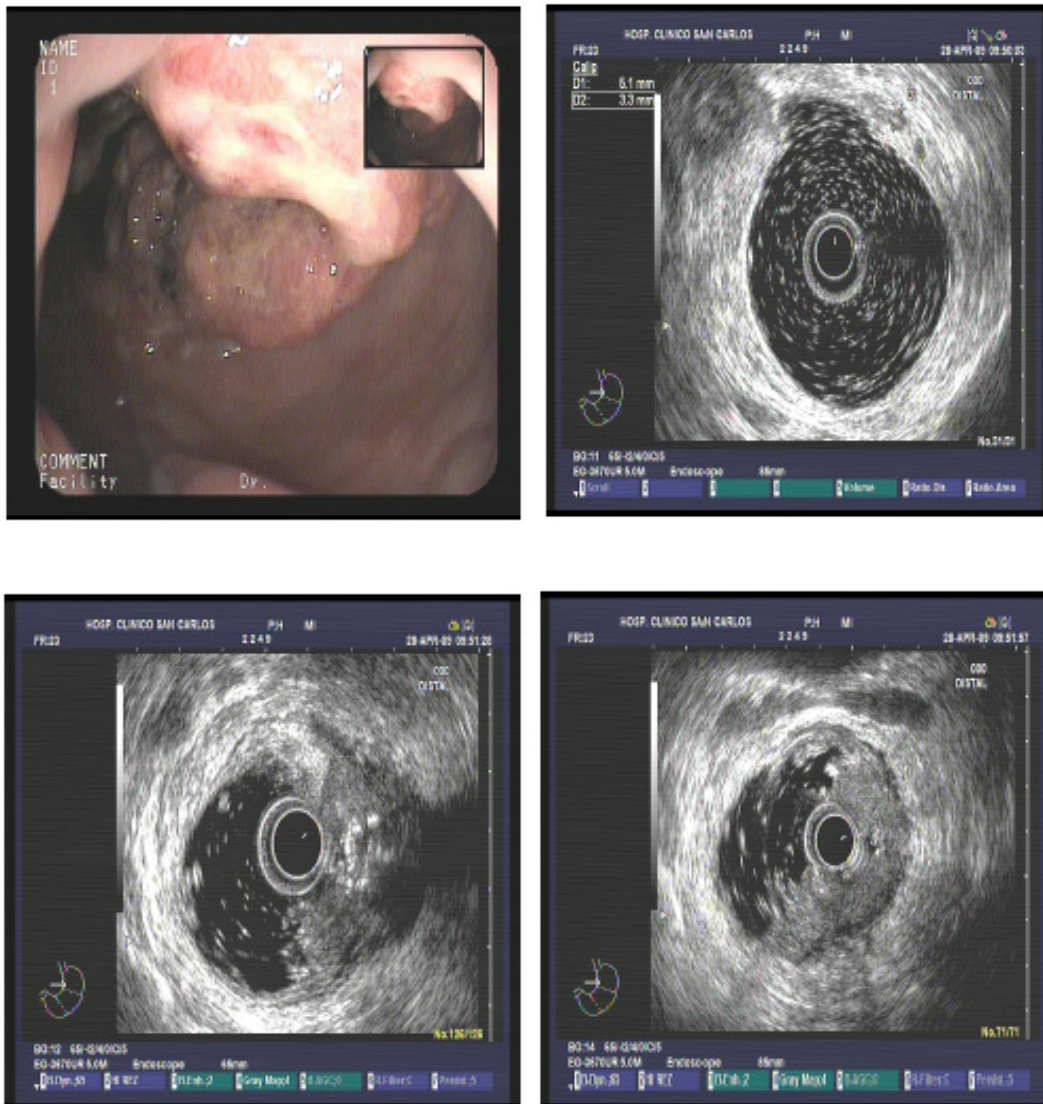
Se identifica una neoformación a unos 10 cm del ano, que ocupa 1/3 de la circunferencia y traspasa la capa muscular. Pólipo pediculado a 25 cm.

En la ecoendoscopia endorrectal la tumoración infiltra el mesorrecto, estando ulcerada. No se evidencian adenopatías ni otras alteraciones. Recto distal y ano normales.



**Figura 18.** Imágenes de ecoendoscopia endorrectal, donde se muestra un tumor rectal estadio uIII (T3 N1).

Endoscópicamente, a 10 cm del ano se visualiza neoformación con el centro ulcerado. Con ecoendoscopia: neoformación de la pared de 30 mm de diámetro que en su centro crece en profundidad infiltrando la capa muscular y traspasándola. En la zona del mesorrecto perilesional se evidencia una adenopatía redondeada, hipoecoica, homogénea, de 4,7 mm que sugiere origen infiltrativo.



**Figura 19.** Imágenes de ecoendoscopia endorrectal, donde se muestra un tumor rectal estadio uIII (T3 N1).

Se localiza una neoformación de los 3 cm a los 9 cm del ano que infiltra y traspasa la capa muscular. En la ecoendoscopia endorrectal la lesión presenta una amplia ulceración central e infiltra el mesorrecto. Se ven dos adenopatías de 5 y 3.3 mm. No infiltra las vesículas ni próstata, pero llega al canal anal superior

### **3.1.3.- Tratamiento neoadyuvante**

Todos los pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante. 15 (9.93%) pacientes recibieron exclusivamente RT mientras que el resto recibieron quimioterapia y radioterapia (136 pacientes; 90.07%).

La quimioterapia se basó en 5 fluorouracilo intravenoso ( $425 \text{ mg/m}^2$  cada día) y leucovorin ( $20 \text{ mg/m}^2$  por día durante la primera y la quinta semanas de la radioterapia) en 143 pacientes (94.7%). En 8 pacientes (5.3%), el 5-FU se combinó con oxaliplatino, irinotecan o capecitabina. Para la RT se realiza previamente un TAC de simulación con contraste rectal y vesical introducido por sondaje. Los pacientes fueron tratados en posición prono y con la vejiga llena, y consistió en un total de 45 a 50.4 Gy distribuidos en 25 a 28 fracciones de 1.8 Gr, administradas una cada día, cinco días a la semana durante cinco semanas para el ciclo largo y 25 Gy fraccionados en 5 dosis aplicadas en 5 días (5 x 5) para el ciclo corto. La RT se administró en la pelvis incluyendo el tumor primario y los ganglios linfáticos de riesgo con el uso de la técnica de 4 campos (anterior, posterior y dos laterales). El campo de radiación fue el siguiente: el margen superior fue 1.5 cm por encima del promontorio sacro (nivel L5) y el margen lateral fue 1.5 cm lateral al hueso pélvico con el fin de incluir los ganglios linfático pélvicos.

Durante el tratamiento neoadyuvante todos los pacientes fueron evaluados semanalmente para describir posible toxicidad y cumplimiento. Para ésto se realizaron un examen físico y un análisis completo de sangre.

El tratamiento adyuvante fue recomendado y administrado en todos los pacientes debido a su estado patológico pretratamiento neoadyuvante de cáncer rectal locorregionalmente avanzado. No fue administrado en 8 pacientes porque

rechazaron la quimioterapia adyuvante y 2 pacientes que presentaron morbilidad tras la cirugía o problemas médicos.

### **3.1.4.- Cirugía**

En todos los pacientes se realizó una escisión total mesorrectal. La cirugía fue programada para las 4-16 semanas desde el fin del tratamiento neoadyuvante, ampliándose este intervalo en función de los distintos resultados de la evolución en la literatura. Se realizó excisión total mesorrectal. Todas las intervenciones se llevaron a cabo por un mismo cirujano colorrectal de la Unidad de Cirugía Colorrectal del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, con igual criterio quirúrgico en todos los casos.

Se dividió a los pacientes en cuatro grupos según el intervalo entre el tratamiento neoadyuvante (calculado desde el fin del mismo) y la cirugía: <6 semanas o grupo A (14.9% de los pacientes), entre 6 y 8 semanas o grupo B (33.8% de los pacientes), 9-10 o grupo C (29.8% en nuestra serie) y >10 semanas o grupo D (21.5%), siendo estos intervalos elegidos en función de los percentiles 25, 50 y 75. En nuestra serie, 89 (58.9%) pacientes fueron operados en un intervalo menor de 8 semanas y 62 (41.1%) fueron operados en un intervalo  $\geq$  8 semanas.

### **3.1.5.- Estudio histológico**

El estudio histológico ha sido realizado por un único patólogo con amplia experiencia en patología rectal, estadificando los especímenes resecados según la clasificación TNM de la séptima reunión de *Union for International Cancer*

*Control* y la respuesta al tratamiento neoadyuvante se ha estadificado mediante la clasificación de Mandard (I remisión completa, II predominio de fibrosis en el espécimen resecado, III células tumorales aisladas, IV predominio de nidos tumorales, V ausencia de regresión tumoral tras la terapia neoadyuvante). En algunos casos se ha dividido a los pacientes en dos grupos para facilitar el análisis estadístico: grupo A (Mandard I-II) y grupo B (Mandard III-V).

Todos nuestros pacientes han obtenido el resultado de adenocarcinoma de recto en el estudio histológico de la biopsia en la colonoscopia diagnóstica.

La regresión tumoral o *downstaging* se definió como una disminución del estadio tumoral (disminución del estadio T y/o del N) en el estudio histológico del espécimen resecado comparado con el estadio clínico obtenido en la RM pretratamiento neoadyuvante. Se comparó la disminución tumoral patológica, tasa de recurrencias locales y a distancia y la supervivencia de los pacientes que alcanzan una mayor respuesta patológica con aquellos que obtienen una respuesta más pobre y aquellos factores clínicos (tamaño tumoral, estadio clínico pretratamiento, localización, extensión circunferencial, sexo, niveles de CEA pretratamiento, distancia a la fascia mesorrectal del tumor y tipo de tratamiento neoadyuvante administrado) que predisponen a una mayor respuesta tumoral a la terapia neoadyuvante.

Se definió la respuesta patológica completa como la ausencia de células de adenocarcinoma viable en la pared rectal, en el mesorrecto ni en ninguno de los ganglios de la pieza quirúrgica. Se compara la aparición de recidivas locorregionales y a distancia y la supervivencia en el grupo de pacientes con una pCR en relación al grupo de pacientes que no la presentó. Para evaluar el grado de

regresión tumoral se comparan los resultados obtenidos previamente en las RM postratamiento neoadyuvante (estado clínico) con los obtenidos en el análisis patológico del espécimen resecado (estado patológico).

### **3.1.6.- Seguimiento**

Todos nuestros pacientes fueron seguidos en las consultas de Coloproctología, Oncología y Radioterapia. Las visitas y exámenes coloproctológicos se realizaron cada 3-6 meses en los primeros tres años tras la cirugía. A continuación, el seguimiento se realizó adaptándonos en función del riesgo individualizado.

En cada visita de control se realizó un examen físico, una medición de los niveles de CEA y una radiografía de tórax y ecografía abdominal o un CT abdominopélvico.

### **3.2.- Método estadístico**

En el caso de las variables categóricas se obtuvo la proporción de cada categoría con respecto al total de pacientes. Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media, desviación estándar (DE), o en mediana y rango intercuartil (RIQ) en caso de asimetría, y los valores mínimo y máximo para las variables continuas.

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas mediante el test de  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher, en el caso de que un 25% o más de los esperados fueran

menores de 5. Se analizó el comportamiento de las variables cuantitativas por categorías de las variables cualitativas de la T de Student o con el análisis de la variancia (ANOVA).

El tratamiento de datos incluye la obtención de una tabla de supervivencia en la que los pacientes son seguidos durante un periodo de tiempo variable, en función de la fecha de ingreso en la serie y de su tiempo vital según comportamiento de la enfermedad.

*La supervivencia global (SG)* se calcula como el intervalo de tiempo transcurrido desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de éxitus o último seguimiento, independientemente de la causa.

*La supervivencia específica por el cáncer rectal (SR)* se estima como el intervalo de tiempo transcurrido desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de éxitus por CR o último seguimiento. Los pacientes que hayan fallecido por otras causas serán considerados como censurados.

*La supervivencia libre de enfermedad (SLE)* se considera como el intervalo de tiempo transcurrido desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de recidiva locorregional o enfermedad a distancia (metástasis) o último seguimiento. Los pacientes que hayan fallecido antes de experimentar una recaída serán censurados en la fecha de muerte. La recurrencia local se definió como la recurrencia dentro de un campo irradiado previamente incluyendo la región de la anastomosis, región presacra y los ganglios pélvicos laterales.

Dichos parámetros (SG, SR y SLE) se estiman usando el método de Kaplan-Meier. Este método divide el tiempo total de estudio en intervalos irregulares definidos por los propios fallecimientos o eventos sucesivos. En definitiva, la

obtención de datos relativos a la probabilidad de sobrevivir a lo largo del tiempo ante la presencia del cáncer de recto con tratamiento conservador nos proporciona las tasas de supervivencia global y libre de enfermedad.

Los pacientes perdidos en el seguimiento fueron censurados.

La significación estadística de la diferencia entre los tiempos de supervivencia se ha determinado con el test de Breslow en el análisis univariable. El nivel de significación utilizado fue del 5%. Mediante un análisis univariable se identifican diferencias entre grupos, que podrían estar influidas a su vez por otras variables, con lo cual, para resolver este fenómeno se desarrolló el análisis multivariable o de regresión múltiple, que evita los problemas de confusión e interacción entre variables.

El análisis multivariable se ha realizado mediante el modelo de regresión logística de la evaluación de los riesgos proporcionales de Cox <sup>(138)</sup> para evaluar aquellas variables que en el análisis crudo el resultado de la p del contraste era inferior a 0.15. Se usó este modelo para analizar las variables que influyen en la supervivencia global, libre de enfermedad, libre de recidiva local y libre de enfermedad a distancia. El modelo asume que el riesgo de muerte o de fallo en cada instante es proporcional a la exponencial de una suma de factores pronósticos independientes.

Se presentan los “odds ratio” (OR) ajustados junto a sus intervalos de confianza al 95%. La interpretación de los parámetros del modelo con valores superiores a 1, indican un aumento de la relación, es decir, una mayor prevalencia para un valor alto de la variable x. Un resultado inferior a 1 indica una menor prevalencia para un valor alto en la variable x.

En líneas generales, un resultado se considera estadísticamente significativo cuando  $p < 0.05$ .

El valor de corte óptimo para la variable “distancia a la fascia mesorrectal” en un modelo predictivo se ha calculado con una curva ROC. El valor de corte fue definido como el punto en la curva ROC con la distancia mínima del 0% de la tasa de falsos positivos y del 100% en la tasa de verdaderos positivos.

Los test de Logrank y Breslow se usaron para comparaciones entre dos subgrupos para cada factor clínico.

El análisis estadístico anteriormente descrito fue realizado con el paquete informático estadístico SPSS para Windows (Versión 18.0; IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, 2011, NY).



# *4. Resultados*

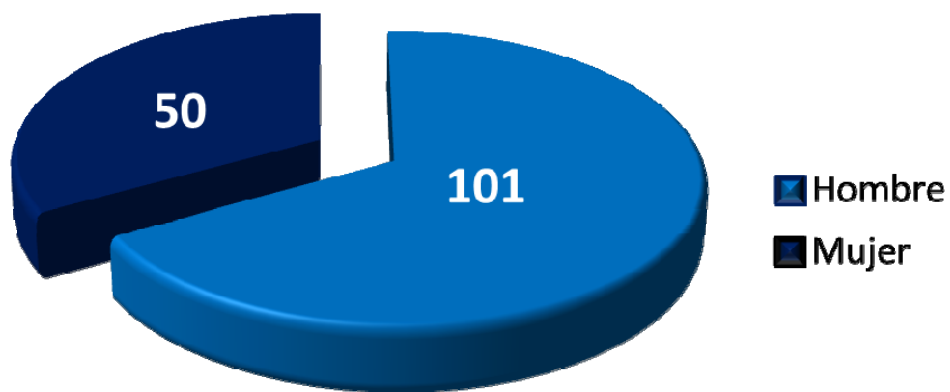


## 4.- RESULTADOS

### 4.1.- Características demográficas de los pacientes

Hemos analizado un total de 151 pacientes en nuestro estudio; todos ellos presentan cáncer de recto en un estadio tumoral T3/4 y/o N+; todos M0.

La distribución por sexos ha sido de: el 66.9% (101 pacientes) fueron varones y 50 (el 33,1%) mujeres; Figura 20.



**Figura 20.** Distribución de la serie por sexos.

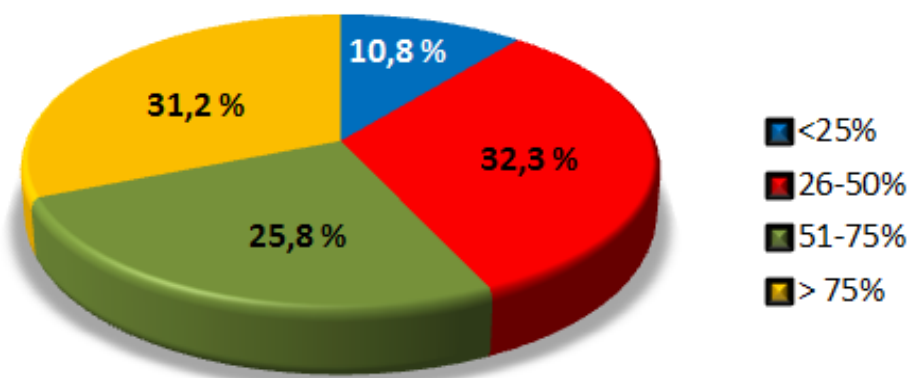
La edad de presentación oscila desde los 35 hasta los 96 años, obteniendo un valor medio de 69.87 años, con una desviación típica de 12.49 (Tabla 11).

**Tabla 11.** Descriptivo de la edad de nuestra serie.

Tamaño muestral	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
151	35	96	69,87	12,49

#### 4.2.- Características del tumor

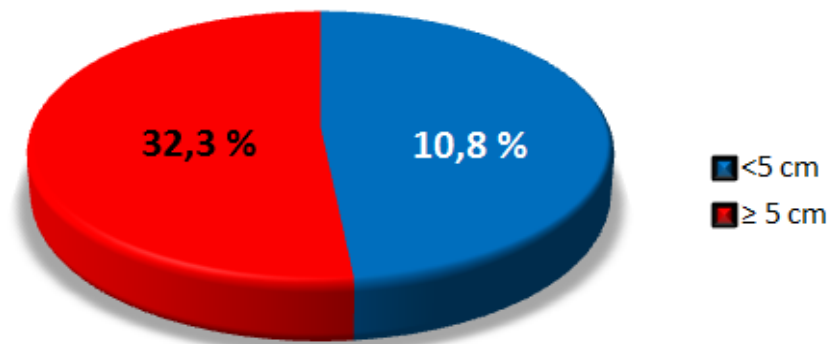
La extensión circunferencial se ha agrupado acorde con: extensión tumoral <25% de la circunferencia se ha observado en 16 pacientes (10.8%), 26-50% (49 pacientes; 32.3%), 51-75% de la circunferencia (39 pacientes, 25.8%) y > 75% (47 pacientes; 31.2%). La distribución de la extensión circunferencial se muestra en la Figura 21.



**Figura 21.** Distribución de la extensión circunferencial en nuestra serie.

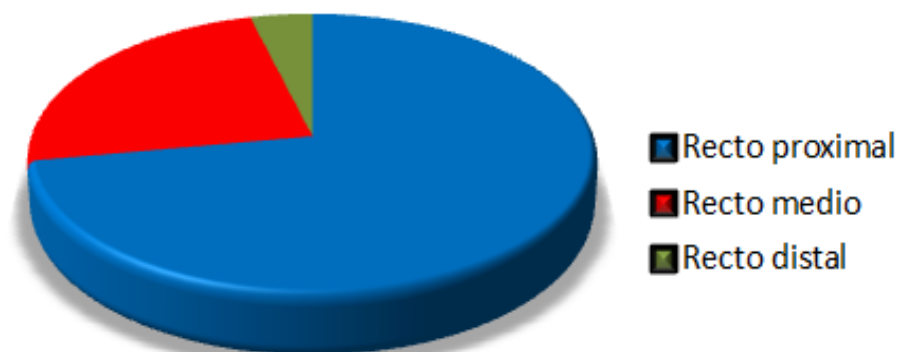
La mediana del tamaño tumoral ha sido de 5 cm, con un rango intercuartílico de 3.5-6 cm y con un rango desde los 1.4 cm hasta los 15 cm. Se ha dividido a los pacientes en función del tamaño en los grupos: <5 cm (48.4%; 73

pacientes) y  $\geq 5$  cm (51.6%; 78 pacientes), elegidos estos valores en función de la mediana para esta variable (Figura 22).



**Figura 22.** Distribución del tamaño tumoral en nuestra serie.

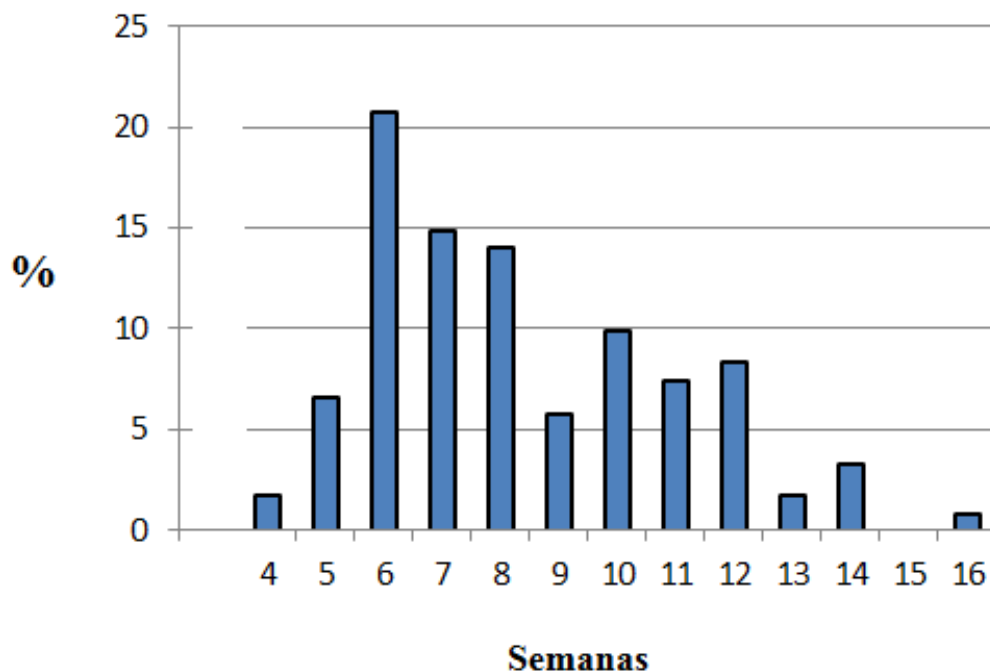
En cuanto a la localización del tumor según la colonoscopia realizada, 109 pacientes (72.2%) han presentado el tumor en el recto distal (refiriéndose esta localización hasta los 5 cm desde el margen anal incluidos), 36 pacientes (23.8%) en el recto medio (de los 5 cm hasta los 10 cm incluidos) y en 6 pacientes (4%) el tumor está localizado en el recto proximal (entre los 11 y los 12 cm de margen anal) (Figura 23). La mediana de la localización tumoral ha sido de 7 cm desde el margen anal al tumor con un rango intercuartílico de 4-9 cm.



**Figura 23.** Distribución de la localización tumoral en nuestra serie.

### 4.3.- Características quirúrgicas

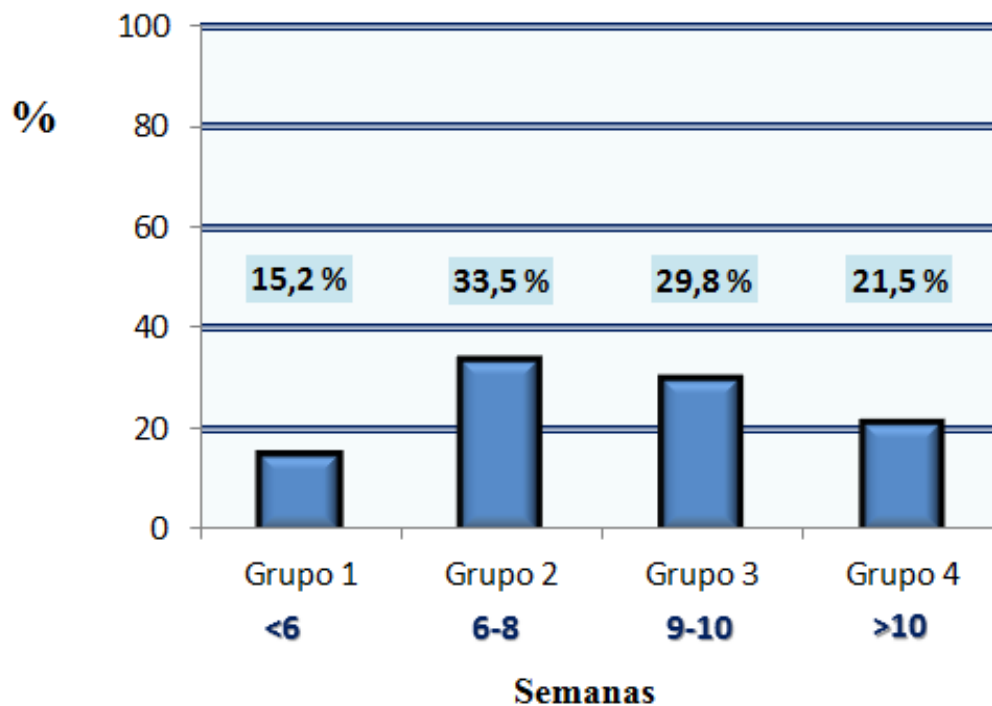
La cirugía se ha llevado a cabo en una mediana de 8 semanas después de finalizar la terapia neoadyuvante (rango intercuartílico 6-10 semanas) y rango de 4-16 semanas. Se puede observar la distribución de los intervalos en la Figura 24.



**Figura 24.** Distribución de los intervalos de tiempo desde el fin del tratamiento neoadyuvante hasta la cirugía.

Se ha dividido a los pacientes en cuatro grupos según el intervalo entre el tratamiento neoadyuvante (calculado desde el fin del mismo) y la cirugía obteniéndose cuatro grupos de estudio: <6 semanas o grupo 1 (23 pacientes; el 15.2%), entre 6 y 8 semanas o grupo 2 (51 pacientes; el 33.5%), 9-10 o grupo 3 (45

pacientes; el 29.8% en nuestra serie) y >10 semanas o grupo 4 (32 pacientes; el 21.5%), siendo estos intervalos elegidos en función de los percentiles 25, 50 y 75. En nuestra serie, 74 (49%) pacientes han sido operados en un intervalo menor o igual a 8 semanas y 77 (51%) han sido operados en un intervalo mayor de 8 semanas. Se muestra en la Figura 25 la distribución de los pacientes de nuestra serie con relación a los grupos realizados en función del intervalo para el estudio.



**Figura 25.** Distribución de los pacientes en función de los grupos de intervalos realizados.

Las cirugías han incluido la resección anterior baja del recto en 16 pacientes (10.6%), resección anterior de recto ultrabaja o interesfintérica en 69

pacientes (45,70%) amputación abdominoperineal en 46 de ellos (30.46%) y técnica de Hartmann en 20 casos (13.24%) (Tabla 12).

**Tabla 12.** Distribución de las cirugías realizadas en nuestra serie.

<b>Técnica quirúrgica</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
<b>Resección anterior baja</b>	16	10,6	10,6
<b>Resección anterior ultrabaja/RIE</b>	69	45,70	56,3
<b>AAP</b>	46	30,46	86,76
<b>Hartmann</b>	20	13,24	100
<b>Total</b>	151	100	100

RIE= resección interesfintérica

Las características demográficas y tumorales de los pacientes de nuestra serie se muestran en la Tabla 13.

**Tabla 13.** Descriptivo de las características demográficas y tumorales en nuestra serie

<b>Características</b>	<b>n</b>	<b>%/DE/RIC</b>
Edad (años)		
< 65	43	28.48
≥ 65	108	71.52
Media, rango	69.9	(35-96)
Sexo		
Hombre	101	66.9
Mujer	50	33.1
Localización en el recto		
Distal: ≤ 5	109	72.2
Medio: 6-10	36	23.8
Proximal: 11-12	6	4.0
Mediana distancia del margen anal, cm (RIQ)	7	4-9
Estadio T pretratamiento		
cT2	22	14.2
cT3	107	71.6
cT4	22	14.2

Estadio N pretratamiento		
cN0	34	22.3
cN1	46	30.4
cN2	71	47.3
Estadio pretratamiento neoadyuvante		
II	34	22.5
III	117	77.5
Mediana tamaño tumoral, cm (RIQ)	5	3.5-6
Extensión circunferencial, media % $\pm$ DE	60	25
Mediana CEA preneoadyuvancia, ng/ml (RIQ)	4.2	1.7-9.5
Mediana distancia a la fascia mesorrectal, mm (RIQ)	2	0-10
Quimioterapia adyuvante		
Sí	138	91.3
No	13	8.7
Tipo tratamiento neoadyuvante		
RT	15	9.93
RT larga + QT	136	90.07
Media de dosis de radiación; Gy $\pm$ DE	50	3

---

Mediana intervalo entre el fin QRT y cirugía, semanas (RIC)	8	6-10
Técnica quirúrgica		
Resección anterior baja de recto	16	10.6
Resección anterior de recto ultrabaja/RIE	69	45.7
AAP	46	30.46
Hartmann	20	13.24
Histología		
Adenocarcinoma	151	100
Otros	0	0

---

DE: Desviación estándar; RIQ: Rango intercuartílico; QRT: Quimiorradioterapia; CEA: Antígeno carcinoembrionario; RIE: resección interesfintérica

#### 4.4.- Respuesta patológica tumoral

La mediana de seguimiento de la serie ha sido de 34,5 meses (rango 17-53 meses) (Tabla 14).

**Tabla 14.** Descriptivo del seguimiento de nuestra serie

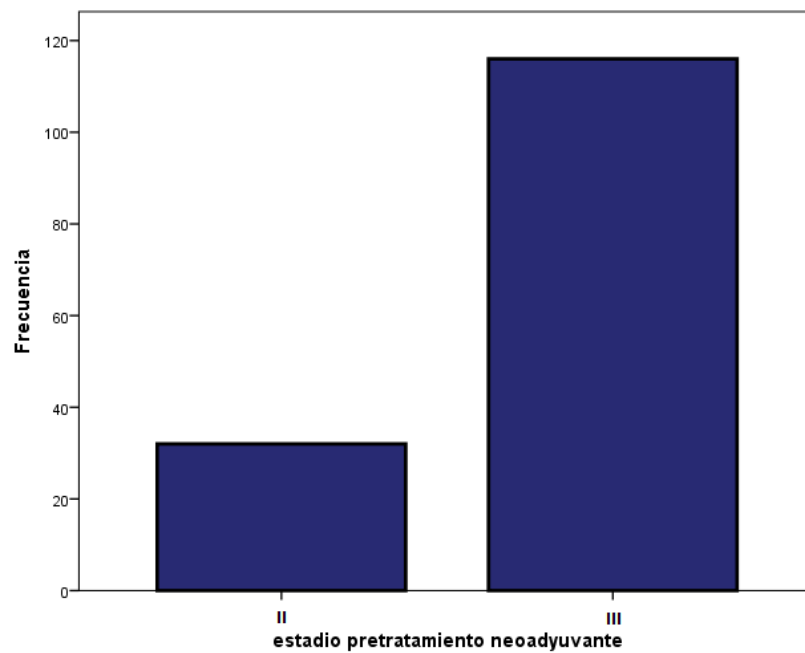
<b>Media</b>	32,62
<b>Mediana</b>	34,5
<b>Error estándar de la media</b>	1,65
<b>RIQ</b>	17-53
<b>Mínimo</b>	9
<b>Máximo</b>	89
<b>Desviación estándar</b>	20,22
<b>Rango intercuartílico</b>	17-35

El 65,56% de los pacientes (99 pacientes) han obtenido disminución de su estadio tumoral tras el tratamiento neoadyuvante (estadio clínico en la RMN mayor que el estadio patológico observado en el espécimen quirúrgico, mientras que 52 pacientes (34,44%) no han disminuido su estadio tumoral.

Antes del tratamiento neoadyuvante (estadio clínico), siguiendo la clasificación TNM, 34 pacientes presentaron un estadio II (22,5%), 117 pacientes (77,5%) un estadio III (Tabla 19 y Figura 27), mientras que después del tratamiento neoadyuvante (estadio patológico) 24 pacientes (15,9%) han obtenido un estadio 0, 31 pacientes (20,5%) un estadio I, 43 (28,5%) han sido II y 53 pacientes (35,1%) han sido III; siendo ésto estadísticamente significativo ( $p=0.012$ ), como se muestra en las Tablas 15 y 16 y en las Figuras 26 y 27.

**Tabla 15.** Distribución del estadio pretratamiento neoadyuvante en nuestra serie

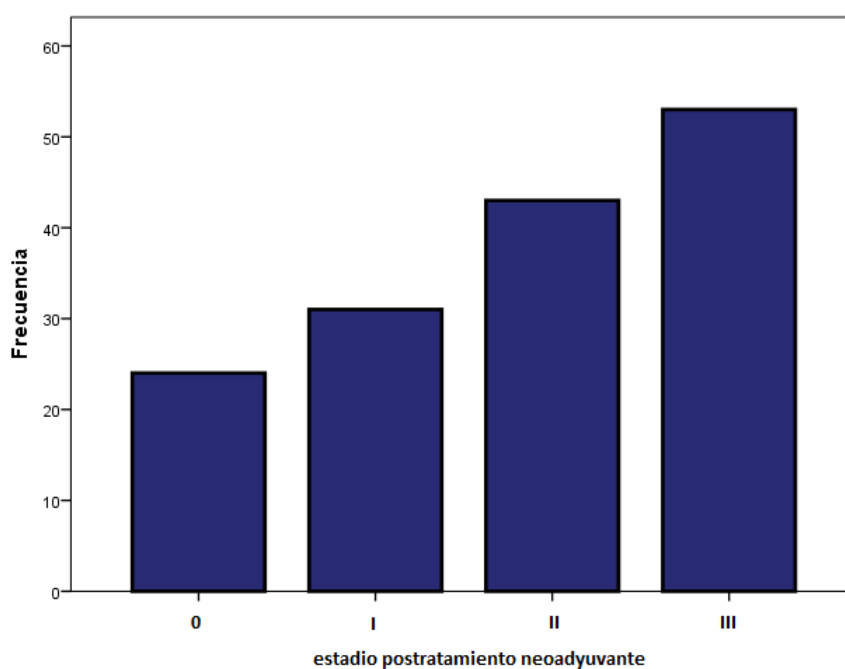
<b>Estadio pretratamiento neoadyuvante</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Estadio II</b>	34	22,5
<b>Estadio III</b>	117	77,5
<b>Total</b>	151	100



**Figura 26.** Estadio pretratamiento neoadyuvante en nuestra serie

**Tabla 16.** Distribución del estadio postratamiento neoadyuvante en nuestra serie

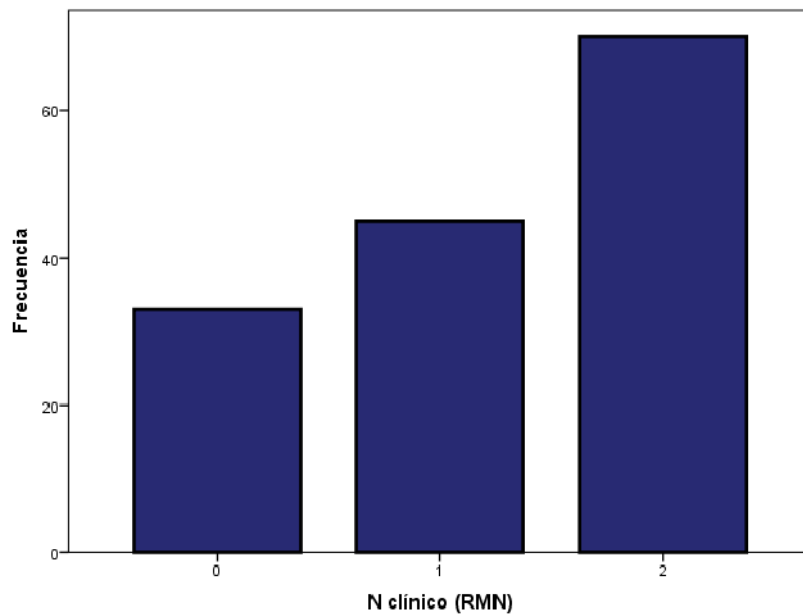
Estadio postratamiento neoadyuvante	Número	Porcentaje (%)
Estadio 0	24	15,9
Estadio I	31	20,5
Estadio II	43	28,5
Estadio III	53	35,1
Total	151	100



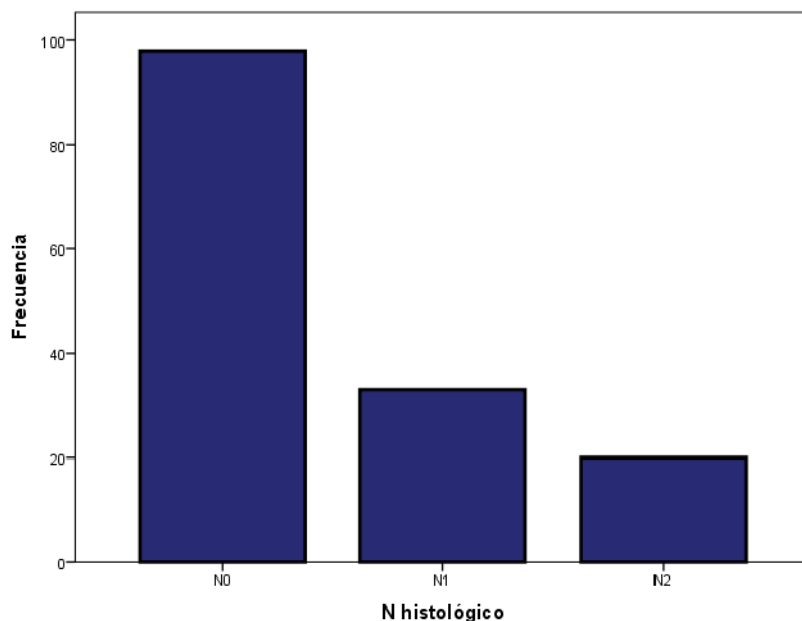
**Figura 27 .** Estadio histológico postratamiento neoadyuvante en nuestra serie

La RMN pretratamiento neoadyuvante ha sugerido ausencia de ganglios afectados (N0) en 36 pacientes (23.80%) y en 115 sí se han observado ganglios con sospecha de afectación por el tumor (76.16%), de los cuales 45 pacientes (29.8%

del total de la muestra) han presentado de 1-3 gánglios afectados (N1) y 70 (46.40% del total de la muestra) han presentado más de 3 ganglios linfáticos con características malignas (N2) en la RMN (Figura 29). Tras el tratamiento neoadyuvante, en el estudio histológico del espécimen resecado, la distribución de los ganglios afectos se ha observado de la siguiente manera: 98 pacientes han obtenido una clasificación patológica de N0 (el 64,9%), 33 pacientes (que representan el 21,9% de nuestra serie) han obtenido una clasificación de N1 y 20 pacientes (el 13,2%) han sido clasificados como N2 (Figuras 28 y 29).

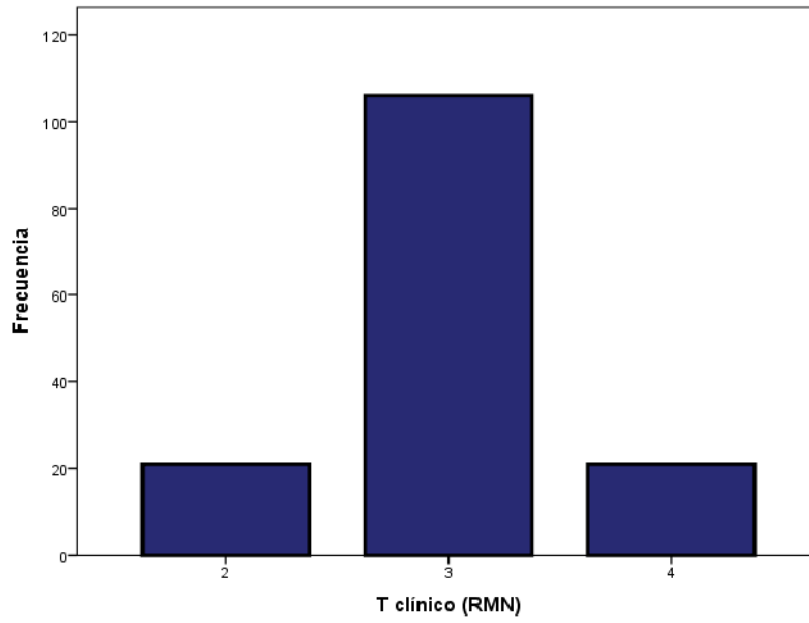


**Figura 28 .** Descriptivo del estadio N clínico preneoadyuvancia

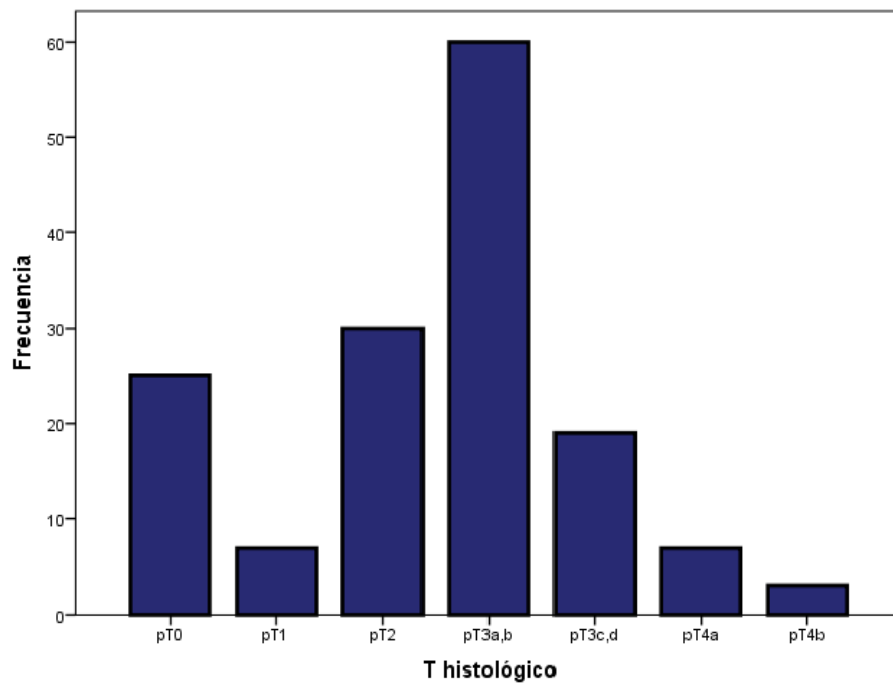


**Figura 29.** Descriptivo del estadio N histológico postneoadyuvancia

En cuanto a la distribución del estadio T se observa que: en la RMN, realizada antes del tratamiento neoadyuvante, 22 pacientes (14,2%) se han clasificado con un estadio T clínico de T2, 107 pacientes (71,6%) como T3 y 22 pacientes (14,2%) como T4 (Figura 31). En el estadio patológico postratamiento neoadyuvante los resultados han sido: 25 (16,56%) pacientes presentaron un estadio ypT0; se obtuvo un estadio ypT1 en 7 (4,64%) pacientes, ypT2 en 30 pacientes (que representan el 19,87% de nuestra serie), ypT3 en 79 (52,31%) y por último, han obtenido un estadio patológico de ypT4 en 10 (6,62%) pacientes (Figuras 30 y 31).



**Figura 30.** Descriptivo del T clínico preneoadyuvancia



**Figura 31.** Descriptivo del estadio T histológico postneoadyuvancia

Según la clasificación de Mandard, 23 pacientes (15,2%) han obtenido un grado I (remisión completa), 44 (29,1%) grado II (predominio de fibrosis), 35 (23,2%) grado III (células tumorales aisladas), 29 (19,2%) grado IV (predominio de nidos tumorales) y 20 pacientes (13,2%) grado V (ausencia de regresión). Se ha observado disminución del estadio tumoral como respuesta al tratamiento neoadyuvante en todos los estadios tumorales. Todos estos resultados se pueden observar en la Tabla 17.

**Tabla 17.** Grado de regresión del cáncer de recto en nuestra serie según la clasificación de Mandard

<b>Mandard</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>I</b>	23	15,2
<b>II</b>	44	29,1
<b>III</b>	35	23,2
<b>IV</b>	29	19,2
<b>V</b>	20	13,2

También se han analizado las demás clasificaciones obteniéndose resultados semejantes y no observándose diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos en las mismas (Tablas 18-22).

**Tabla 18.** Grado de regresión del cáncer de recto en nuestra serie según la clasificación de TRG

TRG	Número	Porcentaje (%)
0	20	15,3
1	40	24,8
2	40	24,8
3	29	19,8
4	20	15,3

p = 0.39

**Tabla 19.** Grado de regresión del cáncer de recto en nuestra serie según la clasificación de Dworak

Dworak	Número	Porcentaje (%)
0	18	14,0
1	42	26,5
2	42	26,5
3	29	20,0
4	18	14,0

p = 0.46

**Tabla 20.** Grado de regresión del cáncer de recto en nuestra serie según la clasificación de Bateman

Bateman	Número	Porcentaje (%)
1	67	44,3
2	35	23,2
3	49	32,4

p = 0.89

**Tabla 21.** Grado de regresión del cáncer de recto en nuestra serie según la clasificación de Williams

Williams	Número	Porcentaje (%)
1	23	15,3
2	75	52,3
3	49	32,4

$p = 0.55$

**Tabla 22.** Grado de regresión del cáncer de recto en nuestra serie según la clasificación de Wheeler

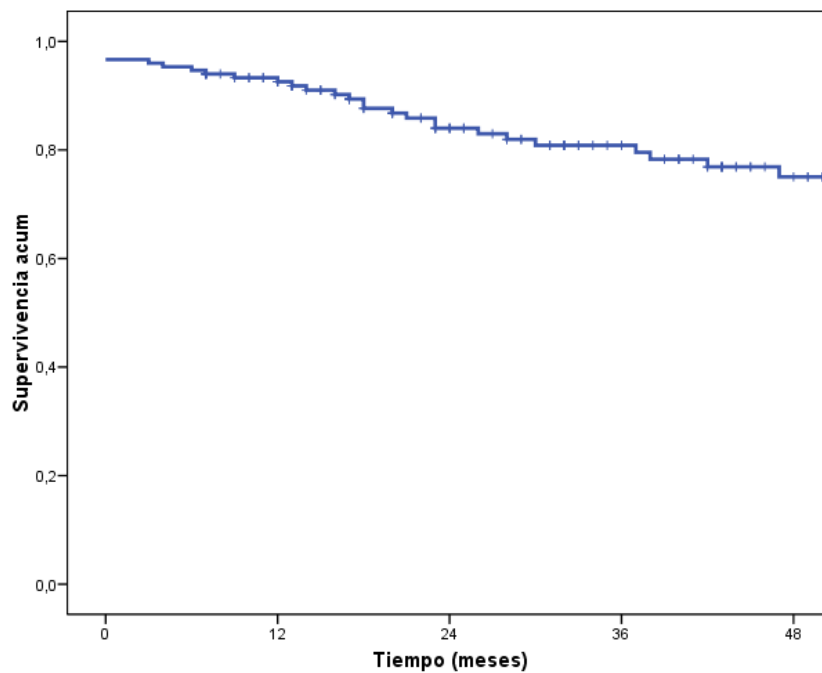
Wheeler	Número	Porcentaje (%)
1	67	44,3
2	35	23,2
3	49	32,4

$p = 0.90$

#### 4.5.- Importancia pronóstica del grado de regresión tumoral tras el tratamiento neoadyuvante

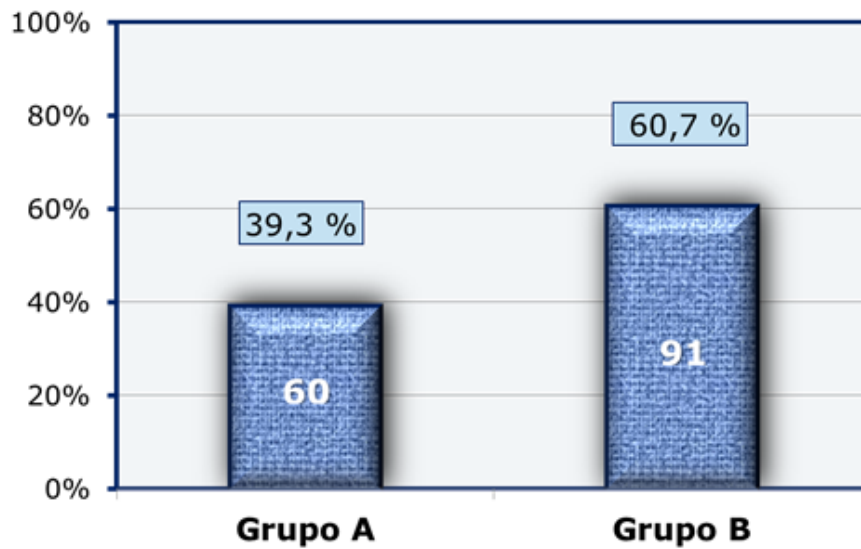
La mediana de seguimiento en el total de la serie ha sido de 34,5 meses, con un rango intercuartílico de 17-53 meses.

La supervivencia global ha sido del 85% a los 3 años, como se muestra en la Figura 32.



**Figura 32.** Supervivencia global de la serie

Se ha dividido a los pacientes de nuestra serie en dos grupos como se ha mencionado previamente: Mandard 1-2 (aquellos pacientes con una buena respuesta al tratamiento neoadyuvante) y Mandard 3-5 (aquellos pacientes con una respuesta menor al tratamiento neoadyuvante). El primer grupo está compuesto por 60 pacientes (39,3%) y al segundo grupo pertenecen 91 pacientes (60,7% de la serie) (Figura 33).



**Figura 33.** Grupos de la serie según el grado de respuesta de Mandard

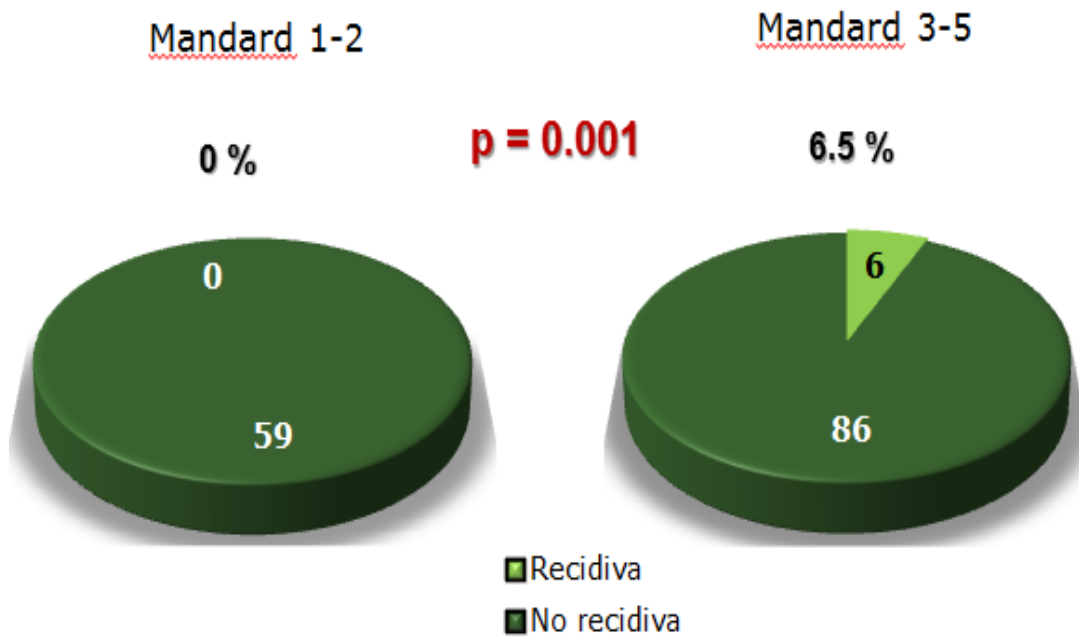
Ha habido 6 recidivas locorregionales en nuestra serie (3,97%). Todos los casos de recidivas se han producido en el grupo de Mandard 3-5 mientras que en el grupo de Mandard 1-2 no se ha observado ninguna recurrencia locorregional (0% vs 6,5%;  $p=0.0001$ ). Las recidivas se han distribuido de la siguiente manera: 2 recidivas se han producido en el grupo de Mandard 3, 3 recidivas en el grupo de Mandard 4 (predominio de nidos tumorales) y 1 se ha observado en el Mandard 5 (ausencia de regresión) ( $p=0.03$ ) (Tabla 23 y Figura 34).

			mandard2		Total
			MANDARD 1-2	MANDARD3-5	
segrecidiva	SI	Count	0	6	6
		Expected Count	2,3	3,7	6,0
		% within segrecidiva	0,0%	100,0%	100,0%
		% within mandard2	0,0%	6,5%	4,0%
		% of Total	0,0%	4,0%	4,0%
	NO	Count	59	86	145
		Expected Count	56,7	88,3	145,0
		% within segrecidiva	40,7%	59,3%	100,0%
		% within mandard2	100,0%	93,5%	96,0%
		% of Total	39,1%	57,0%	96,0%
Total		Count	59	92	151
		Expected Count	59,0	92,0	151,0
		% within segrecidiva	39,1%	60,9%	100,0%
		% within mandard2	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	39,1%	60,9%	100,0%

**p= 0.0001**

**Tabla 23.** Distribución de las recurrencias locorregionales en nuestra serie

**Figura 34.** Distribución de las recurrencias locorregionales en nuestra serie



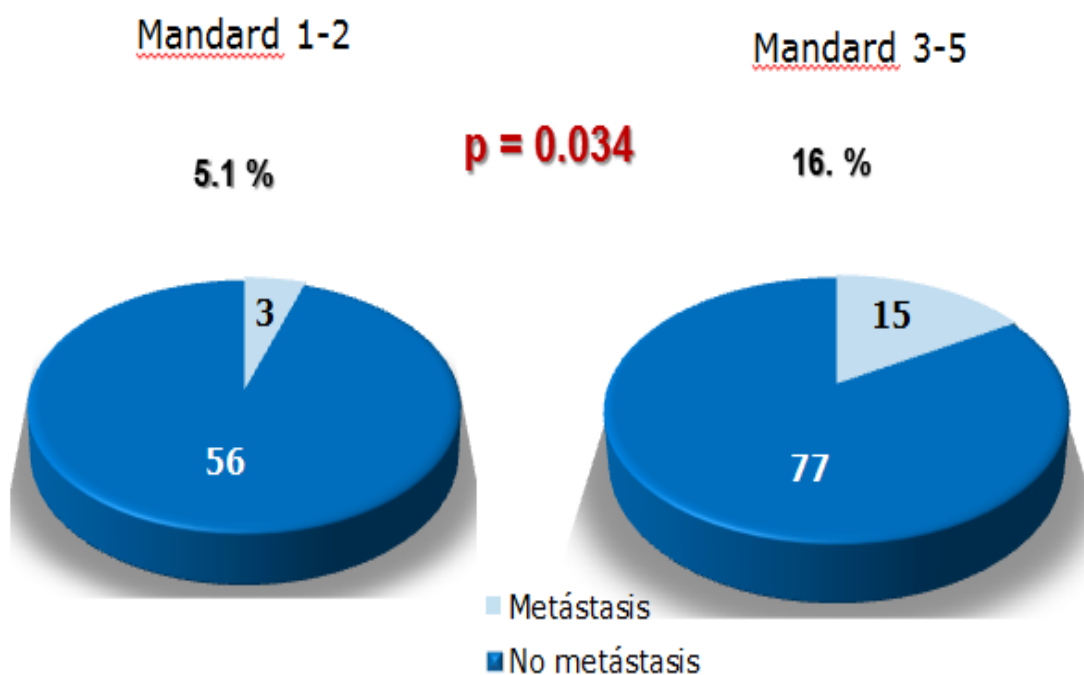
Entre los pacientes analizados en nuestra serie, en 18 de ellos se han observado metástasis de nueva aparición: 3 en el grupo de Mandard 1-2 (5,1%) y 15 en el grupo de Mandard 3-5 (16,3%) siendo esta relación analizada estadísticamente significativa ( $p= 0,034$ ) (Tabla 24 y Figura 35).

			mandard2		Total
			MANDARD 1-2	MANDARD3-5	
segmtastasis	SI	Count	3	15	18
		Expected Count	7,0	11,0	18,0
		% within segmtastasis	16,7%	83,3%	100,0%
		% within mandard2	5,1%	16,3%	11,9%
		% of Total	2,0%	9,9%	11,9%
	NO	Count	56	77	133
		Expected Count	52,0	81,0	133,0
		% within segmtastasis	42,1%	57,9%	100,0%
		% within mandard2	94,9%	83,7%	88,1%
		% of Total	37,1%	51,0%	88,1%
Total		Count	59	92	151
		Expected Count	59,0	92,0	151,0
		% within segmtastasis	39,1%	60,9%	100,0%
		% within mandard2	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	39,1%	60,9%	100,0%

**p=0.034**

**Tabla 24.** Distribución de las metástasis en nuestra serie

**Figura 35.** Distribución de las metástasis en nuestra serie

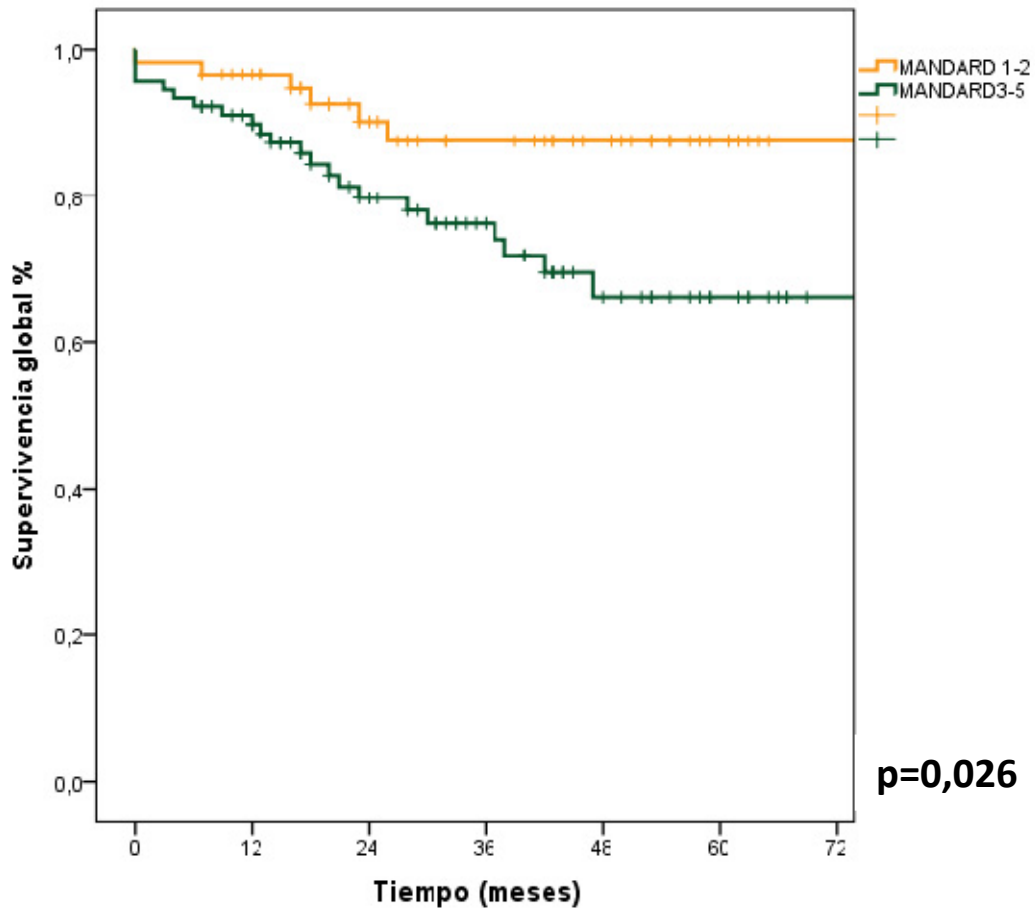


La media de meses de supervivencia global en el grupo de Mandard 1-2 ha sido de  $78,18 \pm 6,78$  meses, mientras que en el grupo de Mandard 3-5 ha sido de  $57,07 \pm 6,46$  meses ( $p=0.026$ ). La tasa de supervivencia global en el primer grupo ha sido del 88% a los tres y cinco años de seguimiento mientras que en el segundo grupo se ha observado del 78% y del 68% respectivamente ( $p=0.026$ ) (Tabla 25 y Figura 36).

**Tabla 25.** Supervivencia global Mandard 1-2 vs Mandard 3-5

mandard2	Mean <sup>a</sup>			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
MANDARD 1-2	82,432	2,565	77,405	87,460
MANDARD3-5	59,112	3,172	52,894	65,330
Overall	68,451	3,972	60,666	76,235

**p=0,026**



**Figura 36.** Supervivencia global en función del grado de respuesta según la clasificación de Mandard

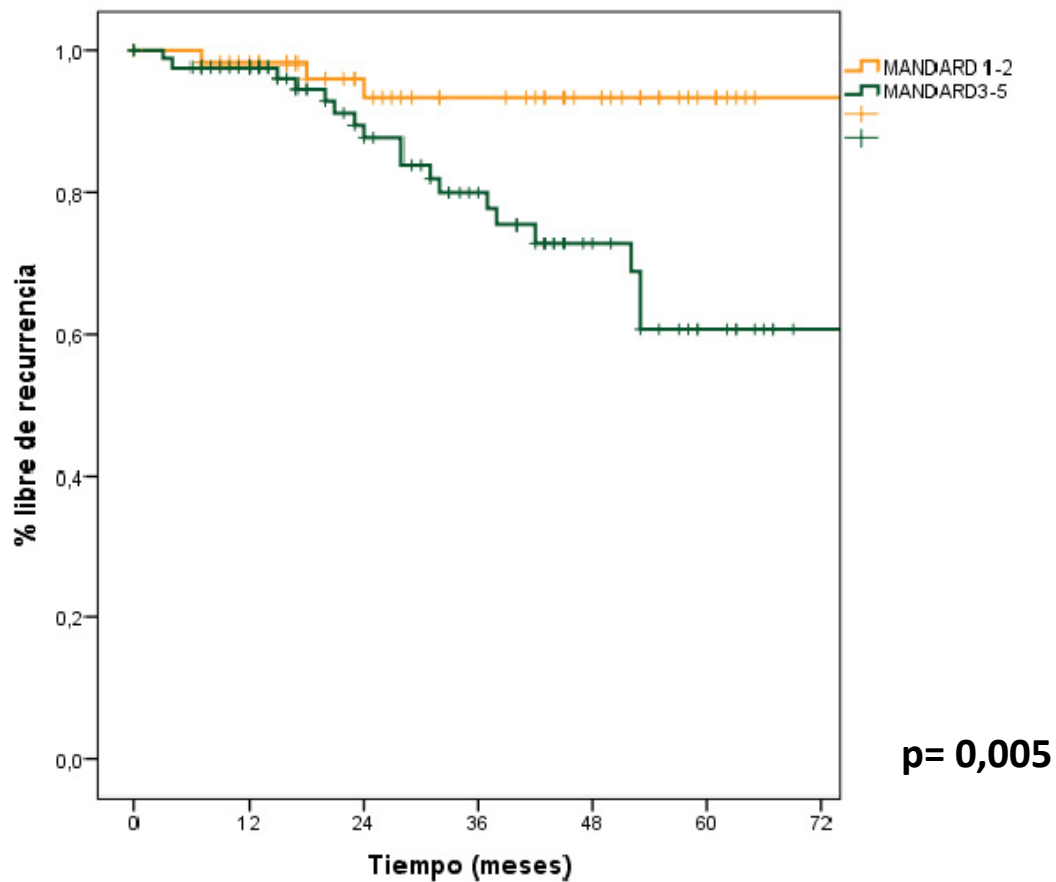
La supervivencia libre de enfermedad media ha sido de 82,43 +/-5,12 meses en el grupo Mandard 1-2 y de 59,11+/-6,34 meses en el otro grupo ( $p=0.005$ ). A los 2 años desde la cirugía el 93,4% de los pacientes en el grupo de Mandard 1-2 no han presentado ninguna recurrencia locorregional ni metástasis a distancia, mientras que en el grupo de Mandard 3-5 este porcentaje ha sido del 87,6% ( $p=0.005$ ). La tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 3 y a los 5 años se ha mostrado del 93.45% en el grupo Mandard 1- 2 y del 80% y 63%

respectivamente en el grupo de Mandard 3-5, alcanzando una significación estadística ( $p=0.005$ ) (Tabla 26 y Figura 37).

**Tabla 26.** Supervivencia libre de enfermedad Mandard 1-2 vs Mandard 3-5

mandard2	Mean <sup>a</sup>			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
MANDARD 1-2	78,182	3,393	71,531	84,833
MANDARD3-5	57,077	3,231	50,744	63,410
Overall	70,308	2,797	64,826	75,790

**p= 0,005**



**Figura 37.** Supervivencia libre de enfermedad en función del grado de respuesta según la clasificación de Mandard

#### **4.6.- Predicción clínica del grado de respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante**

Se ha realizado un análisis estadístico para comprobar la relación entre las distintas variables clínicas y el grado de regresión del cáncer de recto al tratamiento neoadyuvante. Las variables analizadas han sido: sexo, distancia del tumor a la fascia mesorrectal, localización del tumor en el recto, tamaño tumoral, extensión circunferencial, tipo de tratamiento neoadyuvante, estadio TNM pretratamiento neoadyuvante y niveles del antígeno carcinoembrionario (CEA) antes de la cirugía. Los resultados obtenidos han sido:

En el análisis univariable, niveles bajos de CEA preoperatorio ( $<5$  vs  $\geq 5$  ng/ml;  $p=0.008$ ), la distancia del tumor a la fascia mesorrectal ( $\leq 2$  vs  $>2$  mm;  $p=0.001$ ), la extensión circunferencial tumoral ( $<25\%$  de la circunferencia vs una mayor ocupación;  $p=0.039$ ) se han mostrado estadísticamente relacionados con un mayor grado de regresión tumoral tras la terapia neoadyuvante. La localización tumoral no ha sido estadísticamente significativa pero ha mostrado una fuerte tendencia (recto proximal vs localización media o distal;  $p=0.073$ ).

Por tanto, según este análisis univariable, los mejores candidatos para presentar una mayor respuesta al tratamiento neoadyuvante serán aquellos pacientes que presenten un tumor de recto con unos niveles de CEA preoperatorios  $<5$  ng/ml, una distancia a la fascia mesorrectal desde el tumor  $> 2$  mm y que el tumor ocupe menos de un cuarto de la circunferencia rectal, que aquellos casos en que el tumor rectal tenga otras características. Se ha observado también que hay una gran tendencia a que los tumores rectales no localizados en el tercio proximal tengan también mejores resultados tras el tratamiento neoadyuvante que el resto de

localizaciones. Todos estos pacientes han presentado grados de Mandard más bajos y los resultados se muestran en la Tabla 27.

**Tabla 27.** Análisis univariable de los factores relacionados con una mayor respuesta al tratamiento neoadyuvante

		MANDARD 1-2		MANDARD 3-5		p
		n	%	n	%	
<b>Sexo</b>	Hombre	37	37,0	63	63,0	0,408
	Mujer	22	44,0	28	56,0	
<b>Localización</b>	Recto proximal	0	0,0	6	100,0	0,073
	Recto medio	12	33,3	24	66,7	
	Recto distal	47	43,5	61	56,5	
<b>Tamaño</b>	<5	28	46,7	32	53,3	0,336
	>=5	24	38,1	39	61,9	
<b>Extensión circunferencial</b>	0-25%	7	70,0	3	30,0	0,039
	26-50%	12	40,0	18	60,0	
	51-75 %	10	43,5	13	56,5	
	76-100%	6	20,7	23	79,3	

<b>Estadio</b>						
<b>pretratamiento</b>						
<b>neoadyuvante</b>	2	14	45,2	17	54,8	0,593
	3	45	39,1	70	60,9	
<b>CEA</b>						
<b>preneoadyuvancia</b>	<5	33	43,4	43	56,6	0,008
	>=5	17	31,5	37	68,5	
<b>Distancia fascia</b>						
<b>mesorrectal (mm)</b>	<=2	7	20,6	27	79,4	0,001
	>2	19	61,3	12	38,7	
<b>Tipo tratamiento</b>						
<b>neoadyuvante</b>	RT larga					
	sin QT	4	33,3	8	66,7	0,699
	Rt larga +					
	QT	49	41,9	68	58,1	
RT corta +						
	QT	4	26,7	11	73,3	

En el análisis multivariable se ha observado que: los factores predictores independientes de una tasa mayor de respuesta tumoral han sido la distancia a la fascia mesorrectal ( $p=0.02$ , OR 3.82, IC95% 1.19-12.23), y la localización tumoral ( $p =0.04$ , OR indeterminado), no siendo los niveles de CEA preoperatorios estadísticamente significativos por un problema de tamaño muestral. Aquellos pacientes con un tumor rectal localizado a una distancia de  $\leq 2$  mm y aquellos

pacientes con un tumor de recto no localizado en la región proximal del mismo tienen mejor respuesta al tratamiento neoadyuvante que los pacientes que presentan un tumor rectal en otras localizaciones o con una distancia mayor a la fascia mesorrectal, siendo esto estadísticamente significativo. Todos estos casos presentaron grados de Mandard más bajos y los resultados se muestran en la Tabla 28.

**Tabla 28.** Análisis multivariable de los factores relacionados con una mayor respuesta al tratamiento neoadyuvante.

	<b>p</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>IC95%</b>	
			<b>Inferior</b>	<b>Superior</b>
<b>CEA preneoadyuvancia</b>	0,630	0,74	0,22	2,51
<b>Tamaño</b>	0,793	1,18	0,35	3,92
<b>Distancia fascia mesorrectal (mm)</b>	0,024	3,82	1,19	12,23
<b>Proximal vs resto</b>	0,046	Indeterminado		
<b>Extensión circunferencial</b>	0,065	0,70	1,08	10,90

#### **4.7.- Predictores para respuesta patológica completa (pCR)**

Se ha realizado un análisis estadístico para comprobar la relación entre las distintas variables clínicas y la tasa de respuesta patológica completa. Las variables analizadas han sido: sexo, distancia del tumor a la fascia mesorrectal, localización del tumor en el recto, tamaño tumoral, extensión circunferencial, tipo de tratamiento neoadyuvante, estadio TNM pretratamiento neoadyuvante y niveles del antígeno carcinoembrionario (CEA) antes de la cirugía y estadio T y N antes del tratamiento neoadyuvante (medidos con la RMN). Los resultados que hemos obtenido han sido:

En el análisis univariable, los niveles de CEA preoperatorios  $\geq 5$  ng/ml ( $p=0.001$ ) y la extensión circunferencial  $>25\%$  ( $p=0.048$ ) han sido factores adversos para alcanzar una respuesta patológica completa. Por tanto, según este análisis univariable, los mejores candidatos para presentar una respuesta patológica completa al tratamiento neoadyuvante serán aquellos pacientes que presenten un tumor de recto con unos niveles de CEA preoperatorios  $<5$  ng/ml y que el tumor ocupe menos de un cuarto de la circunferencia rectal, que aquellos casos en que el tumor rectal tenga otras características (Tabla 29).

**Tabla 29.** Análisis univariable de los factores relacionados con una respuesta patológica completa al tratamiento neoadyuvante.

		Mandard 2-5		Regresion completa		
		n	%	n	%	
<b>Sexo</b>	Hombre	84	83,2	17	16,8	0,437
	Mujer	44	88,0	6	12,0	
<b>Localización recto</b>	Recto proximal	6	100,0	0	0,0	0,199
	Recto medio	33	91,7	3	8,3	
	Reco distal	89	81,7	20	18,3	
<b>RMN t</b>	1	1	100,0	0	0,0	0,186
	2	16	80,0	4	20,0	
	3	87	82,1	19	17,9	
	4	21	100,0	0	0,0	
<b>RMN n</b>	0	25	75,8	8	24,2	0,246
	1	38	84,4	7	15,6	
	2	62	88,6	8	11,4	
<b>Tamaño</b>	<5	47	78,3	13	21,7	0,105
	>=5	57	89,1	7	10,9	

<b>Extensión</b>						
<b>circunferencial</b>	0-25%	6	60,0	4	40,0	0,048
	26-50%	26	86,7	4	13,3	
	51-75 %	19	79,2	5	20,8	
	76-100%	27	93,1	2	6,9	
<b>Estadio</b>						
<b>pretratamiento</b>	2	23	74,2	8	25,8	0,194
	3	101	87,1	15	12,9	
<b>CEA</b>						
<b>preneoadyuvancia</b>	<5	56	73,7	20	26,3	0,001
	>=5	53	96,4	2	3,6	
<b>mm fascia</b>						
<b>mesorrectal</b>	<=2	31	91,2	3	8,8	0,125
	>2	24	77,4	7	22,6	
<b>Tipo tto</b>						
<b>neoadyuvante</b>	RT larga sin QT	12	92,3	1	7,7	0,279
	Rt larga + QT	95	81,2	22	18,8	
	RT corta con QT	15	100,0	0	0,0	

En el análisis multivariable se ha observado que: los factores predictores independientes de una tasa de respuesta patológica completa fueron la localización tumoral ( $p=0,0013$ ) y los niveles preoperatorios de CEA ( $p<0,001$ ). Aquellos pacientes con un tumor rectal localizado en el tercio proximal del recto y aquellos pacientes con unos niveles de CEA preoperatorios  $<5$  tienen una mayor tasa de respuesta patológica completa al tratamiento neoadyuvante que los pacientes que

presentan un tumor rectal en otras localizaciones o con niveles de CEA mayores o iguales a 5 ng/ml, siendo ésto estadísticamente significativo. Los resultados se pueden observar en la Tabla 30.

**Tabla 30.** Análisis multivariable de los factores relacionados con una respuesta patológica completa al tratamiento neoadyuvante.

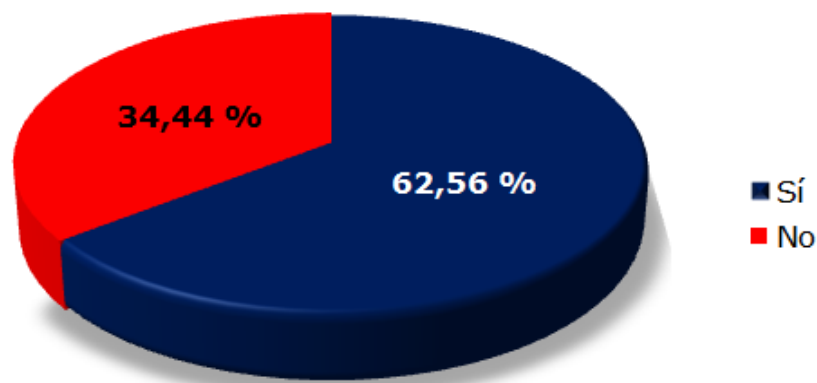
Variable	Model Log Likelihood	Change in -2 Log Likelihood	df	Sig. of the Change
Step 1				
ceapreneoadyuvancia5	-20,630	13,168	1	,000
distanciafasciamesorre ctalm2	-14,341	,589	1	,443
localizacionrecto	-18,597	9,102	2	,011
Step 2				
ceapreneoadyuvancia5	-22,060	15,439	1	,000
localizacionrecto	-18,676	8,669	2	,013

#### 4.8.- Intervalo y resultados oncológicos

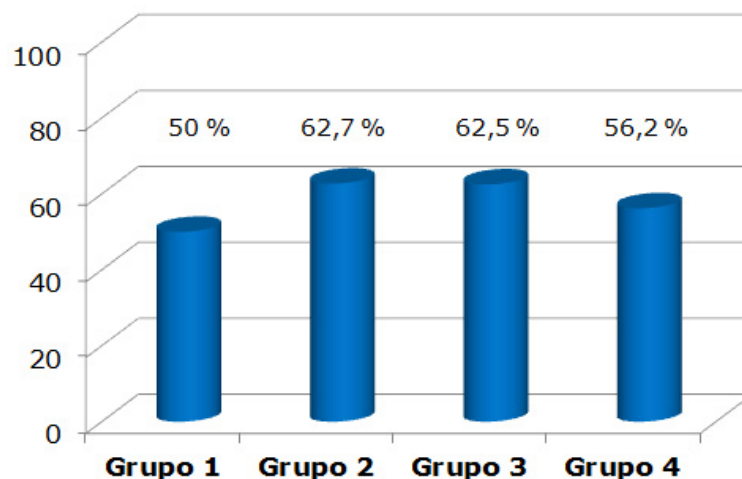
Se ha diseñado un análisis estadístico para ver la relación existente entre la duración del intervalo entre el fin del tratamiento neoadyuvante (en semanas) y la realización de la cirugía, y el grado de regresión del cáncer de recto como respuesta al tratamiento neoadyuvante.

Los grupos, como se ha visto antes, han sido: <6 semanas o grupo 1 (14.9% de los pacientes), entre 6 y 8 semanas o grupo 2 (33.8% de los pacientes), 9-10 o grupo 3 (29.8% en nuestra serie) y >10 semanas o grupo 4 (21.5%), siendo estos intervalos elegidos en función de los percentiles 25, 50 y 75. En nuestra serie, 74 (49%) pacientes han sido operados en un intervalo menor o igual a 8 semanas y 77 (51%) han sido operados en un intervalo mayor de 8 semanas.

Como hemos visto previamente, el 65,56% de los pacientes (99 pacientes) han obtenido regresión tumoral, mientras que 52 pacientes (34.44%) no han disminuído su estadio tumoral. Clasificando ésto en función de los grupos de intervalo observamos que: en el grupo de intervalo 1 el 50% de los pacientes (10 pacientes) ha tenido regresión tumoral mientras que el otro 50% no ha presentado una disminución del estadio tumoral. En el grupo de intervalo 2 el 62,7% ha presentado regresión tumoral, mientras que el 37,3% no. En los grupos 3 y 4 ha presentado disminución del estadio tumoral el 62,5% (30 pacientes) y el 56,2% (18 pacientes) respectivamente no existiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,73$ ), como se muestra en las Figuras 38 y 39 y en la Tabla 31.



**Figura 38.** Disminución del estadio tumoral en nuestra serie general



$p = 0,73$

**Figura 39.** Disminución del estadio tumoral según los intervalos de tiempo.

**Tabla 31.** Porcentajes de regresión tumoral según los intervalos de tiempo

			tiempo hasta la cirugía				Total
			1	2	3	4	
downstaging	si	Count	10	32	30	18	90
		Expected Count	11,9	30,4	28,6	19,1	90,0
		% within downstaging	11,1%	35,6%	33,3%	20,0%	100,0%
	no	Count	10	19	18	14	61
		Expected Count	8,1	20,6	19,4	12,9	61,0
		% within downstaging	16,4%	31,1%	29,5%	23,0%	100,0%
		% within tiempo hasta la cirugía	50,0%	62,7%	62,5%	56,2%	59,6%
		% of Total	6,6%	21,2%	19,9%	11,9%	59,6%
Total	si	Count	20	51	48	32	151
		Expected Count	20,0	51,0	48,0	32,0	151,0
		% within downstaging	13,2%	33,8%	31,8%	21,2%	100,0%
	no	Count	10	19	18	14	61
		Expected Count	8,1	20,6	19,4	12,9	61,0
		% within downstaging	16,4%	31,1%	29,5%	23,0%	100,0%
		% within tiempo hasta la cirugía	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
		% of Total	13,2%	33,8%	31,8%	21,2%	100,0%

$p = 0,73$

1= intervalo de tiempo de <6 semanas, 2= intervalo de 6-8 semanas, 3= intervalo de 9-10 semanas, 4= intervalo de >10 semanas.

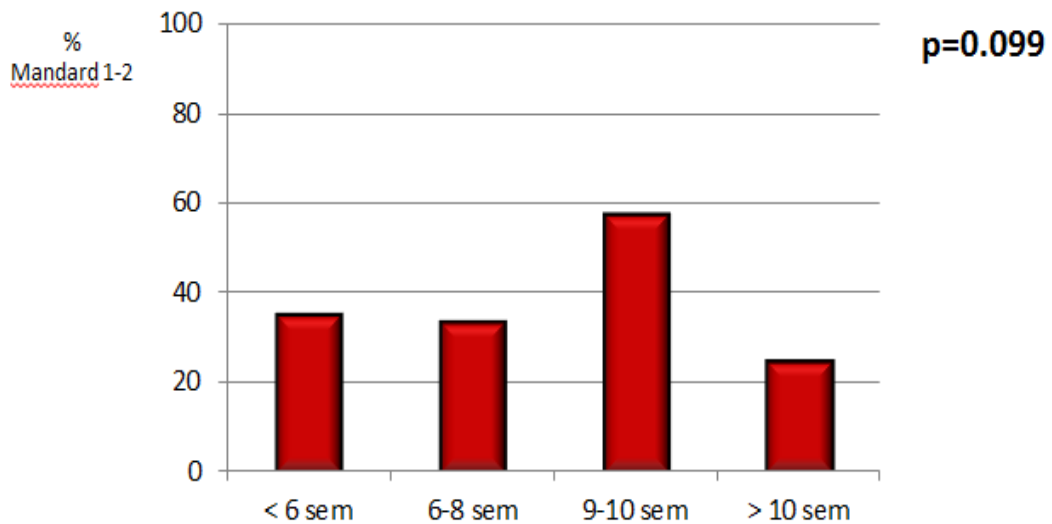
Se ha analizado el porcentaje de pacientes que presenta una respuesta patológica completa o casi completa (Mandard 1-2) en cada grupo de intervalo y los resultados en cuanto a esto han sido: 35%, 33,3%, 57,4%, y 25%. El porcentaje de pacientes que ha obtenido un Mandard 3-5 ha sido del 65%, 66, 7%, 42,6% y 75% respectivamente; p=0.070) (Tabla 32). Cuando comparamos el porcentaje de pacientes que han obtenido un Mandard 1 ó 2 respecto a cada grupo de intervalo se observa que hay una tendencia a una mayor regresión tumoral en el tercer grupo de intervalo, no siendo estadísticamente significativa por un problema de tamaño muestral (p=0.099) (Figura 40).

**Tabla 32.** Grado de regresión de los pacientes según el intervalo de tiempo entre el fin del tratamiento neoadyuvante y la cirugía.

p = 0,70

			Percentile Group of times desde neoadyuvancia hasta cx sem				Total
			1	2	3	4	
mandard2	MANDARD 1-2	Count	7	17	27	8	59
		Expected Count	7,9	20,1	18,5	12,6	59,0
		% within mandard2	11,9%	28,8%	45,8%	13,6%	100,0%
		% within Percentile Group of times desde neoadyuvancia hasta cx sem	35,0%	33,3%	57,4%	25,0%	39,3%
		% of Total	4,7%	11,3%	18,0%	5,3%	39,3%
	MANDARD3-5	Count	13	34	20	24	91
		Expected Count	12,1	30,9	28,5	19,4	91,0
		% within mandard2	14,3%	37,4%	22,0%	26,4%	100,0%
		% within Percentile Group of times desde neoadyuvancia hasta cx sem	65,0%	66,7%	42,6%	75,0%	60,7%
		% of Total	8,7%	22,7%	13,3%	16,0%	60,7%
Total	Count	20	51	47	32	150	
	Expected Count	20,0	51,0	47,0	32,0	150,0	
	% within mandard2	13,3%	34,0%	31,3%	21,3%	100,0%	
	% within Percentile Group of times desde neoadyuvancia hasta cx sem	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% of Total	13,3%	34,0%	31,3%	21,3%	100,0%	

1= intervalo de tiempo de <6 semanas, 2= intervalo de 6-8 semanas, 3= intervalo de 9-10 semanas, 4= intervalo de >10 semanas



**Figura 40.** Porcentaje de pacientes que han obtenido un grado de regresión Mandard 1-2 en cada grupo de intervalo de tiempo.

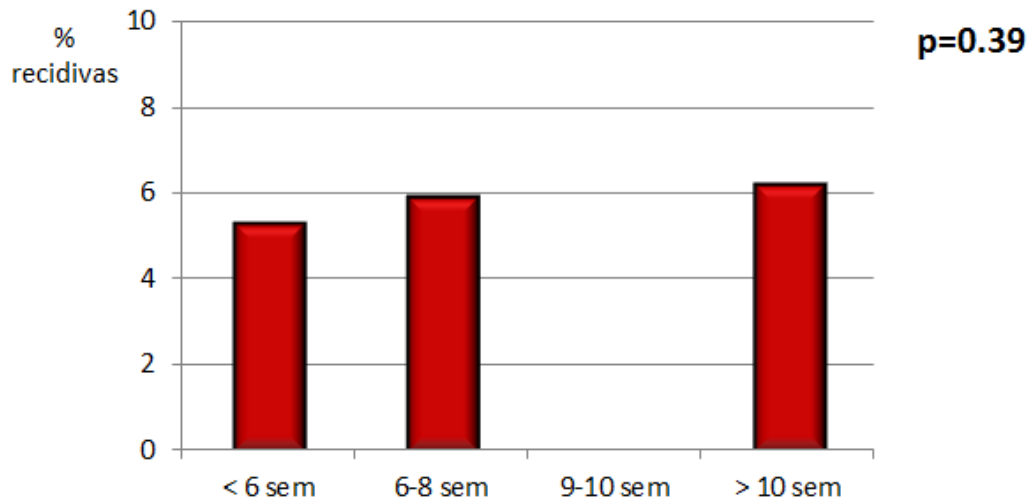
En cuanto a la tasa de recidivas locorregionales tampoco se han evidenciado diferencias estadísticamente significativas debido al tamaño muestral pero se ha observado una tendencia a mejores resultados de este parámetro en el intervalo de las 9-10 semanas (la tasa de recidivas para los diferentes intervalos de tiempo ha sido del 5,3%, 5,9%, 0,0% y 6,2% respectivamente) (Tabla 33 y Figura 41).

**Tabla 33.** Distribución de las recidivas locorregionales según el intervalo de tiempo entre el fin del tratamiento neoadyuvante y la cirugía.

			Percentile Group of time desde neoadyuvancia hasta xsem				Total
			1	2	3	4	
segrecidiva	SI	Count	1	3	0	2	6
		Expected Count	,8	2,0	1,9	1,3	6,0
		% within segrecidiva	16,7%	50,0%	0,0%	33,3%	100,0%
		% within Percentile Group of time desde neoadyuvancia hasta xsem	5,3%	5,9%	0,0%	6,2%	4,0%
		% of Total	0,7%	2,0%	0,0%	1,3%	4,0%
	NO	Count	18	48	48	30	144
		Expected Count	18,2	49,0	46,1	30,7	144,0
		% within segrecidiva	12,5%	33,3%	33,3%	20,8%	100,0%
		% within Percentile Group of time desde neoadyuvancia hasta xsem	94,7%	94,1%	100,0%	93,8%	96,0%
		% of Total	12,0%	32,0%	32,0%	20,0%	96,0%
Total		Count	19	51	48	32	150
		Expected Count	19,0	51,0	48,0	32,0	150,0
		% within segrecidiva	12,7%	34,0%	32,0%	21,3%	100,0%
		% within Percentile Group of time desde neoadyuvancia hasta xsem	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	12,7%	34,0%	32,0%	21,3%	100,0%

p=0,39

1= intervalo de tiempo de <6 semanas, 2= intervalo de 6-8 semanas, 3= intervalo de 9-10 semanas, 4= intervalo de >10 semanas



**Figura 41.** Porcentaje de pacientes que han obtenido recidiva locorregional en cada grupo de intervalo de tiempo.

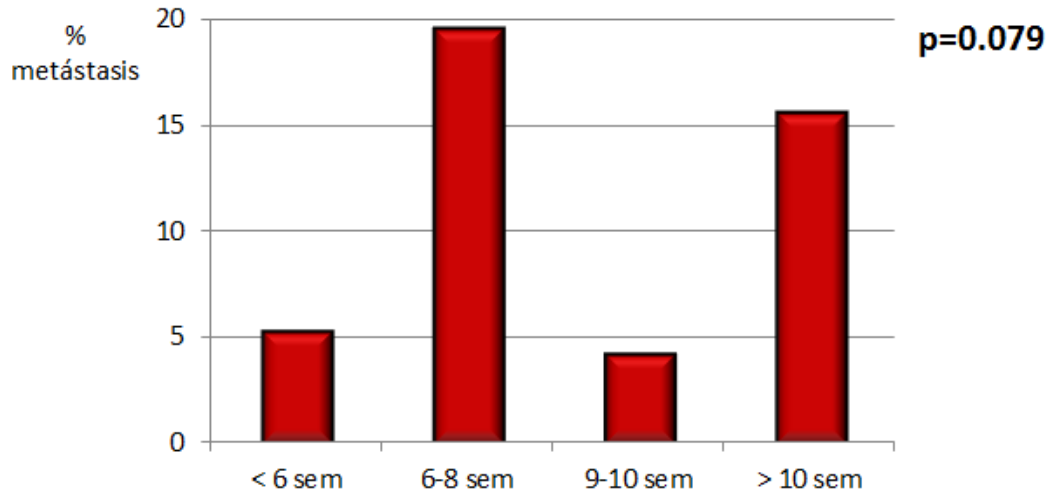
En cuanto a la tasa de aparición de metástasis: la tasa de aparición de metástasis en los diferentes intervalos ha sido del 5,3%, 19,6%, 4,2% y del 15,6% respectivamente, ( $p=0,079$ ) (Tabla 34 y Figura 42).

**Tabla 34.** Distribución de las metástasis según el intervalo de tiempo entre el fin del tratamiento neoadyuvante y la cirugía

			Percentile Group of times desde neoadyuvancia hasta xsem				Total
			1	2	3	4	
segmtastasis	SI	Count	1	10	2	5	18
		Expected Count	2,3	6,1	5,8	3,8	18,0
		% within segmtastasis	5,6%	55,6%	11,1%	27,8%	100,0%
		% within Percentile Group of times desde neoadyuvancia hasta xsem	5,3%	19,6%	4,2%	15,6%	12,0%
		% of Total	0,7%	6,7%	1,3%	3,3%	12,0%
	NO	Count	18	41	46	27	132
		Expected Count	16,7	44,9	42,2	28,2	132,0
		% within segmtastasis	13,6%	31,1%	34,8%	20,5%	100,0%
		% within Percentile Group of times desde neoadyuvancia hasta xsem	94,7%	80,4%	95,8%	84,4%	88,0%
		% of Total	12,0%	27,3%	30,7%	18,0%	88,0%
Total		Count	19	51	48	32	150
		Expected Count	19,0	51,0	48,0	32,0	150,0
		% within segmtastasis	12,7%	34,0%	32,0%	21,3%	100,0%
		% within Percentile Group of times desde neoadyuvancia hasta xsem	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	12,7%	34,0%	32,0%	21,3%	100,0%

p=0,079

1= intervalo de tiempo de <6 semanas, 2= intervalo de 6-8 semanas, 3= intervalo de 9-10 semanas, 4= intervalo de >10 semanas



**Figura 42.** Porcentaje de pacientes que han obtenido metástasis en cada grupo de intervalo de tiempo

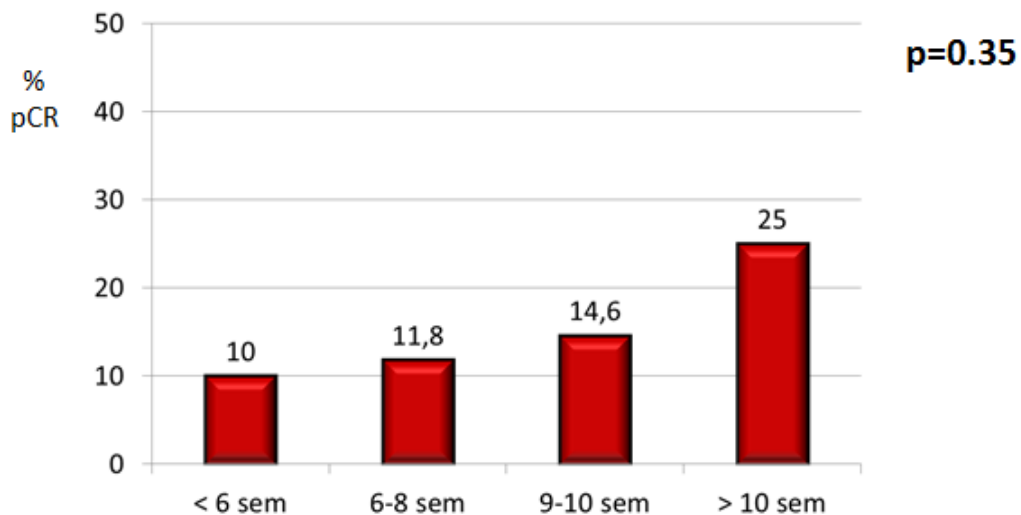
No se han observado diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuesta patológica completa (el porcentaje de pacientes que ha alcanzado una respuesta patológica completa ha sido del 10%, 11,8%, 14,6% y del 25% para cada intervalo de tiempo;  $p=0.35$ ) (Tabla 35 y Figura 43).

**Tabla 35.** Porcentaje de pacientes que han alcanzado una respuesta patológica completa para cada intervalo de tiempo.

			Percentile Group of times desde oadyuvancia hastacxsem				Total
			1	2	3	4	
mandar1	NO	Count	18	45	41	24	128
		Expected Count	17,0	43,2	40,7	27,1	128,0
		% within mandar1	14,1%	35,2%	32,0%	18,8%	100,0%
		% within Percentile Group of times desde oadyuvancia hastacxsem	90,0%	88,2%	85,4%	75,0%	84,8%
		% of Total	11,9%	29,8%	27,2%	15,9%	84,8%
SI		Count	2	6	7	8	23
		Expected Count	3,0	7,8	7,3	4,9	23,0
		% within mandar1	8,7%	26,1%	30,4%	34,8%	100,0%
		% within Percentile Group of times desde oadyuvancia hastacxsem	10,0%	11,8%	14,6%	25,0%	15,2%
		% of Total	1,3%	4,0%	4,6%	5,3%	15,2%
Total		Count	20	51	48	32	151
		Expected Count	20,0	51,0	48,0	32,0	151,0
		% within mandar1	13,2%	33,8%	31,8%	21,2%	100,0%
		% within Percentile Group of times desde oadyuvancia hastacxsem	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	13,2%	33,8%	31,8%	21,2%	100,0%

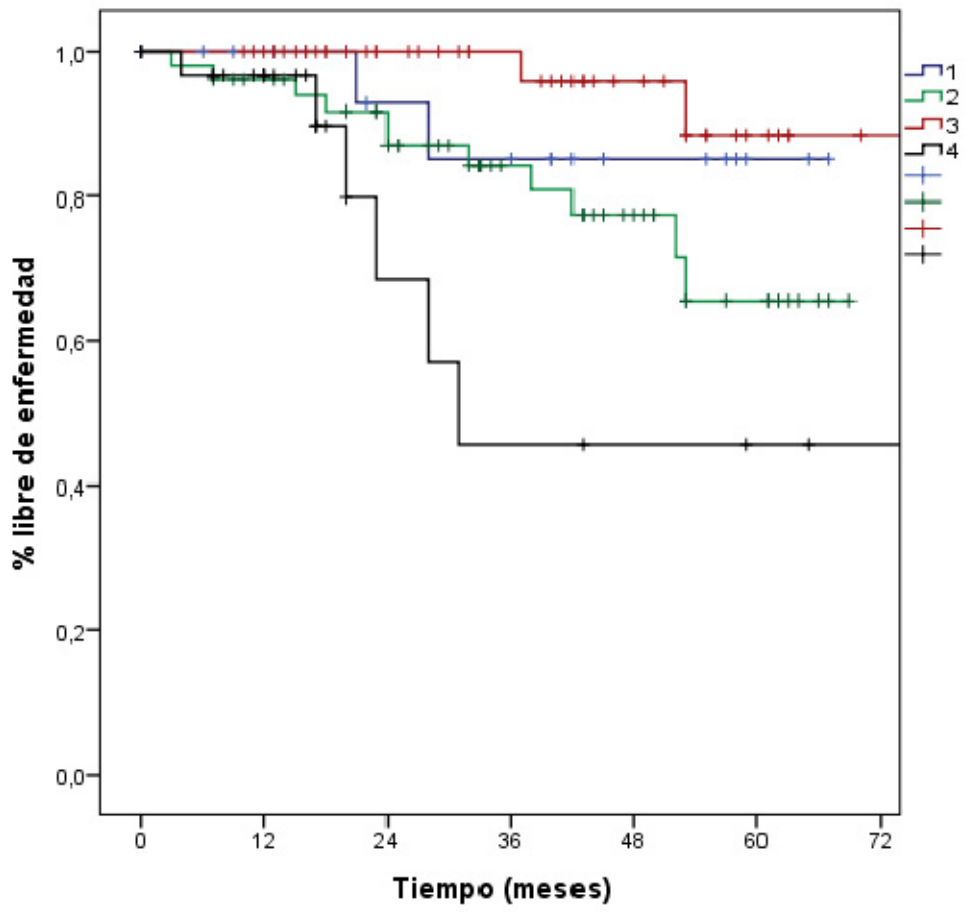
p= 0,35

1= intervalo de tiempo de <6 semanas, 2= intervalo de 6-8 semanas, 3= intervalo de 9-10 semanas, 4= intervalo de >10 semanas

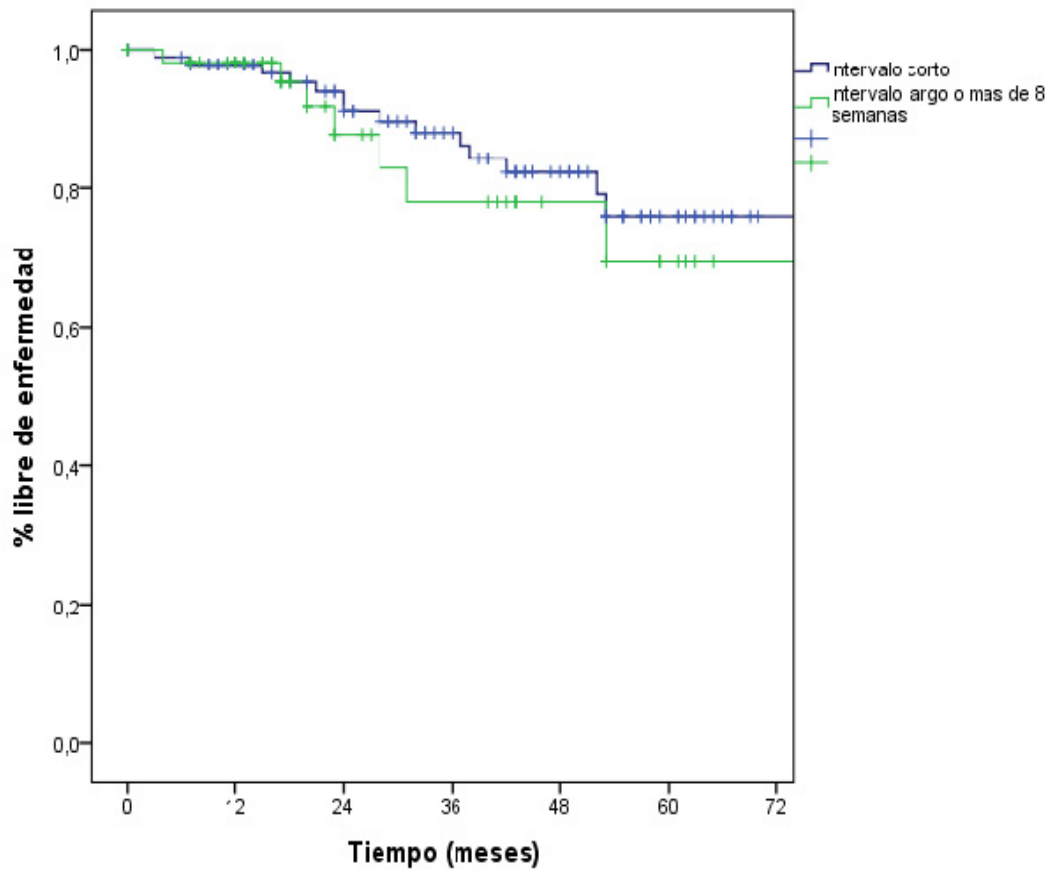


**Figura 43.** Porcentaje de pacientes que han obtenido una respuesta patológica completa en cada grupo de intervalo de tiempo.

Tampoco se han obtenido diferencias en cuanto a la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (a los 3 años el 85,1%, 84,2%, 95,8% y 45,6% de los pacientes para los diferentes grupos de estudio estaban libres de enfermedad;  $p=0,089$ ). Y a los 5 años los porcentajes han sido de: 85,1%, 65,5%, 88,5% y 45,6% respectivamente (Figura 44). Realizamos dos grupos: un grupo de pacientes a los que se les realizó la cirugía en un intervalo corto ( $\leq 8$  semanas) y otro grupo de pacientes a los que se les realizó la cirugía en un intervalo de tiempo largo ( $> 8$  semanas). Se vio una vez más que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de mortalidad a los 3 años ni a los 5 años, en ambos grupos (88% de supervivencia a los 3 años en el grupo de intervalo corto vs el 78% en el grupo de intervalo largo;  $p=0,39$  y 75,9% de supervivencia a los 5 años en el grupo de intervalo corto vs el 69,3% en el grupo de intervalo largo;  $p=0,39$ ). Esto se puede observar en la gráfica de la Figura 45.

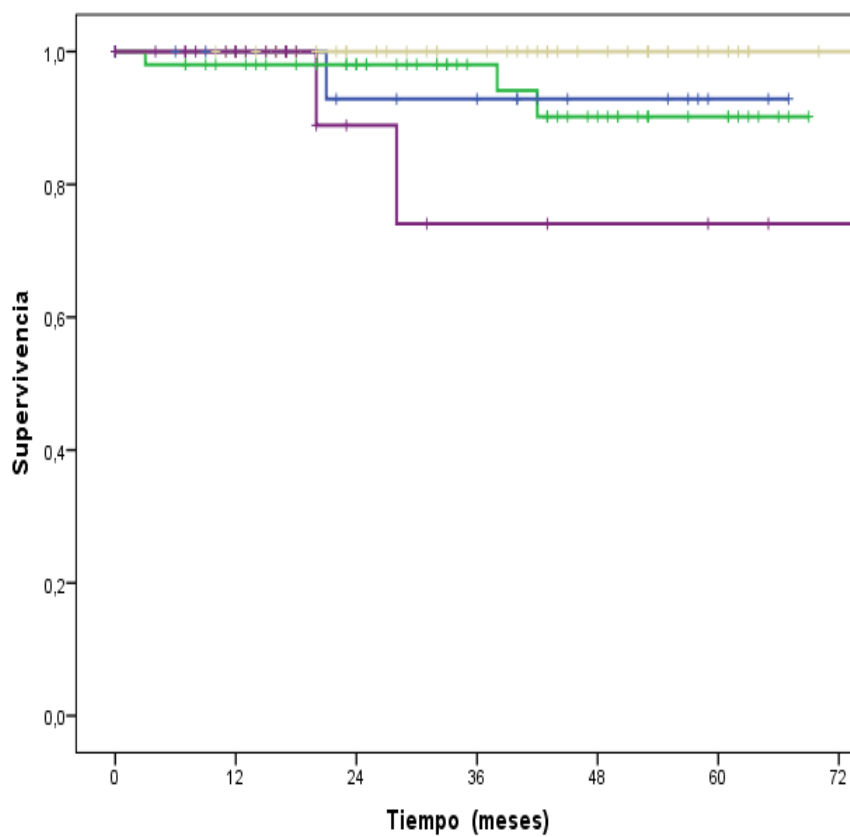


**Figura 44.** Análisis de la tasa de supervivencia libre de enfermedad para los diferentes intervalos de tiempo

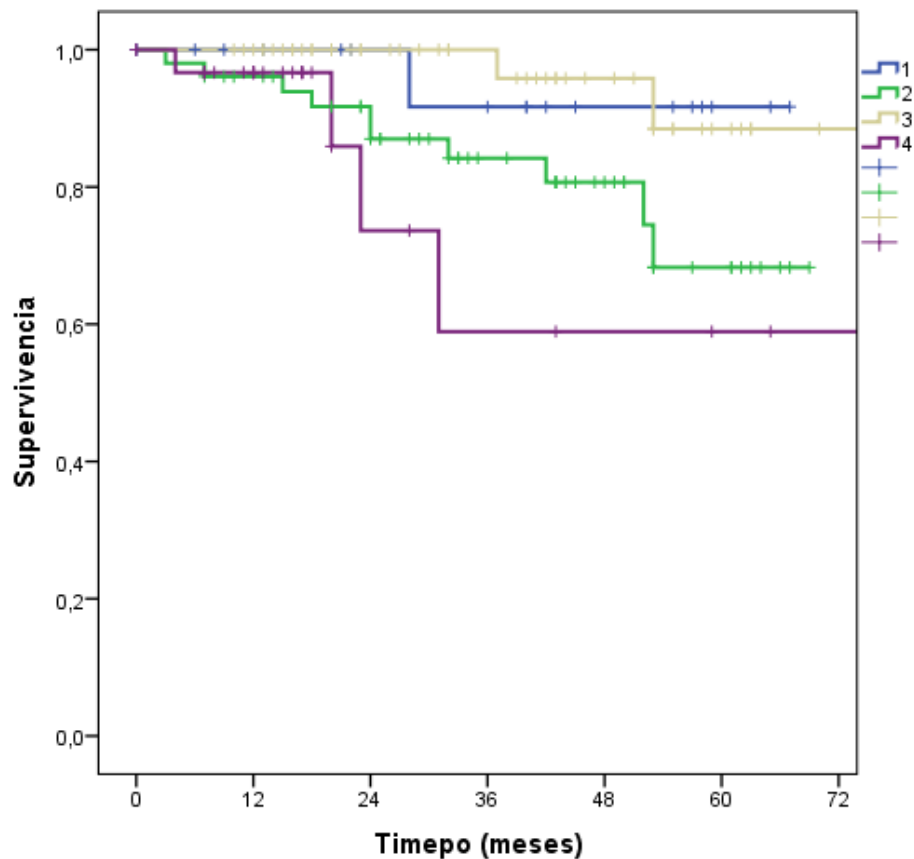


**Figura 45.** Comparación en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad entre el intervalo de tiempo corto ( $\leq 8$  semanas) y el intervalo de tiempo largo ( $>8$  semanas)

Los resultados de las tasas de supervivencia libre de recidivas locorregionales y de metástasis de los 4 intervalos de tiempo se muestran en las Figuras 46 y 47, no siendo, una vez más, estadísticamente significativos ( $p=0,12$  y  $p=0,22$  respectivamente).

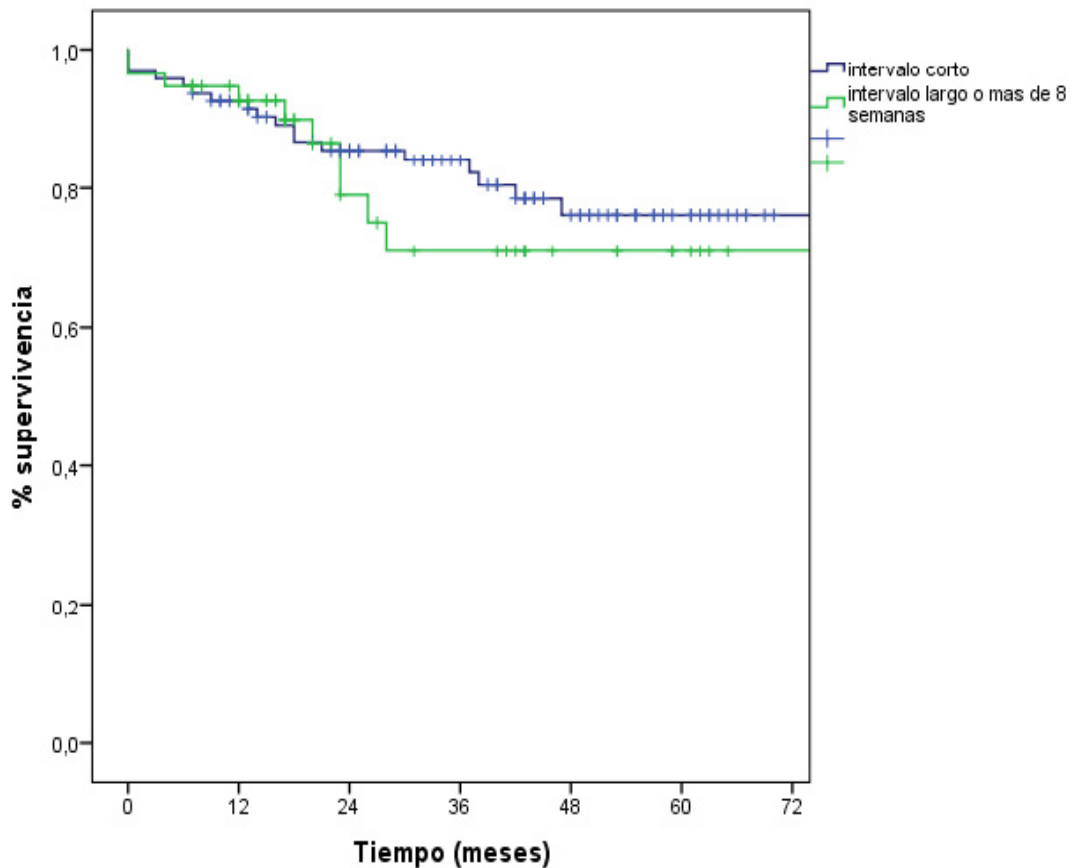


**Figura 46.** Análisis de la tasa de supervivencia libre de recidivas locorregionales para los diferentes intervalos de tiempo.



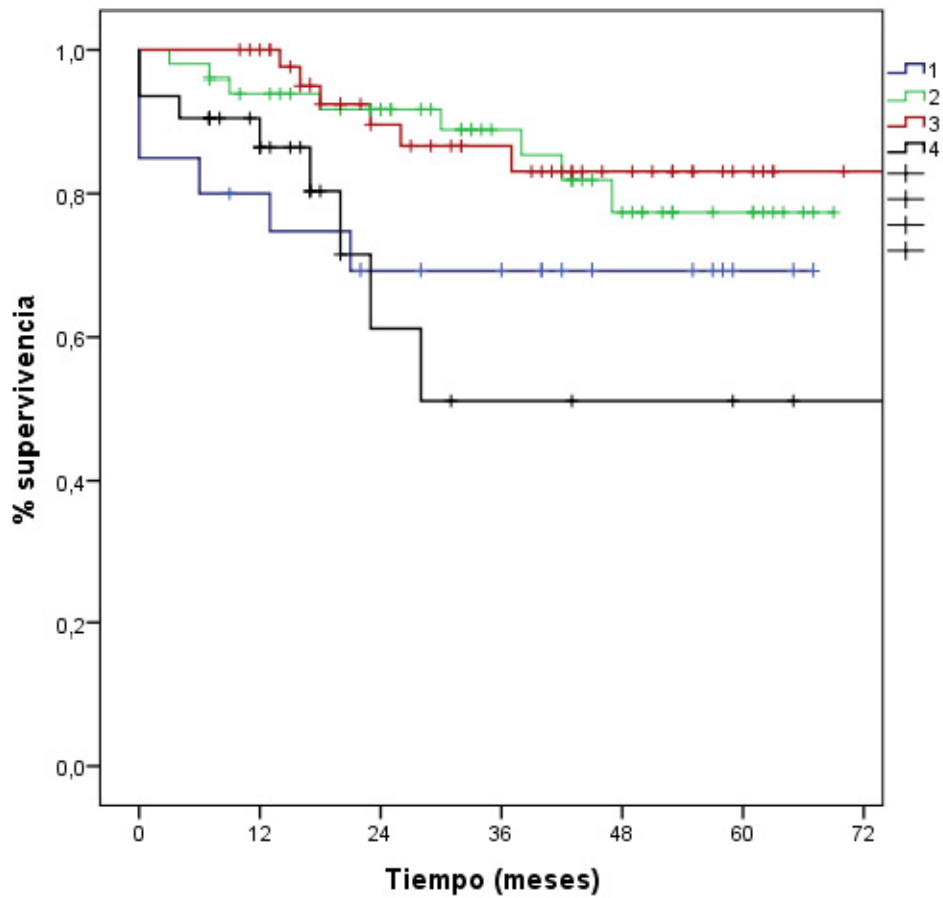
**Figura 47.** Análisis de la tasa de supervivencia libre de metástasis para los diferentes intervalos de tiempo

Realizamos dos grupos: un grupo de pacientes a los que se les realizó la cirugía en un intervalo corto ( $\leq 8$  semanas) y otro grupo de pacientes a los que se les realizó la cirugía en un intervalo de tiempo largo ( $> 8$  semanas) y se vio que no hay diferencias en cuanto a la tasa de mortalidad a los 3 años ni a los 5 años, en ambos grupos (84% de supervivencia a los 3 años en el grupo de intervalo corto vs el 70,9% en el grupo de intervalo largo ; $p=0,56$  y 76,1% de supervivencia a los 5 años en el grupo de intervalo corto vs el 70,9% en el grupo de intervalo largo ; $p=0,56$ ) (Figura 48).



**Figura 48.** Comparación en cuanto a la supervivencia global entre el intervalo de tiempo corto ( $\leq 8$  semanas) y el intervalo de tiempo largo ( $>8$  semanas).

En cuanto a la tasa de supervivencia a los 3 y 5 años no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas para el grupo de intervalo de 6-8 semanas en las curvas de Kaplan Meier, siendo la tasa de supervivencia a los 3 años del 69,3%, 89%, 85% y 51 % respectivamente ( $p=0,39$ ), y a los 5 años del 69,3%, 77,3%, 83,1% y 51% respectivamente ( $p=0,39$ ), figura 49.



**Figura 49.** Análisis de la supervivencia global para los diferentes intervalos de tiempo.

Si comparamos los intervalos de tiempo 2,3 y 4 frente al 1 y tenemos en cuenta el tiempo en el que se produce el evento y no sólo la tasa del evento con el modelo de Cox, se ha obtenido que el intervalo de tiempo de 6-8 semanas presenta mayor supervivencia que el resto de intervalos ( $p=0.030$ ; HR 0.252; IC95% 0.07-0.87), con una reducción relativa del 75% en la mortalidad y siendo esto significativo. En el intervalo de 9-10 semanas se observa una reducción de la

mortalidad del 48%. Los resultados del análisis multivariable se muestran en la Tabla 36.

**Tabla 36.** Relación entre los diferentes intervalos de tiempo y la tasa de mortalidad

**Modelo de Cox para mortalidad**

	p	Hazard ratio	IC95% HR		
			Inferior	Superior	
<b>Tiempo hasta la cx</b>					
6-8 vs <6	0,030	0,252	0,072	0,874	reducción relativa del 75% de mortalidad
9-10 vs <6	0,305	0,520	0,149	1,813	
>10 vs <6 sem	0,268	2,203	0,545	8,915	

Tampoco ha habido diferencia entre la duración del intervalo y la técnica quirúrgica realizada (p=0.15), como se puede ver en la Tabla 37.

**Tabla 37.** Análisis de la relación entre la técnica quirúrgica realizada y cada intervalo de tiempo.

		tec_cir					Total
		resección de recto baja	resección de recto ultrabaja/RIE	AAP	hartmann	unicamente estoma de derivación	
tiempo hasta la cirugía 1	Count	0	8	7	2	3	20
	Expected Count	1,6	9,0	6,1	2,6	,7	20,0
	% within tiempo hasta la cirugía	0,0%	40,0%	35,0%	10,0%	15,0%	100,0%
	% of Total	0,0%	5,3%	4,6%	1,3%	2,0%	13,2%
2	Count	2	26	17	6	0	51
	Expected Count	4,1	23,0	15,5	6,8	1,7	51,0
	% within tiempo hasta la cirugía	3,9%	51,0%	33,3%	11,8%	0,0%	100,0%
	% of Total	1,3%	17,2%	11,3%	4,0%	0,0%	33,8%
3	Count	6	21	12	8	1	48
	Expected Count	3,8	21,6	14,6	6,4	1,6	48,0
	% within tiempo hasta la cirugía	12,5%	43,8%	25,0%	16,7%	2,1%	100,0%
	% of Total	4,0%	13,9%	7,9%	5,3%	0,7%	31,8%
4	Count	4	13	10	4	1	32
	Expected Count	2,5	14,4	9,7	4,2	1,1	32,0
	% within tiempo hasta la cirugía	12,5%	40,6%	31,2%	12,5%	3,1%	100,0%
	% of Total	2,6%	8,6%	6,6%	2,6%	0,7%	21,2%
Total	Count	12	68	46	20	5	151
	Expected Count	12,0	68,0	46,0	20,0	5,0	151,0
	% within tiempo hasta la cirugía	7,9%	45,0%	30,5%	13,2%	3,3%	100,0%
	% of Total	7,9%	45,0%	30,5%	13,2%	3,3%	100,0%

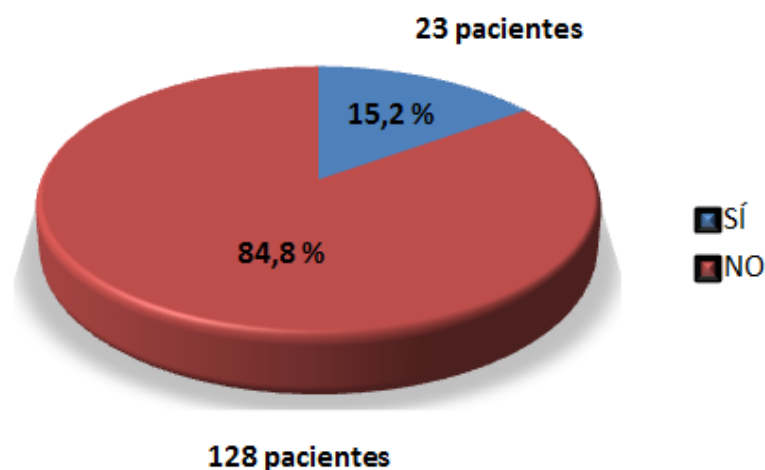
p=0,15

1= intervalo de tiempo de <6 semanas, 2= intervalo de 6-8 semanas, 3= intervalo de 9-10 semanas, 4= intervalo de >10 semanas, RIE= resección interesfintérica

No se pudo reconstruir el tránsito siendo necesario una cirugía de Hartmann en 2 (3%), 6 (6%), 8 (4%), 4 (2%) pacientes para los grupos de intervalo 1, 2, 3 y 4 respectivamente.

#### 4.9.- Resultados a largo plazo de los pacientes que obtienen una pCR

La tasa de respuesta patológica completa ha sido del 15,2% (23 pacientes presentaron ausencia de células residuales tumorales en el estudio histopatológico del espécimen resecado) (Figura 50).



**Figura 50.** Porcentaje de pacientes que han alcanzado una respuesta patológica completa.

La mediana de seguimiento en el total de la serie ha sido de 34,5 meses, con un rango intercuartílico de 17-53 meses. En el grupo del intervalo 1 (< 6 semanas) la mediana de seguimiento que hemos observado ha sido de 38 meses (rango de 9-67 meses), en el grupo de intervalo 2 la mediana de seguimiento obtenida ha sido de 37,12 meses (24-52 meses), en el grupo 3 la mediana ha sido de 37 meses (18-53) y en el grupo de intervalo 4 (> 10 semanas) la mediana de seguimiento de 14 meses (7-20) (Tabla 38).

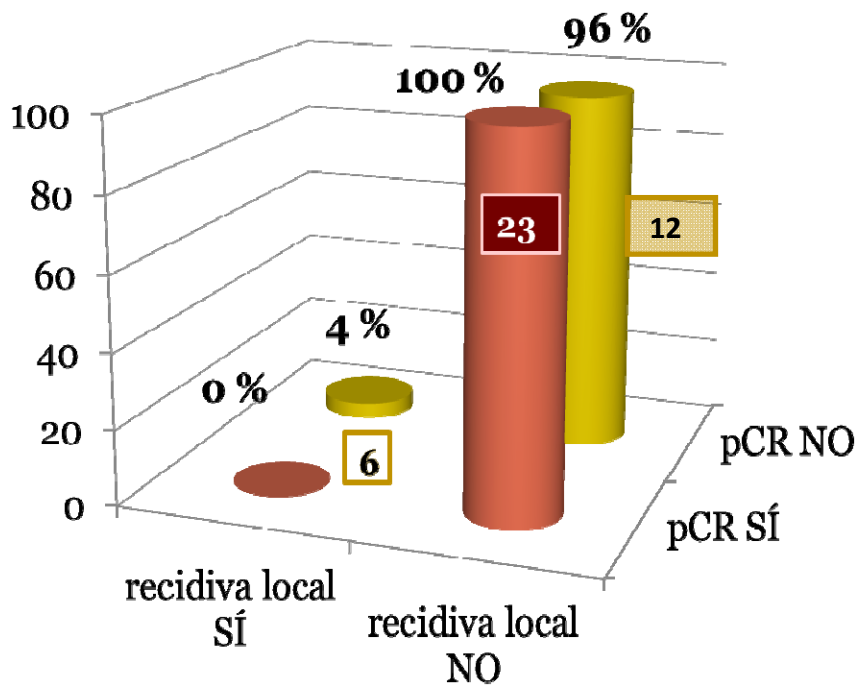
**Tabla 38.** Seguimiento de los pacientes de nuestra muestra según el intervalo de tiempo desde el fin de la terapia neoadyuvante hasta la cirugía.

Intervalo	% de pacientes	Mediana	Rango intercuartílico
< 6 semanas	14,9	38	9-67
6-8 semanas	33,8	37,12	24-52
9-10 semanas	29,8	37	18-53
> 10 semanas	21,5	14	7-20
<b>Total</b>	100	34,5	17-53

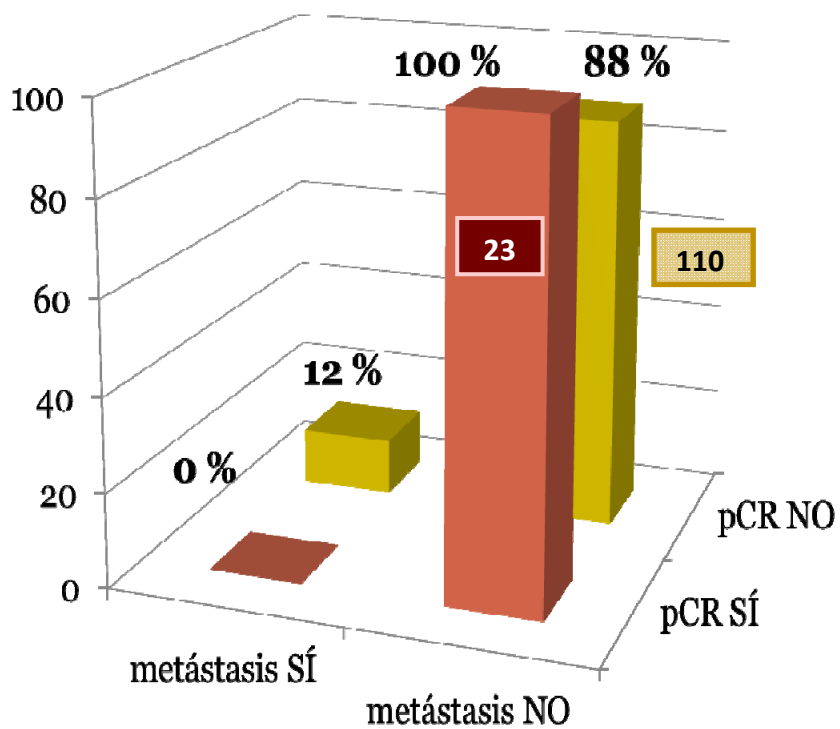
Ninguno de los pacientes que han presentado una pCR ha desarrollado recurrencias locales (0%) o metástasis (0%), mientras que los pacientes con una respuesta menor a la quimiorradioterapia han presentado 6 (4%) recurrencias ( $p=0.036$ ) y 18 (12%) metástasis ( $p=0.011$ ) (Tabla 39 y Figuras 51 y 52).

**Tabla 39.** Distribución de las metástasis y recurrencias locorregionales según presencia o no de respuesta patológica completa.

	Metástasis SÍ	Metástasis NO	Recidivas SÍ	Recidivas NO
<b>pCR SÍ</b>	0	23 (100 %)	0	23 (100%)
<b>pCR NO</b>	18 (12%)	110 (88%)	6 (4%)	122 (96%)



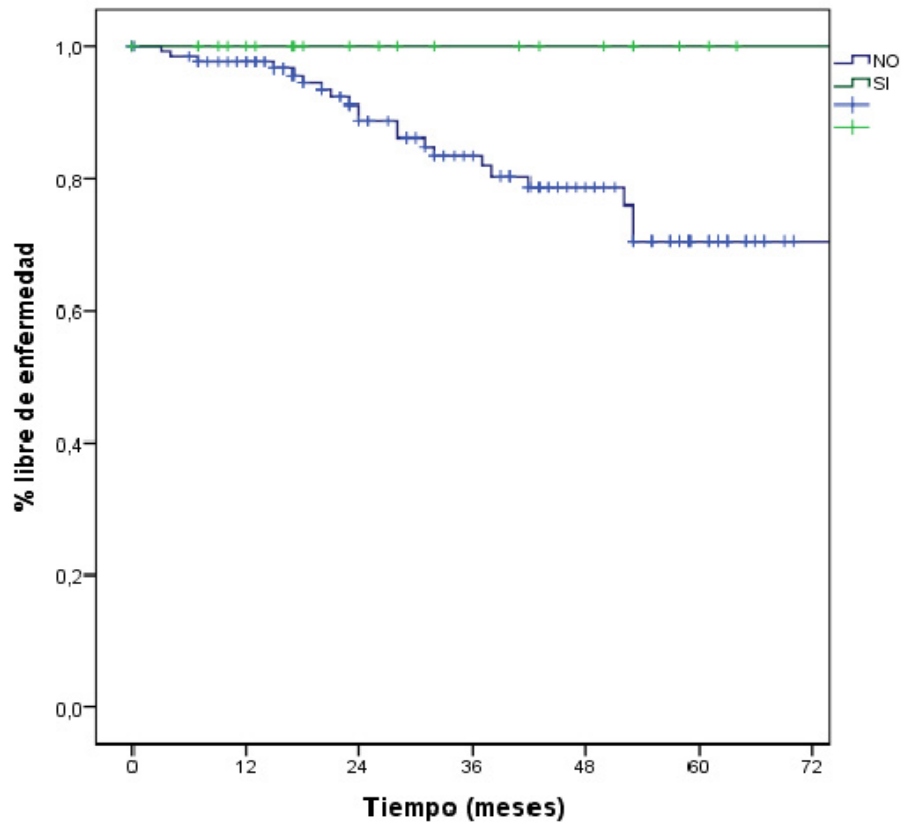
**Figura 51.** Distribución de las recurrencias locorregionales según presencia o no de respuesta patológica completa



**Figura 52.** Distribución de las metástasis según presencia o no de respuesta patológica completa

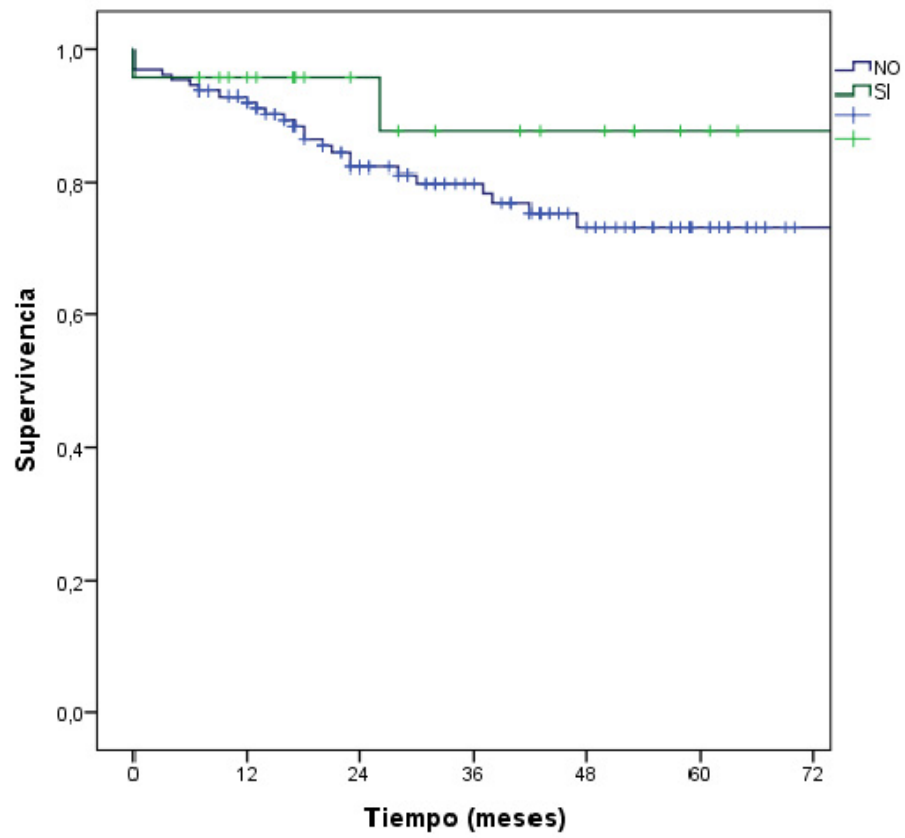
La media de meses de supervivencia en ambos grupos (aquellos pacientes que alcanzaron una respuesta patológica completa, es decir, aquellos que han obtenido un grado de respuesta al tratamiento neoadyuvante de Mandard 1 vs aquellos que obtuvieron una respuesta menor, es decir, Mandard 2-5) es de  $82.31 \pm 9$  meses vs  $60.45 \pm 5$  meses.

El % de pacientes que no han presentado enfermedad a los 3 años es del 100% en el grupo de pacientes que han presentado una respuesta patológica completa tras el tratamiento neoadyuvante, vs el 84.3% de tasa de supervivencia libre de enfermedad que se ha obtenido en aquellos pacientes con una respuesta parcial a la radioquimioterapia ( $p=0.035$ ), y a los 5 años la tasas de supervivencia libre de enfermedad han sido del 100% en el grupo de Mandard 1 vs 70,5% en los pacientes que han obtenido un Mandard 2-5, siendo estos resultados estadísticamente significativos ( $p=0,035$ ) (Figura 53).

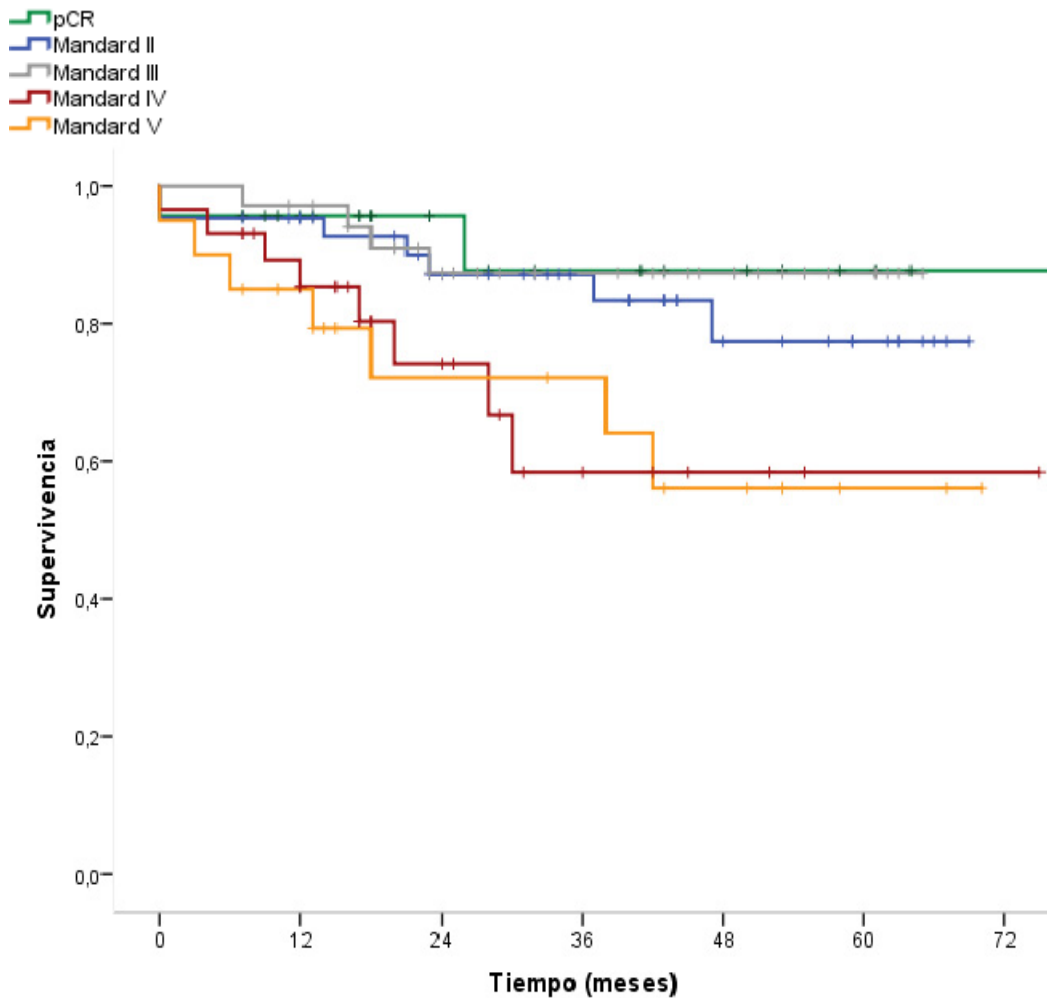


**Figura 53.** Supervivencia libre de enfermedad de nuestra serie en función de si han alcanzado una respuesta patológica completa o no

En cuanto a la supervivencia observada en función de si han obtenido una respuesta patológica completa o no se ha visto que: el 92,3% de los pacientes con una pCR está vivo a los 3 años y el 87,7% lo está a los 5 años, mientras que sólo el 79.8% de los pacientes del grupo que no ha obtenido una pCR está vivo a los 3 años y el 73,1% está vivo a los 5 años, mostrando una fuerte tendencia que no alcanza la significación estadística por un problema de tamaño muestral ( $p=0.08$ ). Si se analiza cada grupo de Mandard por separado la  $p=0.028$  (Figura 54 y 55).



**Figura 54.** Supervivencia global de nuestra serie en función de si han alcanzado una respuesta patológica completa o no



**Figura 55.** Supervivencia global de nuestra serie en función de si han alcanzado una respuesta patológica completa o no, teniendo en cuenta los cinco grupos de la clasificación de Mandard

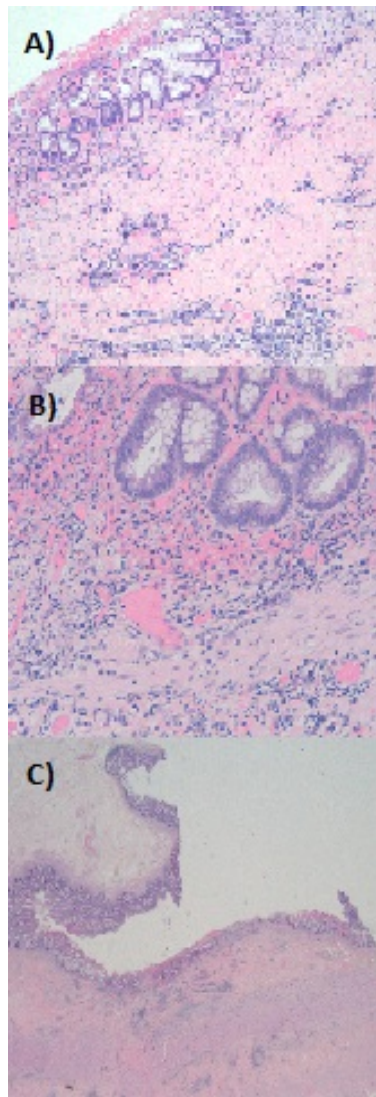
En la Tabla 40 se muestran los resultados obtenidos tras administrar el tratamiento neoadyuvante a nuestros pacientes y tras analizar el espécimen quirúrgico histológicamente en cuanto al estadio TNM y el grado de regresión tumoral global y desglosado por intervalos de tiempo de tratamiento.

**Tabla 40.** Descriptivo de los resultados obtenidos en nuestra serie tras el tratamiento neoadyuvante.

<b>Características</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Estadio T postratamiento		
pT0	25	16,56
pT1	7	4,64
pT2	30	19,87
pT3	79	52,31
pT4	10	6,62
Estadio N postratamiento		
pN0	98	64,9
pN1	33	21,9
pN2	20	13,2
Estadio postratamiento neoadyuvante		
0	24	15,9
I	31	20,5
II	43	28,5
III	53	35,1
Respuesta patológica tumoral		
No regresión tumoral	52	34,44
Sí regresión tumoral	99	62,56

Regresión tumoral < 6 semanas	10	50
Regresión tumoral 6-8 semanas	93	62,7
Regresión tumoral 9-10 semanas	30	62,5
Regresión tumoral > 10 semanas	18	56,2
Mandard		
1	23	15,2
2	44	29,1
3	35	23,2
4	29	19,2
5	20	13,2
Respuesta patológica completa	23	15,2

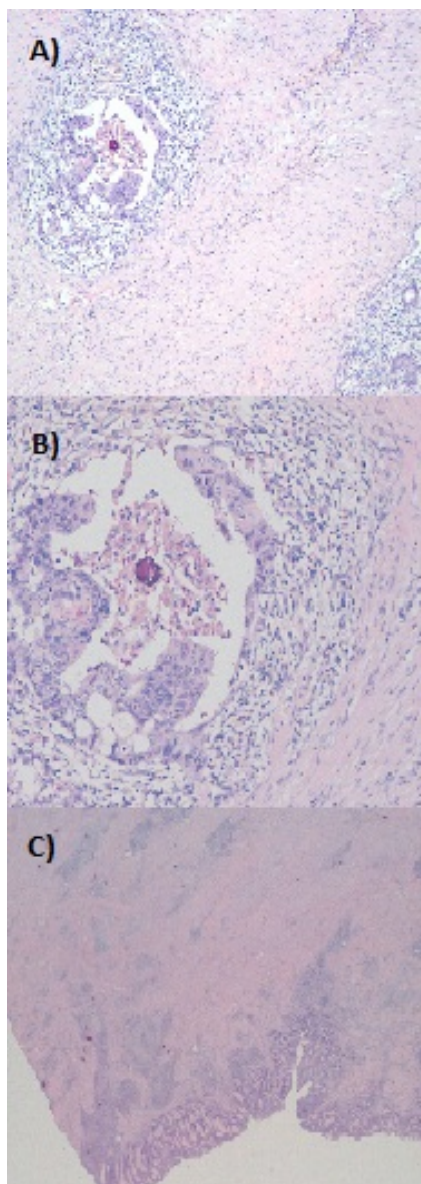
#### 4.10 Imágenes del estudio histológico del espécimen resecado en pacientes de nuestra serie



**Figura 56:** A) 4X con tinción de Hematoxilina-eosina de un tumor rectal con grado de regresión Mandard 1 tras el tratamiento neoadyuvante. La lesión presenta marcada fibrosis e infiltrado inflamatorio crónico sin observarse restos de neoplasia. Los bordes no muestran alteraciones. Focos de leve hemorragia y otros cambios sugerentes de haberse dado quimiorradioterapia.

**B)** 10X grado de regresión Mandard 1 del caso anterior.

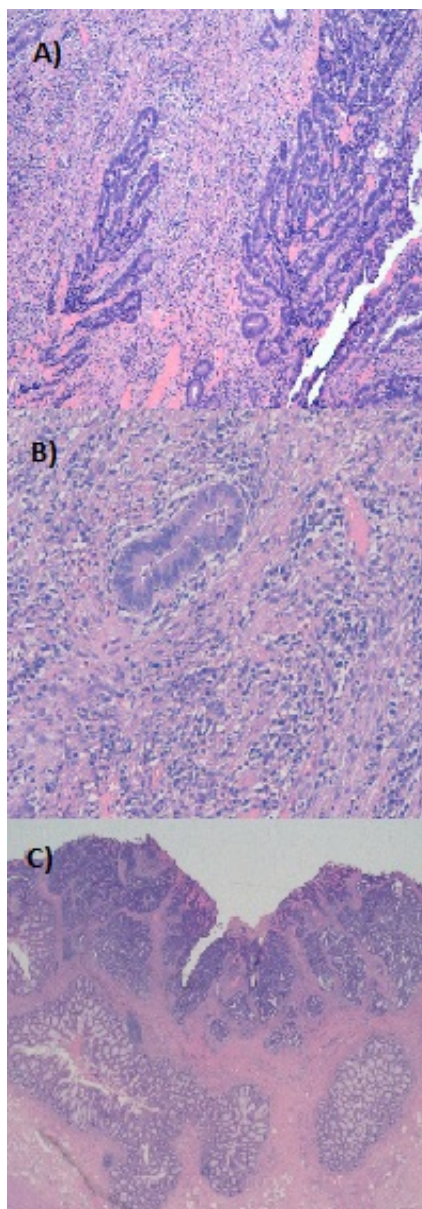
**C)** Visión panorámica grado de regresión Mandard 1 del caso anterior.



**Figura 57: A)** 4X con tinción de Hematoxilina-eosina de un tumor rectal con grado de regresión Mandard 2 tras el tratamiento neoadyuvante. La lesión descrita corresponde a una marcada fibrosis. Hay focos de calcificación distrófica y lagos de moco sin células epiteliales. De forma ocasional se observan en mucosa, submucosa y porción más superficial de la capa muscular escasas glándulas neoplásicas revestidas por células atípicas.

**B)** 10X grado de regresión Mandard 2.

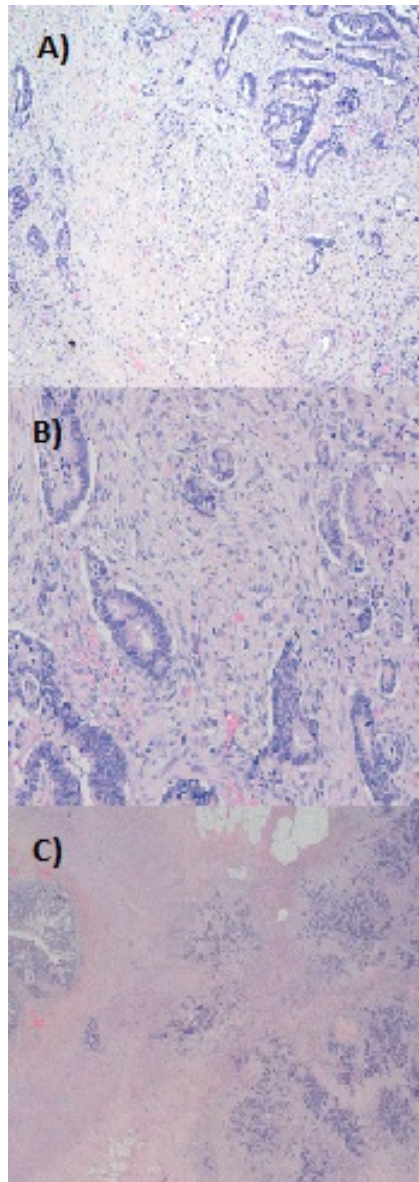
**C)** Visión panorámica grado de regresión Mandard 2.



**Figura 58:** A) 4X con tinción de Hematoxilina-eosina de un tumor rectal con grado de regresión Mandard 3 tras el tratamiento neoadyuvante. El resto muestra un crecimiento neoplásico constituido por glándulas irregulares en el seno de abundante fibrosis. Hay infiltración de submucosa y porción más superficial de la capa muscular.

**B)** 10X grado de regresión Mandard 3.

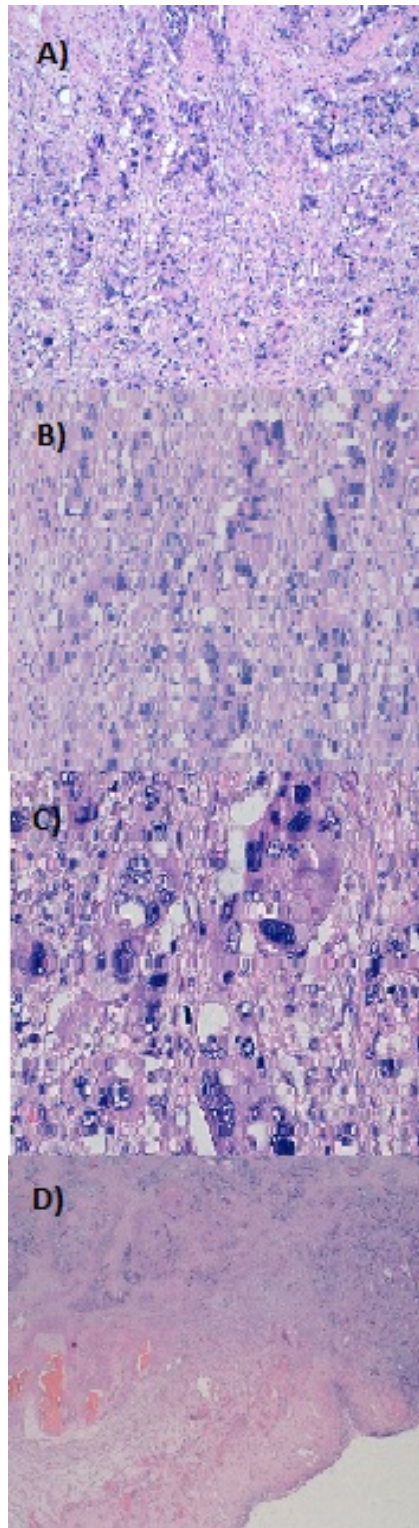
**C)** Visión panorámica grado de regresión Mandard 3.



**Figura 59: A)** 4X con tinción de Hematoxilina-eosina de un tumor rectal con grado de regresión Mandard 4 tras el tratamiento neoadyuvante. Corte de recto que muestra una marcada neoplasia y fibrosis escasa. Extensa persistencia tumoral de toda la pared. Cambios sugerentes de terapia neoadyuvante. Marcada atipia celular, con pleomorfismo y alteración de la arquitectura glandular.

**B)** 10X grado de regresión Mandard 4.

**C)** Visión panorámica grado de regresión Mandard 4.



**Figura 60:** A) 4X con tinción de Hematoxilina-eosina de un tumor rectal con grado de regresión Mandard 5 tras el tratamiento neoadyuvante. Corte de recto que muestra un crecimiento neoplásico constituido por estructuras glandulares y cordones de células grandes con marcada atipia. La neoplasia infiltra en

profundidad atravesando toda la pared. El resto del recto muestra pérdida glandular en la mucosa con edema, infiltrado inflamatorio mixto y abscesos crípticos y cambios regenerativos.

**B)** 10X grado de regresión Mandard 5. Marcada atipia celular, con pleomorfismo y alteración de la arquitectura glandular.

**C)** 20X grado de regresión Mandard 5.

**D)** Visión panorámica grado de regresión Mandard 5.



# *5. Discusión*



En España se estima que el número de casos nuevos por año de carcinoma rectal se sitúa en torno a los 22.000 en ambos sexos, y produce 13.075 defunciones. El número de casos prevalentes originados en los últimos años es de 65.000, 29.000 mujeres y 36.000 varones. Representa el tercer tumor más prevalente en el varón (precedido por el cáncer de pulmón y de próstata) y el segundo en mujeres, después del cáncer de mama.

El esquema de tratamiento del cáncer de recto ha evolucionado notablemente en los últimos años, con tendencia a preservar la función esfinteriana y mejorar el control local. Los pacientes con tumores superficiales o de pequeño tamaño se pueden beneficiar de procedimientos quirúrgicos limitados a la zona lesionada, sin embargo, la mayoría de los pacientes se diagnostican en estadios localmente más avanzados.

La afectación radiológica de la fascia mesorrectal es una indicación aceptada para el tratamiento preoperatorio. Los datos del ensayo MERCURY <sup>(94)</sup> indican que dichos hallazgos son sugerentes de altos índices de tumor residual en el margen circunferencial, lo que supone una disminución en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Aunque la cirugía (escisión total del mesorrecto) juega un papel fundamental en el tratamiento del cáncer de recto, una estrategia multidisciplinar, es necesaria para reducir la recidiva y mejorar la supervivencia a largo plazo. Actualmente no existe un programa ampliamente aceptado en cuanto a la secuencia, fármacos, duración del tratamiento, intervalo hasta la cirugía, dosis de radiación óptima, etc.

## **5.1.- Grado de regresión del cáncer de recto tras tratamiento neoadyuvante**

La resección quirúrgica permanece como la piedra angular en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado. Pero la resección curativa no es siempre posible y las recidivas locorregionales o metástasis ocurren incluso después de una cirugía de gran calidad. Por tanto, un manejo multidisciplinar que integre cirujanos, radioterapeutas, etc. ha cobrado especial importancia en este tipo de tumores.

En los últimos años, la radioterapia neoadyuvante ha mostrado ser eficaz en la reducción de las recidivas. La adición de 5 fluorouracilo a la radioterapia preoperatoria se ha visto que mejora las tasas de respuesta patológica completa, downstaging y control locorregional, en el cáncer de recto estadio II y III <sup>(95)</sup>. Además, la quimioterapia preoperatoria mejora el control locorregional con una toxicidad menor que la terapia postoperatoria <sup>(96)</sup>. Por lo que, la radioquimioterapia preoperatoria con infusión continua de 5 fluorouracilo se ha convertido en el tratamiento estándar en el cáncer de recto.

Además ensayos retrospectivos y prospectivos sugieren que la capecitabina es tan equivalente como el 5 fluorouracilo y puede mejorar los resultados oncológicos tumorales. Desde 2009, la capecitabina ha sido recomendada por el US National Comprehensive Cancer Network como una alternativa aceptable al 5 fluorouracilo en este escenario <sup>(97-99)</sup>.

Así mismo, en el cáncer de recto localmente avanzado, la QRT neoadyuvante se ha visto relacionada con la regresión tumoral. La regresión tumoral se ha asociado con un aumento en la tasa de reseccabilidad tumoral, una mayor tasa de preservación de los esfínteres y mejores resultados oncológicos a largo plazo como se ha visto en nuestros resultados y por eso es muy importante

evaluar los resultados oncológicos obtenidos con los regímenes de tratamiento neoadyuvante que se usan actualmente.

En estudios como el de Gavioli y cols.<sup>(100)</sup> y otros<sup>(98, 101-105)</sup> se analizaron los datos de 139 pacientes con tumores localmente avanzados de recto previamente sometidos a tratamiento neoadyuvante con radioterapia y quimioterapia en combinación. En el 46.7 % se evidencia una disminución de estadio tras el tratamiento, con un 17.9 % de respuesta completa patológica y con mínima enfermedad residual en el 17.2 %. En nuestra serie estos resultados son mejores a las series expuestas previamente (tasa de regresión tumoral del 65,56%, tasa de pCR del 15,2% y se observó una mínima enfermedad residual en el 29,1% de los pacientes). Ésto puede ser debido a que nuestro intervalo desde el fin del tratamiento neoadyuvante hasta la realización de la cirugía fue mayor que en el estudio de Gavioli y cols y que nuestro patólogo tiene una muy amplia experiencia en la patología tumoral rectal (como se verá en el siguiente apartado en las clasificaciones histológicas puede existir discrepancia entre los diferentes patólogos que analizan el espécimen); si bien usamos el mismo programa de tratamiento neoadyuvante (5FU + Leucovorin en la mayoría de nuestros pacientes).

En los resultados de Boset<sup>(106)</sup> se vio que los tumores más avanzados T3 y T4 alcanzaban un TGR0 + 1 más frecuentemente comparados con los TGR 2+3 (p=0.03), hecho que no se ha corroborado en nuestro estudio, donde en el estudio univariable y multivariable el estadio pretratamiento neoadyuvante no se demostró relacionado con una mayor tasa de regresión tumoral ni con una mayor tasa de pCR.

Nuevos regímenes de tratamiento neoadyuvante se están aplicando para mejorar los resultados oncológicos. En el estudio de García Aguilar <sup>(87)</sup> se dividió a los pacientes en dos grupos: en el primero se intervino a los pacientes 6-8 semanas después de finalizada la RQT neoadyuvante y se comparó con el otro grupo de pacientes donde si tras la RQT los pacientes presentaban una respuesta clínica parcial o total, se administraron 2 ciclos más de Folfox y se realizó la cirugía 3-5 semanas después. Se observó que las tasas de regresión tumoral y de pCR fueron mayores en el segundo grupo.

En cuanto a los resultados de este estudio se describe que 6 (15.8%) pacientes alcanzaron un grado 4 de la escala de Dworak (respuesta patológica completa), 17 pacientes (44,7%) alcanzaron un grado 3, 11 pacientes (28,9%) un grado 2 y un grado 1 se obtuvo en un paciente (10,5%) (ausencia de regresión tumoral). Dividieron a los pacientes en dos grupos: buenos respondedores (TGR3-4) y pobres respondedores (TGR 1-2) y una diferencia estadísticamente significativa se observó entre ambos grupos en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad (81.6% vs. 16.8%, p=0.000) y la supervivencia global (83.9% vs. 40.7%, p=0.007). Los estadios patológicos T0, T1, T2, T3 y T4 obtenidos fueron: 26,3%, 0,0%, 18,4%, 44,7% y 10,5% respectivamente y los estadio patológicos de N0, N1 y N2 que observaron fueron de 57,9%, 31,6% y 10,5% respectivamente. Las conclusiones fueron, por tanto, que este esquema de tratamiento presenta una buena eficacia y resultados oncológicos, con una tasa aceptable de complicaciones.

Los resultados de este nuevo régimen de QRT neoadyuvante son superiores a la mayoría de las series descritas previamente en la bibliografía y superiores a los nuestros donde: el 65,56% de los pacientes de nuestra serie (99 pacientes) han obtenido downstaging. El estadio patológico ha sido: 24 pacientes (15,9%) han

obtenido un estadio 0, 31 pacientes (20,5%) un estadio I, 43 (28,5%) han sido II y 53 pacientes (35,1%) han sido III de la clasificación de TNM ( $p=0.012$ ). Tras el tratamiento neoadyuvante 98 pacientes han obtenido N0 (64,9%), 33 pacientes (21,9% de nuestra serie) han obtenido una clasificación de N1 y 20 pacientes (el 13,2%) han sido clasificados como N2. Y 16,56% de los pacientes, 4,64%, 19,87%, 52,31% y el 6,62% de los pacientes obtuvieron un estadio ypT0, ypT1, ypT2, ypT3 y ypT4 respectivamente. Según la clasificación de Mandard, 23 pacientes (15,2%) han obtenido un grado I, 44 (29,1%) grado II, 35 (23,2%) grado III, 29 (19,2%) grado IV y 20 pacientes (13,2%) grado V. Esto podría deberse por un lado al aumento del intervalo de espera desde que finaliza el tratamiento neoadyuvante y se realiza la cirugía en el cual la QRT sigue haciendo efecto como se verá más adelante en otro apartado; y por otro lado, a un tratamiento neoadyuvante más intensificado en cuanto a la QT, comparado con el nuestro (donde no se administraron ciclos de FOLFOX en el periodo de espera) que no ha mostrado una mayor tasa de complicaciones quirúrgicas ni postquirúrgicas.

En nuestro estudio la quimioterapia neoadyuvante se basó en 5 fluorouracilo intravenoso ( $425 \text{ mg/m}^2$  cada día) y leucovorin ( $20 \text{ mg/m}^2$  por día durante la primera y la quinta semanas de la radioterapia) en 143 pacientes (94.7%). En 8 pacientes (5.3%), el 5-FU se combinó con oxaliplatino, irinotecan o capecitabina). Otras actuaciones de tratamiento neoadyuvante han sido estudiadas y en un ensayo con 3157 pacientes que incluye 7 estudios randomizados de fase III y 45 de fase II, el uso de infusión continua de 5 fluorouracilo, una segunda droga basada en 5 fluorouracilo y una dosis de radiación más elevada se asoció a mayores tasas de respuesta patológica completa<sup>(107)</sup>. Algunos estudios están investigando los resultados tumorales al administrar capecitabina, oxaliplatino y bevacizumab

preoperatorios y han encontrado tasas de respuesta patológica completa de hasta el 24-36%<sup>(108, 109)</sup>. Sin embargo, en el estudio de Velenik et al<sup>(110)</sup> encontraron tasas muy inferiores de respuesta patológica completa al aplicar este régimen y la explicación aportada por el autor es que los pacientes incluidos en el estudio presentaban tumores en estadios muy avanzados ya que la mayoría padecían tumores locorregionalmente avanzados y en casi la mitad de los pacientes con invasión de la fascia mesorrectal. Sin embargo, las comparaciones entre las tasas de respuesta patológica completa se deben hacer con cautela, ya que la respuesta patológica completa es muy dependiente del examen patológico, del intervalo de tiempo entre el fin del tratamiento neoadyuvante y la cirugía, y otros factores.

## **5.2.- Análisis de las diferentes clasificaciones**

La regresión tumoral es actualmente una rutina en el examen patológico de los especímenes resecados en la cirugía. Hay en la actualidad diferentes clasificaciones basadas en la propuesta por Mandard et al<sup>(111)</sup> para el cáncer de esófago tratado con radioquimioterapia neoadyuvante. Dworak et al<sup>(112)</sup> propusieron una clasificación similar para el cáncer de recto, y hay otras alternativas pero no son usadas ampliamente<sup>(113-117)</sup>.

La reproducibilidad, grado de concordancia, la facilidad de manejo y la aplicación práctica de estos sistemas no ha sido analizado todavía.

En nuestra serie no se han observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las diferentes clasificaciones usadas para estadificar el

grado de regresión tumoral tras el tratamiento neoadyuvante, comparadas con la clasificación de Mandard (cuando se ha comparado el TGR:  $p=0,39$ , Dworak  $p=0,46$ , Bateman  $p=0,89$ , Williams  $p=0,55$  y Wheeler  $p=0,90$ ). Por tanto, ninguna de estas clasificaciones aporta información extra a la de Mandard, siendo además los resultados patólogo dependientes como se vio en un estudio sido realizado para examinar el grado de regresión tumoral rectal a la terapia neoadyuvante según las clasificaciones de Mandard<sup>(111)</sup> y Dworak<sup>(112)</sup>:

En el estudio multicéntrico de Chetty et al con 823 pacientes CAO/ARO/AIO-94<sup>(118)</sup>:

En él 17 patólogos gastrointestinales de diferentes hospitales de América y Canadá evaluaron el grado de respuesta a la radioquimioterapia en 10 casos de preparaciones quirúrgicas de cáncer rectal. Usaron la clasificación de Mandard, Dworak y m-RCRG systems (Wheeler, Williams y Bateman).

Sólo en uno de los 10 casos presentados los resultados de los 17 patólogos fueron unánimes.

En cuanto a la clasificación de Mandard, hubo un acuerdo completo entre 4 participantes, acuerdo moderado en 7 pacientes, bueno en 1 y muy bueno en 4 pacientes. Esta clasificación fue la que obtuvo un mayor grado de concordancia entre los participantes.

En cuanto a la clasificación de Dworak 13 patólogos coincidieron en su descripción de Dworak.

Todos los participantes describieron el mismo grado de regresión según la clasificación de m-RCRG. El grado de acuerdo fue de en 4 pacientes pobre, en 9 moderado, en 4 pacientes bueno y en 0 muy bueno.

Este es el primer estudio que explora los resultados de concordancia entre patólogos experimentados. Ha demostrado que no existe una concordancia significativa entre los 17 patólogos en cuanto a las diferentes clasificaciones usadas.

Guías clínicas sobre cómo manejar y describir los especímenes quirúrgicos se han establecido en la segunda European Rectal Cancer Consensus Conference <sup>(117)</sup>. Un sistema de regresión tumoral fue descrito: no respuesta, signos de respuesta, cercano a respuesta patológica completa y respuesta. Sin embargo, la mayoría de los estudios continúan usando las clasificaciones de Mandard y Dworak.

La razón que atribuyeron a esta enorme discrepancia es que la descripción de los diferentes grados de las clasificaciones es imprecisa, existiendo sólo una delgada línea que los separa y siendo fácil la interpretación errónea, sobre todo porque estas clasificaciones son resultado de una interpretación subjetiva por parte del patólogo. Otro problema que se plantearon los patólogos fue si el resultado final de la clasificación debe referirse a un grado acumulativo de las diferentes muestras de cada espécimen o por el contrario, debe referirse a la muestra con la clasificación más alta. Ninguna de estas clasificaciones aclara este punto. Tampoco está claro si se debe analizar sólo 5 cortes histológicos o todo el espécimen en todos los casos, incluso en aquellos en que en los primeros cinco cortes estudiados se encuentre tumor.

Sin embargo, hay una falta de estudios prospectivos que validen el uso de sistemas de gradación del cáncer de recto a la terapia neoadyuvante. Esto ha resultado en que la comunidad clínica oncológica no puede basarse completamente en los datos provistos por los patólogos para sus decisiones. Debido a esto, surge la necesidad de diseñar un robusto y reproducible sistema de gradación de la respuesta tumoral a la quimiorradioterapia neoadyuvante para en un futuro poderse llevar a cabo una individualización de las terapias para cada paciente: elegir entre terapia neoadyuvante, terapia adyuvante o simplemente un estrecho seguimiento.

Por lo tanto, en este estudio se ha concluido que no hay una buena concordancia entre los patólogos al usar las diferentes clasificaciones para la regresión del cáncer de recto al tratamiento neoadyuvante y que las diferentes clasificaciones ofrecen unos resultados semejantes a la de Mandard. Ésto fue atribuido a la falta de claridad y especificidad en los criterios que constituyen las diferentes clasificaciones existentes y su subsecuente interpretación. En nuestra serie todos los especímenes fueron analizados por un único patólogo por lo que no se ha podido estudiar la variabilidad interpatólogo, pero sí se ha observado que no las diferentes clasificaciones histopatológicas no aportan información nueva a la de Mandard y los resultados no son significativamente diferentes y esto pudiera ser, como se describe en el estudio expuesto previamente, por una ausencia de criterios claros y por una dificultad a la hora de interpretación de las mismas.

### **5.3.- Importancia pronóstica del grado de regresión tumoral tras tratamiento neoadyuvante en el cáncer de recto**

El grado de regresión del cáncer de recto tras el tratamiento neoadyuvante se ha correlacionado con buenos resultados de supervivencia a largo plazo. Una mayor respuesta a la terapia neoadyuvante producirá mejores resultados oncológicos a largo plazo. Sin embargo, existe una heterogeneidad en las definiciones de los diferentes grados de regresión tumoral y en las técnicas para evaluarlo.

En nuestro estudio hemos obtenido resultados en concordancia con la bibliografía. Según la clasificación de Mandard, 23 pacientes (15,2%) han obtenido un grado I, 44 (29,1%) grado II, 35 (23,2%) grado III, 29 (19,2%) grado IV y 20 pacientes (13,2%) grado V. En el estadio II del TNM el 56,2% de los pacientes (18 pacientes) ha presentado un Mandard I-II mientras que en el estadio III sólo el 51.7% de los pacientes (48 pacientes) han obtenido esta respuesta histológica, siendo éstas observaciones estadísticamente significativas ( $p=0.009$ ). Nuestros pacientes han presentado resultados oncológicos sobre la tasa de recidivas locorregionales ( $p=0,0001$ ) metástasis ( $p=0,034$ ), supervivencia global ( $p=0,026$ ) y supervivencia libre de enfermedad ( $p=0,005$ ) estadísticamente mejores que los pacientes con una respuesta más pobre.

El mismo fenómeno se observó en el estudio alemán Rectal Cancer Trial, Rhödel et al <sup>(119)</sup> donde se vio en el análisis univariable, correlación entre el TGR y la tasa de recidivas locales y a distancia y también con la tasa de supervivencia libre de enfermedad.

Y otros autores como Vechio <sup>(120)</sup> o Santos <sup>(121)</sup> corroboran este hecho:

La tasa de recurrencias locorregionales en el grupo de buena respuesta fue de tan sólo el 1,4% y la tasa de metástasis a distancia en este grupo fue del 8,5%. Pero en este artículo no especifican la tasa de recurrencias locorregionales ni de metástasis a distancia del grupo de Mandard 3-5 y por tanto, tampoco se puede saber si la diferencia es estadísticamente significativa o no. El análisis multivariable confirmó el valor pronóstico de los dos grupos de Mandard para la supervivencia global ( $p=0,016$ ) y para la supervivencia libre de enfermedad ( $p=0,007$ ).

Por tanto, la conclusión de estos estudios y el nuestro es que el grado de regresión obtenido según la clasificación de Mandard es un factor predictor para los resultados oncológicos tumorales a largo plazo. El grado de Mandard podría ayudar a decidir qué pacientes se beneficiarán de una terapia adyuvante y el tipo de ésta más adecuado.

En nuestra serie, no encontramos diferencia significativa en cuanto a la supervivencia cuando comparamos el TGR1 con el TGR2 probablemente por un problema de tamaño muestral ( $p=0.7$ ). Pero cuando consideramos TGR1+1TGR2 vs TGR3-5, sí que obtuvimos valores significativos. Este aspecto justifica la separación de los pacientes en dos grupos: buenos respondedores (Mandard 1-2) y pobres respondedores (Mandard 3-5). Este tipo de división de los grados de Mandard ha sido usada por otros autores también <sup>(119, 121)</sup>.

Pero, ¿cuál es la razón que hay detrás para que este fenómeno se produzca? ¿Es la regresión tumoral tras el tratamiento neoadyuvante sólo producto de la asociación con tumores más pequeños o en estadio menos avanzados? En nuestro estudio encontramos que la tasa de regresión tumoral no se relacionó con el tamaño ni el estadio tumoral. La segunda hipótesis es que el grado de regresión tumoral

podría estar relacionado con la agresividad tumoral y por tanto con los resultados oncológicos a largo plazo. Teóricamente, las recurrencias locales podrían ser una fuente de metástasis secundarias, por tanto, es concebible que la regresión local tumoral también pueda predecir una respuesta de células diseminadas a distancia. Algunos autores como Rödel<sup>(122)</sup> han encontrado relación entre la regresión tumoral local y la supervivencia libre de enfermedad. En nuestra serie el número de recurrencias locorregionales fue demasiado pequeño como para obtener conclusiones acerca de la supervivencia libre de enfermedad.

Se ha descrito en varias publicaciones<sup>(123)</sup> que el TGR y la densidad de células tumorales residuales son un factor pronóstico en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado (LARC) que han recibido RT preoperatoria. Pero el TGR por sí sólo no es definitivo. Factores histopatológicos bien establecidos, en especial el ypT e ypN, son los factores pronósticos más importantes.

Otros autores han enfatizado en el valor del grado de regresión tumoral, que puede significar respuesta tumoral a nivel celular<sup>(124-132)</sup>. Y, sin embargo, diferentes trabajos han fracasado en demostrar el valor pronóstico del grado de regresión tumoral<sup>(119-121, 123, 133)</sup>. Las diferencias en los resultados pueden ser debidas a diferencias en el número de pacientes de cada estudio, intervalo de seguimiento, criterios de inclusión de los pacientes, regímenes de tratamiento con radioquimioterapia neoadyuvante, intervalo entre la terapia neoadyuvante y la cirugía, definición de R1, diferencias entre las clasificaciones para evaluar el grado de regresión tumoral, diferentes tratamientos adyuvantes, etc.

Acorde con los datos obtenidos en nuestro análisis, hemos identificado un grupo de pacientes donde el tratamiento neoadyuvante tiene el máximo efecto y

mejor pronóstico (niveles preneoadyuvancia del CEA  $\geq 5$  ng/ml, distancia a la fascia mesorrectal  $\leq 2$ , la extensión circunferencial mayor del 25% de la circunferencia y la localización tumoral en el recto proximal) y un grupo de pacientes donde la quimiorradioterapia aplicada antes de la cirugía tiene un pronóstico más pobre, y donde otros regímenes terapéuticos deberían ser investigados.

#### **5.4.- Predicción clínica del grado de respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante en el cáncer de recto**

Sería trascendental poder predecir el grado de respuesta tumoral a la terapia neoadyuvante basados en diferentes factores, con el fin de seleccionar a los pacientes para la administración de esta terapia <sup>(134-140)</sup>. Se han realizado esfuerzos para aumentar la respuesta a la quimiorradioterapia desarrollando nuevas líneas de tratamiento y aquellos factores de riesgo que predicen una mayor respuesta están continuamente siendo investigados para su aplicabilidad en terapias adaptadas a los pacientes.

Sin embargo, los cambios histológicos tras el tratamiento neoadyuvante con QRT varían considerablemente, mientras algunos casos alcanzan una ausencia total de células residuales tumorales y de ganglios linfáticos en el mesorrecto que se puedan observar, en otros la masa tumoral experimenta muy pocos o ningún cambio y presentan persistencia de células cancerígenas en los especímenes quirúrgicos.

El proceso de la respuesta tumoral a la QRT neoadyuvante, o downstaging (la reducción en el estadio T o N tras el tratamiento preoperatorio) depende de

muchos factores. Cada uno de estos factores debe ser considerado individualmente en la revisión de la tasa de respuesta a los protocolos de tratamiento y en la elección de una estrategia quirúrgica o no.

La búsqueda de marcadores para predecir el éxito de la quimiorradioterapia neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de recto sería uno de los pasos mayores hacia la medicina individualizada <sup>(141)</sup>. Si pudiéramos conocer qué pacientes van a responder o no a la quimiorradioterapia, nos permitiría seleccionar mejor a las personas a los cuales darles este tratamiento y qué tratamiento dar a cada una, evitando los efectos adversos innecesarios de éstos y ofreciendo una terapia más agresiva a aquellos que son menos propensos a responder con la terapia estándar.

Además, la habilidad de determinar la respuesta patológica favorable antes de la cirugía otorga al cirujano opciones para realizar una cirugía menos agresiva o, incluso, adoptar una estrategia de vigilancia exhaustiva sin cirugía <sup>(142-144)</sup>.

Sin embargo, el logro de estos objetivos no es todavía una realidad.

En nuestro estudio fue concebido para medir aquellas variables clínicas relacionadas con una mayor respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante y así poder determinar en qué pacientes se debe intensificar este tratamiento o por el contrario, qué pacientes no van a responder al mismo; y las variables que hemos determinado que se relacionan con una mayor respuesta al tratamiento neoadyuvante son: niveles preneoadyuvancia del CEA  $\geq 5$  ng/ml, distancia a la fascia mesorrectal  $\leq 2$ , la extensión circunferencial mayor del 25% de la circunferencia y la localización tumoral en el recto proximal.

Algunos estudios recientes como el de Garcia-Aguilar et al <sup>(145)</sup> han evaluado los predictores de una pCR en 168 pacientes pero no lograron identificar ningún predictor clínico.

En cuanto a la extensión circunferencial tumoral, en nuestro estudio se han mostrado respuestas favorables a la quimiorradioterapia neoadyuvante con extensiones circunferenciales menores (25% de la circunferencia), lo que se corrobora en otros estudios de la bibliografía.

En un estudio realizado por el Departamento de Oncología del Surgery Medical Center de Korea por Yoon et al <sup>(146)</sup>, estudiaron la importancia de la extensión circunferencial del tumor como un factor pronóstico para la respuesta al tratamiento neoadyuvante en el cáncer de recto localmente avanzado. Se observó que cuando la extensión circunferencial del tumor era  $> 60\%$  se produjo una tasa de respuesta al tratamiento neoadyuvante menor que en los casos donde la extensión circunferencial tumoral era menor. ( $P=0.007$ ). Los análisis de regresión logística mostraron que la extensión circunferencial del tumor está relacionada con la pCR ( $p=0.011$ ) y con el estadio pT0-1( $p=0.007$ ).

En otro estudio de Wo et al <sup>(147)</sup> se demostró la asociación en los análisis univariados de la tasa de respuesta patológica completa con la extensión circunferencial completa del tumor ( $p=0.001$ ), que coincide con otros estudios con resultados similares <sup>(441, 148-151)</sup>.

El tamaño tumoral no se ha correlacionado significativamente en nuestra serie con una mayor respuesta a la quimiorradioterapia neoadyuvante ni con una mayor tasa de pCR ( $p=0,336$ ).

Sin embargo, esta variable ha sido correlacionada con una mayor pCR y regresión tumoral tras la QRT en varios estudios.

En el estudio de Wallin et al <sup>(148)</sup>, el tamaño tumoral de 4.2 cm vs 4.7 cm se vio como un factor predictivo para alcanzar una pCR en un estudio de la universidad de Minnesota (aunque una diferencia tan pequeña en el tamaño tumoral como 0.5 cm no sería útil para ser usado en la clínica como marcador) (p=0.03).

Pero otros estudios muestran resultados controvertidos <sup>(152-157)</sup>.

En cuanto a la invasión de la fascia mesorrectal, al igual que hemos encontrado en nuestro estudio, en otros estudios de la literatura reciente <sup>(158)</sup> como el estudio multicéntrico llevado a cabo en diversos hospitales de Boston por Das et al <sup>(159)</sup> se estudiaron 117 pacientes con cáncer de recto T3N0, concluyendo que la invasión tumoral a una distancia mayor o igual de 2 mm de la fascia mesorrectal se asocian con un peor control local, menor supervivencia libre de recurrencia y mayor tasa de metástasis a distancia.

Así mismo, en nuestro estudio hemos analizado la asociación entre los diferentes niveles de CEA y los resultados de regresión tumoral y hemos obtenido que aquellos pacientes con niveles normales de CEA pretratamiento neoadyuvante han respondido más a la quimiorradioterapia precirugía que aquellos pacientes con niveles de CEA mayores de 5 ng/ml. Resultados iguales hemos obtenido en cuanto a la tasa de respuesta patológica completa.

Los estudios en la bibliografía muestran resultados consistentes con esto: un estudio del Departamento de Carcinogénesis y de Investigación Translacional del University Cancer Hospital and Institute de Pekín ha realizado un estudio acerca de los niveles de CEA con 240 pacientes <sup>(160)</sup>. La regresión tumoral completa se

observó en el 9-3% de los pacientes con niveles normales de CEA, mientras que ninguno de los pacientes con un CEA elevado la presentó. Una regresión tumoral mayor ocurrió en el 16.7%, 13,2% y 19.2% de los pacientes con niveles e CEA normales, niveles de CEA entre 5-10 ng/ml y niveles de CEA mayores de 10 ng/ml. La incidencia de respuesta completa y regresión en el estadio T tumoral fue también estadísticamente significativa en los casos con diferentes niveles de CEA. Se vio que niveles de CEA mayores se asocian con una tasa menor de downstaging y un menor grado de regresión ( $p= 0.001$ ), corroborados estos resultados también con otros estudios similares <sup>(161)</sup>.

En un estudio llevado a cabo por la Universidad de Minnesota <sup>(154)</sup> con 469 pacientes se observó una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de CEA  $<5\text{ng/ml}$  pretratamiento neoadyuvante y una tasa de downstaging y una tasa de respuesta patológica completa mayor. Otros autores como Das et al <sup>(159)</sup>, García et al <sup>(147, 160, 162-166)</sup>, etc han observado esta asociación entre el grado de regresión tumoral y los niveles de CEA preoperatorio.

Acerca de la localización tumoral, nuestros resultados muestran que una localización tumoral en el recto proximal se relaciona con una menor respuesta al tratamiento neoadyuvante que aquellos tumores localizados en el recto medio o distal, siendo esta relación estadísticamente significativa ( $p=0,04$ ). Pocos artículos analizan este punto y los resultados son muy controvertidos sin haber nada claro al respecto todavía. En el estudio de Wallin et al <sup>(148)</sup>, la altura tumoral no se mostró estadísticamente relacionada con la respuesta al tratamiento neoadyuvante en el cáncer de recto, mientras que en otros estudios sí <sup>(167)</sup>.

Otros factores como el género, edad, etc no han mostrado ninguna relación hasta el momento con el grado de regresión tumoral, ni en la literatura hasta el momento, ni en nuestro estudio.

Algunos estudios han explorado predictores moleculares de respuesta como p53, EGFR, P51, KRAS, TKTL1, timidilato sintasa y COX-2 que han mostrado relación con respuesta en pequeños estudios retrospectivos. Los estudios también han mostrado que el perfil de expresión génica puede ser usado para predecir respuesta a la terapia preoperatoria <sup>(100, 168-187)</sup>. Estos factores no han sido analizados en nuestra serie.

Estos resultados pueden ayudar a predecir qué pacientes podrían responder, pero no se traduce directamente en cómo aumentar la tasa de respuesta completa a la RQT. Es muy importante combinar la información genética con variables clínicas relevantes para poder desarrollar un modelo que pueda ser usado potencialmente en la práctica clínica. Por tanto, a pesar de que nosotros no hemos evaluado marcadores moleculares en este estudio, los hallazgos son muy útiles y el estudio es distinguible por poseer un tamaño muestral grande y el análisis de la mayoría de los factores clínicos de la práctica diaria en un ensayo multivariable. Creemos que podemos demostrar modelos muy potentes de predicción de respuesta a la RQT usando factores clínicos y moleculares asociados en un futuro próximo.

Nuestro estudio configura un modelo predictivo basado en estas cuatro variables y puede servir como un importante predictor de respuesta a la quimiorradioterapia neoadyuvante y de respuesta patológica completa a la misma.

### **5.5.- Duración óptima del intervalo entre el tratamiento neoadyuvante y la cirugía en el cáncer de recto localmente avanzado**

El objetivo es operar al paciente cuando la respuesta del tumor es máxima para prevenir una afectación del margen circunferencial del tumor y por tanto, para reducir las recidivas locales <sup>(188)</sup>. El proceso de la regresión tumoral es tiempo dependiente como ha ilustrado en un artículo recientemente Dhadda <sup>(189)</sup>.

Hasta la fecha, no está completamente establecido cuál debe ser el tiempo óptimo de espera entre el final de la radioquimioterapia neoadyuvante y la realización de la cirugía en el cáncer de recto. A lo largo del tiempo ha habido preocupaciones de que el dejar un tumor potencialmente creciendo in situ puede conllevar a un detrimento en la supervivencia; debido a ésto, tradicionalmente el intervalo aceptado ha sido de 4-6 semanas manteniéndose estable durante mucho tiempo.

Sin embargo, los últimos estudios han corroborado que un aumento en este intervalo puede resultar en una mayor disminución tumoral y tasa de pCR y un aumento de la tasa de resecciones R0. Un intervalo de 6-8 semanas es el estándar actualmente, pero algunos autores han descrito series en las cuales han usado intervalos más largos, (como se demuestra en el estudio de Campos-Lobato et al <sup>(190)</sup> con un intervalo > 8 semanas y en las nuevas pautas del Memorial de Nueva York <sup>(87)</sup>), e incluso en casos muy seleccionados, en los que la conducta de “esperar y ver” ha sido practicada <sup>(191-193)</sup>. Sin embargo, los cirujanos son reacios a este retraso de la cirugía más allá de las 6-8 semanas tras la finalización del tratamiento neoadyuvante debido a la preocupación de que la fibrosis pélvica inducida por la

radiación aumenta la dificultad técnica y el riesgo de complicaciones quirúrgicas y de recurrencia locorregional <sup>(191-194)</sup>.

Pero esto también es discutido y algunos estudios han concluido que retrasar la cirugía no conlleva una mayor tasa de complicaciones postquirúrgicas, ni una mayor tasa de reingresos ni una mayor complejidad quirúrgica ni una mayor tasa de fistulas postoperatorias <sup>(195, 196)</sup>.

El único ensayo aleatorizado hasta la fecha acerca de este tema es el estudio Lyon 90-01<sup>(90)</sup> que aleatorizó a 201 pacientes en diferentes intervalos de tiempo desde el fin del tratamiento neoadyuvante hasta la realización de la cirugía radical posterior, mostrando una pCR (o escasas células residuales tumorales) en el 10.3% de los pacientes en los que se realizó un intervalo corto desde la finalización del tratamiento neoadyuvante hasta la cirugía (2 semanas), comparado con una pCR del 26% en los pacientes en los que se realizó un intervalo largo de 6-8 semanas ( $p=0.005$ ). Se observó también que un intervalo de 6-8 semanas obtuvo una tasa de respuesta tumoral mayor comparado con un intervalo de 2 semanas (72% versus el 53%) y una mayor tasa de regresión tumoral (26% vs 10.3%,  $P= 0.0054$ ). Tras los resultados obtenidos en este estudio aleatorizado, se propuso ésta como la actuación correcta y ampliamente extendida a día de hoy en el mundo entero. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia a los 3 años ni en cuanto a las recurrencias locales.

Otros autores no han mostrado diferencias significativas en los resultados oncológicos en función de alargar el intervalo desde el fin del tratamiento neoadyuvante y la cirugía, como en el artículo de Fang et al <sup>(197)</sup> y en el de Foster et al <sup>(198)</sup> donde se revisa la literatura y se incluyeron 16 artículos con un total de 2628

pacientes. En cuanto a la respuesta tumoral, en tres estudios se demostró una asociación entre el intervalo de tiempo y las tasas de downstaging del tumor primario <sup>(199, 200)</sup>, mientras que en 5 estudios no se encontró diferencia estadísticamente significativa en este punto <sup>(201, 202)</sup>. En cuanto a la respuesta patológica completa, cuatro estudios reportaron un aumento significativo en la tasa de respuesta patológica completa en respuesta a la terapia neoadyuvante cuando la cirugía se realizó tras un intervalo largo de tiempo <sup>(199, 203, 204)</sup>. Una tasa significativamente mayor de supervivencia específica de la enfermedad y una tasa significativamente menor de recurrencias locales se observaron en el estudio de Wolthius et al <sup>(199)</sup> en aquellos pacientes en los que se esperó más de 8 semanas para realizar la cirugía pero en otros estudios esto no se observó. Este estudio concluye que hay insuficiente evidencia de calidad que apoyen a los cirujanos a decidir un tiempo para la realizar la cirugía tras el tratamiento neoadyuvante en el cáncer de recto localmente avanzado. Por tanto, este manuscrito corrobora que, hasta el momento, no disponemos de datos suficientes para afirmar que un intervalo más largo entre el fin del tratamiento neoadyuvante y la cirugía produce mejores resultados oncológicos a largo plazo e inmediatos que un intervalo más corto (6-8 semanas como se está realizando en la actualidad). Otros estudios publicados en la literatura concluyen lo mismo <sup>(205-209)</sup>.

Los resultados obtenidos en nuestra serie muestra algo diferente, si bien no hemos obtenido diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los resultados oncológicos a corto y a largo plazo respecto a los diferentes intervalos de estudio (<6 semanas, 6-8 semanas, 9-10 semanas y > 10 semanas) por un problema de tamaño muestral, sí hemos observado una tendencia a unos mejores resultados en cuanto a la tasa de regresión tumoral, tasa de recurrencias locorregionales y la

tasa de metástasis en el grupo de intervalo de 9-10 semanas. Y hemos obtenido una reducción relativa del 75% en la mortalidad en el grupo de intervalo de 6-8 semanas ( $p=0,030$ ) y una reducción del 48% en la mortalidad en el grupo de 9-10 semanas. Por tanto, según nuestros resultados el mejor intervalo sería de 6-10 semanas, es decir, un intervalo más largo que el practicado tradicionalmente.

Otros estudios en la bibliografía han mostrado resultados similares a los nuestros <sup>(210, 211)</sup>:

Para investigar ésto, el Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium <sup>(212)</sup> ha diseñado un estudio multicéntrico de fase II no aleatorizado, donde la cirugía se realizó 6 semanas vs 11 semanas de media tras finalizar el tratamiento neoadyuvante. De estos resultados preliminares se concluye que aumentar el intervalo desde la finalización de la terapia neoadyuvante y la escisión total mesorrectal (a una media de 11 semanas) podría aumentar la tasa de respuesta patológica completa comparado con la media de 6 semanas del intervalo actual.

En un estudio inglés realizado por Evans et al <sup>(213)</sup> observaron que un intervalo > 8 semanas se relacionó con una mayor tasa de regresión tumoral y de pCR, una menor tasa de recidivas locorregionales y una mayor supervivencia libre de enfermedad tanto en el análisis univariante como en el multivariante ( $p=0.03$ ).

En un estudio realizado por Sloothaak et al <sup>(214)</sup> con un total de 2203 pacientes a los que se les administró tratamiento quimiorradioterápico neoadyuvante se vio que a partir de la semanas 12 tras la QRT la tasa de pCR alcanza su estabilidad, y no aumenta más. Las mayores tasas de regresión tumoral y de pCR se lograron en el grupo del intervalo de más de 10-12 semanas ( $p=0,013$ ).

El porcentaje de pacientes con un mayor estadio pT que cT no difirió entre los grupos, lo que significa que podría no haber un mayor riesgo potencial de progresión tumoral durante la espera como se ha creído hasta ahora, aunque estos resultados deben ser corroborados por ensayos clínicos aleatorizados.

Ésto no ha sido corroborado en nuestro estudio, en nuestra serie el intervalo de 10-12 semanas muestra resultados oncológicos inferiores para la tasa de recidivas locorregionales, metástasis, tasa de regresión tumoral y de supervivencia.

Dos estudios se están llevando a cabo actualmente: uno en el National Institutes of Health con intervalos de 6 a 24 semanas y el Surgical Timing After Radiotherapy for Rectal Cancer (STARRCAT) que compara 6 versus 12 semanas desde el final de la QRT.

Como hemos visto, una preocupación de aquellos que se oponen al aumento de este intervalo se debe a la posibilidad de expansión del tumor que llevaría a la disminución de la supervivencia, pero ninguno de los estudios que aseguran ésto usan quimioterapia sistémica antes de la cirugía <sup>(214-219)</sup>.

Más estudios se están llevando a cabo para evaluar el impacto de los ciclos adicionales de quimioterapia y el aumento del intervalo entre la terapia neoadyuvante y la cirugía en el cáncer de recto localmente avanzado. Son necesarios más ensayos prospectivos aleatorizados. El tiempo óptimo de espera para realizar la escisión total del mesorrecto tras la finalización del tratamiento neoadyuvante es todavía desconocido.

## **5.6.- Resultados a largo plazo de los pacientes con respuesta patológica completa tras tratamiento neoadyuvante en el cáncer de recto**

Con la terapia de QRT neoadyuvante la mayoría de los pacientes muestran una disminución substancial del tumor y en el 15-30% de los pacientes no se observan células tumorales residuales viables después en el espécimen resecado. Varios estudios <sup>(220-222)</sup> han mostrado que esta pCR (pT0N0) se asocia con unos resultados favorables en cuanto al control local, recurrencia a distancia, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, independientemente de la clasificación usada para estadiar la respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante.

La respuesta patológica completa es un resultado del estadio tumoral, la sensibilidad inherente de este a la quimiorradioterapia, el uso de quimioterapia concomitante para el tratamiento neoadyuvante, la dosis de radioterapia precirugía, el intervalo entre la realización de la cirugía y la finalización del tratamiento neoadyuvante y la robustez del examen patológico realizado. La determinación del grado de remisión patológica requiere de una búsqueda meticulosa de células tumorales viables.

Nosotros hemos obtenido una pCR en 23 pacientes (15,2%) y hemos evaluado los resultados oncológicos de supervivencia global a los 3 y a los 5 años ( $p=0,08$ ), supervivencia libre de enfermedad a los 3 y a los 5 años ( $p=0,035$ ), tasa de recurrencias locales ( $p=0,036$ ) y tasa de recurrencias a distancia ( $p=0,011$ ) en 151 pacientes operados y seguidos en una única institución durante un periodo de cinco años y medio. Hemos observado que todas estas tasas son mayores en aquellos pacientes que han alcanzado una respuesta patológica completa que en

aquellos que no mostraron un grado de regresión completa al tratamiento neoadyuvante. Nuestros resultados son consistentes con los resultados obtenidos por otros autores.

En un metaanálisis <sup>(223)</sup> que incluye 14 estudios y un total de 3105 pacientes, se vio que tanto la tasa de recidivas locales, de metástasis, de pCR, la tasa de supervivencia global y de supervivencia libre de enfermedad fueron mejores en el grupo que había alcanzado una regresión completa tras el tratamiento neoadyuvante. En concordancia con estos resultados, destacamos el estudio de Chari et al y otros estudios <sup>(224-226)</sup> que publican que los pacientes que alcanzan una pCR o una buena respuesta al tratamiento neoadyuvante, tienen mejores resultados oncológicos que aquellos que tienen un respuesta pobre o no presentan respuesta. Posteriormente Carpici <sup>(227)</sup> et al y Belluco et al <sup>(228)</sup> corroboraron estas afirmaciones. El autor explica los buenos resultados oncológicos asociados a la pCR puede ser que la pCR tras la terapia neoadyuvante es indicativa de un tipo de tumor biológicamente favorable, con menos propensión a la recurrencias locales ni a las metástasis a distancia y con mejor supervivencia que los pacientes con una menor respuesta, o por una mayor sensibilidad de estos tumores a la QRT. Esta hipótesis necesita ser sustentada por otros estudios.

Una hipótesis alternativa es que el efecto favorable de la pCR pudiera ser explicado por una asociación entre pCR y tamaños tumorales menores o tumores localizados más cerca de la fascia mesorrectal o incluso, tumores con estadios menos avanzados, pero cuando realizamos el análisis multivariantes de todos estos factores, ninguno de los mismos se mostró relacionado con una mayor tasa de pCR, por lo que esta hipótesis no se puede contemplar según los resultados de nuestro análisis. En nuestra serie ningún paciente ha presentado recidivas locorregionales ni

metástasis a distancia durante los casi tres años de mediana de seguimiento. Los datos individuales de estos pacientes no nos ayudaron a explicar estos resultados.

Pero en un estudio de Habr Gama se discute que uno de los factores más limitantes en la descripción de las tasas de respuesta patológica completa con las diferentes estrategias del tratamiento neoadyuvante es la falta de estandarización a la hora de describir qué es una pCR. La regresión tumoral completa representa un desafío para la verdadera identificación del área exacta de regresión tumoral. Los resultados en nuestro estudio muestran que no se produjeron errores de evaluación en el estudio patológico y a juzgar por los resultados comparados con otras series (222, 224-227) donde una pCR no garantiza un riesgo cero de recidivas locorreionales o a distancia, aquellos pacientes donde el resultado fue de Mandard 1 en el estudio histológico del espécimen resecado en nuestro estudio, probablemente sí fueron verdaderas pCR. Además nuestras piezas quirúrgicas fueron analizadas por un mismo patólogo por lo que la variabilidad interobservador descrita en el segundo apartado de nuestra discusión no existió en nuestro estudio. Nuestra explicación para el buen pronóstico de los pacientes que alcanzan una remisión completa tras la quimiorradioterapia neoadyuvante es que la respuesta completa tumoral es indicativa de unas características biológicas tumorales favorables con una propensión menor a las recurrencias locales y a distancia.

Esto lleva a plantearse si el lograr una pCR debe ser un objetivo en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado. Tratamientos neoadyuvantes más agresivos como aumentar la radioterapia en infusión continua de quimioterapia, radiosensibilizantes más potentes, quimioterapia adicional, etc debieran ser consideradas para este punto. Otro punto que proponen algunos autores para aumentar la tasa de pCR sería aumentar el intervalo hasta la cirugía, punto que

según nuestros resultados no ha sido favorable para aumentar la tasa de respuesta patológica completa.

Por tanto, los datos que existen publicados actualmente en la literatura y nuestros resultados también, van en la línea de que una respuesta patológica tumoral produce mejores resultados oncológicos a largo plazo que aquellos pacientes que tras el tratamiento neoadyuvante presentan células tumorales en el recto o en los ganglios linfáticos <sup>(229)</sup>.

### **5.7.- Limitaciones del estudio**

Varias limitaciones en el estudio presente merecen ser mencionadas. Primero, somos conscientes de que nuestro estudio está sometido a los sesgos y limitaciones que cualquier estudio retrospectivo conlleva. Pero, aunque nuestro estudio no es un ensayo aleatorizado y controlado, el tamaño muestral es relativamente grande y los pacientes presentan características tumorales y demográficas equiparables.

Las ventajas de nuestro estudio es que la base de datos se ha creado en una única institución, habiendo sido operados los pacientes de la misma manera, con igual tratamiento neoadyuvante y revisados todos los casos por el mismo patólogo experimentado en este tema. Es importante destacar también que nuestros hallazgos y otros similares publicados en publicados en otros estudios han servido de escenario para otros estudios aleatorizados y prospectivos para resolver la pregunta

de analizar marcadores moleculares y clínicos conjuntamente en cáncer de recto localmente avanzado.

Creemos que un estudio futuro para analizar marcadores clínicos y moleculares conjuntamente sería útil para redefinir el modelo o modelos necesarios en un futuro.

# ***6. Conclusiones***



## 6.- CONCLUSIONES

1. El tratamiento neoadyuvante ha producido una disminución el estado tumoral inicial (downstaging) en 99 pacientes (65,65%) y se ha observado una regresión histológica en los grupos de todos los estadios tumorales valorados según la clasificación de Mandard, Dworak, Wheeler, Bateman, Wiliams y Tumor Regression Grade ( $p=0.012$ ).
2. Aquellos pacientes con mayor regresión tumoral (Mandard 1-2 vs Mandard 3-5) han presentado mejores resultados oncológicos a largo plazo en función de todos estos parámetros. En nuestra serie, el grado de regresión de Mandard se ha establecido como una variable de gran impacto pronóstico en los resultados oncológicos a largo plazo de recidivas locorreregionales ( $p=0,0001$ ), recidivas a distancia ( $p=0,034$ ), de la supervivencia global ( $p=0,026$ ) y de la supervivencia libre de enfermedad a los 3 y 5 años ( $p=0,005$ ).
3. Las diferentes escalas de graduación presentan resultados semejantes no aportando información añadida a la clasificación de Mandard.

4. Las variables clínicas pretratamiento, que incluyen los niveles preneoadyuvancia del CEA ( $<5$  vs  $\geq 5$  ng/ml;  $p=0.008$ ), distancia a la fascia mesorrectal ( $\leq 2$  vs  $>2$  mm;  $p=0.001$ ) y la extensión circunferencial ( $<25\%$  de la circunferencia vs  $\geq 25\%$ ;  $p=0.039$ ) se mostraron en el análisis univariable como determinantes en alcanzar un mayor grado de respuesta tumoral. En el análisis multivariable, los factores predictores independientes de una tasa mayor de respuesta tumoral fueron la distancia a la fascia mesorrectal ( $p=0.02$ , OR 3.82, IC95% 1.19-12.23), y la localización tumoral no proximal ( $p=0.04$ , OR indeterminado).
  
5. En el análisis univariable, niveles de CEA preoperatorios  $\geq 5$  ng/ml ( $p=0.001$ ) y la extensión circunferencial  $>25\%$  ( $p=0.048$ ) fueron factores adversos para alcanzar una respuesta patológica completa (pCR). En el análisis multivariable se observó que los factores predictores independientes de una pCR fueron la localización tumoral no proximal ( $p=0,0013$ ) y los niveles preoperatorios de CEA ( $p<0,001$ ).
  
6. En nuestra serie un intervalo de 6-10 semanas desde el fin del tto neoadyuvante a la cirugía muestra resultados clínicos favorables en el cáncer de recto localmente avanzado en la tasa de regresión tumoral ( $p=0,070$ ), de recurrencias locorregionales ( $p=0,39$ ) y de metástasis ( $p=0,079$ ). Los resultados significativos han sido un aumento de la supervivencia en el intervalo de 6-8 semanas (HR 0,252; IC 0,072- 0,874;  $p=0,030$ ).

7. El 15,2% (23 pacientes) ha presentado una respuesta histológica completa tras el tratamiento neoadyuvante. Este grupo tiene mejores resultados en relación a las recidivas locorregionales ( $p=0.036$ ), metástasis ( $p=0,011$ ) y tiempo libre de enfermedad a los 3 años y a los 5 años ( $p=0,035$ ). Con respecto a la supervivencia global se observa una fuerte tendencia a los 3 años y a los 5 años ( $p=0,08$ ).



# *7. Bibliografía*



## 7.- BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM, Muir CS. Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data. IARC SciPubl 2012;120:45-173.

2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro Nacional de Epidemiología [actualizado en Mayo 2013]. Disponible en:

<http://cne.iscii.es/hdocs/cancer/cancer1.htm>.

3. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, Newman AB, Fried LP, Wallace RB et al. Red Cell Distribution Width and Mortality in Older Adults: A Meta-analysis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2010;65:258-65.

4. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. N Engl J Med 1990;323:1664-72.

5. Chao A, Thun MJ, Connell CJ. Meat consumption and risk of colorectal cancer. JAMA 2005;293:172-82.

6. Norat T, Bingham S, Ferrari P. Meat fish, and colorectal cancer risk: The European Prospective Investigation into cancer and nutrition. J Nalt Cancer Inst 2005;97:906-16.

7. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1993;9:138-41.

8. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996;87:159-70.
9. Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. *Trends Genet* 1993;9:138-41.
10. Gumbiner BM. Signal transduction of  $\beta$ -catenin. *Cell Biol* 1995;7:634-40.
11. Behrens J, Von Kries JP, Kuhl M. Functional interaction of  $\beta$ -catenin with LEF-1. *Nature* 1996;382:638-42.
12. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991;253:49-53.
13. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1471-4.
14. O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Ko CY. Are survival rates different in young and older patients with rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2004;47:2064-9.
15. Elsaleh H, Joseph D, Grieu F, Zeps N, Spry N, Iacopetta B. Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet* 2000;355:1745-50.
16. Duffy MJ, Van Dalen A, Haglund C. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer* 2007;43:1348-60.

17. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *ModPathol* 2003;16:376-88.
18. Jass JR, Do KA, Simms LA. Morphology of sporadic colorectal cancer with DNA replication errors. *Gut* 1998;42:673-9.
19. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004;54:295-308.
20. Salonga D, Danenberg KD, Johnson M. Colorectal tumors responding to 5-FU have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidylate synthase, and thymidine phosphorylase. *Clin Cancer Res* 2000;6:1322-7.
21. Ciaparrone M, Quirino M, Schinzari G. Predictive role of thymidylate synthase, dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidine phosphorylase expression in colorectal cancer patients receiving adjuvant 5-FU. *Oncology* 2006;70:366-77.
22. Stoehmacher J, Ghaderi V, Iobal S. A polymorphism of the XRCC1 gene predicts for response to platinum based treatment in advanced colorectal cancer. *Anticancer Res* 2001;21:3075-9.
23. Viguier J, Boige V, Miquel C. ERCC1 codon 118 polymorphism is a predictive factor for the tumor response to oxaliplatin/5-FU combination chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:6212-7.
24. Stoehmacher J, Park DJ, Zhang W, et al. A multivariate analysis of genomic polymorphisms: prediction of clinical outcome to 5- FU/oxaliplatin combination chemotherapy in refractory colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004;91:344-54.

25. Ando Y, Saka H, Ando M, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 2000;60:6921-6.
26. Marcuello E, Altés A, Menoyo A, Del Río E, Gómez-Pardo M, Baiget M. UGT1A1 gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004;91:678-82.
27. Davila RE, Rajan E, Adler D, Hirota WK, Jacobson BC, Leighton JA, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis, staging, and management of colorectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2005;61:1-7.
28. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging-a meta-analysis. *Radiology* 2004;232:773-83.
29. Musio D, De Felice F, Magnante AL, Ciolina M, De Cecco CN, Rengo M et al. Diffusion-weighted magnetic resonance application in response prediction before, during, and after neoadjuvant radiochemotherapy in primary rectal cancer carcinoma. *Biomed Res Int* 2013. doi: 10.1155/2013/740195.
30. Guillem JG, Puig-La Calle J, Akhurst T, Tickoo S, Ruo L, Minsky BD et al. Prospective assessment of primary rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy using 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Dis Colon Rectum* 2000;43:18-24.
31. Rapoport ED, Loft A, Berthelsen AK. Contrast-enhanced FDG-PET/CT vs. SPIO enhanced MRI vs. FDG-PET vs. CT in patients with liver metastases from

colorectal cancer: a prospective study with intraoperative confirmation. *Acta Radiol* 2007;48:369-78.

32. Nagtegaal, ID, Quirke, P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J ClinOncol* 2008;26:303-12.

33. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-6.

34. Wibe A. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:327-34.

35. Nelson H. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:583-96.

36. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Compton C, Benson AB et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157-63.

37. Martling AL. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet* 2000;365:93-6.

38. Balch GC, De Meo A, Guillén JG. Modern management of rectal cancer: a 2006 update. *World J Gastroenterol* 2006;12:3186-95.

39. Hodgson DC. Relation of hospital volume to colostomy rates and survival for patients with rectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:708-16.

40. Tepper JE, et al. Neoadjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control final report of Intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002;20:1744-50.
41. Nissan A. Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone. *J Clin Oncol* 2006;24:4078-84.
42. Colorectal Collaborative Group. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview. *Lancet* 2001;358:1291-304.
43. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in respectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980-7.
44. Kapiteijn E. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-46.
45. Quirke P. Local recurrence after rectal cancer resection is strongly related to the plane of surgical dissection and is further reduced by pre-operative short-course radiotherapy. Preliminary results of the Medical Research Council (MRC) CR07 trial. *Proc ASCO* 2006;24:149-50.
46. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun RJ. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014;15:184-90.
47. Bujko K. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93:1215-23.

48. Roh MS. Phase III randomized trial of preoperative vs. postoperative multimodality therapy in patients with carcinoma of the rectum (NSABP R-03). Proc ASCO 2001;20:123.
49. Roh MS. Response to preoperative multimodality therapy predicts survival in patients with carcinoma of the rectum. Proc ASCO 2004;22:246.
50. Perucho M. Cancer of the microsatellite mutator phenotype. Biol Chem 1996;377:675-84.
51. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. Cancer 1994;73:2680-6.
52. Dhadda AS, Dickinson P, Zaitoun AM, Gandhi N, Bessell EM. Prognostic importance of Mandard tumour regression grade following pre-operative chemo/radiotherapy for locally advanced rectal cancer. Eur J Cancer 2011;47:1138-45.
53. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiotherapy. Int J Colorectal Dis 1997;12:19-23.
54. Trakarnsanga A, Gönen M, Shia J, Nash GM, Temple LK, Guillem JG et al. Comparison of tumor regression grade systems for locally advanced rectal cancer after multimodality treatment. J Natl Cancer Inst 2014;22:106.

55. Wheeler JM, Warren BF, Mortensen NJ, Ekanyaka N, Kulacoglu H, Jones AC, et al. Quantification of histologic regression of rectal cancer after irradiation: a proposal for a modified staging system. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1051-6.
56. Bateman AC, Jaynes E, Bateman AR. Rectal cancer staging post neoadjuvant therapy--how should the changes be assessed? *Histopathology* 2009;54:713-21.
57. <http://www.rcpath.org/resources/pdf/G049-ColorectalDataset.-Sep07pdf>
86. Robinson PJ. Imaging liver metastases: current limitations and future prospects. *Br J Radiol* 2000;73:234-41.
58. Santos MD, Silva C, Rocha A, Matos E, Nogueira C, Lopes C. Prognostic value of mandard and dworak tumor regression grading in rectal cancer: study of a single tertiary center. *ISRN Surg* 2014. doi: 10.1155/2014/310542.
59. Abdul-Jalil KI, Sheehan KM, Kehoe J, Cummins R, O'Grady A, McNamara DA, et al. The prognostic value of tumour regression grade following neoadjuvant chemoradiation therapy for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2014;16:16-25.
60. Suárez J, Vera R, Balén E, Gómez M, Arias F, Lera JM. Pathologic response assessed by Mandard grade is a better prognostic factor than down staging for disease-free survival after preoperative radiochemotherapy for advanced rectal cancer. *Colorectal Dis* 2008;10:563-8.
61. Habr-Gama A, Sabbaga J, Gama-Rodrigues J, Julião GP, Proscurshim I, Bailão P et al. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? *Dis Colon Rectum* 2013;56:1109-17

89. Wallin U, Rothenberger D, Lowry A, Luepker R, Mellgren A. CEA - A Predictor for Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 2013;56:859-68.
63. Smith FM, Wiland H, Mace A, Pai RK, Kalady MF. Clinical criteria underestimate complete pathological response in rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum*. 2014;57:311-5.
64. Losi L, Luppi G, Gavioli M, Iachetta F, Bertolini F, D'Amico R, Jovic G, Bertoni F, Falchi AM, Conte PF. Epub 2005 Nov 30. Prognostic value of Dworak grade of regression (GR) in patients with rectal carcinoma treated with preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 2006;21:645-51.
65. Mohiuddin M, Regine WF, Marks GJ. High dose preoperative radiation and the challenge of sphincter-preservation surgery for cancer of the distal 2 cm of the rectum. *Int J Radit Oncol Biol Phys* 1998;40:569-74.
66. Tulchinsky H, Rabau M, Schacham E. Can rectal cancer with pathologic T0 after neoadjuvant chemoradiation be treated by transanal excision alone? *Ann Surg Oncol* 2006;13:347-52
67. Mignanelli ED, de Campos-Lobato LF, Stochi L. Downstaging after chemotherapy for locally advanced rectal cancer: is there more tumor than meets the eye? *Dis Colon Rectum* 2010;53:251-6.
68. Kim YW, Kim NK, Min BS. The prognostic impact in the number of lymph nodes retrieved after neoadjuvant chemoradiotherapy with mesorectal excision for rectal cancer. *J Surg Oncol* 2009;100:1-7.

69. Read TE, Andujar JE, Caushaj PF. Neoadjuvant therapy for rectal cancer: histologic response of the primary tumor predicts nodal status. *Dis Colon Rectum* 2004;47:825-31.
70. Guillem JC, Shia J, McManus M, Leibold T, Zhou Q, Tang LH, et al. Significance of acellular mucine pools in rectal carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Am J Pathol* 2011;35:127-34.
71. Andreola S, Leo E, Belli F. Distal intramural spread in adenocarcinoma of the lower third of the rectum treated with lower local resection and coloanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1997;40:25-9.
72. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery. *Cancer* 1995;76:388-92.
73. Guillem JG, Chessin DB, Shia J. A prospective pathologic analysis using whole-mount sections of rectal cancer following preoperative combined modality therapy: implications for sphincter preservation. *Ann Surg* 2007;245:88-93.
74. Park S, Cahng H, Kim D, Jung K, Kim S. Is step section necessary for determination of complete pathological response in rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy? *Histopathology* 2011;59:650-9.
75. Heald RG. A new approach to rectal cancer. *Br J Hosp Med* 1979;22:277-81.
76. Habr-Gama A, Oliva Perez R. The strategy "wait and watch" in patients with a cancer of bottom stocking rectum with a complete clinical answer after neoadjuvant radiochemotherapy. *J Chir* 2009;146:237-9.

77. Habr-Gama A, Perez RO, São Julião GP, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J. Nonoperative approaches to rectal cancer: a critical evaluation. *Semin Radiat Oncol* 2011;21:234-9.
78. Hatfield P, Sehap-Montefiore D. The use of radiotherapy in rectal cancer. *Scand J Surg* 2003;92:65-73.
79. Calvo FA. Improved incident of pT0 downstaged surgical specimens in locally rectal cancer (LARC) treated with induction oxaliplatin plus 5-fluorouracil and preoperative chemoradiation. *Ann Oncol* 2006;17:1103-10.
80. Glynne-Jones R, Wallace M, Livingstone JI, Meyrick-Thomas J. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a "wait and see" policy justified? *Dis Colon Rectum* 2008;51:10-20.
81. Glynne-Jones R, Kronfli M. Locally advanced rectal cancer: a comparison of management strategies. *Drugs* 2011;71:1153-77.
82. Fischkoff KN, Ruby J, Guillem J. Nonoperative approach to locally advanced rectal cancer after neoadjuvant combined modality therapy: challenges and opportunities from a surgical perspective. *Clin Col Cancer* 2011;10:291-7.
83. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A. Prediction of mesorectal nodal metastases after chemoradiation for rectal cancer: results of randomised trial: implication for subsequent local excision. *Radiother Oncol* 2005;76:234-40.
84. Rich TA, Skibber JM, Ajani JA. Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1025-9.

85. Hayden D, Jakate S, Mora M, Giusto D, Francescatti A, Brand M et al. Tumor scatter after neoadjuvant therapy for rectal cancer: are we dealing with an invisible margin? *Dis Colon Rectum* 2012;55:1206-12.
86. Mignanelli ED, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, Lavery IC, Dietz DW. Downstaging after chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: is there more (tumor) than meets the eye? *Dis Colon Rectum* 2010;53:251-6.
87. García-Aguilar J, Smith D, Avila K, Bergsland E, Peiguo C, Krieg R. Optimal timing of Surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial. *Ann Surg* 2011;254:97-102.
88. Yang S, Lee R, Jaing J, Lin J, Li A, Laing W, et al. Is decrease of tumor volume correlated with stage change after preoperative concurrent chemoradiotherapy? *Hepato-Gastroenterol* 2005;52:765-9.
89. Marjun P, Lee W, Streja L, Chu P, Li W, Chen Z, et al. distribution of residual cancer cells in the bowel wall after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013;56:142-9.
90. Francois Y, Nemoz CJ. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and Surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2396-402.
91. Wasserberg N. Interval to surgery after neoadjuvant treatment for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20:4256-62.

92. Supiot S. Negative influence of delayed surgery on survival after preoperative radiotherapy in rectal cancer. *Colorectal Dis* 2006;8:430-5.
93. Fang C, Gomes C, Formiga F, Fonseca V, Carvalho M, Klug W. Is the delayed surgery after neoadjuvant chemoradiation beneficial for locally advanced rectal cancer? *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2013;26:31-5.
94. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ* 2006;333:779-81.
95. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results - EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005;23:5620-7.
96. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R et al. German Rectal Cancer Study Group: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-40.
97. National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines for rectal cancer. URL disponible en:  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site).
98. Kim JC, Kim TW, Kim JH, Yu CS, Kim HC, Chang HM. Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:346-53.

99. Mohiuddin M. Prognostic significance of postchemoradiation stage following preoperative chemotherapy and radiation for advanced/recurrent rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1075-80.
100. Gavioli M, Luppi G, Losi L, Bertolini F, Santantorio M, Falchi A, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1851-7.
101. Chau I. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:668-74.
102. Zhu J, Gu W, Lian P. A phase II trial of neoadjuvant IMRT-based chemoradiotherapy followed by one cycle of capecitabine for stage II/III rectal adenocarcinoma. *Radiat Oncol* 2013;8:130-7.
103. Dunst J, Debus J, Rudat V, Wulf J, Budach W, Hoelscher T et al. Neoadjuvant capecitabine combined with standard radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Strahlenther Onkol* 2008;184:450-6.
104. Craven I, Crellin A, Cooper R, Melcher A, Byrne P, Sebag-Montefiore D. Preoperative radiotherapy combined with 5 days per week capecitabine chemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer* 2007;97:1333-7.
105. Losi L, Luppi M, Gavioli M. Prognostic value of Dworak grade of regression in patients with rectal carcinoma treated with preoperative radiochemotherapy. *Int J Col Dis* 2006;21:645-51.

106. Bosset JF, Collete L, Calais G. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-23.
107. Hartley A, Ho KF, McConkey C, Geh JI. Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. *Br J Radiol* 2005;78:934–8.
108. Resch G, De Vries A, Ofner D, Eisterer W, Rabl H, et al. Preoperative treatment with capecitabine, bevacizumab and radiotherapy for locally advanced rectal cancer - A two stage phase II trial. *Radiother Oncol* 2012;102:10-3.
109. Nogue M, Salud A, Vincente P, Arrivi A, Roca JM, et al. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine-based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging defined poor-prognosis locally advanced rectal cancer: the AVACROSS study. *Oncologist* 2011;16:614-20.
110. Velenik V, Ocvirk1 J, Music M, Bracko M, Anderluh F, Oblak I et al. Neoadjuvant capecitabine, radiotherapy, and bevacizumab (CRAB) in locally advanced rectal cancer: results of an open-label phase II study. *Radiat Oncol* 2011;6:105-13.
111. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma: clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994;73:2680-6.
112. Hermanek P1, Giedl J, Dworak O. Two programmes for examination of regional lymph nodes in colorectal carcinoma with regard to the new pN classification. *Pathol Res Pract* 1989;185:867-73.

113. Wheeler JMD, Dodds E, Warren BF. Preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision surgery for locally advanced rectal cancer: correlation with rectal cancer regression grade. *Dis Colon Rectum* 2004;47:2025-31.
114. Chetty R, Gill P, Bateman AC, Driman DK, Govender D, Bateman AR et al. Pathological grading of regression: an International Study Group perspective. *J Clin Pathol* 2012;65:865-6.
115. Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005;47:141-6.
- 116 Williams GT, Quirke P, Shepherd NA. Dataset for colorectal cancer. The Royal College of Pathologists 1998 [fecha de acceso 1 de enero de 2012]. URL disponible en: <http://www.rcpath.org/resources/pdf/G049-ColorectalDataset>.
117. Valentini V, Aristei C, Glimelius B. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECACC2). *Radiother Oncol* 2009;92:148-63.
118. Chetty R, Phil FR, Govender D, Bateman A, Cahng HJ, Deshpande V, et al. International study group on rectal cancer regression grading: interobserver variability with commonly used regression grading systems. *Human Pathol* 2012;43:1917-23.
119. Rödel C, Martus P, Papadoupolos T. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8688–96.

120. Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, Padula GD, Venkatraman ES, Balducci M, et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:752-60.
121. Santos MD, Silva C, Rocha A, Matos E, Nogueira C, Lopes C. Tumor regression grades: can they influence rectal cancer therapy decision tree? *Int J Surg Oncol*. 2013;2013:572149.
122. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, Füzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8688-96.
123. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, Hohenberger W, Beissbarth T, Hess C et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1554-62.
124. Glynne-Jones R, Wallace M, Livingstone JI, Meyrick-Thomas J. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a "wait and see" policy justified? *Dis Colon Rectum* 2008;51:10-20.
125. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, Perez RO. Is tailoring treatment of rectal cancer the only true benefit of long-course neoadjuvant chemoradiation? *Dis Colon Rectum* 2013;56:264-6.
126. Seung-Gu Y, Dae K, Kyung-Hee K, Ja-Lok K, Jun-Sang K, Moon-Yun C, et al. Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A Synthase 2 expression is associated with

chemoradiotherapy responses in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2012;55:686-94.

127. Agostini M, Pucciareli S, Enzo MV, et al. Circulating cell free DNA: a promising marker of pathologic tumor response in rectal cancer patients receiving preoperative chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2461-8.

128. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer* 2007;109:1750-5.

129. Park YA, Sohn SK, Seong S, et al. Serum CEA as a predictor for the response to preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Surg Oncol* 2006;93:145-50.

130. Ghadimi BM, Grade M, Difilippantonio MJ, et al. Effectiveness of gene expression profiling for response prediction of rectal adenocarcinomas to preoperative chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:1826-38.

131. Rimkus C, Friederichs J, Boulesteix AL, et al. Microarrays based prediction of tumor response to neoadjuvant radiochemotherapy of patients with locally advanced rectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:53-61.

132. Pucciarelli S, Rampazzo E, Briarava M, Maretto I, Agostini M, Digo M, et al. Telomere-specific reverse transcriptase (hTERT) and cell-free RNA in plasma as predictors of pathologic tumor response in rectal cancer patients receiving neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3089-96.

133. Kim TH, Chang HJ, Kim D. Pathologic nodal classification is the most discriminating prognostic factor for disease-free survival in rectal cancer patients

treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1158-65.

134. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM. Wait and see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4633-4640.

135. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11:835-844.

136. Kuo LJ, Liu MC, Jian JJ. Is final TNM staging a predictor for survival in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy? *Ann Surg Oncol* 2007;14:2766-2722.

137. Lam C, Chen W, Liu M, et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced low rectal cancer after radical resection surgery. *Int Surg* 2005;90:53–9.

138. Aschele C, Pinto C, Cordio S, et al. Preoperative fluorouracil (FU)-based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic response analysis of the Studio Terapia Adiuvante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial. ASCO Annual Meeting 2009, abstract 4008.

139. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010;28:1638–44.

140. Lombardi R, Cuicchi D, Pinto C, et al. Clinically-staged T3N0 rectal cancer: is preoperative chemoradiotherapy the optimal treatment? *Ann Surg Oncol* 2010;17:838–45.
141. Willeke F, Horisberger K, Post S. Neoadjuvant treatment of rectal cancer: towards an individualized therapy. *Z Gastroenterol* 2006;44:1053-63.
142. Habr-Gama A, Perez RO. Non-operative management of rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Br J Surg* 2009;96:125-7.
143. Habr-gama A, Perez R, Sabbaga J, Nadalin W, Sao Juliao P, Gama-Rodrigues J. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1927-34.
144. Jung W, Rok Kim H, Jin Kim Y. Clinical prediction of pathological complete response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013;56:698-703.
145. Garcia-Aguilar J, Hernandez de Anda E, Sirivons P, Lee SH, et al. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2003;46:298-304.
146. Yoon W, Park W, et al. Importance of the circumferential extent of tumours and clinical lymph node status as prognostic factors after preoperative chemoradiotherapy and surgery in patients with rectal cancer. *Tumori* 2010;96:568-76.

147. Wo JY, Mamon HJ, Ryan DP, Hong TS. T3N0 rectal cancer: radiation for all? *Semin Radiat Oncol* 2011;21:212-9.
148. Wallin W, Rothenberger D, Lowry A, Luepker R, Mellgren A. CEA-A predictor for pathologic complete response after neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013;56:859-68.
149. Dent O, Haboubi N, Chapuis P, et al. Assessing the evidence for an association between circumferential tumor clearance and local recurrence after resection of rectal cancer. *Col Dis* 2007;9:112–21.
150. Cook AD, Single R, Cahill LE. Surgical resection of primary tumors in patients who present with stage IV colorectal cancer: an analysis of surveillance, epidemiology and end results data, 1988 to 2000. *Ann Surg Oncol* 2010;12:637-45.
151. Chambers W, Collins G, Warren B, et al. Benchmarking circumferential resection margin (R1) resection rate for rectal cancer in the neoadjuvant era. *Colorectal Dis* 2010;12:909–13.
151. Leonard D, Penninckx F, Fieuws S, et al. Factors predicting the quality of total mesorectal excision for rectal cancer. *Ann Surg* 2010;252:982–8.
152. Bosch S, Nagtegaal I. The Importance of the Pathologist's Role in Assessment of the Quality of the Mesorectum. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2012;8:90–8.
154. Quirke P, Steele R, Monson J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomized clinical trial. *Lancet* 2009;373:821–8.

155. Baik SH, Kim NK, Lee KY, et al. Factors influencing pathologic results after total mesorectal excision for rectal cancer: analysis of consecutive 100 cases. *Ann Surg Oncol* 2008;15:721–8.
156. Jeyarajah S, Sutton CD, Miller AS, Hemingway D. Factors that influence the adequacy of total mesorectal excision for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2007;9:808–15.
157. Maslekar S, Sharma A, Macdonald A, et al. Mesorectal grades predict recurrences after curative resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2007;50:168–75.
158. Torkzad MR, Hansson KA, Lindholm J, Martling A, Blomqvist L. Significance of mesorectal volume in staging of rectal cancer with magnetic resonance imaging and the assessment of involvement of the mesorectal fascia. *Eur Radiol* 2007;17:1694-9.
159. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Wolff RA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer* 2007;109:1750-5.
160. Wang L, et al. Prognostic value of carcinoembryonic antigen level on tumour downstaging and early occurring metastases in locally advanced rectal cancer following 30gy/10f neoadjuvant radiotherapy. *Colorectal Dis* 2013. doi: 10.1111/codi.12354.
161. Sadahiro S, Suzuki T, Maeda Y, Tanaka Y, Nakamura T, Saguchi T, et al. Predictors of tumor downsizing and regression with preoperative radiotherapy

alone and with concomitant tegafur/uracil (UFT) for resectable advanced rectal adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2007;54:1107-12.

162. Moreno García V, Cejas P, Blanco Codesido M, Feliu Battle J, de Castro Carpeno J, Belda-Iniesta C, et al. Prognostic value of carcinoembryonic antigen level in rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:741-8.

163. Ruo L, Gougoutas C, Paty PB et al. Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients. *J Am Coll Surg* 2003;196:722-8.

164. Benoist S, Pautrat K, Mitry E et al. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases. *Br J Surg* 2005;92:1155-60.

165. Cummins ER, Vick KD, Poole GV. Incurable colorectal carcinoma: the role of surgical palliation. *Am Surg* 2004;70:433-7.

166. Peters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007;246:693-701.

167. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer* 2007;109:1750-5.

168. De Roock W, De Vriendt V, Normanno N, Ciardiello F, Tejpar S. KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2011;12:594-603.
169. Chen Z, Liu Z, Deng X, Warden C, Li W, Garcia-Aguilar J. Chromosomal copy number alterations are associated with persistent lymph node metastasis after chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2012;55:677-85.
170. Jung S, Heo S, Kim J, Jeong Y, Shin S, Soung M, et al. Predicting response to neoadjuvant chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer: diffusion-weighted 3 tesla MR Imaging. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:110-6.
171. Ghadimi BM, Grade M, Liersch T. Gain of chromosome 8q23-24 is a predictive marker for lymph node positivity in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:1808-14.
172. Chen Z, Duldulao M, Wenyan LI, Lee W, Kim J, Garcia-Aguilar J. Molecular diagnosis of response to neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer. *J Am Coll Surg* 2011;212:1008-17.
173. Gasparini G, Longo R, Sarmiento R, Morabito A. Inhibitors of cyclooxygenase 2: a new class of anticancer agents? *Lancet Oncol* 2003;4:605-15.
174. Davis TW, O'Neal JM, Pagel. Synergy between celecoxib and radiotherapy results from inhibition of cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E2, a survival factor for tumor and associated vasculature. *Cancer Res* 2004;64:279-85.

175. Eiji S, Hashiguchi Y, Ueno H, Kobayashi H, Ishiguro M, Mchizuki H, et al. Pretreatment CD 133 and Cyclooxygenase-2 expression as the predictive markers of the pathological effect of chemoradiotherapy in rectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* 2011;54:1098-106.
176. Guillem. Prospective assessment of primary rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy using 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Dis Colon Rectum* 2000;43:18-24.
177. Hur H, Kang J, Kyu Kim N, Soh B, Young K, Joon S, et al. Thymidilate synthase gene polymorphism affects the response to preoperative 5-fluorouracil chemoradiation therapy in patients with rectal cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys* 2011;81:669-76.
178. Villafranca E, Okruzhnov Y, Dominguez MA. Polymorphisms of the repeated sequences in the enhancer region of the thymidilate synthase gene promoter may predict downstaging after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1779-86.
179. Jakobsen A, Nielsen JN, Gyldenkerme N. Thymidilate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in normal tissue as predictors of fluorouracil sensitivity. *J Clin Oncol* 2005;23:1365-9.
180. Negri FV, Campanini N, Camisa R. Biological predictive factors in rectal cancer treated with preoperative radiotherapy or radiochemotherapy. *Br J Cancer* 2008;98:143-7.

181. Bartolini F, Bengala C, Losi L. Prognostic and predictive value of baseline and posttreatment molecular marker expression in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int R Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1455-61.
182. Saw RP, Morgan M, Koorey D. P53, deleted in colorectal cancer gene, and thymidylate synthase as predictors of histopathologic response and survival in low, locally advanced rectal cancer treated with preoperative adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2003;46:192-202.
183. Lngbein. Expression of Transketolase TKTL1 predicts colon and urothelial cancer patient survival: Wrburgbeffect reinterpreted. *Br J Cancer* 2006;94:578-85.
184. Pucciarelli S, Rampazzo E, Briarava M, Maretto I, Agostini M, Digito M, et al. Telomere-specific reverse transcriptasa (hTERT) and cell-free RNA in plasma as predictors of pathologic tumor response in rectal cancer patients receiving neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3089-96.
185. Rimkus C, Friederichs J, Boulesteix AL. Microarrays based prediction of tumor response to neoadjuvant radiochemotherapy of patients with locally advanced rectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:53-61.
186. Ghadimi BM, Grade M, Difilippantonio MJ. Effectiveness of gene expression profiling for response prediction of rectal adenocarcinomas to preoperative chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:1826-38.

187. Wook Y, Hyuk J, Rok H. Pretreatment expression of 13 molecular markers as a predictor of tumor responses after neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer. *Ann Surg* 2014;259:508-15.
188. De campos-Lobato LF, Stocchi L, da Luz Moreira A, Geisler D, Dietz DW, Lavery IC et al. Pathologic complete response after neoadjuvant treatment for rectal cancer decreases distant recurrence and could eradicate local recurrence. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1590-8.
189. Dhadda AS, Zaitoun AM, Besell EM. Regression of rectal cancer with radiotherapy with or without concurrent capecitabine—optimizing the timing of surgical resection. *Clin Oncol* 2009;21:23-31.
190. Campos-Lobato LF, Geisler DP, da Luz Moreira A, Stocchi L, Dietz D, Klady MF. Neoadjuvant therapy for rectal cancer: the impact of longer interval between chemoradiation and surgery. *J Gastrointest Surg* 2011;15:444-50.
191. Ryan DP. Phase I-II study of preoperative oxaliplatin, fluorouracil and external beam radiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: Cancer and Leukemia Group B 89901. *J Clin Oncol* 2006;24:2557-62.
192. O'Neill BD, Brown G, Heald RJ, Cunningham D, Tait DM. Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Lancet Oncol* 2007;8:625-33.
193. Rodell C, et al. Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:110-7.

194. Marijinen CA, Kapitejin E, Van de Velde CJ, Mertijn H, Steup WH, Wiggers T, et al. Acute side effects and complications after short term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:817-25.
195. Zeng WG, Zhou ZX, Liang JW, Wang Z, Hou HR, Zhou HT et al. Impact of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer on surgical and oncologic outcome. *J Surg Oncol* 2014;110:463-7.
196. Veenhof AA, Kropman RH, Engel AF. Preoperative radiation therapy for local advanced rectal cancer: a comparison between two different time intervals to surgery. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:507-13.
197. Fang C, Gomes C, Formiga F, Fonseca V, Carvalho M, Klug W. Is the delayed surgery after neoadjuvant chemoradiation beneficial for locally advanced rectal cancer? *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2013;26:31-5.
198. Foster J, Jones E, Falk S, Cooper E, Path FR, Francis N. Timing of Surgery after long course neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2013;56:921-30.
199. Wolthuis AM, Penninckx F, Haustermans K. Impact of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and TME for locally advanced rectal cancer on pathologic response and oncologic outcome. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2833-41.
200. Evans J, Tait D, Swift I. Timing of surgery following preoperative chemoradiation in rectal cancer: the need for a prospective randomized trial? *Dis Colon Rectum* 2011;54:1251-9.

201. Tran CL, Udani S, Holt A, Arnell T. Evaluation of safety of increased time interval between chemoradiation and resection for rectal cancer. *Am J Surg* 2006;192:873-7.
202. Lim SB, Choi HS, Jeong SY. Optimal surgery time after preoperative chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancers. *Am Surg* 2008;248:243-51.
203. De Campos-Lobato LF, Dietz DW, Stocchi L, Vogel JD, Lavery IC, Goldblum JR et al. Clinical implications of acellular mucin pools in resected rectal cancer with pathological complete response to neoadjuvant chemoradiation. *Colorectal Dis* 2012;14:62-7.
204. Kerr SF, Norton S, Glynne-Jones R. Delaying surgery after neoadjuvant quimoradiotherapy for rectal cancer may reduce postoperative morbidity without compromising prognosis. *Br J Surg* 2008;95:1534-40.
205. Habr-gama A, Perez RO, Proscurshim I. Interval between Surgery and neoadjuvant chemoradiation Surgery for distal rectal cancer : does delayed Surgery have an impact on outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;15:1181-8.
206. Garcia-Aguilar J, Shi Q, Thomas CR Jr, Chan E, Cataldo P, Marcet J et al. A phase II trial of neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2N0 rectal cancer: preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial. *Ann Surg Oncol* 2012;19:384-91.
207. Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A. An interval > 7 weeks between neoadjuvant therapy and Surgery improves pathologic complete response and

disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2661-67.

208. Moore HG, Gittleman MD, Minsky B. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combine modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum* 2004;47:279-86.

209. Kalady MF, Campos-Lobato LF, Stocchi L. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvante chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg* 2009;250:582-9.

210. Jeong D, Beom H, Hur H, Soh B, Hyuk S, Kyu N, et al. Optimal timing of surgery after neoadjuvant chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer. *J Korean Surg Soc* 2013;84:338-45.

211. Stein DE, Mahmoud NN, Anne PR, Rose DG, et al. Longer time interval between completion of neoadjuvant quemoradiation and surgical resection does not improve downstaging of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2003;46:448-53.

212. García-Aguilar J, Smith D, Avila K, Bergsland E, Peiguo C, Krieg R. Optimal timing of Surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial. *Ann Surg* 2011;254:97-102.

213. Evans J, Tait D, Swift I., Pennert K, Tekkis P, Wotherspoon A, et al. Timing of surgery following preoperative therapy in rectal cancer: the need for a prospective randomized trial? *Dis Colon Rectum* 2011;544:1251-9.

214. Sloothaak DAM, Geijssen DE, van Leersum CJA, Buskens CJ, Bemelman WA, Tanis PJ. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2013;100:933-9.
215. Golberg RM, Sargent DJ, Morton RF. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30.
216. Andre T, Boni C, Navarro M. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109-16.
217. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N England J Med* 2004;350:2335-42.
218. Willet CG, Duda DG, Tomaso E. Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant Bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study. *J Clin Oncol* 2009;27:3010-26.
219. Crane CH, Eng C. Phase II trial of neoadjuvant bvacizumab, capecitabine and radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:824-30.
220. Diaz-Gonzalez JA, Calvo FA, Cortes J. Prognostic factors for disease-free survival in patients with T3-4 or N+ rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy, Surgery and intraoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1122-8.

221. Minsky BD, Rodel C. Identifying the Most Predictive Post-Chemoradiation TRG System for Rectal Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014;22:106.
222. Maggiori L, Bretagnol F, Aslam MI, Guedj N, Zappa M, Ferron M et al. Does pathologic response of rectal cancer influence postoperative morbidity after neoadjuvant radiochemotherapy and total mesorectal excision? *Surgery* 2014;155:468-75.
223. Picon A, Moore H, Sternberg S. Prognostic significance of depth of gross or microscopic perirectal fat invasion in T3 N0 M0 rectal cancers following sharp mesorectal excision and no adjuvant therapy. *Int J Col Dis* 2003;18:487-93.
224. Chari RS, Tyler DS. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1995;221:778-86.
225. De Campos-Lobato LF, Stochi L, da Luz Moreira A. Pathologic complete response after neoadjuvant treatment for rectal cancer decreases distant recurrences and could eradicate local recurrence. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1590-8.
226. Wolthuis AM, Penninckx F, Haustermans K, Ectors N. Outcomes standards for an organ preservation strategy in stage II and III rectal adenocarcinoma after neoadjuvant chemoradiation. *Ann Surg Oncol* 2011;18:684-90.
227. Carpici C, Valentini V, Cionini L. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:99-107.
228. Belluco C, De Paoli A, Canzonieri V, Sigon R. Long-term outcome of patients with complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiation for cT3 rectal

cancer: implications for local excision surgical strategies. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3686-93.

229. Habr-Gama A, Perez R, Wynn G, Marks J, Kessler H. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: characterization of clinical and endoscopic findings for standardization. *Dis Colon Rectum* 2010;53:1692-8.