

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

**Intensificación terapéutica en adenocarcinoma de recto cT4NxM0.
Resultados y factores pronósticos.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Elena Sagarra Cebolla

Directores

**José Luis García Sabrido
Felipe Ángel Calvo Manuel
Rosángela Obregón Reina**

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de doctorado en investigación médico-quirúrgica

Departamento de Cirugía



Intensificación terapéutica en adenocarcinoma de recto cT4NxM0.

Resultados y factores pronósticos.

TESIS DOCTORAL

Elena Sagarra Cebolla

Madrid 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de doctorado en investigación médico-quirúrgica

Departamento de Cirugía



Intensificación terapéutica en adenocarcinoma de recto cT4NxM0.

Resultados y factores pronósticos.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Elena Sagarra Cebolla

Directores:

José Luis García Sabrido

Felipe Ángel Calvo Manuel

Rosangela Obregón Reina

Madrid 2015

**Suerte es lo que ocurre cuando la preparación y la
oportunidad se encuentran y fusionan**

Françoise-Marie Arouet

(Voltaire)

AGRADECIMIENTOS:

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi director de tesis el Prof. José Luis García Sabrido. Sin su paciencia, entusiasmo, dedicación y perseverancia no hubiera sido posible desarrollar este proyecto en el tiempo establecido. Extender mi agradecimiento a mi también director el Prof. Felipe A. Calvo, ya que a pesar de sus numerosas actividades tanto docentes como asistenciales, no dudó en incluir este trabajo como una más de sus prioridades, mostrando siempre una gran disponibilidad. Ambos han sido mis maestros y mentores durante la realización de este trabajo. Agradecer así mismo a la Dra. Rosangela Obregón su ayuda y cercanía que han contribuido llevar esta tarea a buen puerto. Así mismo gracias al Dr. Emilio del Valle y a Sergio Carrasco por buscar y elegir las imágenes más representativas.

Mi gratitud también se dirige a todos los integrantes del Servicio de Cirugía General 3, tanto adjuntos, como enfermería y las secretarías. Su apoyo y sus ánimos en los momentos grises en los cuales el esfuerzo adicional de la tesis pesaba sobre las labores propias de la residencia. Su paciencia, sus ánimos y consejos han sido fundamentales para lograr esta meta.

Mención especial dentro de los integrantes del Servicio a mi “pequeña familia”, los residentes, la mayoría de los cuales no sólo son compañeros de trabajo si no que son amigos en los cuales confiar, apoyarse, reír, relajarse y un largo etcétera de actividades, con las que he recobrado fuerzas para proseguir y gracias a las cuales he salido reforzada de estos años de trabajo. Destacar a: Álvaro Morales, mi compañero de residencia, con el cual hago una simbiosis perfecta; Pedro Álvarez de Sierra, que siempre será “mi residente mayor”, por sus paseos por el patio y por ser un ejemplo de entusiasmo y trabajo, Javier Rodríguez del Campo referente cada vez que flaqueaba, gracias por responder al teléfono todas las veces que me surgía una duda, Alicia Fernández Nuñez

apoyo indiscutible en un mundo de hombres y sin lugar a dudas Javier del Corral por ser mi caballero andante y recuperar lo irrecuperable.

No puedo olvidarme de mi familia, especialmente de los más cercanos, mi madre y mi hermana y sus mensajes de ánimo siempre que tenía reunión con el jefe para la toma de decisiones importantes y sobretodo de mi padre, sin su insistencia para la realización de este trabajo posiblemente hoy no estaría escribiendo estas líneas. Así mismo, gracias a Manuel Pomares por su apoyo incondicional y por animarme a continuar a pesar de todas las horas que este proyecto le ha robado a nuestro tiempo juntos. También recordar y agradecer a mis amigos, Álvaro Elícegui, mis chicas de “la primera fila y anexos” y aquellos que están un poco más lejos, los cuales me han aguantado de viaje con la tesis, de visita con la tesis, mis dudas acerca de la tesis y una larga retahíla de actividades y la tesis, así como largos silencios por la tesis. Dentro de estos últimos agradecer a Ester Polo la paciencia de leer todo este texto y sus correcciones.

En último lugar, pero no por ello menos importante, quiero dar las gracias a los pacientes. Sin ellos esta tesis no hubiera sido posible, ya que son la principal fuente de nuestros conocimientos. Ellos depositan en nosotros su salud y algo más valioso, su esperanza. Ellos son el fin último de todas las horas invertidas tanto en la actividad asistencial en el hospital como las pasadas en casa y en la biblioteca para llevar a cabo esta estudio que espero pueda aportar algo de luz.

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

AAP: Amputación AbdominoPerineal

AJCC: American Joint Comitee on Cancer

cT / cN: clinical

CEA: Antígeno Carcinoembrionario

CRLA: Cáncer de Recto Localmente Avanzado

ESMO: European Society for Medical Oncology

EURECCA: European Registry for Cancer Care

Gy: Grays

HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón

IC: Intervalo de Confianza

IT: Intensificación Terapéutica

MRC: Margen de Resección Circunferencial

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NICE: The National Institute for Health and Care Excellence

OR: Ods Ratio

PET-TAC: Tomografía con Emisión de Positrones – Tomografía Axial Computarizada

PROSPECT Trial: Preoperative Radiation Or Selective Preoperative Radiation and Evaluation before Chemotherapy and TME

PS: Performance Status (estado general)

QT: QuimioTerapia

QRT: QuimioRadioTerapia

RA: Resección Anterior

RAB: Resección Anterior Baja

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

RIO: Radioterapia Intraoperatoria

RT: RadioTerapia

RTOG/EORTC: Radiation Therapy Oncology Group / European Organization for Research and Treatment of Cancer

SCE: Supervivencia Cáncer Específica

SG: Supervivencia Global

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad

TAC: Tomografía Axial Computarizada

TRG: Grado de Regresión Tumoral (Tumour Regression Grade)

UICC: Unión Internacional Contra el cáncer

ypT / ypN: Yatroghenic Pathologic

5-FU: 5- Fluorouracilo

ÍNDICE

1. RESUMEN	15
1.1. Resumen	17
1.2. Summary	23
2. INTRODUCCIÓN	29
2.1. Consideraciones anatómicas	31
2.2. Adenocarcinoma de recto	32
2.3. Estadificación clínica	34
2.3.1. Diagnóstico	34
2.3.2. Estadificación inicial de la enfermedad locoregional	35
2.3.3. Estadificación inicial de la enfermedad sistémica	39
2.3.4. Valoración de los factores pronósticos	40
2.3.5. Reestadificación post-neoadyuvancia	41
2.4. Definición cáncer de recto cT4	45
2.5. Recomendaciones terapéuticas adenocarcinoma de recto cT4 ...	48
2.5.1. Tratamiento neoadyuvante	49
2.5.2. Tratamiento quirúrgico	54
2.5.3. Radioterapia intraoperatoria	59
2.5.4. Quimioterapia adyuvante	62
2.6. Factores pronósticos	63
3. JUSTIFICACIÓN	65

4. HIPÓTESIS	69
5. OBJETIVOS	73
6. PACIENTES Y MÉTODOS	77
7. RESULTADOS	93
7.1. Características demográficas de las cohortes	95
7.2. Características demográficas de la muestra	96
7.3. Estadificación pretratamiento	98
7.4. Tratamiento neoadyuvante	99
7.4.1. Quimioterapia de inducción	100
7.4.2. Quimioradioterapia estándar	102
7.4.3. Supervivencia en función de la Neoadyuvancia	103
7.5. Migración del estadio clínico	105
7.5.1. Migración del estadiaje de cT	106
7.5.2. Migración del estadiaje de cN	106
7.5.3. Correlación de la infraestadificación clínico patológica	107
7.6. Tratamiento quirúrgico	107
7.7. Radioterapia intraoperatoria	109
7.8. Complicaciones postoperatorias	111
7.9. Anatomía patológica	115
7.9.1. Migración del estadio patológico en la T	116

7.9.2. Migración del estadio patológico en la N	120
7.10. Adyuvancia sistémica	122
7.11. Características de la progresión oncológica	127
7.12. Supervivencia según la intensificación terapéutica	132
7.13. Factores pronósticos	134
7.13.1. Factores pronósticos en la población	134
7.13.2. Factores pronósticos según la intensificación terapéutica	139
7.13.3. Factores pronósticos según la neoadyuvancia	144
8. DISCUSIÓN	151
8.1. Evolución oncológica en función del tratamiento	153
8.2. Toxicidad y tolerancia al tratamiento multimodal intensificado	171
8.3. Factores asociados al pronóstico	174
9. CONCLUSIONES	181
10. BIBLIOGRAFÍA	185
11. ANEXOS	207
11.1. Estadificación	209
11.2. Reestadificación	209
11.3. Tratamiento neoadyuvante	210

11.4. Tratamiento quirúrgico	212
11.5. Radioterapia intraoperatoria	213
11.6. Complicaciones postoperatorias	217
11.7. Anatomía patológica	220
11.7.1. Migración del estadio patológico de la T	220
11.7.2. Migración del estadio patológico de la N	224
11.8. Tratamiento adyuvante	226
11.9. Características de la progresión oncológica	236
11.10. Supervivencia	238
11.10.1. Supervivencia según la intensificación terapéutica	238
11.10.2. Supervivencia ajustada a tres años	239
11.10.3. Supervivencia ajustada a cinco años	242
11.11. Factores pronósticos	243
11.11.1. Factores pronósticos del total en la población	243
11.11.2. Factores pronósticos en función de intensificación terapéutica ...	245
11.11.3. Factores pronósticos en función de la neoadyuvancia	246

1. RESUMEN

1.1. RESUMEN

Introducción

El cáncer colorrectal es el tercer tumor más frecuente en Occidente (1,2). Dentro de esta entidad el cáncer de recto representa un tercio del total de los pacientes afectados por esta neoplasia (3,4). Los síntomas iniciales de este tumor son anodinos lo que explica porque en casi la mitad de los casos los pacientes presentan una enfermedad localmente avanzada o metastásica al diagnóstico (1).

La supervivencia de los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado (CRLA) ha experimentado una gran mejoría desde finales del siglo pasado, especialmente por la disminución de las recidivas locales. Sin embargo, la diseminación sistémica es el mayor reto en el tratamiento de esta enfermedad.

El CRLA se define como aquel con una extensa afectación de la pared del recto o que presenta adenopatías locorregionales metastásicas, englobándose dentro de los estadios II y III de la AJCC (5). Para su tratamiento es imprescindible un enfoque multimodal, en el que se combinan distintos componentes terapéuticos y especialidades asistenciales (6). El esquema de referencia avalado científicamente por las principales guías clínicas y documentos de consenso disponibles en la actualidad (NCCN (7), ESMO (4), NICE (2) y EURECCA (8), se basa en la administración inicial de quimioradioterapia (QRT) neoadyuvante seguida de la cirugía y posteriormente considerar la opción de un tratamiento quimioterápico adyuvante.

El tratamiento neoadyuvante en el CRLA consiste en la combinación de agentes quimioterápicos radiosensibilizantes, fluoropirimidas y radioterapia (RT) externa (9,10,11).

El patrón evolutivo dominante con fallo en el control sistémico de la enfermedad ha hecho que se desarrollen numerosos estudios con la intención de intensificar este tratamiento

neoadyuvante mediante la combinación con otros quimioterápicos con el objetivo de tratar precozmente las micrometástasis. El fármaco más estudiado es el oxaliplatino ya que además de haber demostrado una tasa de respuesta alta de la enfermedad en estudios basados en cáncer de colon, presenta propiedades radiosensibilizantes y un efecto sinérgico con el 5-Fluorouracilo (5-FU) (12).

En la actualidad, la cirugía es la piedra angular del tratamiento del cáncer de recto (1,6,13,14). La técnica de la completa escisión del mesorrecto establecida por Heald (9) sigue siendo la referencia quirúrgica, aunque en los últimos años se ha incorporado un concepto nuevo consistente en la obtención de un margen de resección circunferencial (MRC) sano, libre de afectación neoplásica, elemento que mejora tanto la supervivencia como la tasa de recidiva local (4, 15).

La RT externa pélvica ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes, incluso en el contexto de una correcta técnica quirúrgica (16,17,18), pero su administración se ve limitada por la toxicidad inducida sobre los tejidos dosis-sensibles adyacentes. Por este motivo se han desarrollado técnicas para su administración directa sobre el lecho tumoral, que es la zona de mayor riesgo de recidiva, durante la intervención quirúrgica. La administración de radioterapia intraoperatoria (RIO) se considera un componente factible y seguro en la intensificación loco-regional, que puede favorecer el control local de la enfermedad (19).

El tratamiento quimioterápico adyuvante en el cáncer de recto no está completamente definido debido a que las recomendaciones recogidas en las guías clínicas se basan principalmente en estudios dirigidos al cáncer de colon (4,20,21). Para paliar esta limitación, en los últimos años han proliferado numerosos estudios que tratan de determinar su utilidad en el cáncer de recto.

Justificación

El estadio cT4 representa uno de los escenarios locorreionales más adversos en el CRLA, siendo la evidencia de la que disponemos en la literatura acerca de la evolución y abordaje óptimo de este estadio muy modesta. El Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) dispone de un programa de innovación asistencial en enfermedad oncológica de pronóstico adverso que explora la intensificación terapéutica (IT) mediante la combinación del tratamiento neoadyuvante modificado mediante la administración de quimioterapia (QT) de inducción con dosis plenas de oxaliplatino y la administración de una sobreimpresión radioterápica con RIO para impulsar el control oncológico.

.

Hipótesis

El tratamiento multimodal activo de intensificación del CRLA y específicamente en los pacientes categorizados cT4NxM0, aumenta el control oncológico, generando una cohorte significativa de supervivientes a largo plazo. Este patrón evolutivo permite identificar factores pronósticos de supervivencia relacionados con la biología tumoral y la acción terapéutica.

Objetivos

Realizar un análisis descriptivo de la población afecta por un adenocarcinoma de recto cT4NxM0 tratada con finalidad curativa. Analizar la evolución oncológica y la supervivencia de estos pacientes así como la toxicidad y las complicaciones postoperatorias secundarias a la intensificación terapéutica empleada. Identificar los factores asociados con el pronóstico en esta cohorte de enfermos.

Métodos

Se ha realizado un estudio observacional, retrospectivo, de cohortes, con diseño terapéutico previo en el cual se incluyeron todos los pacientes diagnosticados, mediante cualquiera de las pruebas de imagen realizadas, de un cáncer de recto cT4NxM0, confirmado histológicamente como adenocarcinoma, en el periodo de enero del año 2000 hasta diciembre del 2013, tratados con intención curativa en el HGUGM en los Departamentos de Cirugía General y Oncología.

La IT, en este estudio en particular, se define como: completar el tratamiento neoadyuvante habitual integrado por la administración de QRT basada en fluoropirimidas junto con la administración previa de dos ciclos del regimen FOLFOX como QT de inducción y la administración de RIO durante la intervención quirúrgica de intención radical. La QT adyuvante no se considera parte de la IT debido a que su administración se indicó adaptada a la respuesta patológica en el espécimen quirúrgico.

Se han evaluado un total de 102 pacientes, de los cuales 7 no recibieron neoadyuvancia y fueron abordados con cirugía inicial; del total de los que recibieron neoadyuvancia, 3 no fueron intervenidos por distintos motivos. Únicamente en 3 pacientes los hallazgos intraoperatorios imposibilitaron la resección del tumor. El seguimiento medio de los pacientes en el estudio fue de 62 meses.

Para realizar el análisis estadístico se ha utilizado el programa SPSS versión 20 considerando como estadísticamente significativas aquellas pruebas con un valor de p inferior a 0,005.

Resultados

No se observan diferencias estadísticas en la tasa de recidiva total en función de la IT recibida ($p = 0,175$), sin embargo se identifican diferencias en relación con la localización

anatómica de las mismas ($p = 0,047$). Así mismo, existen diferencias estadísticas en la SG (Log rank = 0,009), supervivencia cáncer específica (SCE) (Log rank = 0,002), SLE (Log rank = 0,037) y SLE local (Log rank = 0,011) con un patrón favorable en los que completaron la IT. La SG media de los pacientes que completaron la IT es de 104 meses, mientras que en aquellos que no la completaron disminuye a 45 meses. A los 10 años el 58% de los pacientes que completaron la IT están vivos, de los cuales el 71% se encuentran libres de enfermedad oncológica. Estos beneficios no se acompañan de una tasa incrementada de complicaciones postoperatorias ($p = 0,440$), ni de un aumento en la gravedad de las mismas ($p = 0,056$).

Es muy difícil valorar la contribución de la sobreimpresión radioterápica con RIO en el efecto global del tratamiento multimodal, sin embargo, los resultados sugieren promoción del control local con su uso. Se trata de una técnica segura, en la que no se observan diferencias estadísticas en el número de complicaciones postoperatorias ($p = 0,878$) ni en la gravedad de las mismas ($p = 0,933$), en función de su administración, mientras que si aparecen diferencias estadísticas en relación con la prevención de las recidivas locales presacras ($p = 0,017$) y una marcada tendencia a la significación (Log rank = 0,055) al estudiar la SLE local, favorable a los pacientes que recibieron la RIO.

La administración de la QT adyuvante no se acompaña de un efecto favorable en la supervivencia, sin embargo existe una tendencia a la significación en la SG de los pacientes que no completaron la neoadyuvancia (Log rank = 0,055). Esta diferencia es significativa al estudiar la SCE en esta cohorte (Log rank = 0,015).

Los factores pronósticos independientes relacionados con la SG en la población general son: la completa escisión del mesorrecto, la obtención de un MRC libre y el grado de regresión (TRG) experimentado por el tumor tras la neoadyuvancia. El MRC es el único factor pronóstico relacionado con la SLE.

No se identifican factores pronósticos relacionados con la SG en ninguna de las cohortes en función de la IT recibida. En cuanto a la SLE en la cohorte que completó la IT la obtención de un MRC libre de afectación neoplásica es el único factor pronóstico observado mientras que en la cohorte que no la completó el género del paciente y la administración de la RIO resultaron factores pronósticos protectores.

Conclusiones

1. El tratamiento multidisciplinar con intención radical del cáncer de recto cT4NxM0 controla la enfermedad y genera una cohorte numerosa de supervivientes a largo plazo. 2. Los pacientes que completan la IT tienen mejor SG y SLE que aquellos que no completan el tratamiento. 3. La adyuvancia sistémica administrada de manera generalizada no modifica la SG ni la SLE, sin embargo parece ser eficaz en el subgrupo de pacientes con neoadyuvancia incompleta. 4. La IT completa no aumenta las complicaciones postoperatorias. 5. Son factores pronósticos independientes relacionados con la SG y SLE la biología tumoral en relación con la respuesta a la neoadyuvancia (TRG), así como la confirmación de residuo neoplásico patológico en los límites de la resección quirúrgica.

1.2. SUMMARY

Introduction:

Colorectal cancer is the third most common tumor in the West (1, 2). Within this condition rectal cancer accounts for a third of all cases of patients affected by this neoplasm (3, 4). The initial symptoms of this tumor are innocuous which explains why nearly half of all patients have advanced stage cancer or metastasis at the time of diagnosis (1).

The survival rate of patients with locally advanced rectal cancer (LARC) has greatly improved since the end of the last century, especially due to the fall in local recurrence. However, preventing the systemic spread of the disease continues to be a weak point in current treatment options.

LARC is defined as those cancers that affect the rectal wall or those that exhibit locoregional metastatic adenopathy, encompassing stages II and III of the AJCC (5). A multimodal treatment in which different disciplines are combined is essential in order to treat the disease (6). The therapeutic management schemes scientifically endorsed by clinical practice guidelines and consensus statements currently available (NCCN (7), ESMO (4), NICE (2) y EURECCA (8)), are based on an initial administration of neoadjuvant chemotherapy (CRT) followed by surgery and subsequent adjuvant chemotherapy treatments.

Neoadjuvant therapy in LARC is made up of the combination of radiosensitizing chemotherapy, fluoropyrimidines, external radiation therapy (RT) (9, 10, 11). The failure to control the systemic spread of the disease has resulted in the development of numerous studies aimed at intensifying neoadjuvant treatment through the combination of other chemotherapies with the goal of preventing further spread. The most-studied

pharmaceutical is Oxaliplatin because in addition to having shown itself effective in controlling colon cancer, it has radiosensitizing properties and a synergistic effect with Fluorouracil (5-FU) (12).

Currently, surgery is the cornerstone of rectal cancer treatment (1, 6, 13, 14). Heald's (9) total mesorectal excision technique continues to be the surgical reference point, although in recent years a new concept has appeared in which a healthy circumferential margin (CRM) is obtained which results in higher survival rates and lower rates of relapse (4, 15).

External RT has shown to improve the survival rate in patients, even after a successful surgery (16, 17, 18), but its application is limited by its toxicity on surrounding tissues. For this reason techniques have been developed that administer the treatment directly at the tumor site during surgery. The administration of Intraoperative electron beam radiotherapy (IOERT) is not considered part of standard treatment; nevertheless it could improve local control of the disease (19).

Adjuvant chemotherapy in rectal cancer is not completely established due to the fact that clinical practice guidelines provide recommendations based on colon cancer studies (4, 20, 21). To mitigate this deficit, in recent years there has been a proliferation of studies that try to determine its utility in rectal cancer.

Justification

Locoregionally, T4 stage represents one of the worst scenarios of LARC, being that the literature provides limited information about the evolution and management of this stage. The Gregorio Marañón University General Hospital (HGUGM) has a therapeutic intensification (TI) program which relies on a combination of standard neoadjuvant treatment with induction chemotherapy (CT) and IOERT administration.

Hypothesis

Multidisciplinary treatment with radical intent of LARC T4 fosters long term and increases sustained control of the cancer. Complete multimodal treatment at maximum intensity results in a group of survivors with the most favorable rates of cancer control. It is possible to both identify and research prognostic factors related to tumor biology and surgical waste.

Aims

Study the demographic characteristics of patients cT4NxM0. Analyze oncology development in terms of overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) in patients diagnosed with adenocarcinoma of the rectum T4NxM0 in function of the intensity of treatment received. Evaluate the toxicity and tolerance of TI. Identify the prognostic factors for patients diagnosed with adenocarcinoma of the rectum T4NxM0 subjected to a range of available TI.

Patients and Methods

A retrospective cohort study was carried out with a prior therapeutic design that included all patients with a histologically confirmed diagnosis of rectal cancer T4NxM0 who received curative medicine at the HGUGM General Surgery and Oncology Department between January 2000 and December 2013, regardless of the screening method used to achieve the diagnosis.

In our study TI is defined as supplementing standard neoadjuvant therapy consisting of administration of CRT based on fluoropyrimidines along with previous administration of two cycles of FOLFOX as CT and finally the administration of IOERT during surgical procedure in which the tumor is completely resected. Adjuvant QT isn't considered part of

TI since its administration depends on a pathologist's definitive post-operative report.

102 patients were identified, of which 7 did not receive neoadjuvant therapy and directly underwent surgery; of the total of patients who did receive neoadjuvant therapy 3 were unable to undergo surgery for various reasons, and only in 3 patients did intraoperative findings prevent the resection of the tumor. The patients were followed for 62 months.

The data was analyzed using the statistical software SPSS version 20. Those tests with a p value lower than 0.005 were considered statistically significant.

Results

We found no statistical differences in the total recurrence rate in function of TI received ($p=0.175$), however differences do appear when studying the site of recurrence ($p=0.047$). Moreover, there are statistical differences in the OS (Log rank = 0.009), cancer specific survival (CSS) (Log rank = 0.002), DFS (Log rank = 0.037) and local DFS (Log rank = 0.011) in favor of those patients who underwent TI. The mean OS of patients who completed the TI is 104 months while in those who did not complete the program the numbers fall to just 45 months. At the 10-year mark 58% of patients who completed TI are alive, 71% of these are disease free. These benefits are neither accompanied by a higher rate of post-operative complications ($p=0.440$) nor by an increase in the severity of those complications ($p=0.056$).

It is very difficult to evaluate the role of IOERT in overall multimodal treatment; nevertheless, the results speak in their favor. It is a safe technique in which we don't find statistical differences in the number of post-op complications ($p=0.878$) nor in the severity of those complications ($p=0.933$). Statistical differences do appear in terms of presacral local recurrences ($p=0.017$) and there is a strongly significant trend (Log rank = 0.055) when studying the local DFS that favors those patients who received IOERT.

The administration of adjuvant CT in the overall population is not accompanied by increased survival rates, however the OS of patients who did not finish neoadjuvant therapy (Log rank = 0.055) trends towards significant when we study the CSS of this cohort (Log rank = 0,015).

The separate prognostic factors associated with OS in the general population are: total mesorectal excision, the achievement of a free CRM, and the tumor regression grade (TRG) after neoadjuvant therapy. The CRM is the only prognostic factor related to DFS.

We did not find prognostic factors related to OS in any of the cohorts in function of the TI they received. In terms of DFS in the cohort that completed TI, the achievement of a free CRM is the only identified prognostic factor, while in the cohort that did not complete the program the sex of the patient and the administration of IOERT turned out to be prognostic factors.

Conclusions

1. Multidisciplinary treatment with a radical intent of rectal cancer cT4NxM0 results in long term survival.
2. Patients who participate in the therapeutic intensification program have better OS and DFS than those who did not undergo the treatment.
3. General adjuvant treatment doesn't improve OS or DFS; nevertheless it seems to be effective in a subgroup of patients who do not undergo neoadjuvant treatment.
4. The complete TI does not increase post-operative complications.
5. Tumor biology in relation to the tumor regression rating (TGR) and surgical margin involvement are independently associated with OS and DFS as prognostic factors.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Consideraciones anatómicas

El recto es la continuación del intestino grueso en su tramo final, comprende desde la unión rectosigmoidea hasta el anillo anorrectal. Es un órgano extraperitoneal, excepto en su cara anterosuperior. La fascia mesorrectal representa la fascia visceral de la porción extraperitoneal del recto y envuelve a la grasa mesorrectal. Se relaciona por detrás con la fascia presacra. Entre ambas fascias se localiza el “holy plane”, un espacio avascular, de importante consideración para realizar una correcta técnica quirúrgica en el tratamiento del cáncer de recto (3). (Figura 2.1) El recto inferior se extiende desde el origen de los elevadores del ano hasta el margen anal. En esta región el mesorrecto se adelgaza de forma progresiva en sentido caudal hasta la fusión de la fascia mesorrectal con el esfínter interno que a su vez se continúa con la fibras externas del recto.

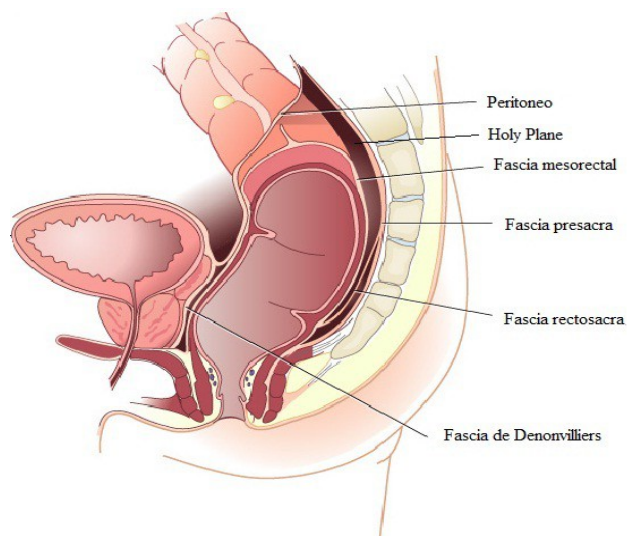


Figura 2.1. Anatomía del recto

El drenaje linfático de los dos tercios superiores del recto se realiza solo por los ganglios del mesorrecto a través de la arteria mesentérica inferior. El tercio distal puede drenar hacia la cadena ilíaca interna (3). (Figura 2.2)

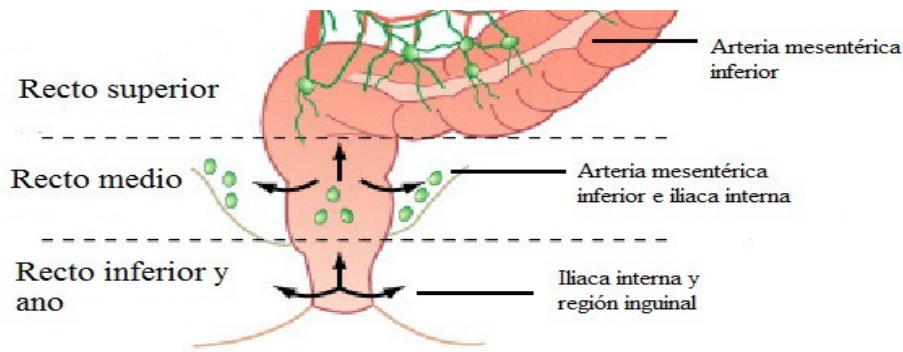


Figura 2.2. Drenaje linfático del recto

El drenaje venoso del recto es a través de la vena cava más que por la circulación portal, lo que explica la tendencia de este tumor a metastatizar más frecuentemente en pulmón que en hígado (21, 22).

2.2. Adenocarcinoma de recto

El cáncer colorrectal es el tercer tumor más frecuente en Occidente y la tercera causa oncológica de muerte (1, 2). El riesgo de desarrollar un cáncer colorrectal a lo largo de la vida es de 1:19 (1). La mortalidad es algo más elevada en varones que en mujeres y más frecuente en mayores de 60 años (2).

El cáncer de recto representa aproximadamente un tercio del total de los cánceres colorrectales (3, 4). Su incidencia es mayor en Europa, Estados Unidos y Australia, (16) encontrándose las incidencias más bajas en África así como en el sur y centro de Asia (1, 2). Puede aparecer a cualquier edad pero aproximadamente el 75% de los casos surgen a partir de los 60 años (2), presentando un pico de incidencia a los 75 años (1, 2, 4).

Los factores de riesgo para padecer este tipo de tumor son: la obesidad, el tabaco, la ingesta excesiva de alcohol, un estilo de vida sedentario y una dieta pobre en fibra (1, 2, 4). También se relaciona con ciertas enfermedades inflamatorias intestinales o determinadas poliposis, como el síndrome de Lynch o la poliposis colónica familiar (1, 4). Por último, en estos grupos de riesgo también se incluye a familiares de primer grado de

pacientes afectados de cáncer colorrectal (2).

Este tumor afecta a la porción más distal del intestino grueso, localizándose en los últimos 15 cm previos a la línea dentada (1). Se clasifica en función de la distancia al margen anal en: bajo (de 0 a 5 cm desde el margen anal), medio (de 5 a 10 cm desde el margen anal) y superior (de 10 a 15 cm desde el margen anal) (3). (Figura 2.3) Es importante esta clasificación ya que los tumores localizados en el tercio inferior tienen peor pronóstico que aquellos que se encuentran en el tercio medio o superior (23, 24).

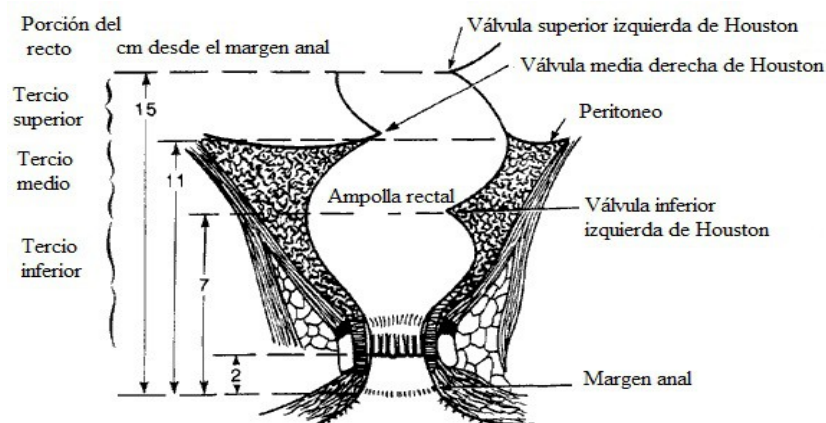


Figura 2.3. División anatómica del recto

Los síntomas en estadios iniciales son anodinos y se relacionan con patología hemorroidal, lo que condiciona un retraso en su diagnóstico, siendo su síntoma más frecuente la rectorragia. Este hecho podría explicar porque casi el 50% de los pacientes presentan enfermedad metastásica al diagnóstico, bien a nivel linfático o sistémico (1).

El pronóstico de los pacientes y el tratamiento recomendable dependen de la extensión que presente el tumor al diagnóstico. (1, 2). La SG a 5 años ha mejorado desde 1975 donde era del 15% para los varones y del 28% para las mujeres hasta 2006 donde es del 51% al 55%, respectivamente (1).

2.3. Estadificación clínica

La correcta estadificación de la afectación tumoral antes de iniciar el tratamiento es decisiva ya que cada estadio presenta distinto pronóstico y en función de ellos se establecen las diferentes recomendaciones terapéuticas (25).

2.3.1. Diagnóstico:

Ante la sospecha de un cáncer de recto debe realizarse una adecuada anamnesis e historia de enfermedad neoplásica familiar, así como un estudio analítico que incluya el antígeno carcinoembrionario (CEA) (8). Para completar el diagnóstico es preciso llevar a cabo:

Exploración física:

Debe incluir la realización de un tacto rectal que ofrece información sobre las características del tumor (26).

Así mismo, se debe explorar el abdomen para descartar hepatomegalia, ascitis o implantes tumorales en la pared. Estos datos sugerirán la existencia de una enfermedad avanzada a nivel sistémico, estadio IV (26).

Endoscopia:

La colonoscopia es la prueba de elección en pacientes con poca comorbilidad. (2, 27). En el caso de que el paciente presente contraindicación para la realización de esta prueba, se recomienda realizar una rectosigmoidoscopia rígida que establezca la localización precisa del tumor (21,26) junto con una TAC-colonoscopia que complete la exploración del intestino grueso (2, 27).

Las pruebas endoscópicas permiten la recogida de muestras para obtener el diagnóstico

histológico del tumor (2). Además tienen una elevada sensibilidad y especificidad en el diagnóstico y detección de otras lesiones premalignas sincrónicas (2, 27).

Biopsia:

La confirmación del diagnóstico tiene lugar mediante el estudio anátomo-patológico de las muestras obtenidas mediante endoscopia. En este análisis también se recaban otros datos y características del tumor importantes para su posterior clasificación, como pueden ser: el grado de diferenciación celular, la existencia de células en anillo de sello o que sea de estirpe mucinosa entre otras. Gracias a los nuevos avances en biología molecular se puede determinar la expresión de determinados marcadores específicos, como el Braf o el Her2, que permiten el uso de tratamientos dirigidos a dianas biológicas.

La estadificación preoperatoria del cáncer rectal se divide en la que se realiza antes y después de recibir el tratamiento neoadyuvante, así como en la afectación locorregional y a distancia (25).

2.3.2. Estadificación inicial de la enfermedad locoregional:

La adecuada estadificación locorregional de los tumores permite un tratamiento más ajustado, que puede oscilar desde tratamiento quirúrgico endoanal hasta la administración de tratamiento neoadyuvante y posterior resección de intención radical.

Para la correcta estadificación de los pacientes las herramientas diagnósticas más relevantes son:

Tacto rectal:

No se recomienda el uso del tacto rectal como parte de la estadificación tumoral (15),

aunque tiene importancia para determinar la distancia del tumor al margen anal y valorar la técnica quirúrgica a realizar (21). En el caso de los tumores cT4, el tumor puede ser fijo o estar adherido al sacro en caso de invasión posterior, en el caso de las mujeres un tacto bimanual permite evaluar la invasión del tabique recto-vaginal (26).

Ecoendoscopia endorectal:

Esta técnica ha demostrado su utilidad para discriminar correctamente el estadio T1 y el T2 (8, 23, 25), estando indicada en aquellos pacientes en los que tras la realización de una resonancia magnética nuclear (RMN) se sugiere la posibilidad de llevar a cabo una resección local del tumor ó en aquellos pacientes en los que la RMN esta contraindicada (2, 23, 8). No se recomienda su uso en tumores voluminosos y tampoco permite una completa valoración si el tumor es obstructivo. Así mismo, la estadificación linfática locoregional se ve limitada por la imposibilidad de valorar la afectación linfática pélvica. (2, 3, 25). Otro inconveniente de esta técnica es la elevada variabilidad interobservador (2).

(Figura 2.4)

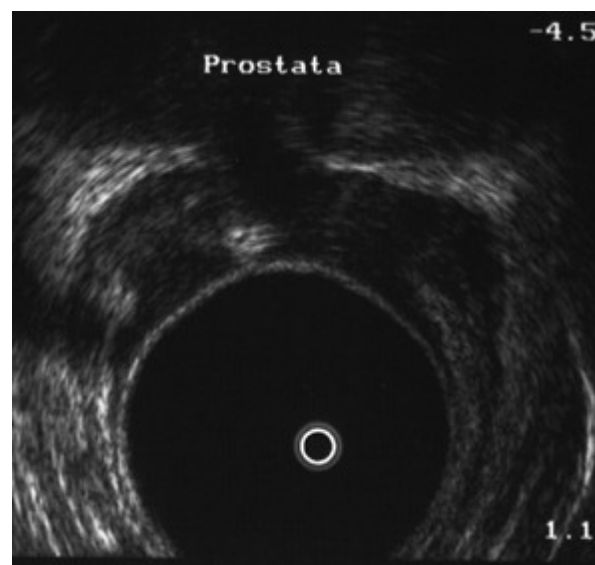
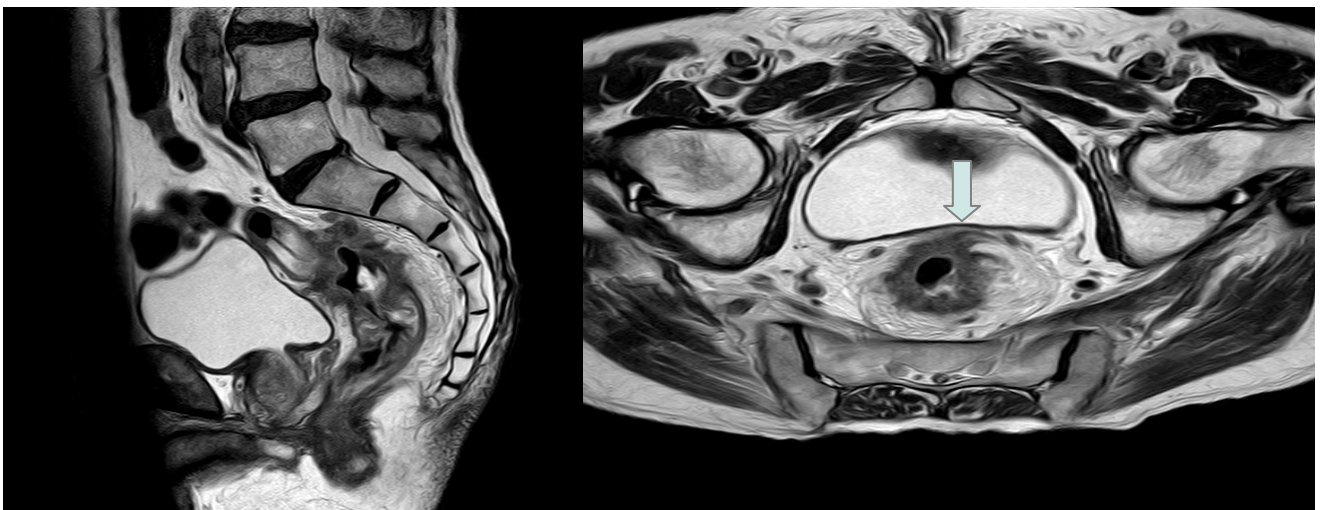


Figura 2.4. Ecoendoscopia donde se evidencia un tumor de recto T4 invadiendo la próstata

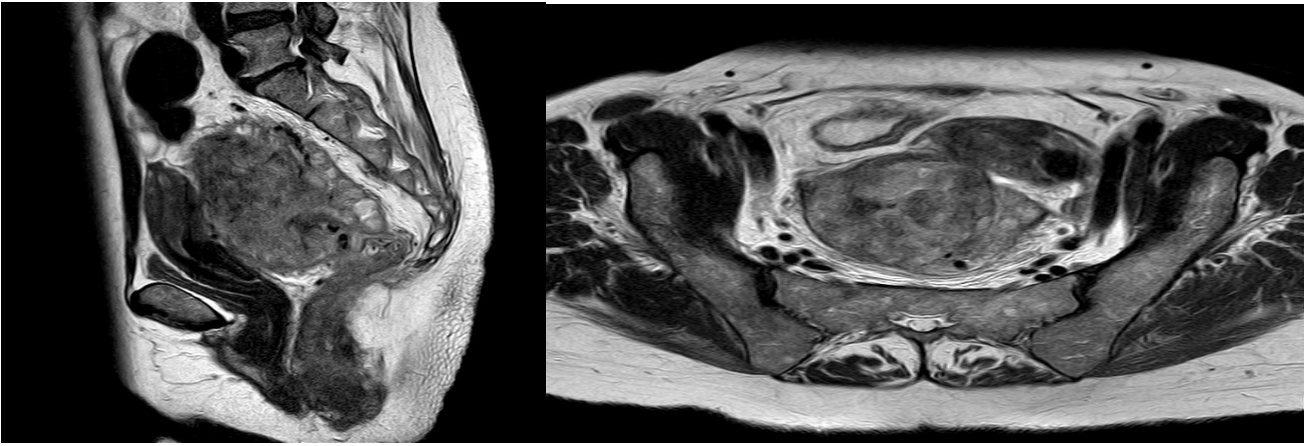
Resonancia Magnética Nuclear:

Esta prueba de imagen se ha convertido en la piedra angular en el diagnóstico del cáncer de recto (28). Se recomienda su realización en todos los pacientes diagnosticados de cáncer de recto salvo contraindicación (2, 29). Permite una estadificación locorregional más exacta, lo que mejora la evaluación preoperatoria del CRLA (30, 31). (Figuras 2.5, 2.6, 2.7 y 2.8) Su superioridad se basa en su elevada capacidad para discriminar los distintos tipos de tejidos blandos respecto al resto de pruebas de imagen (28). Sin embargo, su sensibilidad para diferenciar entre las lesiones T1 y T2 se encuentra levemente disminuida (25).

En la actualidad, todas las pruebas de imagen disponibles presenta una importante falta de sensibilidad a la hora de identificar la afectación ganglionar (21, 32), sin embargo la RMN aporta la información más fiable (27, 29), ya que la combinación del diámetro de las adenopatías junto con otros criterios indirectos como la irregularidad de los bordes o la heterogenicidad en la señal, aumenta tanto la especificidad como la sensibilidad de esta prueba en la detección de la afectación linfática locorregional (25, 28).



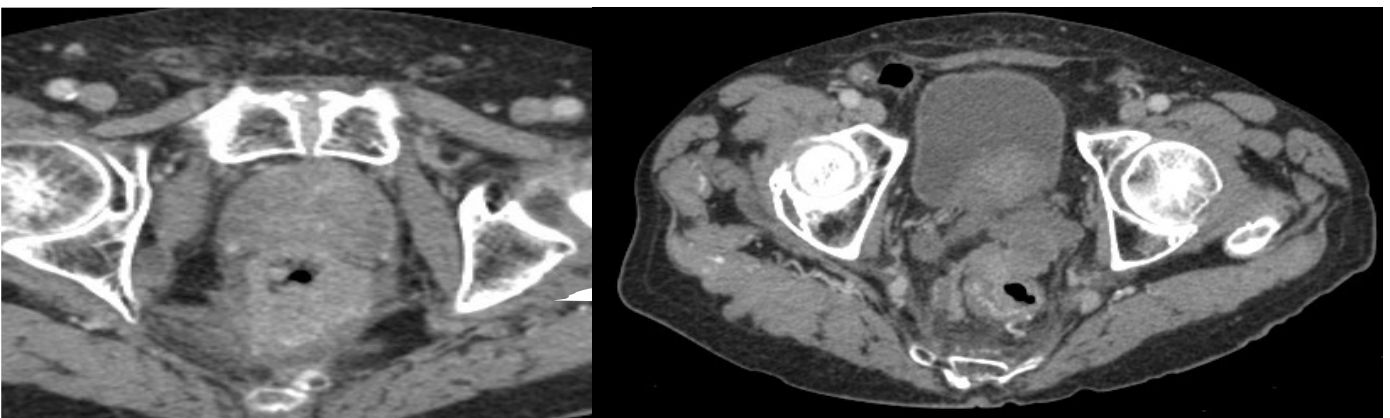
Figuras 2.5 y 2.6: Corte sagital y axial de un adenocarcinoma de recto T4a con afectación de la reflexión peritoneal



Figuras 2.7 y 2.8: Corte sagital y axial de un voluminoso adenocarcinoma de recto T4b con invasión del útero

Tomografía Axial Computarizada:

Esta técnica no es de gran utilidad en la estadificación locorregional ya que no identifica bien los tumores en estadio inicial, al ser incapaz de diferenciar entre una reacción desmoplásica o una reacción inflamatoria peritumoral de la infiltración causada por el tumor, sobrestimando la imagen patológica de los tumores T1 y T2 y convirtiéndolos en T3. (Figura 2.9 y 2.10) Para determinar la afectación ganglionar regional falta consensuar un punto de corte en el diámetro de las adenopatías que se consideran patológicas por lo que disminuye la sensibilidad y la especificidad de esta técnica (3, 25, 27). De igual modo y a pesar de su posible utilidad para determinar la infiltración de órganos vecinos, la RMN sigue siendo la prueba de elección en estos casos (3).



Figuras 2.9 y 2.10: Corte axial de un adenocarcinoma de recto que invade próstata y vesícula seminal izquierda respectivamente

PET-TAC:

Limitada por su pobre resolución espacial, esta prueba es capaz de detectar la existencia del tumor pero no su profundidad ni la extensión tumoral. Por este motivo, no permite determinar con precisión la afectación local ni linfática, tampoco la distancia a la fascia mesorectal y por ende no discierne el riesgo de la afectación del MRC ni la relación del tumor con el esfínter (25). (Figura 2.11, 2.12 y 2.13)

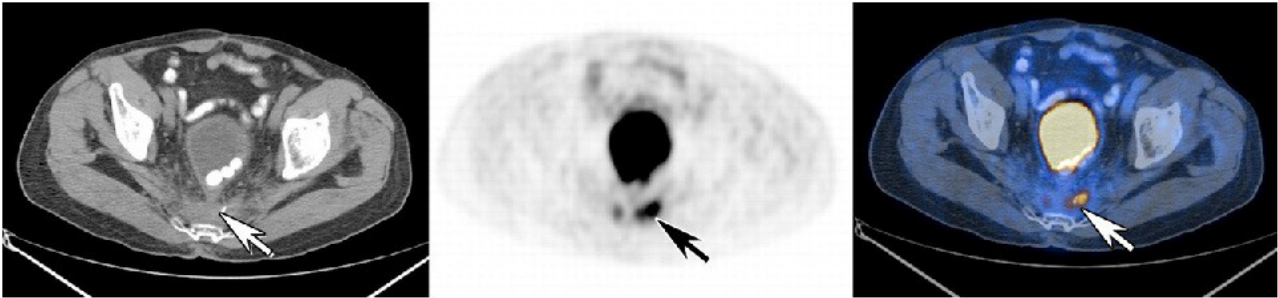


Figura 2.11, 2.12 y 2.13: Corte axial de TAC, PET y reconstrucción PET-TAC donde se evidencia captación de trazador a nivel de la pared rectal y un depósito tumoral extramural.

2.3.3. Estadificación inicial de la enfermedad sistémica:

La estadificación a distancia de los tumores es decisiva tanto por las implicaciones pronósticas como por la necesidad de indicar un tratamiento no sólo locorregional si no sistémico. La contribución de las técnicas de imagen puede resumirse en:

Tomografía Axial Computarizada:

En todos los pacientes es necesario realizar una TAC toraco-abdomino-pélvica para descartar la existencia de metástasis a distancia (2, 25).

Resonancia Magnética Nuclear:

Indicada para hacer el diagnóstico diferencial de las lesiones ocupantes de espacio hepáticas en el caso de que que existan dudas en las imágenes de la TAC acerca de la posible existencia de metástasis hepáticas (8).

PET-TAC:

No se recomienda su realización de manera generalizada ya que no existe evidencia suficiente que lo apoye (3, 8). Podría tener utilidad para detectar tumores sincrónicos o metástasis ocultas, sin embargo la aparición de estas lesiones es poco frecuente, lo que no parece coste-eficiente, ni se justifica la radiación a la que se exponen los pacientes (25).

En la actualidad, su uso se limita al estudio de reestadificación pre-metastasectomía, para descartar la existencia de enfermedad oculta y para descartar enfermedad en pacientes en remisión completa con elevación no explicada del CEA (25).

Otras pruebas:

En caso de que los pacientes presenten sintomatología compatible, esta indicada la realización de una gammagrafía ósea o de una TAC craneal para descartar afectación a nivel óseo o intracraneal (28)

2.3.4. Valoración de los factores pronósticos:

En la última clasificación de la AJCC para la estadificación del cáncer de recto se valoran otras características del tumor distintas a la afectación mural, ganglionar y a distancia como son la afectación vascular o la posible afectación del MRC. Para el estudio de estas características disponemos de:

Resonancia magnética Nuclear:

Es la prueba que más información ofrece acerca de los factores pronósticos, ya que es especialmente precisa en la evaluación de la extensión extramural del tumor y de los depósitos extratumorales localizados en el mesorrecto. Así mismo, permite determinar la

infiltración de la fascia mesorectal, de la reflexión peritoneal y de las venas extramurales (3, 31). Por todo ello, tiene un importante papel en la evaluación del riesgo de recidiva local, determinado por la posibilidad de obtener un MRC suficiente (2, 25, 27, 28).

Tomografía Axial Computarizada:

En caso de no disponer de RMN puede ser utilizada para la valoración de la infiltración del margen radial (3).

Actualmente las principales guías clínicas recomiendan la administración de neoadyuvancia para el tratamiento inicial del CRLA. Tras el mismo la correcta reestadificación permite adaptar el tratamiento a la respuesta tumoral.

2.3.5. Reestadificación post-neoadyuvancia:

Valorar y registrar con seguridad la respuesta alcanzada tras la neoadyuvancia es complejo (25). La necesidad de ser exhaustivos en estudios de imagen tras la realización del tratamiento neoadyuvante es controvertida. Se recomienda en casos en los que es previsible que el tratamiento posterior se modifique en función del resultado de las mismas (28).

Para valorar el grado de respuesta se han descrito varios sistemas:

Reevaluación mediante pruebas de imagen: Criterios RECIST

La medición radiológica de la respuesta al tratamiento adyuvante en tumores sólidos se realiza mediante los criterios RECIST. (4, 33, 34, 35). *(Tabla 2.14)*

Lesión Diana	Lesión No Diana	Nueva Lesión	Respuesta Global
Respuesta Completa	Respuesta Completa	No	Respuesta Completa
Respuesta Completa	No Respuesta Completa o No progresión	No	Respuesta Parcial
Respuesta Completa	No Evaluada	No	Respuesta Parcial
Respuesta Parcial	No Progresión o No Evaluada	No	Respuesta Parcial
Enfermedad Estable	No Progresión o No Evaluada	No	Enfermedad Estable
No evaluado	No Progresión	No	Inevaluable
Progresión de la Enfermedad	Cualquiera	Si o No	Progresión de la Enfermedad
Cualquiera	Respuesta parcial	Si o No	Progresión de la Enfermedad
Cualquiera	Cualquiera	Si	Progresión de la Enfermedad

Tabla 2.1: Criterios RECIST (33)

La existencia de pequeños acúmulos de células tumorales o la remisión completa no puede ser valorada adecuadamente por ninguna prueba de imagen no invasiva por lo que estos criterios son limitados para medir la respuesta precoz tras la neoadyuvancia en este tipo tumor (25, 36).

La respuesta del CRLA a la neoadyuvancia no debe ser valorada únicamente por el tamaño del tumor primario si no también por otros factores pronósticos radiológicos como la invasión extramural, la afectación ganglionar, la afectación del MRC o la relación del tumor con el resto de estructuras pélvicas (25).

Las pruebas de imagen de las que disponemos en la actualidad no han demostrado una buena correlación entre el TRG alcanzado tras el tratamiento neoadyuvante y los hallazgos objetivados en las mismas (8).

Ecoendoscopia:

No se recomienda su uso para la reestadificación tras la neoadyuvancia ya que no es capaz de discernir con exactitud entre edema, inflamación o fibrosis post RT o tumor viable (25, 36). Puede ser informativa para la estimación de mucosa rectal normal y complejo ano-esfinteriano en tumores localizados en el tercio distal.

Tomografía Axial Computarizada:

Aunque habitualmente se utiliza para la reestadificación de tumores sólidos tras cualquier neoadyuvancia, en el caso del cáncer de recto su uso es limitado porque tiende a sobrestimar la afectación (25, 36).

Resonancia Magnética Nuclear:

La correlación entre esta técnica de imagen y la anatomía patológica tras el tratamiento neoadyuvante en el cáncer de recto es modesta, debido a que presenta dificultades para diferenciar entre los cambios inflamatorios secundarios a la neoadyuvancia respecto al tumor residual (25, 28). En lo referente a la afectación ganglionar, si se siguen los mismos criterios que para la valoración pretratamiento se ha descrito una exactitud que alcanza el 87%-88% (25, 28). En los últimos años, su precisión ha aumentado gracias a la RMN de difusión (3, 25). La RMN es considerada la prueba de imagen más valiosa para la reestadificación de este tumor tras la neoadyuvancia (3, 25). Actualmente se recomienda la realización de una RMN a las 6-8 semanas tras haber completado el tratamiento neoadyuvante (31).

PET-TAC:

Su uso en la reestadificación tras la neoadyuvancia en el CRLA es controvertido, pero

aporta información metabólica complementaria a la morfológica. La detección con certeza de la regresión completa del tumor, es limitada (25). Se ha descrito una disminución de la captación en pacientes respondedores frente a los no respondedores con esta técnica de imagen, siendo múltiples los estudios que han tratado de medir la respuesta de la neoadyuvancia mediante la misma, sin embargo, el valor de esta información está por determinar (37, 38, 39).

Dado que las pruebas de imagen tienden a subestimar la respuesta del tratamiento neoadyuvante se han ideado métodos alternativos basados en el análisis anatomopatológico del espécimen quirúrgico para clasificar la respuesta al tratamiento neoadyuvante.

Grado de regresión patológico:

Las clasificaciones anatómopatológicas tienen en cuenta tanto las alteraciones citológicas (vacuolización del citoplasma celular y pleomorfismo nuclear) como los cambios estromales (grado de fibrosis o la existencia de lagos mucinosos en la situación previa del tumor) para llevar a cabo la identificación de los distintos tipos de regresión (40).

Existen múltiples clasificaciones entre las que se incluyen: Mandard (41), Beddy (42), Dworak (43), Rödel (4, 43) o la de la AJCC (45). Existe la necesidad de desarrollar una clasificación consensuada (46).

Se ha demostrado que el TRG tiene importancia en el pronóstico de los pacientes, siendo aquellos que presentan un mayor TRG tras la neoadyuvancia los que consiguen un mejor control local y una SLE superior (44). Esta mejoría probablemente se relacione con la hipótesis de que las células respondedoras al tratamiento neoadyuvante son también más sensibles a la QT, lo que podría predecir la respuesta a la QT adyuvante (44, 47).

2.4. Definición de cáncer de recto cT4

En 1932, Dukes (*Figura 2.14*), propuso una clasificación del cáncer de recto basándose en la extensión de la enfermedad evaluada por el grado de infiltración tumoral de la pared intestinal y la existencia de ganglios linfáticos locorreregionales metastásicos (48). (*Figura 2.15*)



Figura 2.14: Cuthbert Dukes

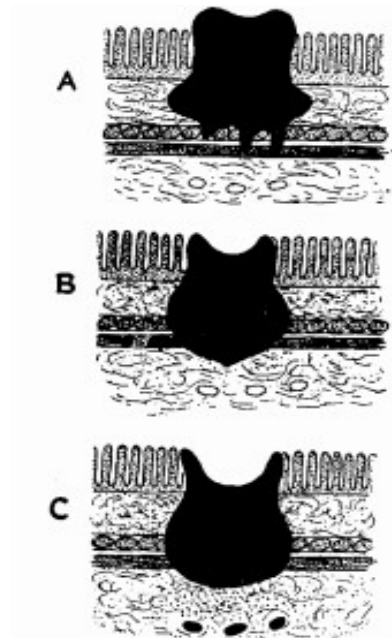


Figura 2.15: Clasificación de Dukes 1932 (80)

Esta clasificación sufrió numerosas modificaciones pero siempre quedaba limitada porque no tenía en cuenta la extensión de los ganglios linfáticos metastásicos, ni el grado de diferenciación tumoral.

Por este motivo en 1987, Jass, añadió a la clasificación dos características de la biología tumoral: el tipo de crecimiento tumoral (infiltrante o expansivo) y la presencia o ausencia de infiltración linfocítica en el borde tumoral (49). Sin embargo, estas características demostraron tener una baja correlación interobservador por lo que estas aportaciones y la clasificación fue abandonada posteriormente (50).

En la actualidad existen varios sistemas de estadificación, siendo la más ampliamente utilizada la propuesta por la UICC.

La séptima edición de la estadificación TMN para cáncer colorrectal de la UICC del 2010 continúa basándose en la extensión anatómica del tumor en el momento del diagnóstico.

Las principales novedades en esta última clasificación respecto a las previas, es que se incorpora una estratificación en función del nivel de afectación de la pared intestinal y que tiene en cuenta tanto el número de ganglios locorregionales metastásicos como el tipo de metástasis sistémicas viscerales (45).

La heterogeneidad pronóstica de los pacientes en un mismo estadio en función de otras características, se matiza en la nueva clasificación propuesta que también considera otros factores como el grado histológico del tumor, la invasión vascular, los depósitos tumorales, la presentación como evento clínico urgente (ya sea con clínica de perforación u obstrucción intestinal), así como la respuesta a la neoadyuvancia.

Respecto a la valoración de la respuesta a la neoadyuvancia, en esta nueva clasificación únicamente las células tumorales aparentemente viables son tenidas en cuenta a la hora de estadificar el tumor, excluyendo los datos de regresión como tejido cicatricial, zonas fibróticas, nódulos fibrosos, tejido de granulación y lagos mucinosos. Se recomienda reflejar en el informe anátomo-patológico el porcentaje de células tumorales viables remanente sobre la fibrosis generada en lugar del grado de regresión alcanzado (45).

Los tumores T4 se definen como aquellos cuya extensión ocupa la totalidad de la pared afectando la serosa o incluso infiltrando los tejidos y órganos adyacentes (8, 45).

Respecto a la sexta clasificación de la TNM existen cambios en el estadio cT4a y cT4b con la inversión de los mismos, ya que la afectación del peritoneo visceral pasa de ser considerado T4b a T4a, mientras que la infiltración de estructuras adyacentes pasa de cT4a a cT4b (5). (*Tabla 2.2*)

Los distintos estadios se relacionan con el pronóstico del paciente (5). (*Ver Tabla 2.3*)

TNM cáncer colorectal

Tumor primario (T)		ESTADIOS
Tx	No puede evaluarse un tumor primario	
T0	No hay señales de tumor primario	ESTADIO 0
Tis	Tumor intraepitelial o invasión de la lámina propia	Tis N0 M0
T1	Submucosa	
T2	Muscular propia	ESTADIO I
T3	Subserosa y/o Tejido perirectal	T1 N0 M0
T3a	Menos de 1 mm	T2 N0 M0
T3b	Entre 1 y 5 mm	
T3c	Entre 5 y 15 mm	ESTADIO IIA
T3d	Más de 15 mm	T3 N0 M0
T4	Invasión de:	ESTADIO IIB
T4a	Peritoneo visceral	T4a N0 M0
T4b	Otro órganos	ESTADIO IIC
		T4b N0 M0
Ganglios linfáticos regionales		
Nx	No pueden evaluarse	ESTADIO IIIA
N0	No hay metástasis ganglionares regionales	T1-2 N1 M0
N1	Afectación de 1 a 3 ganglios regionales	T1 N2a M0
N1a	1 ganglio	ESTADIO IIIB
N1b	2 ó 3 ganglios	T3-4a N1 M0
N1c	Pequeños depósitos en la grasa	T2-T3 N2a M0
N2	Afectación de 4 ó más ganglios locales	T1-T2 N2b M0
N2a	4 ó 6 ganglios	ESTADIO IIIC
N2b	7 ó más ganglios	T4a N2a M0
		T3-T4a N2b M0
Metástasis a distancia (M)		T4b N1-N2 M0
Mx	No pueden evaluarse	
M0	No hay metástasis a distancia	ESTADIO IV A
M1	Metástasis a distancia	Cualquier T Cualquier N M1a
M1a	Un órgano a distancia ó afectación ganglionar distal	ESTADIO IV B
M1b	Más de un órgano ó en el peritoneo	Cualquier T Cualquier N M1b

Tabla 2.2: Estadificación del adenocarcinoma de recto según la séptima edición de la AJCC (5)

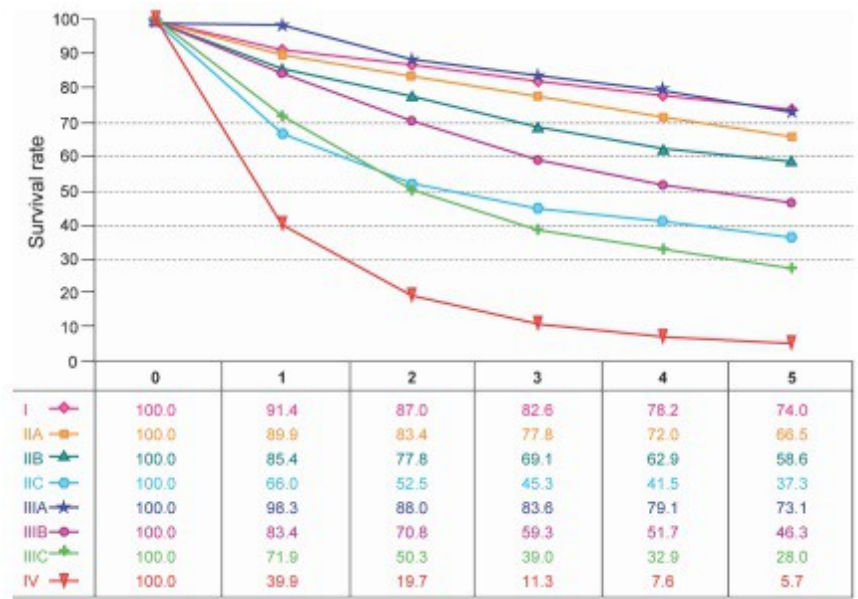


Tabla 2.3: Pronóstico del adenocarcinoma de recto según las categorías establecidas en la 7ª edición de la AJCC (5).

2.5. Recomendaciones terapéuticas en el adenocarcinoma de recto cT4

La principal contribución del tratamiento en el CRLA es la prevención de las recidivas, ya que la supervivencia a 5 años en pacientes que presentan progresión de la enfermedad es menor del 7%, con una expectativa media de vida de 7 meses (1, 51).

La falta de serosa así como la estrecha relación del recto con el promontorio sacro y el resto de órganos pélvicos predisponen a las recidivas locales (52, 53). Estas son generalmente incurables, incrementan el riesgo de diseminación sistémica del tumor, son causa de una importante morbimortalidad asociada a una importante merma de la calidad de vida de los pacientes al relacionarse con dolor de difícil control y problemas de continencia, tanto fecal como urinaria (1, 9, 54, 55, 56). La localización más frecuente de la recidiva local es el espacio presacro (67%), seguido de la anastomosis (14%) y del periné (13%) (57, 58). Con la introducción del tratamiento QRT neoadyuvante estas tasas han disminuido considerablemente y en el momento actual la recidiva presacra aparece

únicamente hasta en el 15% de los casos, la afectación de la pared pélvica lateral en el 9%, pared anterior el 6%, anastomótica 5% y es casi inexistente la recidiva perineal (24). Así mismo presenta otras ventajas adicionales como son su administración cuando el paciente se encuentra con mejor estado general y permite conocer la respuesta del tumor a determinados quimioterápicos, lo que puede identificar los quimioterápicos que posteriormente pueden ser más útiles durante la QT adyuvante (59).

En la actualidad y para disminuir significativamente las recidivas, principalmente locales, se ha demostrado que en el tratamiento del CRLA es imprescindible un enfoque multimodal que incluye un componente de tratamiento neoadyuvante, seguido de cirugía radical y en función del estadiaje anátomo-patológico la combinación con QT adyuvante (6).

2.5.1. Tratamiento neoadyuvante

El tratamiento neoadyuvante ha demostrado que disminuye tanto la recurrencia local (del 30% al 5%) como la SG a 5 años (8, 11, 13, 56, 60, 61). Así mismo, permite la implementación de una técnica quirúrgica más adaptada tendiendo al tratamiento mínimamente invasivo y a la preservación de órganos en los pacientes que responden favorablemente a la misma (26). Sin embargo, su administración no compensa una deficiente técnica quirúrgica en el caso de que exista afectación del MRC (55).

Radioterapia Neoadyuvante:

La RT neoadyuvante disminuye la tasa de recurrencia local y mejora la SG (5,19) mediante su efecto a inducir una regresión del tumor que también favorece la indicación de cirugías radicales menos agresivas (61). Estos efectos favorables se han demostrado incluso en el contexto de una correcta técnica quirúrgica con la completa escisión del

mesorrecto (16, 17, 62).

El diseño radioterápico convencional debe incluir varios campos. Se debe definir el volumen tumoral con un margen de 2 a 5 cm, el mesorrecto, los ganglios presacos, las cadenas ilíacas internas y en el caso de tumores T4 que invaden estructuras anteriores también las cadenas ilíacas externas. Las regiones inguinales solo deben incluirse en el volumen diana en los casos que exista afectación del canal anal (53, 63).

Se han descrito distintos esquemas terapéuticos, dosis totales y fraccionamientos de la dosis. La administración de la RT puede realizarse hipofraccionada durante unos pocos días (menos de 10) y realizar el tratamiento quirúrgico entre los 7 y 10 días tras completar el tratamiento, o bien administrarse a lo largo de varias semanas (más de 10 fracciones) y esperar entre 6 a 10 semanas para llevar a cabo la cirugía (1, 64). En el caso de tumores de recto con un riesgo bajo de recidiva local o poca carga tumoral por sus características en la RMN se recomiendan ambos tipos de tratamiento radioterápico indistintamente. Sin embargo, en el caso de tumores con un riesgo moderado o elevado de recidiva local, aquellos con riesgo de afectación del MRC o con gran carga tumoral como son los tumores T4 se recomienda únicamente el tratamiento prolongado (21). Este último consiste en la administración de un total de 45 a 50 Gy en fracciones diarias de 1.8-2 Gy durante 5 a 6 semanas, y posteriormente diferir el tratamiento quirúrgico de 6 a 10 semanas, para permitir una respuesta óptima favoreciendo la regresión tumoral lo que favorece la obtención de un MRC sano (2, 8, 65, 66, 67, 68). El tiempo entre el fin del tratamiento radioterápico y la realización de la intervención quirúrgica también es controvertido y se han llevado distintos estudios para tratar de determinar cual es el más adecuado (69, 70).

La ventaja de la administración de la RT de manera neoadyuvante, antes de realizar ningún procedimiento quirúrgico, en lugar de realizar este tratamiento de manera

adyuvante tras la cirugía es múltiple. Se considera que su efecto se ve aumentado por la mejor oxigenación tisular, disminuye la afectación local del CRLA lo que permite realizar cirugías menos extensas, se completa con más frecuencia (60, 61), los volúmenes a tratar son menores y mejor definidos, se evita la interposición de intestino delgado sano que normalmente ocupa la pelvis tras la cirugía así como la radiación sobre la anastomosis en proceso de consolidación lo que disminuye tanto el riesgo de fuga como de estenosis posterior y ha demostrado que favorece una adecuada función anorrectal (1, 54).

En lo referente a la toxicidad a largo plazo de la RT neoadyuvante, hay estudios en los que su administración se relaciona con alteraciones de la función intestinal, ya que cursa con aumento de la frecuencia, urgencia e incontinencia fecal lo que empeora la calidad de vida de los pacientes (71). Sin embargo no se describe aumento de obstrucción intestinal, problemas con las ostomias, patología del tracto urinario, fractura de cuello femoral o pélvica o patología arterial en los pacientes que recibieron este tratamiento frente a los que no lo recibieron (71).

Cuando se valora la satisfacción respecto a la función intestinal entre los pacientes que han recibido RT neoadyuvante portadores de un estoma y los que no, existen diferencias estadísticas a favor de los que eran portadores de una ostomía (71). Este hallazgo, junto con el hecho de que los pacientes en los cuales se lleva a cabo una cirugía con preservación de esfínteres son los que mayor grado de disfunción intestinal presentan a largo plazo hacen que se cuestione este tipo de cirugía como el fin primordial del tratamiento radioterápico neoadyuvante (2, 71).

Quimioradioterapia neoadyuvante

Con la idea de mejorar los resultados de la RT se investigó su combinación junto con agentes quimioterápicos radiosensibilizantes, como 5-FU (1) o alguno de sus derivados

orales, Capecitabina ó Tegafur (21), asociado o no a Leucovorin.

El Tegafur ha demostrado ser superior a la infusión intravenosa de 5-FU para la obtención de una respuesta tumoral óptima (46, 67, 72), con la ventaja de que puede administrarse vía oral (47, 73) y presenta menos toxicidad. Así mismo, la Capecitabina ha demostrado ser igual de efectivo que el 5-FU con la ventaja de su administración oral (12, 74).

Esta estrategia terapéutica comenzó utilizándose como adyuvancia en el CRLA irresecable quirúrgicamente, sin embargo en varios estudios (18, 63, 75) se evidenció una importante disminución tumoral que en muchos casos convertía la enfermedad local en resecable, por lo que se propugnó su uso con la finalidad de disminuir el tamaño tumoral así como la estadificación inicial, demostrando una migración hacia un estadio inferior en el 30 o el 40% de los pacientes (1). Se ha demostrado en distintos estudios que la administración combinada de 5-FU y Leucovorin junto con la RT como terapia neoadyuvante, disminuye significativamente el tamaño tumoral, el ypN, la invasión perineural y vascular, favorece la regresión tumoral alcanzada, el número de respuestas patológicas completas (ypT0) y la incidencia de tumores mucinosos (20, 44, 76), así como una mayor adherencia al tratamiento quimioterápico frente a su administración postoperatoria (20).

Todo esto se traduce en que la QRT neoadyuvante disminuye las tasas de recidiva local por encima de la mejoría observada con la administración de la RT neoadyuvante exclusiva (1, 9, 20, 51, 77). Se ha descrito un aumento de la toxicidad respecto a la admibistración de RT exclusiva, pero su beneficio oncológico ha convertido a la QRT en el estándar actual del tratamiento del CRLA (6, 46).

La adición de quimioterápicos radiosensibilizantes (5-FU ó derivados y leucovorin) al tratamiento neoadyuvante no ha disminuido la tasa de recidivas sistémicas, que continua siendo de aproximadamente del 30% a 35%, similar la incidencia observada cuando se

administra la RT exclusiva (9, 11, 20). Este fenómeno se explica por una teoría que postula que la incidencia al diagnóstico de micrometástasis sistémicas es frecuente. Por este motivo, se ha propuesto añadir al régimen previamente descrito un esquema de QT de inducción que podría tratar precozmente y a dosis plenas esta enfermedad sistémica infraestadificada (1). Esta teoría se ve reforzada por el hallazgo de que los pacientes que presentan una remisión completa tras la neoadyuvancia ven aumentado su tiempo libre de enfermedad (78, 79), aunque mejorar la SG de los pacientes es necesario un mejor control de la enfermedad sistémica (80).

Por este motivo se ha comenzado a combinar este esquema QRT clásico con otros citotóxicos con actividad sistémica como son los derivados del platino, el irinotecan ó anticuerpos monoclonales como el bevacizumab (1).

El oxaliplatino se utiliza en combinación junto con las pirimidinas para el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado o metastásico (81) por su efecto sinérgico con el 5-FU (12), y ha demostrado propiedades radiosensibilizantes in vitro (12, 82), por lo que se ha postulado como QT de inducción en el tratamiento neoadyuvante del CRLA. La combinación del oxaliplatino con el esquema clásico de neoadyuvancia ha demostrado aumentar la regresión completa (83). La explicación a esto se basa en el uso combinado de los agentes quimioterápicos así como en que al administrar el oxaliplatino el tiempo de neoadyuvancia se incrementa lo que aumenta la respuesta al tratamiento neoadyuvante (83).

Aunque en la mayoría de los ensayos fase III la administración de oxaliplatino como QT de inducción no ha demostrado mejorar la supervivencia, en un reciente meta-análisis parece que los resultados son prometedores (64).

Esta estrategia terapéutica ha sido muy discutida ya que puede ocasionar un aumento de la toxicidad acompañada de una elevación de la morbimortalidad (1). Sin embargo, se ha

comprobado que esta intensificación en el tratamiento neoadyuvante esta gravada únicamente con un leve aumento de la toxicidad frente la QRT clásica (20).

En la actualidad numerosas guías clínicas (NCCN (7), ESMO (4), NICE (2), EURECCA (8)) recomiendan el tratamiento mediante QRT neoadyuvante como tratamiento estándar en el CRLA siempre que sea factible, teniendo en cuenta tanto la edad como el estado general y la comorbilidad del paciente (11, 84). No existe un consenso explícito acerca del esquema quimioterápico a utilizar, existiendo en las últimas décadas multiples estudios que exploran distintos esquemas que tratan de mejorar los resultados previos. (33, 53, 85)

En una dirección complementaria a la intensificación del tratamiento QT neoadyuvante, también se stán desarrollando estudios en los cuales el componente del tratamiento neoadyuvante a intensificar es la RT (mediante técnicas de sobreimpresión precisas o “boost”) para tratar de promover una mayor tasa de TRG y control local de la enfermedad.

(86)

Quimioterapia Neoadyuvante

La RT ha probado su utilidad en el tratamiento neoadyuvante de los pacientes con CRLA, a pesar de lo cual se han diseñado estudios que se plantean prescindir de la misma en ciertos subgrupos de pacientes seleccionados (52, 87, 88, 89). Para tratar de responder a esta pregunta en el momento actual se están reclutando pacientes en ensayos clínicos como el PROSPECT Trial (90).

2.5.2. Tratamiento Quirúrgico

En el momento actual la cirugía es la piedra angular del tratamiento del cáncer de recto (1, 6, 13, 14) ya que ha demostrado minimizar tanto las recidivas locales y favorecer la SLE (51).

Existen múltiples estudios en los que se determinan los estándares de la técnica quirúrgica ideal a realizar para mejorar los resultados, especialmente la tasa de prevención de recidivas locales.

Escisión completa del mesorrecto:

Distintos estudios anátomo-patológicos han demostrado claramente que en la mayoría de los casos, las recidivas locales se deben a la persistencia de focos tumorales en el mesorrecto (62, 91, 92). Por este motivo la resección completa e intacta del mesorrecto en el cáncer de recto localizado en el tercio medio e inferior, descrita e impulsada por Heald ha mejorado las cifras de recurrencia local hasta hacerlas inferiores al 5-10% (9). Esta técnica incluye la resección completa de los plexos nerviosos, aporte sanguíneo y vasos venosos y linfáticos existentes en el mesorrecto (6), mientras que la disección roma realizada anteriormente dejaba focos tumorales incluidos en el mesorrecto no resecado favoreciendo las recidivas locales (93). (Figura 2.16)

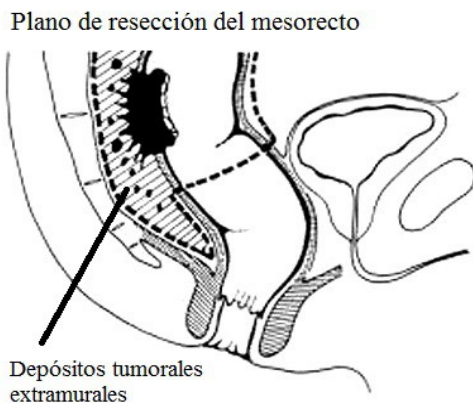


Figura 2.16: Importancia de la resección del mesorrecto

Sin embargo, en tumores localizados en el recto inferior para alcanzar un MRC negativo es necesario realizar una intervención más extensa que la resección completa del mesorrecto ya que la fascia mesorectal no se extiende más allá del musculo puborectal y el tumor infiltra los tejidos con más facilidad, pudiendo hacer insuficiente esta técnica (24,

94, 95). (Figura 2.17)

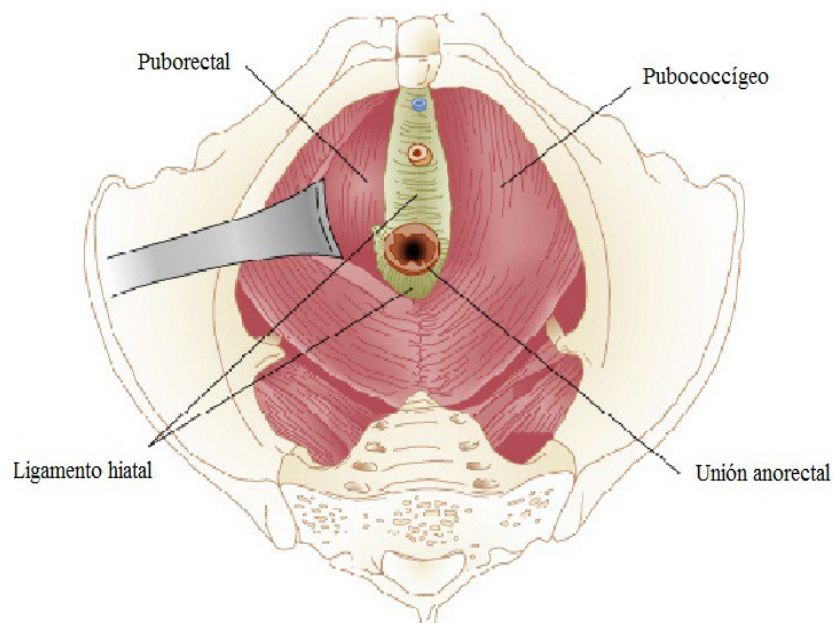


Figura 2.17: Relación del recto inferior con la musculatura del suelo pélvico

Margen Circunferencial:

En los últimos años, la obtención de un MRC negativo (no afectado por el tumor) se considerará decisiva ya que en los pacientes en los que no se alcanza hay una mayor tasa de recidivas locales y es un factor de riesgo para la mortalidad y la aparición de metástasis a distancia (4, 15). El MRC libre se define como la existencia de una distancia de al menos 1 mm desde el tumor hasta el borde de resección (8). (Figura 2.18) Se entiende por afectación por el tumor tanto la invasión tumoral directa como áreas de invasión neural o vascular o una adenopatía afecta (95). Sin embargo en los distintos estudios esta distancia no es homogéneamente descrita ya que en algunos se considera que esta distancia debe ser de al menos 2 mm. (15). La obtención de un MRC libre se relaciona con distintos factores como la técnica quirúrgica realizada, la localización del tumor, la topografía de la infiltración tumoral (especialmente de la pared) y la existencia de adenopatías locorreionales metastásicas (94, 96).

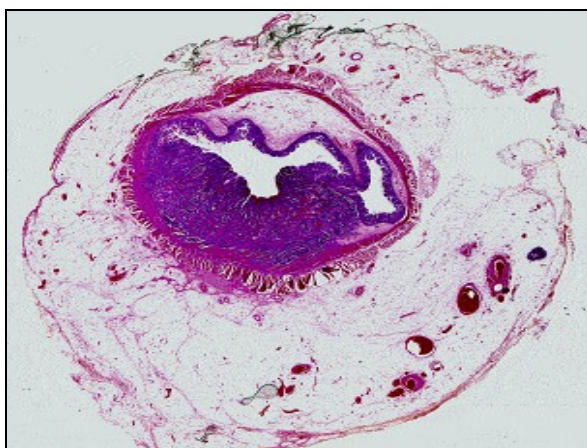


Figura 2.18: Corte al microscopio en el que se objetiva un MRC negativo

Extensión longitudinal de la resección:

Clásicamente se ha considerado que debían de existir al menos 5 cm entre el polo distal o proximal del tumor y los bordes de resección en sentido cráneo-caudal. Actualmente y en el contexto del efecto respuesta del tratamiento neoadyuvante esta medida puede limitarse a 1 o 2 cm lo que permite una mayor tasa de preservación de esfínteres especialmente en tumores localizados en el tercio inferior (3).

Técnica quirúrgica:

La técnica quirúrgica a realizar depende de la localización del tumor y su extensión locorregional. Pueden llevarse a cabo múltiples estrategias: desde resecciones locales para los tumores más incipientes o con una mayor respuesta a la neoadyuvancia, resecciones anteriores (RA) a distintos niveles en función de dónde se localice el tumor primario, siendo esta la técnica más habitual, amputaciones abdominoperineales (AAP) en el caso de tumores de tercio inferior con afectación del suelo pélvico y del aparato esfínteriano o exenteraciones en las cuales la cirugía incluye la resección en bloque de otros órganos adyacentes e infiltrados por el tumor (25).

La técnica quirúrgica a realizar influye en el pronóstico de los pacientes, siendo los que

precisan una AAP los que presentan un mayor riesgo de sufrir una recidiva local (23, 83). Este dato se pone en relación con la localización del tumor en el tercio inferior y con la teoría de los planos (95).

En el caso de los tumores de recto T4 la resecabilidad de los mismos depende de la extensión de la cirugía a realizar en función de la afectación tumoral locorregional, la capacidad técnica del grupo quirúrgico de llevar a cabo la misma y de la situación basal del paciente y la tolerancia clínica a la misma (8).

Abordaje quirúrgico:

Tanto la laparoscopia como la cirugía abierta se consideran abordajes adecuados en el tratamiento de esta patología siempre y cuando se lleve a cabo por cirujanos entrenados con la suficiente capacidad en la técnica a realizar (2, 21, 97).

La laparoscopia ha demostrado similares resultados en las tasas de recidiva local así como de SG que la cirugía abierta (98, 99). Cuando se comparan ambos abordajes, la técnica laparoscópica presenta menos pérdida de sangre durante la cirugía y menor estancia intrahospitalaria. No existen diferencias estadísticas en la morbimortalidad operatoria entre ambos abordajes (99).

La decisión acerca de que técnica emplear depende de la idoneidad de la lesión para ser resecada laparoscópicamente, los riesgos y beneficios de ambos procedimientos y la experiencia del grupo quirúrgico en la realización de ambos procedimientos. (2).

Estrategia “wait and see”:

En los últimos años y tras observar que un porcentaje no desdeñable de pacientes que han recibido tratamiento mediante QRT neoadyuvante alcanzan una remisión tumoral clínica completa, se han diseñado estrategias terapéuticas encaminadas a promover la

preservación de la función del complejo esfinteriano ano-rectal en las cuales se hace un seguimiento estrecho de los pacientes evitando la cirugía (6, 100). No se han demostrado diferencias significativas en relación con la SG ni con la SLE entre los pacientes que se intervinieron y en los que se realizó este abordaje conservador (85, 101).

Para poder realizar este tratamiento es decisivo que se establezca un seguimiento estrecho que incluya una cuidadosa exploración física con tacto rectal, rectoscopia periódica y técnicas de imagen avanzadas, especialmente la RMN de difusión, la cual tiene un papel destacado respecto al control por imagen (68, 85, 102).

2.5.3. Radioterapia intraoperatoria

La administración de la RT externa presenta un desarrollo tecnológico que permite alta precisión balística, la dosis totales que pueden ser administradas (45-50 Gy) en la región pélvica se ve siempre limitada por los tejidos y estructuras quimiosensibles que rodean el tumor. En tumores con previsión de obtener un margen de resección quirúrgico insuficiente la RT externa puede no alcanzar dosis de intensidad radical (66).

La RIO es un procedimiento que utiliza radiaciones ionizantes a altas dosis durante la cirugía en una aplicación única. De este modo se consigue la administración de una elevada dosis de radiación en la zona diana (zona de residuo o alto riesgo de recidiva) con una exposición mínima del tejido sano, ya que este puede ser temporalmente desplazado o protegido del haz de radiación (19, 99, 103, 104).

El objetivo de la RIO es conseguir un mejor control locorregional en los tumores localmente avanzados radio-sensibles mediante técnicas de escalada de dosis (RT hasta la tolerancia de tejidos dosis-sensibles y sobreimpresión o “boost” selectivo en zona de riesgo) (19). En el caso del CRLA la administración de una dosis elevada de RT sobre la zona de más riesgo de recidiva local, identificada en los estudios de patrones de

recurrencias como el espacio presacro, puede ayudar a mejorar el control local de la enfermedad sin comprometer la tolerancia (72). Sin embargo, esta técnica no parece compensar una cirugía subóptima en modelos de rescate de recidiva pélvica (105).

La dosis a administrar durante el procedimiento depende de la posible afectación de los márgenes de resección, y en caso de que exista infiltración del margen de si el residuo post-resección se estima como micro o macroscópico (106).

Para la administración del tratamiento en el espacio presacro se debe seleccionar el aplicador de mayor diámetro posible con un bisel entre 30 y 45 grados para que adapte lo mejor posible al marco óseo de la pelvis menor. El aplicador puede colocarse en la pelvis de manera anterior en el caso de haber realizado una RA o mediante acceso perineal cuando la técnica quirúrgica realizada es una AAP. La laparoscopia no contraindica su administración, en estos casos se realiza una ampliación del trócar hipogástrico que permite tanto la extracción de la pieza como la colocación del aplicador. (*Figura 2.19 y 2.20*). Todas la estructuras sanas dosis sensibles como el muñón rectal y los uréteres deben de desplazarse fuera del campo donde se va a administrar la RIO o protegerse de la radiación. Es importante realizar una hemostasia cuidadosa para evitar un efecto bolus por acumulación del fluido quirúrgico en la cavidad pélvica (107).

En los estudios de los que disponemos actualmente los beneficios de esta técnica no están bien definidos aunque parece que mejora la tasa de recidiva local en pacientes que tienen afectación microscópica de los márgenes de resección (108).

El peso en términos de contibución al control oncológico de este tratamiento en los resultados finales es difícil de valorar debido al tratamiento mutidisciplinar del CRLA, pero sitúa la tasa de recidiva presacra a 5 y 10 años por debajo del 3% (86).



Figura 2.19: Colocación del aplicador de RIO a través de ampliación de la incisión del trocar localizado en hipogástrico para la realización de un RAB mediante laparoscopia



Figura 2.20: Ensamblaje final para la administración de RIO (con un acelerador lineal convencional)



Figura 2.21: Ensamblaje final para la administración de RIO (con un acelerador lineal portátil)

2.5.4. Quimioterapia adyuvante

El tratamiento quimioterápico adyuvante en pacientes con tumores sólidos tiene como principio mejorar el control de la enfermedad tanto a nivel local como sistémico tras la cirugía (6, 54).

La adyuvancia en los pacientes con CRLA se ha basado en estudios previos de cáncer de colon (4, 22) y su uso es discutible (20) debido a que el cáncer de recto responde de distinto modo a la QRT que el de origen colónico (51). Aunque existen trabajos en los que parece que existe un subgrupo de pacientes con CRLA que podrían beneficiarse de este tratamiento (109) en la actualidad no existe suficiente evidencia que apoye el uso rutinario de la QT adyuvante (53). No se han determinado subgrupos de pacientes que se podrían beneficiar de la misma (110), siendo su uso particularmente controvertido en pacientes con CRLA no metastásico tratados con QRT neoadyuvante (111). Sin embargo, en la mayoría de las guías clínicas (NCCN (7), ESMO (4), NICE (2), EURECCA (8)) se recomienda el uso de la QT adyuvante en pacientes que tras la intervención quirúrgica presentan un

estadio ypII o ypIII para disminuir el riesgo de recidiva sistémica (112).

El esquema habitualmente aceptado como estándar para el tratamiento quimioterápico adyuvante es el FOLFOX. Este tratamiento está grabado con una elevada morbilidad. La neuropatía sensorial periférica secundaria, afecta hasta al 15,4% de los pacientes a los dos años de haber concluido el tratamiento (113), comprometiendo la calidad de vida de los pacientes (113, 114, 115). Por este motivo se precisa una cuidadosa valoración acerca del uso del oxaliplatino de manera rutinaria y tratar de restringir su indicación a los pacientes que potencialmente se vayan a beneficiar del mismo (54).

2.6. Factores pronósticos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en el cáncer de recto localmente avanzado

Múltiples estudios evalúan los factores pronósticos que condicionan una mejoría en la SG y en las tasas de recurrencia de los pacientes con CRLA. Estos factores pronósticos son diversos, pero cabe mencionar el nivel de consenso alcanzado acerca de los más coherentes:

Estadificación anátomo-patológica:

El ypT y el ypN son los principales factores pronósticos de supervivencia en los pacientes con CRLA (44).

Los pacientes que reciben QRT y presentan un ypT menor de ypT3 son los que tienen una supervivencia superior (99). Así mismo aquellos que no presentan adenopatías locorregionales metastásicas tras la neoadyuvancia presentan un pronóstico más favorable (32, 44, 45).

Margen de resección circunferencial:

Desde mediados de la década de 1980 se sabe que el factor de riesgo más importante para la recurrencia locorregional es el MRC tras la cirugía (91, 96). La obtención de un MRC libre de afectación neoplásica se relaciona con una disminución de la recurrencia local, disminución de la recidiva sistémica y aumento de SLE y SG (55).

Grado de regresión tumoral:

A pesar de que el TRG tras la neoadyuvancia se relaciona con el pronóstico de los pacientes, existe controversia acerca de si se comporta como un factor pronóstico independiente (44, 45, 116).

Infiltración vascular:

La infiltración tumoral de las venas extramurales se asocia con una menor supervivencia y una mayor tasa de recidiva sistémica, concretamente con un aumento en el desarrollo de metástasis hepáticas (3).

Otros factores pronósticos para la SLE a 5 años son: el grado histológico tumoral preoperatorio y los niveles de CEA al diagnóstico (55).

En los últimos años se están identificando factores moleculares relacionados con el pronóstico del cáncer de recto. Algunos estos, como el K-RAS, ya eran conocidos en el pronóstico del cáncer de colon (117) pero se está confirmando como también influye en el pronóstico de los pacientes con cáncer de recto (118). Otros factores en estudio son las alteraciones cromosómicas como la delección 8p (119), la sobreexpresión de algunos genes como el DNAJC12 (120) o la falta de expresión en el caso del CD44v6 (121).

3. JUSTIFICACIÓN

El estadio cT4 representa uno de los escenarios locoregionales más adversos en el CRLA y la información evolutiva de la que disponemos en la literatura es limitada.

La inclusión de la QT de inducción en el tratamiento del CRLA junto con el esquema quimioradioterápico clásico basado en las fluoropirimidas, así como la administración de RIO durante la intervención quirúrgica es una estrategia diseñada para explorar la máxima intensidad terapéutica. El uso de la QT adyuvante y el subgrupo de pacientes que se beneficiarían de la misma aún no está bien establecido.

La tendencia a realizar abordajes multimodales adaptados a las características tanto del paciente como del tumor, se ha consolidado como una alternativa de innovación asistencial para lo cual es importante investigar e identificar los factores pronósticos.

El HGUGM completa su práctica asistencial oncológica en CRLA de alto riesgo, y en particular cáncer de recto cT4, mediante programas de IT que integran los mejores componentes en innovación quirúrgica, radioterápica y quimioterápica. La evaluación exhaustiva de un programa institucional en el que se incluye la administración de QT de inducción mediante la administración de dos ciclos del esquema FOLFOX a los pacientes previos a la neoadyuvancia clásica, así como la posibilidad de administrar RIO, justifica este trabajo en forma de análisis auditado de la práctica clínica innovadora.

4. HIPÓTESIS

El cáncer de recto en su estadio cT4 representa el escenario de mayor adversidad local en este tipo de tumores. En el momento actual no se especula con la necesidad del tratamiento multimodal de los pacientes con CRLA. Sin embargo, el CRLA abarca un grupo con una afectación tumoral heterogénea, por lo que discernir la evolución y el pronóstico de los pacientes cT4 es valioso, para mejorar la práctica clínica y particularmente difícil con la bibliografía disponible en la actualidad.

La disponibilidad de datos institucionales de registro sistemático en el contexto de una práctica clínica basada en la innovación terapéutica activa permite conjeturar una serie de hipótesis:

1. El tratamiento multidisciplinar con intención radical del CRLA cT4, basado en componentes de innovación asistencial, debe favorecer la supervivencia a largo plazo y aumenta el control oncológico sostenido.
2. El tratamiento de máxima intensificación multimodal completo debe generar un subgrupo selecto de supervivientes con control oncológico optimizado.
3. Existen elementos distintos a la IT como, la biología tumoral y la respuesta a la neoadyuvancia que se relacionan con la supervivencia de los pacientes pudiendo aportar información complementaria respecto al pronóstico.

5. OBJETIVOS

Con objeto de responder a las hipótesis previas se plantean los siguientes objetivos:

1. Estudiar las características demográficas de los pacientes cT4NxM0
2. Analizar la evolución oncológica en términos de SG y SLE en los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de recto cT4NxM0 en función de la intensidad del tratamiento recibido y de la técnica quirúrgica.
3. Evaluar la toxicidad y la tolerancia a la IT.
4. Identificar los factores asociados al pronóstico oncológico de los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de recto cT4NxM0 sometidos a un rango de IT variable.

6. PACIENTES Y MÉTODOS

Tipo de estudio:

Estudio observacional retrospectivo de cohortes con diseño terapéutico previo.

Periodo de estudio:

Desde enero del año 2000 hasta diciembre del año 2013.

La media de seguimiento fue de 62 meses con una mediana de seguimiento de 58 meses.

Institución donde se realiza el estudio:

El tratamiento de los pacientes se llevo a cabo en el HGUGM.

Obtención de la muestra:

Se solicitaron al archivo los números de historia de todos los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de recto que fueron atendidos en los Departamentos de Cirugía General, Oncología Médica, Oncología Radioterápica y Cuidados Paliativos entre enero del 2000 y diciembre de 2013.

Las historias se revisaron meticulosamente una por una para identificar la muestra poblacional.

Grupo de estudio:

Se seleccionaron los pacientes que fueron diagnosticados de un adenocarcinoma de recto confirmado histológicamente mediante biopsia y clasificados clínicamente como cT4NxM0, en cualquiera de las pruebas de imagen, tratados con finalidad curativa en el HGUGM entre enero del 2000 y diciembre de 2013.

Se excluyeron todos aquellos pacientes que presentaron metástasis al diagnóstico, o los que bien por su situación basal o por las características del tumor se desestimó

tratamiento con intención curativa activa.

Estadificación y seguimiento:

El diagnóstico se confirma con la biopsia obtenida mediante endoscopia. Esta técnica permite tanto la toma de biopsias que confirma el diagnóstico como la clasificación de los tumores en tercio inferior (de 0 a 5 cm desde el margen anal), medio (de 10 a 15 cm desde el margen anal) o superior (de 15 a 20 cm desde el margen anal). En todos los casos se realizó una TAC al diagnóstico para descartar la afectación metastásica a distancia. La realización de ecoendoscopia y RMN se realizó en función de los hallazgos en la TAC y de la disponibilidad de las mismas.

Los pacientes incluidos en el estudio son aquellos que se diagnosticaron histológicamente de adenocarcinoma de recto durante el periodo de estudio y que cumplían las características de T4, según los criterios de la séptima edición de la UICC, en cualquiera de las pruebas de imagen realizadas para su estadificación.

La reestadificación tras la neoadyuvancia, en los pacientes que recibieron este tratamiento, se llevó a cabo mediante las pruebas de imagen que se consideraron oportunas. Para el estudio se clasificaron los paciente según el ycT de peor pronóstico descrito el cualquiera de ellas.

El seguimiento de los pacientes queda recogido en su historia clínica, ya fuera en papel o informáticamente. En el caso de pacientes en los cuales se había perdido el seguimiento intrahospitalario, para evitar las pérdidas de seguimiento, se consultaron distintas herramientas informáticas, como el programa HORUS, que permitieron conocer su evolución.

Definición de tratamiento multidisciplinar intensificado perioperatorio:

El tratamiento multidisciplinar intensificado perioperatorio comprende:

Tratamiento neoadyuvante

Los pacientes reciben dos ciclos del esquema FOLFOX-4. El tiempo entre cada ciclo es de dos semanas.

Este esquema quimioterápico consiste en:

- Oxaliplatino 85 mg/m² intravenoso el primer día
- Leucovorin intravenoso a 200 mg/m² el primer y el segundo día
- 5-FU, el primer día un bolo intravenoso de 400 mg/m²/dl y seguidamente una infusión de 600 mg/m² durante 22 horas. Esta infusión se repite el segundo día de tratamiento.

Tras completar esta QT de inducción, se continua con la administración del tratamiento quimioradioterápico estándar:

- La RT se administra tras realización de un TAC de planificación con el paciente posición decúbito prono y con sistema de inmovilización.
- La dosis que recibe el tumor es de 50,4 Gy divididos en fracciones de 1.8 Gy, 5 días a la semana durante 6 semanas.
- Durante todo el tratamiento radioterápico se administran 400 mg de Tegafur oral cada 8 horas

El tratamiento neoadyuvante completo es de 8 semanas. Durante el mismo los pacientes son revisados semanalmente en consultas del Departamento de Oncología para monitorizar el estado general y la tolerancia al mismo, optimizando el mismo en caso de ser preciso.

La toxicidad secundaria al tratamiento neoadyuvante se ha clasificado según la escala de la RTOG/EORTC (122). (Tabla 6.1)

Aparato	0	1	2	3	4
Piel	Sin cambios	Eritema, depilación, sequedad, descamación, disminución de sudoración	Eritema brillante o doloroso, edema moderado, descamación húmeda	Descamación húmeda confluyente, edema con fóvea	Ulceración, hemorragia o necrosis
Tracto gastro intestinal alto	Sin cambios	Anorexia con pérdida de menos del 5% del peso, vómitos o dolor abdominal que no precisa tratamiento	Anorexia con pérdida de menos del 15% del peso, vómitos o dolor abdominal que precisan tratamiento	Anorexia con pérdida de más del 15% del peso, vómitos que requieran soporte parenteral, dolor abdominal grave a pesar de medicación, hematemesis o melenas, distensión abdominal	Ileo, obstrucción intestinal, perforación, sangrado gastrointestinal que necesite transfusión, dolor abdominal que requiera descompresión o derivación
Tracto gastro intestinal bajo	Sin cambio	Aumento de la frecuencia intestinal o discomfort rectal que no precisa tratamiento	Aumento de la frecuencia intestinal o discomfort rectal que precisa tratamiento	Diarrea que necesita soporte parenteral, dolor abdominal que necesite tratamiento o descarga mucosa	Obstrucción, fístula, perforación, sangrado que precise transfusión, dolor abdominal o tenesmo que necesite descompresión o derivación
Genitourinario	Sin cambios	Polaquiuria o nicturia del doble de lo habitual que no precisa tratamiento	Polaquiuria o nicturia de más de una hora, disuria, urgencia miccional, espasmos vesicales	Polaquiuria o nicturia de menos de una hora, dolor pélvico, espasmos vesicales que necesiten medicación, hematuria	Hematuria que precise transfusión, obstrucción vesical no secundaria a coágulos, ulceración o necrosis

- Cualquier toxicidad que cause la muerte se considera Grado 5

Tabla 6.1: Criterios de toxicidad secundarios a la RT según la RTOG/EORTC (122).

Tras el tratamiento neoadyuvante existe un periodo no terapéutico de latencia previo a la intervención quirúrgica, durante el cual se realizan las pruebas de imagen de reestadificación. Esta ventana de espera está establecido entre 4 y 8 semanas.

Tratamiento quirúrgico y radioterapia intraoperatoria:

El tratamiento quirúrgico realizado (tanto técnica como abordaje) dependió de las características del tumor y de las preferencias del equipo quirúrgico. Los pacientes que no se intervinieron con finalidad curativa por el hallazgo intraoperatorio compatible con enfermedad irresecable fueron excluidos de los análisis de supervivencia, incorporando sus datos únicamente para la descripción demográfica.

Siempre que existía posibilidad logística, durante la realización de la cirugía se procedía a la administración de una sobreimpresión radioterápica súper-selectivamediante mediante RIO en la localización de mayor riesgo de recidiva local, generalmente el espacio presacro, tras la retirada cuidadosa de todas las estructuras intrapélvicas dosis.sensibles. Para su administración se selecciona el aplicador de mayor diámetro posible con la angulación más adecuada que permita una adecuada adaptación del mismo en la pelvis menor. Su colocación se realiza anteriormente en el caso de que la técnica realizada fuera una RA o exenteración y perinealmente si se había realizado una AAP. La laparoscopia no impide esta técnica ya que la colocación del aplicador se hace tras ampliar la incisión del trócar en fosa ilíaca derecha o por una incisión de Pfannestiel, por la que también se realiza la extracción de la pieza quirúrgica. La dosis de RIO administrada depende de las características del tumor y de la sospecha de afectación del MRC así como de la dosis de RT administrada con anterioridad con un rango de 10 a 20 Gy.

Las complicaciones postoperatorias se clasificaron según la escala de Clavien-Dindo (123, 124). (Tabla 6.2)

Grado	Definición
I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal que no precisa medidas farmacológicas (excepto: antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia), quirúrgicos (excepto: apertura de la herida quirúrgica a pie de cama), endoscópicos o radiológicos
II	Necesita tratamiento farmacológico distinto del aceptado en el grado I. Incluye la necesidad de hemoderivados o nutrición parenteral
III	Necesita tratamiento quirúrgico, endoscópico o radiológico
IIIa	Procedimiento sin anestesia general
IIIb	Procedimiento con anestesia general
IV	Complicación que amenaza la vida del paciente y necesita manejo en UCI
IVa	Disfunción de un sólo órgano (incluye diálisis)
IVb	Disfunción multiorgánica
V	Muerte del paciente
Subfijo “d”	Indica la necesidad de un seguimiento a largo plazo para valorar la complicación

Tabla 6.2: Clasificación de Clavien Dindo de las complicaciones postoperatorias (123).

Quimioterapia adyuvante:

No se considera parte de la IT locorregional.

Seguendo las recomendaciones de las principales guías clínicas su administración dependió de la decisión consensuada tomada en la sesión multidisciplinar según el estadio recogido en el informe definitivo anátomo-patológico con escalas validadas (TRG) y evaluación de respuesta a neoadyuvancia.

Definición de las cohortes de estudio:

Para la realización de este estudio hemos agrupado a los pacientes en cohortes dentro de dos grupo de estudio distintos según el tratamiento recibido: *(Ver Figura 6.1)*

El principal grupo de estudio es aquel en el que los pacientes se clasifican según la IT recibida:

- **Cohorte 1:** En esta cohorte se recogen todos los pacientes que a pesar

de ser tratados con intención de cumplir todo el tratamiento multimodal, no completaron la IT perioperatoria en alguno de sus componentes (No se completó la neoadyuvancia, no se administró la QT de inducción o no se administró la RIO).

- **Cohorte 2:** En esta cohorte se recogen todos los pacientes que cumplieron todo el tratamiento multimodal perioperatorio (QT de inducción, QRT habitual, resección macroscópica completa y RIO).

El otro grupo de estudio se clasifica atendiendo al tratamiento neoadyuvante recibido por los pacientes antes de la cirugía:

- **Cohorte A:** Pacientes que no recibieron ningún tipo de tratamiento neoadyuvante y únicamente se realizó cirugía radical.
- **Cohorte B:** Pacientes con intención de recibir todo el tratamiento neoadyuvante mediante QT de inducción y QRT habitual pero que no lo completaron por comorbilidad o mala tolerancia al mismo.
- **Cohorte C:** Pacientes que recibieron y completaron todo el tratamiento neoadyuvante (QT de inducción y QRT habitual).

Hubo 6 pacientes cuyos datos fueron incluidos en el estudio descriptivo aunque posteriormente fueron excluidos del análisis de supervivencia. Esto fue secundario a que tres pacientes no fueron subsidiarios a tratamiento quirúrgico tras la neoadyuvancia y en los tres pacientes restantes el hallazgo intraoperatorio fue el de una enfermedad locorregional avanzada que imposibilitaba su completa resección por lo que no se llevó a cabo un tratamiento quirúrgico con intención curativa.

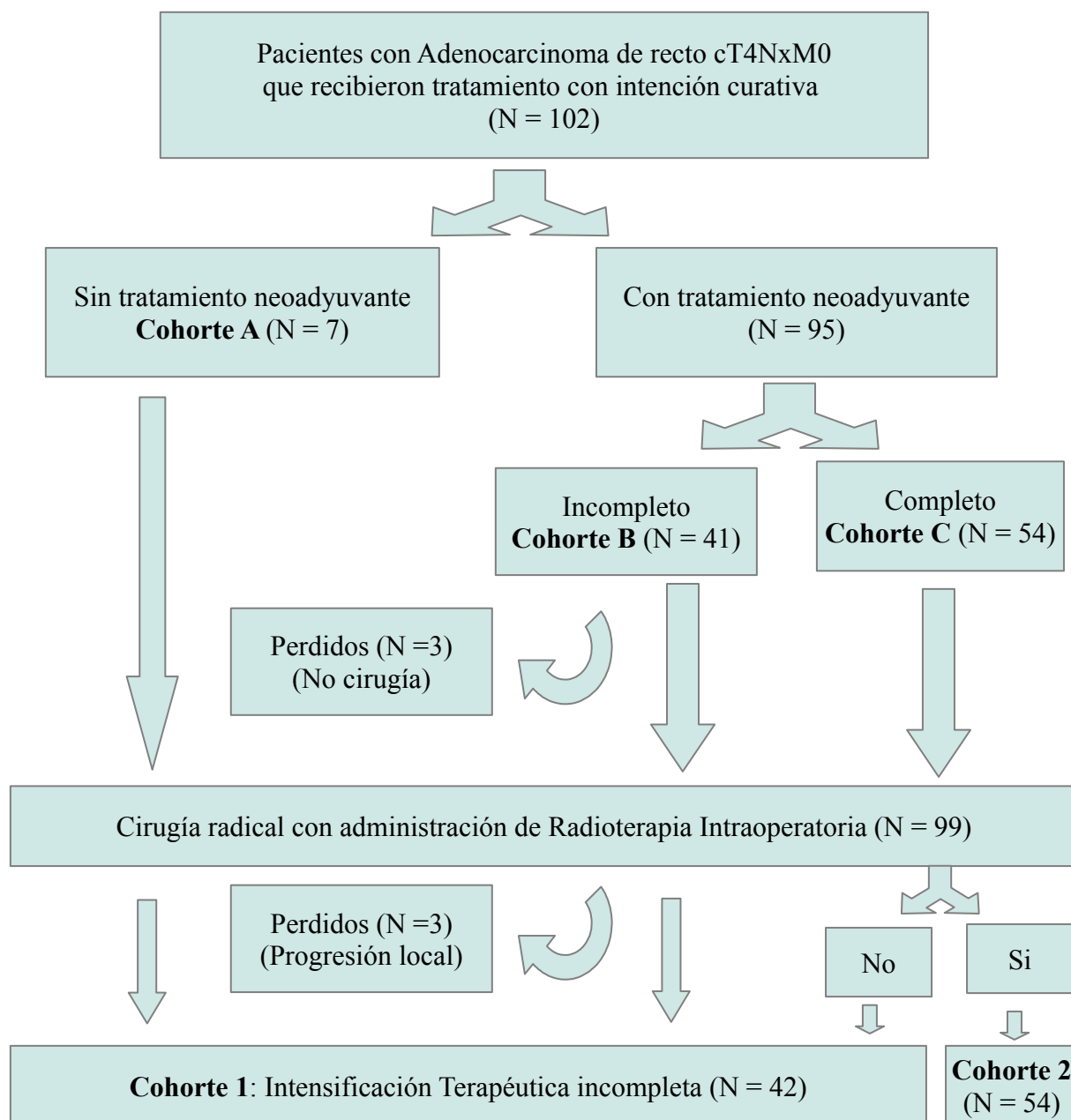


Figura 6.1: Esquema de la distribución de los pacientes en función de las distintas cohortes de estudio

Respuesta histopatológica:

Los especímenes de resección quirúrgica fueron analizados en su totalidad por el Departamento de Anatomía Patológica del HGUGM.

El primer análisis se realiza en fresco objetivándose y describiendo las características del tumor residual. Tras su fijación se procede a completar el análisis anatómopatológico de la

pieza mediante la evaluación macroscópica y microscópica.

Descripción macroscópica:

En este componente del informe se incluye el tamaño de la pieza y de la lesión, localización del tumor en la pieza, afectación y distancia a los márgenes de resección proximal y distal, valoración de la integridad del mesorrecto y de las características del tejido perirrectal, identificación, cuantificación y descripción del aspecto de las adenopatías locorreccionales así como de otros posibles órganos resecados en bloque junto con el tumor.

Descripción microscópica:

La caracterización del tumor primario incluye la profundidad de la afectación de la pared del recto, el TRG según la clasificación de Rödel, las reacciones del tejido peritumoral, la afectación de los márgenes de resección tanto el distal como el proximal así como el MRC (considerándose los márgenes afectados si la distancia hasta el tumor era menor de 1 mm) . También se incluye en este apartado la afectación tumoral de las adenopatías identificadas durante la revisión macroscópica de la pieza.

La valoración de la respuesta del tumor a la neoadyuvancia se estratificó mediante dos escalas distintas:

- El estadio anatómico-patológico tras la neoadyuvancia según la séptima clasificación de la American Joint Committee on Cancer (ypTNM):

Refleja el descenso de estadificación con la migración del estadio clínico previo a la neoadyuvancia frente al descrito en el informe histológico.

Consideramos que hay una respuesta favorable a la neoadyuvancia cuando la

infradestificación o Downstaging que se ha observado en el tumor corresponde a una ypT igual o menor a 2.

- El grado de regresión de Rödel:

Esta clasificación estandarizada consiste en cuantificar la regresión que ha sufrido el tumor tras la neoadyuvancia según sus características histológicas (43). (Tabla 6.3)

Grado	Características
0	Ausencia de respuesta a la neoadyuvancia
1	Tejido tumoral dominante y escasos signos de fibrosis
2	Fibrosis dominante (25-50%) y pequeños grupos de células tumorales
3	Escasas células tumorales en el tejido fibrótico (mayor del 50%) acompañado o no de tejido mucoide
4	Ausencia de células tumorales. Únicamente se visualiza tejido fibrótico. Este grado es el mismo que la respuesta tumoral completa o ypT0.

Tabla 6.3: Clasificación de regresión tumoral de Rödel (43).

Se ha considerado la categoría de pobre respondedor a la neoadyuvancia si el TRG patológico en el informe del patólogo corresponde a un grado de regresión de Rödel igual o inferior a 2 y que no es un buen respondedor cuando presenta un TRG de 3 o 4.

Definición de supervivencias:

SG: el evento final es la muerte del paciente por cualquier causa durante su seguimiento.

SG muerte cáncer dependiente: el evento final es la muerte del paciente por alguna complicación secundaria al cáncer del recto. Aquellos pacientes que fallecen por otras causas se consideran eventos perdidos al igual que los pacientes terminan el seguimiento estando vivos.

SLE: El evento final para calcular este parámetro es el desarrollo de recidiva locorregional o aparición de enfermedad a distancia en las pruebas de imagen realizadas en el seguimiento.

Supervivencia ajustada: Para calcularla se toma como tiempo inicial los años a partir de los cuales se ajusta la supervivencia y únicamente se consideran los pacientes que continúan vivos a partir de ese periodo de tiempo. Permite calcular la supervivencia para los pacientes que continúan vivos a partir del periodo de tiempo ajustado.

Largo superviviente: Aquellos pacientes que tienen una supervivencia superior a cinco años desde el diagnóstico.

Análisis estadístico:

El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS versión 20.

Se considera que una prueba es estadísticamente significativa cuando el valor de la p es inferior a 0,05.

El análisis estadístico descriptivo se ha llevado a cabo mediante recuentos absolutos y porcentajes.

Para el contraste de hipótesis se han realizado tablas de contingencia que se han comparado según la prueba de Chi Cuadrado o en el caso de que el tamaño muestral fuera igual o inferior a cinco en alguna de las casillas de la tabla se ha utilizado el Test exacto de Fisher.

Se ha realizado el análisis de supervivencia con las curvas de Kaplan-Meier. Para comparar varias supervivencias el test usado ha sido la prueba del Log rank.

La identificación de los factores pronósticos se realizó en dos pasos. Inicialmente se realizó un análisis univariante con el Test de de regresion de Cox. Las variables que fueron estadísticamente significativas en este análisis univariante se incluyeron en el análisis multivariante, para el cual también se usó el test de regresión de Cox, de este modo se comprobó si estas variables seguían siendo significativas estadísticamente, lo que indica que tienen importancia pronóstica.

Los gráficos que representan los factores pronósticos se realizaron con el programa Excell. Si el rango no incluye el valor de 1 la variable estudiada es un factor pronóstico independiente. Cuando el intervalo de confianza (IC) es menor de uno se considera factor de protección mientras que si el IC es mayor de uno es un factor de riesgo.

Limitaciones:

Las limitaciones de este estudio son múltiples. Se trata de un estudio retrospectivo en el cual no se han aleatorizado los pacientes en los distintos grupos de tratamiento, ya que en todos los casos se ha tratado de llevar a cabo el tratamiento multidisciplinar más radical posible con criterios de innovación asistencial. Por este motivo no se dispone de ninguna cohorte de tratamiento que nos permita conocer la evolución natural de la enfermedad cuando se utiliza el tratamientos no intensificado. Así mismo, el grupo que no completó la IT no es un grupo homogéneo, ya que los pacientes que contienen alcanzaron a completar distintas fases del tratamiento, lo que limita las conclusiones del estudio.

Otra cautela parte del subgrupo específico de pacientes que se han elegido, aquellos dentro de la categoría cT4NxM0 candidatos a tratamiento activo al diagnóstico. Existen dificultades tanto en el análisis comparado con la literatura existente, ya que escasos artículos se circunscriben a estos pacientes, como a la hora de seleccionar y reclutar pacientes. Esta última limitación influye en un tiempo de inclusión prolongado y que este finalice cerca del momento del análisis. El tiempo de seguimiento de los pacientes y los numerosos eventos censurados al estudiar las supervivencias añaden complejidad al estudio. Sin embargo desde que terminamos de incluir los pacientes hasta la fecha de recogida de datos el tiempo de seguimiento fue de 18 meses, teniendo en cuenta que las recidivas se presentan principalmente en los tres primeros años de seguimiento

consideramos que esto no es una limitación importante en nuestro estudio. A pesar de este tiempo de recogida amplio, el tamaño muestral es limitado y probablemente algunos de los análisis estadísticos realizados vean su potencia limitada por este motivo.

7. RESULTADOS

7.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LAS COHORTES

No existen diferencias significativas entre los pacientes que forman parte de las cohortes de los dos grupos motivo de estudio en función de: el género, la edad, el Performance Status (PS), la existencia de un tumor maligno no cutáneo previo, el tercio rectal afecto, el tipo histológico, el grado de diferenciación tumoral y la afectación ganglionar al diagnóstico. (Tabla 7.1.1 y 7.1.2)

		Características de las Cohortes sección Terapéutica según la Intensificación					
		Incompleto		Completo			
		Recuento	%	Recuento	%		
Género del paciente	Varón	21	44,7%	26	51,0%	Chi cuadrado Sig.	,389 ,533
	Mujer	26	55,3%	25	49,0%		
Agrupados por edad	Menores de 70 años	26	55,3%	34	66,7%	Chi cuadrado Sig.	1,327 ,249
	70 años o más	21	44,7%	17	33,3%		
Performance Status	0	22	46,8%	32	62,7%	Chi cuadrado Sig.	5,525 ,249
	1	19	40,4%	18	35,3%		
	2	4	8,5%	1	2,0%	Chi cuadrado	5,525
	3	2	4,3%	0	0,0%		
Tumor maligno previo	No	44	93,6%	46	90,2%	Chi cuadrado Sig.	,382 0,137
	Si	3	6,4%	5	9,8%		
Segmento afecto	Inferior	20	42,6%	21	41,2%	Chi cuadrado Sig.	0,462 0,537
	Medio	21	44,7%	21	41,2%		
	Superior	6	12,8%	9	17,6%		
Tipo histológico	Adenocarcinoma	45	95,7%	47	92,2%	Chi cuadrado Sig.	0,459 0,459
	Mucosecretor	2	4,3%	4	7,8%		
Grado histológico	G1	12	26,1%	17	34,7%	Chi cuadrado Sig.	1,769 0,413
	G2	31	67,4%	31	63,3%		
	G3	3	6,5%	1	2,0%		
N preoperatorio clínico	N0	11	25,0%	8	17,0%	Chi cuadrado Sig.	,876 ,349
	N+	33	75,0%	39	83,0%		

Tabla 7.1.1. Características de los pacientes según las Cohortes de la Intensificación Terapéutica

		Características de las Cohortes según el tratamiento Neoadyuvante recibido						Sig.	
		Incompleto		Completo		No procede			
		N	%	N	%	N	%		
Género del paciente	Varón	20	48,8%	28	51,9%	2	28,6%	Chi cuadrado	0,51 1,345
	Mujer	21	51,2%	26	48,1%	5	71,4%		
Agrupados por edad	Menores de 70 años	20	48,8%	36	66,7%	4	57,1%	Chi cuadrado	0,214 3,087
	70 años o más	21	51,2%	18	33,3%	3	42,9%		
Performance Status	0	20	48,8%	33	61,1%	3	42,9%	Chi cuadrado	0,306 7,163
	1	16	39,0%	19	35,2%	3	42,9%		
	2	3	7,3%	2	3,7%	0	0,0%		
	3	2	4,9%	0	0,0%	1	14,3%		
Tumor maligno previo	No	37	90,2%	49	90,7%	6	85,7%	Chi cuadrado	0,915 ,177
	Si	4	9,8%	5	9,3%	1	14,3%		
Segmento afecto	Inferior	19	46,3%	23	42,6%	1	14,3%	Chi cuadrado	0,009 13,588
	Medio	20	48,8%	22	40,7%	2	28,6%		
	Superior	2	4,9%	9	16,7%	4	57,1%		
Tipo histológico	Adenocarcinoma	37	90,2%	50	92,6%	7	100,0%	Chi cuadrado	0,664 ,818
	Mucosecretor	4	9,8%	4	7,4%	0	0,0%		
Grado histológico	G1	12	30,0%	17	32,7%	2	28,6%	Chi cuadrado	0,972 ,511
	G2	26	65,0%	33	63,5%	5	71,4%		
	G3	2	5,0%	2	3,8%	0	0,0%		
N preoperatorio clínico	N0	2	33,3%	9	23,1%	9	18,0%	Chi cuadrado	,631 ,921
	N+	4	66,7%	30	76,9%	41	82,0%		

Tabla 7.1.2. Características de los pacientes según las cohortes de la neoadyuvancia

7.2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA

La población a estudio esta constituida por 50 varones (49%) y 52 mujeres (51%) (Figura 7.2.1).

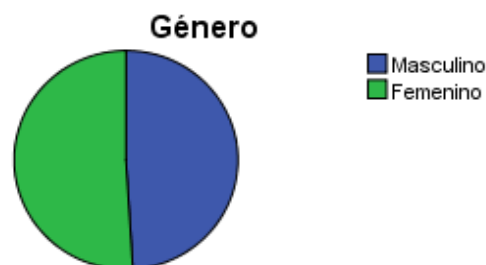


Figura 7.2.1: Género del global de los pacientes

La edad sigue una distribución normal, siendo la media de edad al diagnóstico de 63 años con una mediana de 65 años. (Figura 7.2.2)

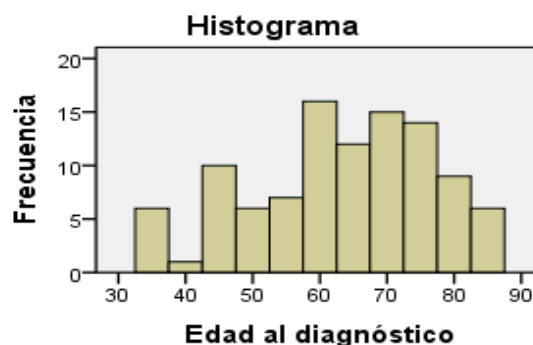


Figura 7.2.2: Histograma de edades del global pacientes

El 92% de los pacientes presentaban al diagnóstico un PS bueno (0 ó 1) (Figura 7.2.3)

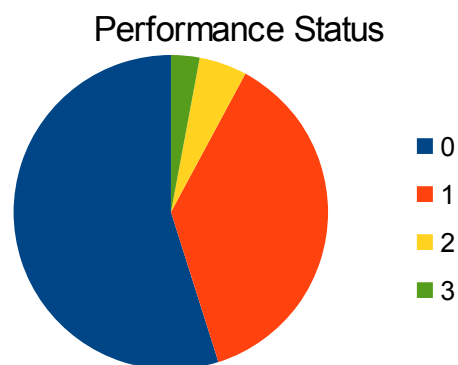


Figura 7.2.3: Gráfico del PS del global de pacientes

No existen diferencias estadísticas entre la edad y el PS de los pacientes al diagnóstico ($p = 0,062$ según Test de Fisher). (Tabla 7.2.1).

Tabla 7.2.1: Pacientes agrupados por edad vs PS agrupado

		PS agrupado			Test de Fisher
		Bueno (0 ó 1)	Malo (2 ó 3)	Total	
Edad	< de 70 años	58 (56,8%)	2 (1,9%)	60 (58,8%)	$p = 0,062$
	> ó = 70 años	36 (35,2%)	6 (5,8%)	42 (41,2%)	
Total		94 (92,1%)	8 (7,8%)	102 (100%)	

El 10% de los pacientes presentaron con anterioridad algún otro tipo de tumor maligno, exceptuando tumores cutáneos, siendo los más habituales el de mama, pulmón y vejiga.

El 19% de los pacientes habían sido objeto de alguna intervención intraabdominal previa al diagnóstico, siendo la más frecuente la apendicectomía.

El síntoma más frecuente descrito al diagnóstico fue la rectorragia, referido en el 45% de los casos, seguido de la alteración del tránsito intestinal con diarrea (18,6% de los casos) y del dolor perianal (9,8% de los pacientes) (Tabla 7.2.2)

Tabla 7.2.2: Síntomas diagnósticos

Síntoma	Casos
Anemia	1
Diarrea	19
Dolor	10
Estreñimiento	7
Estudio por antecedentes familiares	2
Fiebre	2
Fístula	1
Obstrucción intestinal	1
Rectorragia	46
Síndrome Constitucional	6
Sangre oculta en heces	1
Tenesmo	6

La localización más frecuente del tumor es a 10 cm (15,6%), seguida de los que están a 5 cm (12,7%) y los que están a 3 y 8 cm (ambos con un porcentaje del 11,7%).

Al agruparlos en tercios, en el tercio medio e inferior se localizan el 85% de los tumores con una distribución similar, siendo los del tercio superior los más infrecuentes, representando únicamente el 15% de los casos (*Figura 7.2.4*)

Esto probablemente se deba a que los localizados en el recto superior en muchas ocasiones se clasifican como tumores de sigma bajos tratándose como neoplasias de colon.

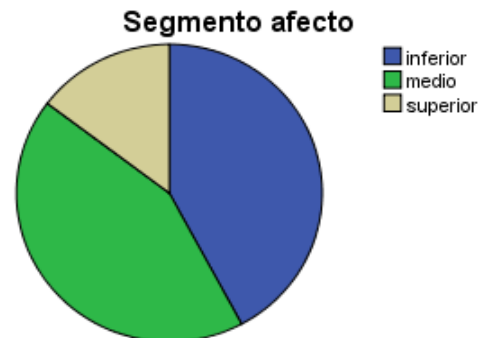


Figura 7.2.4: Localización del tumor según tercio afecto

7.3. ESTADIFICACIÓN PRETRATAMIENTO

La estadificación pretratamiento se realizó ecografía endorectal en el 56% de los casos, TAC en el 100% y RMN pélvica en el 63%.

La estructura infiltrada con más frecuencia en las tres pruebas de imagen fue el suelo pélvico, seguido muy de cerca en la RMN por la reflexión peritoneal.

En la estadificación pretratamiento el 80% de los pacientes presentaban afectación ganglionar locoregional.

No encontramos diferencias estadísticas en la afectación ganglionar locoregional pretratamiento entre las distintas cohortes en ninguno de los grupos de estudio ($p = 0,313$ según la IT y $p = 0,631$ en función del tratamiento neoadyuvante, según la prueba de Chi Cuadrado y el Test de Fisher respectivamente). (Tabla 7.3.1 y 7.3.2)

Tabla 7.3.1: Afectación ganglionar locoregional vs IT

		Afectación ganglionar		Total	Prueba Chi Cuadrado
		cN0	cN+		
Cohorte	1	11 (12%)	30 (33,0%)	41 (45,1%)	p = 0,313
	2	9 (9,8%)	41 (45,1%)	50 (54,9%)	
Total		20 (22,7%)	71 (78,3%)	91 (100%)	

Tabla 7.3.2: Afectación ganglionar locoregional vs Tratamiento Neoadyuvante

		Afectación ganglionar			Test de Fisher
		cN-	cN+	Total	
Cohorte	A	2 (2,1%)	4 (4,2%)	6 (6,3%)	p = 0,631
	B	9 (9,5%)	30 (31,6%)	39 (41,1%)	
	C	9 (9,5%)	41 (43,2%)	50 (52,6%)	
Total		20 (21,1%)	75 (78,9%)	95 (100%)	

7.4. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

El 93% de los pacientes recibieron algún tipo de tratamiento neoadyuvante, administrándose la QT de inducción seguida de la QRT estándar en el 97% de los casos. Únicamente en el 3% de los pacientes que recibieron neoadyuvancia no se indicó ningún tipo de quimioterápico siendo esto secundario a la comorbilidad de los pacientes que contraindicaba este tratamiento.

No encontramos diferencias significativas entre el tratamiento neoadyuvante administrado y la edad de los pacientes ($p = 0,1$ según el Test de Fisher). (Tabla 7.4.1)

Tabla 7.4.1. Administración de neoadyuvancia vs Pacientes agrupados por edad

		Administración de Neoadyuvancia			Test Fisher
		Si	No	Total	
Edad	< de 70 años	56 (54,9%)	4 (3,9%)	60 (58,8%)	p = 0,1
	> ó = 70 años	39 (38,3%)	3 (2,9%)	42 (41,2%)	
Total		95 (93,2%)	7 (6,8%)	102 (100%)	

El 42% de los pacientes que recibieron la neoadyuvancia presentaron algún tipo de toxicidad grado 3 o 4 secundaria a la misma, sin embargo hasta el 75,8% de los pacientes completaron el tratamiento. No encontramos diferencias significativas entre completar el tratamiento neoadyuvante y la toxicidad grado 3 o 4 ($p = 0,130$ según el Test de Fisher).

(Tabla 7.4.2)

Tabla 7.4.2: Completar la neoadyuvancia vs Toxicidad Grado 3 o 4

		Neoadyuvancia completa			Test de Fisher
		No	Si	Total	
Toxicidad 3 o 4	Si	17 (17,9%)	16 (16,8%)	33 (34,7%)	p = 0,130
	No	24 (25,3%)	38 (40,0%)	62 (65,3%)	
Total		41 (43,2%)	54 (56,8%)	95 (100%)	

7.4.1. Quimioterapia de inducción

El 84,2% de los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante recibieron QT de inducción, siendo el esquema habitual dos ciclos de FOLFOX. Únicamente 2 pacientes recibieron XELODA.

El 77,5% de los pacientes que recibieron la QT de inducción completaron la misma. No encontramos diferencias significativas entre completar la neoadyuvancia y aquellos pacientes que recibieron la QT de inducción (Test de Fisher $p = 0,490$). (Tabla 7.4.3)

Tabla 7.4.3: Completar la QT neoadyuvante vs QT de inducción

		Completar la QT neoadyuvante			Test de Fisher
		Si	No	Total	
QT inducción	Si	62 (67,4%)	18 (19,6%)	80 (87%)	p = 0,490
	No	10 (10,9%)	2 (2,2%)	12 (13%)	
Total		72 (78,3%)	20 (21,7%)	92 (100%)	

La toxicidad grado III o IV secundaria a la QT de inducción apareció en el 43,75% de los pacientes que la recibieron. Sin embargo no existen diferencias estadísticas entre la aparición de toxicidad grado III o IV secundaria a la QT y la administración de la QT de inducción (Test de Fisher $p = 0,549$). (Tabla 7.4.4)

Tabla 7.4.4: Toxicidad por QT vs QT de inducción

		Toxicidad por QT			Test de Fisher
		Si	No	Total	
QT inducción	Si	35 (38%)	45 (48,9%)	80 (87%)	p = 0,549
	No	4 (4,3%)	8 (8,7%)	12 (13%)	
Total		39 (42,4%)	53 (57,6%)	92 (100%)	

En los pacientes que recibieron la QT de inducción la toxicidad más habitual fue la gastrointestinal (50%), seguida de la hematológica (25%). (Figura 7.4.1)

Un paciente falleció durante el tratamiento por tromboembolismo pulmonar.

Toxicidad de la QT Neoadyuvante

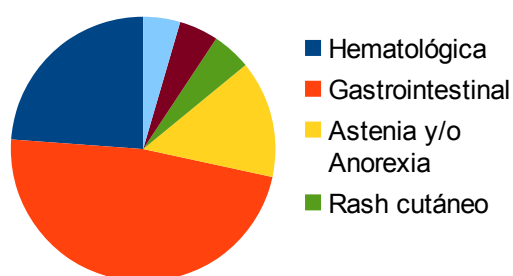


Figura 7.4.1: Toxicidad secundaria a la QT de inducción

No encontramos diferencias significativas ($p = 0,213$ según el test de Fisher) entre la edad de los pacientes y la administración de la QT de inducción (Tabla 7.4.5)

Tabla 7.4.5: Edad vs Administración de QT de inducción

		Pacientes agrupados por edad			Test de Fisher
		Menores de 70	70 o más	Total	
QT inducción	Si	50 (54,3%)	30 (32,6%)	80 (87%)	p = 0,213
	No	5 (5,4%)	7 (7,6%)	12 (13%)	
Total		55 (59,8%)	37 (40,2%)	92 (100%)	

Tampoco encontramos diferencias entre la edad de los pacientes y aquellos que completaron y no completaron la QT de inducción ($p = 0,359$ según la Chi cuadrado)

(Tabla 7.4.6)

Tabla 7.4.6: Edad vs Completar la QT de inducción

		Pacientes agrupados por edad			Chi Cuadrado
		Menores de 70	70 o mas	Total	
Completar QT	No	9 (11,2%)	8 (10%)	17 (21,2%)	p = 0,359
	Si	41 (51,2%)	22 (27,5%)	63 (78,8%)	
Total		50 (62,5%)	30 (37,5%)	80 (100%)	

7.4.2 Quimioradioterapia estándar

La dosis de RT externa administrada más frecuentemente fue de 5040 Gy. La duración media del tratamiento quimioradioterapico fue de 37 días (con un rango que oscila entre 15 y 70 días).

El 89% de los pacientes completaron el tratamiento QRT, a pesar de que hasta el 88,4% de los pacientes presentaron algún tipo de reacción adversa al mismo, apareciendo en casi el 35% de los casos complicaciones grado III o IV.

La toxicidad más frecuente fue la rectitis, seguida de la dermatitis, enteritis y cistitis.

(Figura 7.4.2)

Toxicidad de la RT neoadyuvante

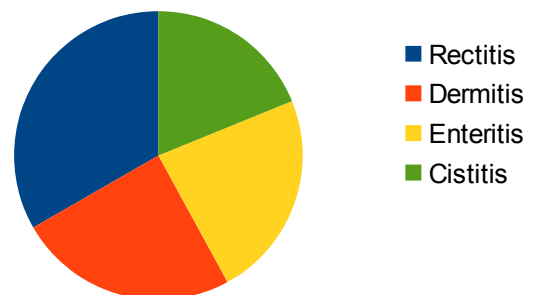


Figura 7.4.2: Distribución de toxicidad por la RT

No existen diferencias significativas entre aquellos pacientes que completaron la QRT neoadyuvante y la aparición de toxicidad secundaria a la misma (p = 0,674 según el Test de Fisher). (Tabla 7.4.7)

Tabla 7.4.7: Completar la RT neoadyuvante vs Toxicidad secundaria a la RT

		Dosis de RT neoadyuvante completa			Test de Fisher
		Si	No	Total	
Complicación	Si	75 (78,9%)	9 (9,5%)	84 (88,4%)	p = 0,674
	No	10 (10,5%)	1 (1,1%)	11 (11,6%)	
Total		85 (89,5%)	10 (10,5%)	95 (100%)	

Al analizar la administración de la QRT neoadyuvante y la edad de los pacientes no observamos diferencias estadísticas ($p = 0,1$ según el Test de Fisher). (Tabla 7.4.8)

Tabla 7.4.8: Completar RT neoadyuvante vs Pacientes agrupados por edad

		Completar RT Neoadyuvante			Test de Fisher
		Si	No	Total	
Edad	Menores de 70 años	50 (52,6%)	6 (6,3%)	56 (58,9%)	p = 0,1
	70 años o mas	35 (36,8%)	4 (4,2%)	39 (41,1%)	
Total		85 (89,5%)	10 (10,5%)	95 (100%)	

7.4.3. Supervivencia en función de la neoadyuncia

La supervivencia en función de las tres cohortes de tratamiento neoadyuvante señala una tendencia a la significación estadística (Log rank = 0,054) de la SG, que se hace significativa si estudiamos la SCE (Log rank = 0,001). (Figura 7.4.3 y 7.4.4)

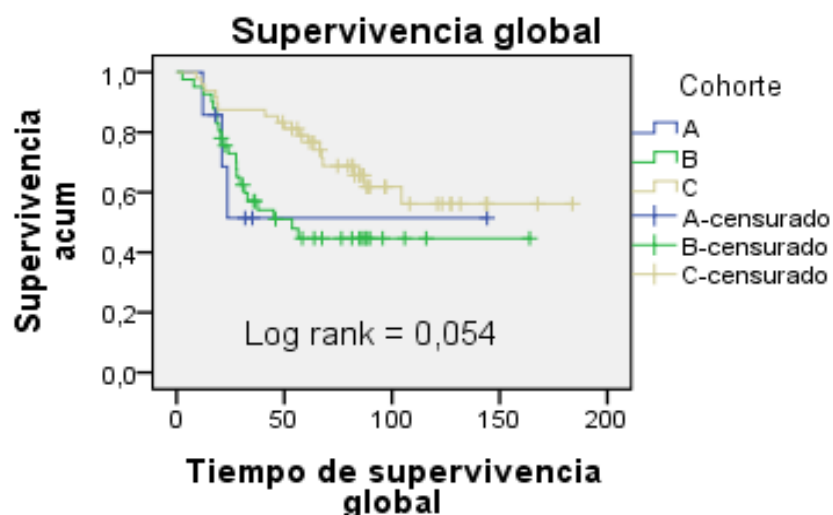


Figura 7.4.3: SG en función de las cohortes de tratamiento neoadyuvante

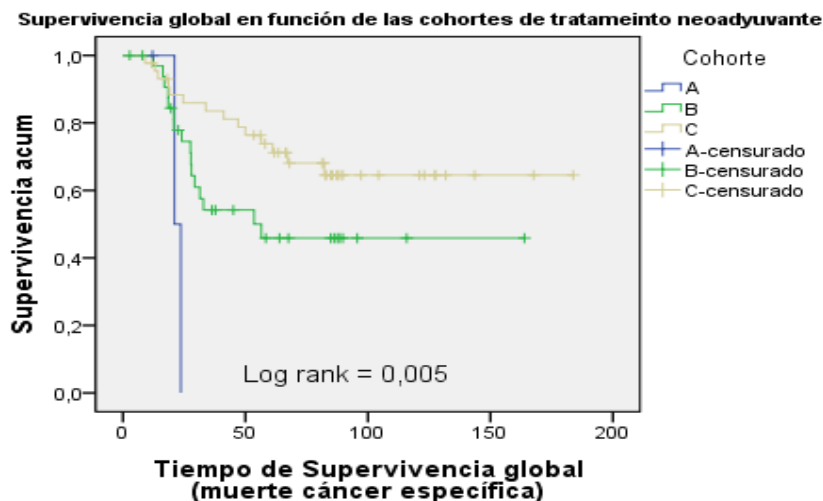


Figura 7.4.4: SCE en función de las cohortes de tratamiento neoadyuvante

Descartando del análisis la Cohorte A, que representa a aquellos pacientes que no recibieron ningún tipo de neoadyuvancia, encontramos diferencias estadísticas entre la cohorte B (Neoadyuvancia incompleta) y C (Neoadyuvancia completa) en cuanto a la SG (Log rank = 0,02) y SCE (Log rank = 0,044) (Figuras 7.4.5 y 7.4.6). Se observa también una tendencia a la significación de la SLE local (Log rank = 0,066) (Figura 7.4.7)

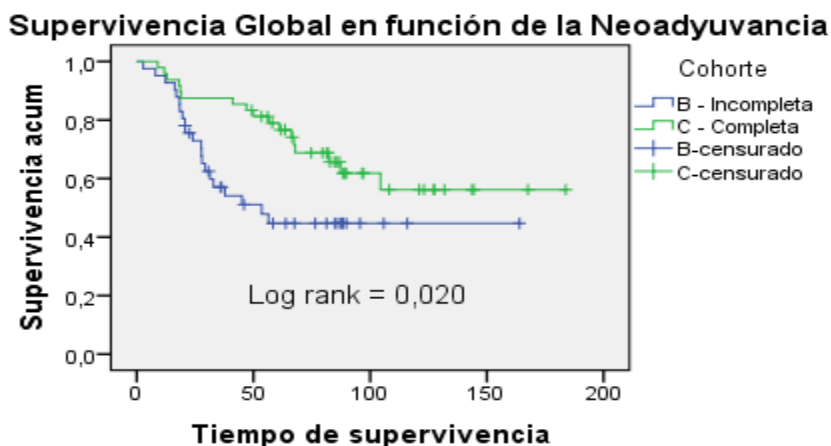


Figura 7.4.5: SG en función de las cohortes de tratamiento neoadyuvante.

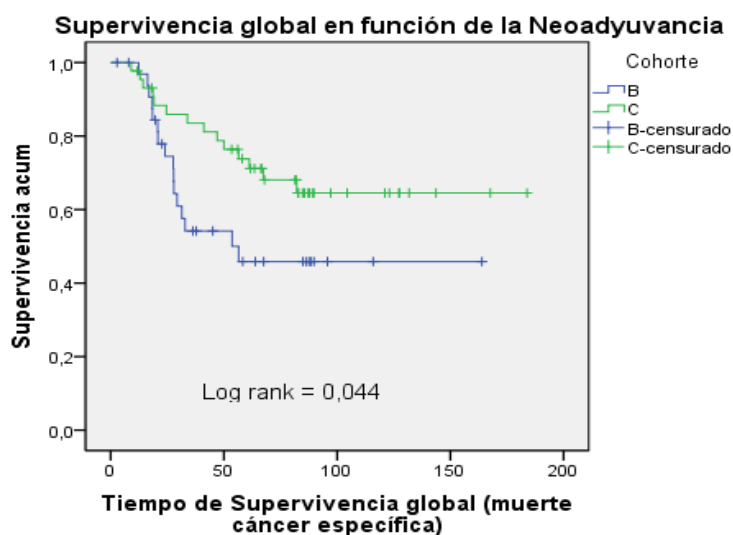


Figura 7.4.6: SCE en función de las cohortes de tratamiento neoadyuvante.

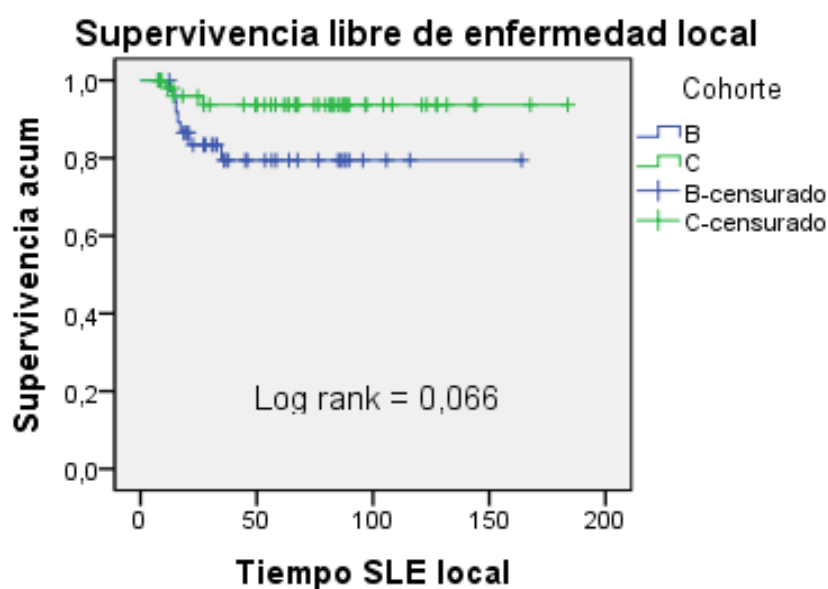


Figura 7.4.7: SLE local en función de las cohortes de tratamiento neoadyuvante

7.5. MIGRACIÓN DEL ESTADIO CLÍNICO

Tras realizar la neoadyuvancia y previamente a la intervención quirúrgica se procedió a realizar la reestadificación de los pacientes mediante ecografía endorectal en el 10,5% de los casos, TAC en el 98% y RMN pélvica en el 29,5%.

7.5.1. Migración del estadiaje cT

En la reestadificación clínica tras la neoadyuvancia, existe una disminución del estadiaje T clínico en el 59% de los pacientes, siendo lo mas frecuente que disminuya a un estadio cT3 (51,6%). (Figura 7.5.1)

Reestadificación T tras Neoadyuvancia

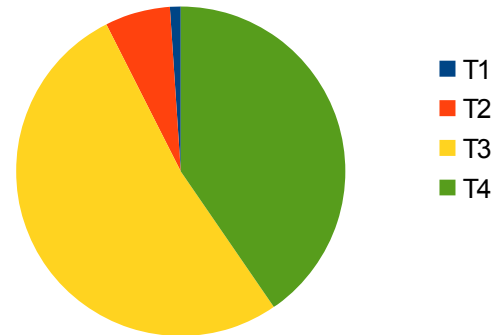


Figura 7.5.1: Reestadificación ycT

7.5.2. Migración del estadiaje de cN

En cuanto a la afectación ganglionar locorregional, en el 18% de los casos no había adenopatías al diagnóstico por lo que no se pueden valorar los efectos de la neoadyuvancia.

En los casos restantes el 50% de los pacientes presentaron desaparición de las adenopatías tras el tratamiento neoadyuvante y sólo persisten en el 30%. (Figura 7.5.2)

Reestadificación N tras neoadyuvancia

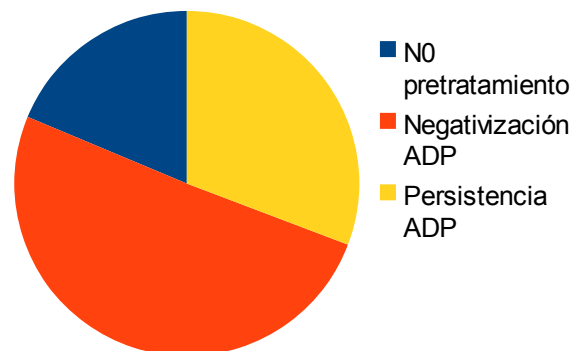


Figura 7.5.2: Reestadificación ycN

7.5.3. Correlación de la infraestadificación clínica-patológica

La disminución de T tras la neoadyuvancia en las pruebas de imagen comparadas con el resultado definitivo del informe patológico, existe una coincidencia en el 74% de los casos respecto a la presentación o no de migración del estadio. En el 89% de los casos en los que hubo una pobre correlación radiológica y anátomo-patológica esta se debió a sobreestimación de la T en las pruebas de imagen, probablemente por interpretación confusa de los cambios inflamatorios radiológicos secundarios a la neoadyuvancia.

La correlación entre adenopatías metastásicas sospechosas tras el tratamiento neoadyuvante en las pruebas de imagen con la anatomía patológica existe una correlación en el 68% de los casos.

7.6. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico radical pudo llevarse a cabo en el 94,1% de los pacientes de la muestra. En 3 pacientes no se programó la intervención quirúrgica y en 3 pacientes el hallazgo intraoperatorio fue una afectación local muy extensa que imposibilitaba la resección radical del tumor.

El periodo de latencia terapéutico tras la neoadyuvancia más frecuente fue de 6 semanas (43%), con un rango que oscilaba entre las 3 y las 10 semanas.

La técnica realizada más frecuentemente fue la RA (baja o ultrabaja) (55,2%). En el 35,4% de los casos fue necesario realizar una AAP y el 9,4% de los pacientes precisaron una exenteración, siendo los órganos más frecuentemente resecados: la próstata, el útero junto con los anejos y la vagina. (*Figura 7.6.1*)

Técnica quirúrgica

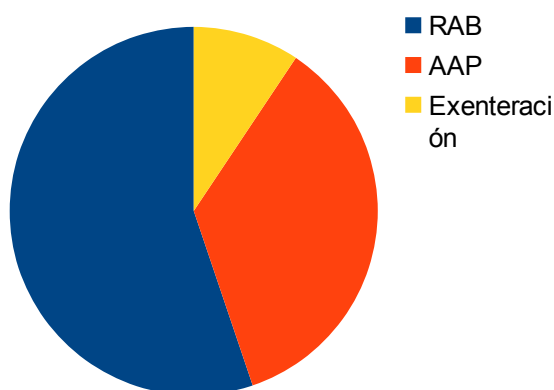


Figura 7.6.1: Distribución de la técnica quirúrgica

La preservación de los esfínteres se pudo realizar hasta en en el 56,2% de los pacientes. Encontramos diferencias significativas entre la preservación de esfínteres y el tercio rectal afecto por el tumor ($p < 0,001$ según el Test de Fisher) (Tabla 7.6.1), pero no entre la preservación de los esfínteres y las cohortes de tratamiento neoadyuvante (Test de Fisher $p = 0,667$). (Tabla 7.6.2)

Tabla 7.6.1: Preservación de esfínteres vs Segmento afecto

		Preservación esfínteres			Test de Fisher
		Si	No	Total	
Segmento afecto	Inferior	13 (13,5%)	28 (29,2%)	41 (42,7%)	p < 0,001
	Medio	27 (28,1%)	13 (13,5%)	40 (41,7%)	
	Superior	14 (14,6%)	1 (1%)	15 (15,6%)	
Total		54 (56,2%)	42 (43,8%)	96 (100%)	

Tabla 6.6.2: Preservación de esfínteres vs Tratamiento neoadyuvante

		Preservación de esfínteres			Test de Fisher
		Si	No	Total	
Neoadyuvancia	Ninguno	5 (5,2%)	2 (2,1%)	7 (7,3%)	p = 0,667
	Incompleta	20 (20,8%)	15 (15,6%)	35 (36,5%)	
	Completa	29 (30,2%)	25 (26,0%)	54 (56,2%)	
Total		54 (56,2%)	42 (43,8%)	96 (100%)	

Se observan diferencias significativas en la SLE (Log rank = 0,04) y SLE local (Log rank = 0,006) en función de la cirugía realizada a favor de las AAP. (Figuras 7.6.2 y 7.6.3)

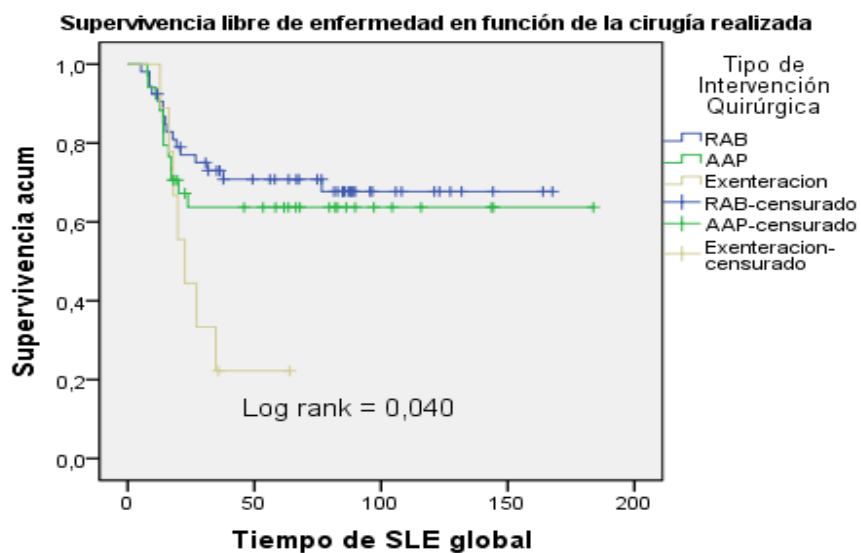


Figura 7.6.2: SLE en función de la intervención quirúrgica realizada

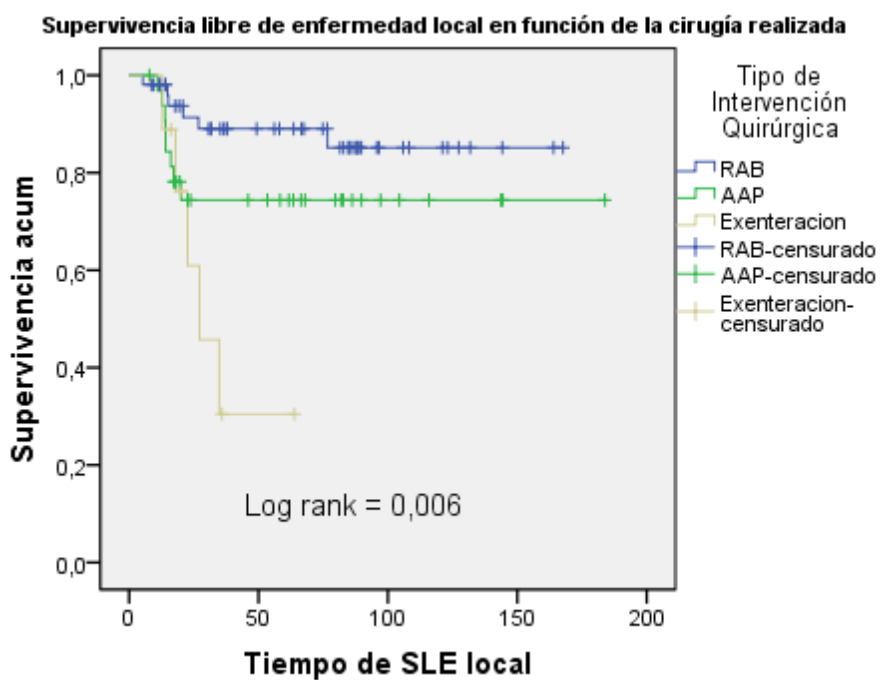


Figura 7.6.3: SLE local en función de la intervención quirúrgica realizada

7.7. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA

La administración de la RIO en el espacio presacro se llevó a cabo en el 72% de los pacientes en los que se realizó una resección radical del tumor. (Figura 7.7.1)

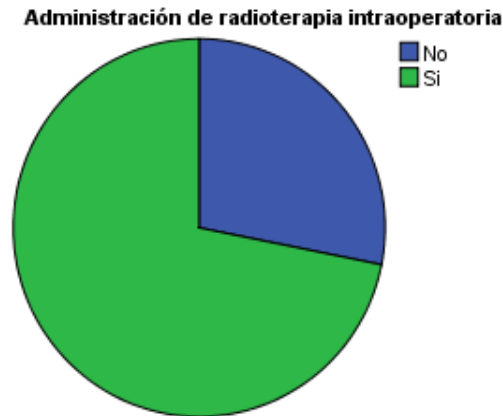


Figura 7.7.1: Administración de RIO

La energía utilizada con más frecuencia fue de 12 MeV (45%) seguida de 15 MeV (35%). En el 91% de los pacientes se seleccionó un aplicador con un bisel de 45 grados, en los restantes el bisel fue de 30°. El diámetro más frecuente del aplicador fue de 6 cm (51%). La dosis administrada más habitual (78%) fue de 1250 cGy.

No se identifican diferencias estadísticas en las distintas supervivencias analizadas en función de la administración de la RIO, independientemente del tratamiento previo realizado. Aunque la SLE local si que presenta una marcada tendencia a la significación estadística (Log rank = 0.055). (Figura 7.7.2)

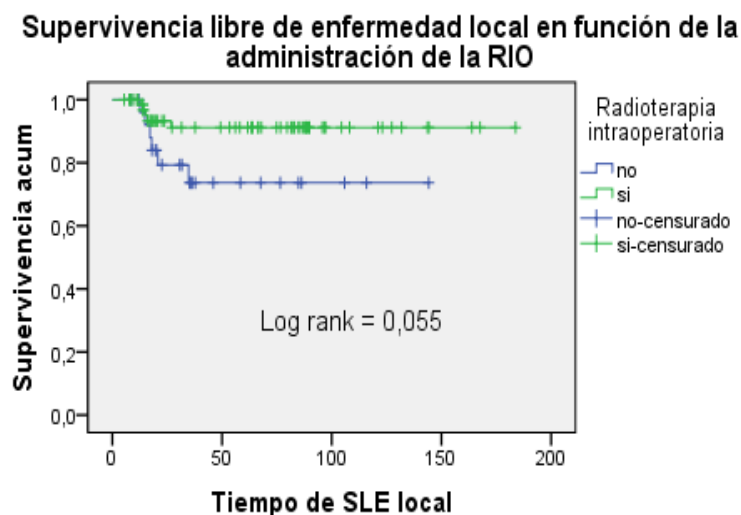


Figura 7.7.2: SLE local en función de la administración de RIO

7.8. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

La estancia hospitalaria postoperatoria varia desde los 4 días hasta los 110 días de ingreso. (Figura 7.8.1), siendo lo más frecuente una estancia de una semana con una mediana de 10 días.

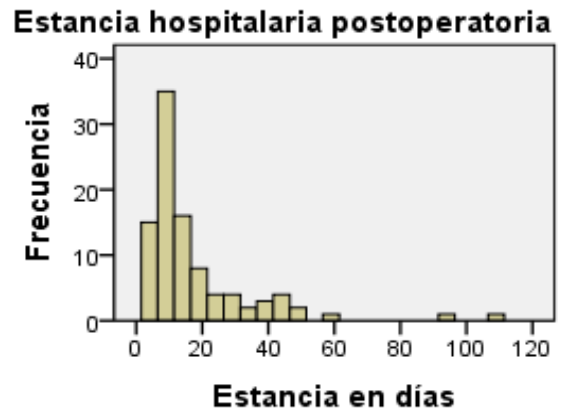


Figura 7.8.1: Tiempo estancia postoperatoria

Las complicaciones postoperatorias influyen en la estancia hospitalaria tras la intervención quirúrgica, siendo la mediana de la estancia de los pacientes sin complicaciones de 7 días con una estancia que oscilaba entre los 4 y los 12 días, mientras que en aquellos que habían desarrollado complicaciones postoperatorias la mediana de la estancia fue de 21 días con un intervalo entre 9 y 110 días. (Tabla 7.8.1)

Tabla 7.8.1: Estancia hospitalaria según las complicaciones postoperatorias

		Estancia hospitalaria	
Complicación postoperatoria	No	Mediana	7 días
		Mínimo / Máximo	4 días / 12 días
	Si	Mediana	21 días
		Mínimo / Máximo	9 días / 110 días

El 48% de los pacientes registraron complicaciones postoperatorias (Figura 7.8.2), siendo el 63% de las mismas de origen quirúrgico.



Figura 7.8.2: Aparición de complicaciones postquirúrgicas

De estas complicaciones quirúrgicas la más habitual (62%), fue la infección de la herida quirúrgica. (Figura 7.8.3)

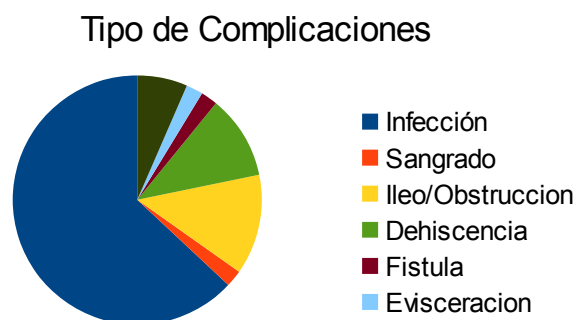


Figura 7.8.3: Tipo de complicaciones postoperatorias

No se observan diferencias significativas entre las cohortes de los dos grupos de estudio y las complicaciones postoperatorias objetivadas (Test de Fisher $p = 0,403$ en función de la neoadyuvancia y Chi Cuadrado $p = 0,508$ en la IT). (Tablas 7.8.2 y 7.8.3)

Tabla 7.8.2: Complicación postoperatoria vs Neoadyuvancia

		Complicación postoperatoria			Test de Fisher
		No	Si	Total	
Neoadyuvancia	Ninguna	2 (2,1%)	5 (5,2%)	7 (7,3%)	$p = 0,403$
	Incompleta	18 (18,6%)	17 (17,7%)	35 (36,5%)	
	Completa	30(31,2%)	24 (25,0%)	54 (56,2%)	
Total		50 (52,1%)	46 (47,9%)	96 (100%)	

Tabla 7.8.3: Complicación postoperatoria vs IT

		Complicación postoperatoria			Prueba Chi Cuadrado
		No	Si	Total	
Intensificación	Incompleta	20 (20,8%)	22 (22,9%)	42 (43,8%)	$p = 0,440$
	Completa	30 (31,2%)	24 (25,0%)	54 (56,2%)	
Total		50 (52,1%)	46(47,9%)	96 (100%)	

Tampoco existen diferencias estadísticas entre la aparición de infección de herida quirúrgica y la neoadyuvancia administrada ($p = 0,528$ según el Test de Fisher). (Tabla 7.8.4)

Tabla 7.8.4: Infección de herida quirúrgica vs Neoadyuvancia administrada

		Infección herida quirúrgica			Test de Fisher
		No	Si	Total	
Neoadyuvancia	Ninguna	4 (53,1%)	3 (3,1%)	7 (7,3%)	p = 0,528
	Incompleta	23 (24,0%)	12 (12,5%)	35 (36,5%)	
	Completa	40 (41,7%)	14 (14,6%)	54 (56,2%)	
Total		67 (69,8%)	29 (30,2%)	96 (100%)	

Mediante la clasificación de Clavien Dindo, que permite conocer la gravedad de las complicaciones, se observa que el 56,5% de las mismas fueron grado 2 precisando únicamente tratamiento médico. El 37% fue grado 3 ó 4, en su mayoría requirieron tratamiento quirúrgico. La mortalidad postoperatoria fue del 2%, no se excluyó a estos pacientes del análisis de supervivencia. (Figura 7.8.4)

Clasificación complicaciones Clavien Dindo

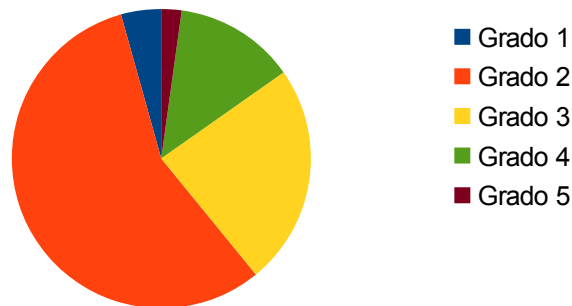


Figura 7.8.4: Clasificación de las complicaciones postoperatorias según Clavien Dindo

No se encuentran diferencias estadísticas entre las distintas cohortes de tratamiento neoadyuvante y el grado de complicación según la clasificación de Clavien Dindo (p = 0,668 según el Test de Fisher). (Tabla 7.8.5)

Tabla 7.8.5: Tratamiento neoadyuvante vs Complicaciones según Clavien Dindo

		Cohorte tratamiento neoadyuvante				Test de Fisher
		A	B	C	Total	
Clavien Dindo	Grado 1	1 (2,2%)	0 (0%)	1 (2,2%)	2 (4,3%)	p = 0,668
	Grado 2	3 (6,5%)	9 (19,6%)	14 (30,4%)	26 (56,5%)	
	Grado 3	1 (2,2%)	5 (10,9%)	5 (10,9%)	11 (23,9%)	
	Grado 4	0 (0%)	3 (6,5%)	3 (6,5%)	6 (13,0%)	
	Grado 5	0 (0%)	0(0%)	1 (2,2%)	1 (2,2%)	
Total		5 (10,6%)	17 (37,0%)	24 (52,2%)	46 (100%)	

En un intento de descartar que este resultado fuera secundario al número de variables, se agrupó el grado de complicación en dos grupos: Leves (grado 1 y 2) y Graves (grado 3 a 5). Sin embargo, siguen sin identificarse diferencias estadísticas entre el grado de complicación y la neoadyuvancia recibida ($p = 0,536$ según el Test de Fisher). (Tabla 7.8.6)

Tabla 7.8.6: Complicación Clavien Dindo agrupado vs Neoadyuvancia

		Clavien Dindo agrupado			Test de Fisher
		Leve	Graves	Total	
Tratamiento neoadyuvante	A	4 (8,7%)	1 (2,2%)	5 (10,9%)	$p = 0,537$
	B	9 (19,6%)	8 (19,4%)	17 (37%)	
	C	15 (32,6%)	9 (19,6%)	24 (52,2%)	
Total		28 (60,9%)	18 (39,1%)	46 (100%)	

No existen diferencias estadísticas entre la IT recibida y la gravedad de las complicaciones según la clasificación de Clavien Dindo ($p = 0,885$ según el Test de Fisher), ni aunque se agrupen las mismas en dos grupos asociados descritos anteriormente ($p = 0,556$ según Chi Cuadrado) (Tablas 7.8.7 y 7.8.8)

Tabla 7.8.7: Complicación según Clavien Dindo vs IT

		Clasificación Clavien Dindo					Test Fisher	
		Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5		Total
Cohorte	1	1 (2,2%)	12 (26,1%)	6 (13,0%)	3 (6,5%)	0 (0%)	22 (47,8%)	$p = 0,885$
	2	1 (2,2%)	14 (30,4%)	5 (10,9%)	3 (6,5%)	1 (2,2%)	24 (52,2%)	
Total		2 (4,4%)	26 (56,5%)	11 (23,9%)	6 (13,0%)	1 (2,2%)	46 (100%)	

Tabla 7.8.8: Complicación Clavien Dindo agrupada vs IT

		Clasificación Clavien Dindo agrupado			Prueba Chi Cuadrado
		Leve	Grave	Total	
Cohortes	1	13 (28,3%)	9 (19,6%)	22 (47,8%)	$p = 0,556$
	2	15 (32,6%)	9 (19,6%)	24 (52,2%)	
Total		28 (60,9%)	18 (39,1%)	46 (100%)	

Las complicaciones postoperatorias en los pacientes que no recibieron RIO fueron del 55,6% frente a un 44,9% en el grupo en el que se administró.

No se identifican diferencias estadísticas entre la gravedad de las complicaciones

postoperatorias y la administración de RIO ($p = 0,778$ según el Test de Fisher). Tampoco al agrupar los grados de la clasificación de Clavien Dindo en dos grupos ($p = 0,933$ según Chi Cuadrado) (Tablas 7.8.9 y 7.8.10)

Tabla 7.8.9: Complicación Clavien Dindo vs RIO

		Clasificación Clavein Dindo					Test de Fisher	
		Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5		Total
RIO	No	1 (2,2%)	8 (17,4%)	3 (6,5%)	3 (6,5%)	0 (0%)	15 (32,6%)	$p = 0,778$
	Si	1 (2,2%)	18 (39,1%)	8 (17,4%)	3 (6,5%)	1 (2,2%)	31 (67,4%)	
Total		2 (4,3%)	26 (56,5%)	11 (23,9%)	6 (13%)	1 (2,2%)	46 (100%)	

Tabla 7.8.10: Complicación Clavien Dindo agrupada vs RIO

		Clasificación Clavien Dindo agrupado			Prueba Chi Cuadrado
		Leve	Severa	Total	
RIO	No	9 (19,6%)	6 (13%)	15 (32,6%)	$p = 0,933$
	Si	19 (41,3%)	12 (26,1%)	31 (67,4%)	
Total		28 (60,9%)	18 (39,1%)	46 (100%)	

7.9. ANATOMÍA PATOLÓGICA

La mayoría de los tumores fueron adenocarcinomas y únicamente el 8% presentaban diferenciación mucosecretora.

En cuanto al grado de diferenciación el 65% eran moderadamente diferenciados (G2), seguidos de los bien diferenciados (G1) que representaban el 31%, sólo el 4% eran mal diferenciados (G3). (Figura 7.9.1)



Figura 7.9.1: Grado de diferenciación histológica

Tras la resección, los bordes se encontraban libres de infiltración neoplásica en el 85% de los casos estando afectados en el 15%. Cuando los bordes se encontraban infiltrados, en el 80% de los casos fue por afectación del margen radial, 20% por afectación del margen

distal y 6,7% por afectación del margen proximal.

La excisión total del mesorrecto es un dato que no queda recogido en los informes más antiguos. En un tercio de los pacientes no se ha podido obtener este dato.

Del total de informes en los que este dato esta registrado, se realizó una resección completa del mesorrecto en el 56,5% de las cirugías. (Figura 7.9.2)

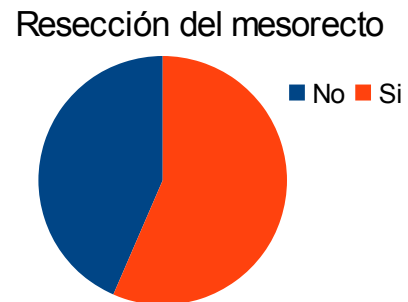


Figura 7.9.2: Resección completa del mesorrecto

La invasión perineural y vascular tampoco esta reflejada en los informes más antiguos, estando ausente en el 22,5% de los informes de anatomía patológica. Existe invasión perineural el 31,5% de los casos 3 invasión vascular en el 26% de los pacientes.

7.9.1. Migración del estadio patológico de la T

En el informe de anatomía patológica existe un descenso de la estadificación de la T en el 79,1% de los pacientes que recibieron neoadyuvancia.

El hallazgo más habitual es lograr un estadio patológico ypT3 (35,4%) o ypT2 (30,2%).

Se observa una respuesta tumoral completa en el 3,1% de los casos. (Figura 7.9.3) Todos los pacientes con una remisión completa habían completado la neoadyuvancia intensificada.

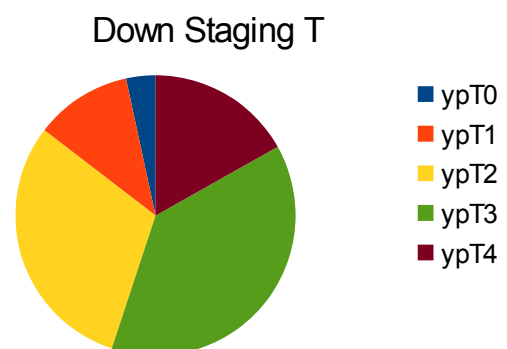


Figura 7.9.3: Descenso de estadificación patológico ypT

No existen diferencias estadísticas (Chi Cuadrado $p = 0,165$) relacionadas con la respuesta a la neoadyuvancia según el ypT entre las distintas cohortes de tratamiento neoadyuvante. (Tabla 7.9.1)

Tabla 7.9.1: Respuesta ypT neoadyuvancia vs Cohortes tratamiento neoadyuvante

		Cohortes neoadyuvancia			Chi Cuadrado
		B	C	Total	
Respuesta Neoadyuvancia	No	22 (24,7%)	27 (30,3)	49 (55,1%)	p = 0,165
	Si	13 (14,6%)	27 (30,3%)	40 (44,9%)	
Total		35 (39,3%)	54 (60,7%)	89 (100%)	

La supervivencia en función de la respuesta a la neoadyuvancia utilizando el estadio ypT para clasificar a los pacientes en respondedores y no respondedores identifican diferencias estadísticas entre ambos grupos en la SG (Log rank = 0,044), la SLE (Log rank = 0,006) y la SLE sistémica (Log rank = 0,039) (Figuras 7.9.4, 7.9.5 y 7.9.6)

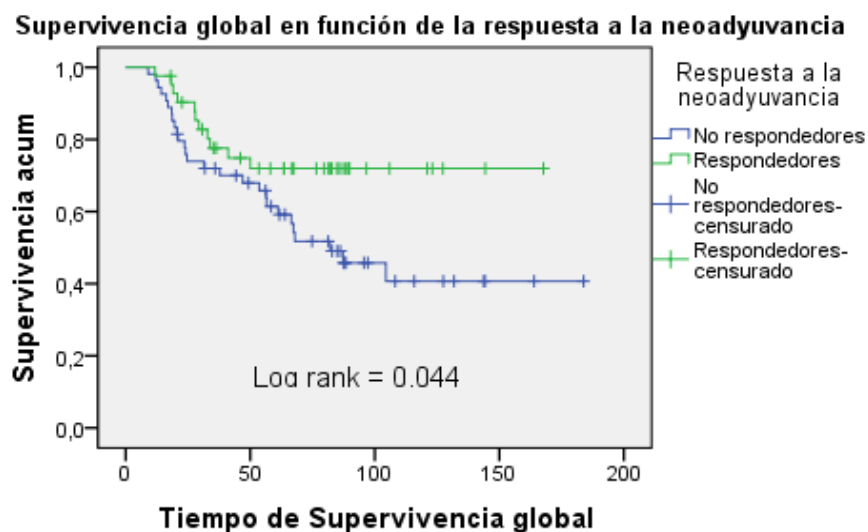


Figura 7.9.4: SG en función de la respuesta a la neoadyuvancia (ypT)

Supervivencia libre de enfermedad global en función de la respuesta a la neoadyuvancia

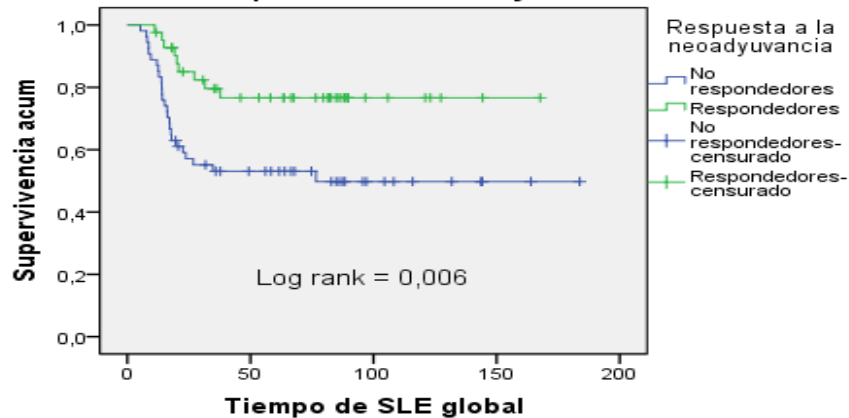


Figura 7.9.5: SLE en función de la respuesta a la neoadyuvancia (ypT)

Supervivencia libre de enfermedad sistémica en función de la respuesta a la Neoadyuvancia

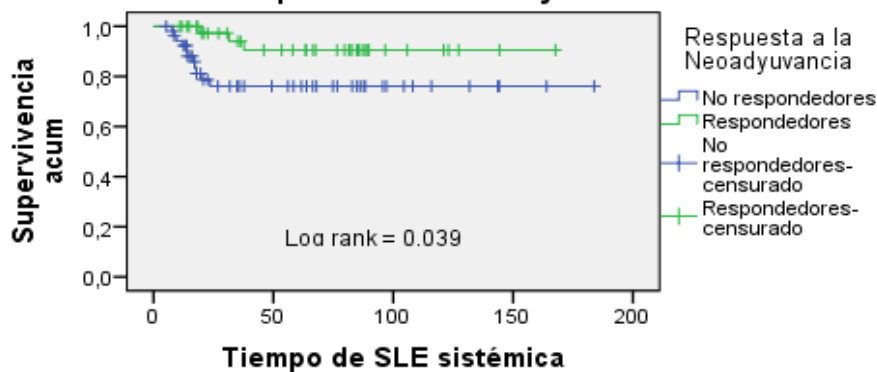


Figura 7.9.6: SLE sistémica en función de la respuesta a la neoadyuvancia (ypT)

El TRG de Rödel no queda reflejado en todos los informes de anatomía patológica. En los que esta recogido se observa como el 97,4% de los pacientes presentaron algún TRG tras el tratamiento neoadyuvante, siendo lo más frecuente alcanzar un TRG 3 (42,9%) seguido de un TRG 2 (32,5%). (Figura 7.9.7) El 2,6% de los pacientes presentaron regresión completa, todos habían completado la neoadyuvancia intensificada.

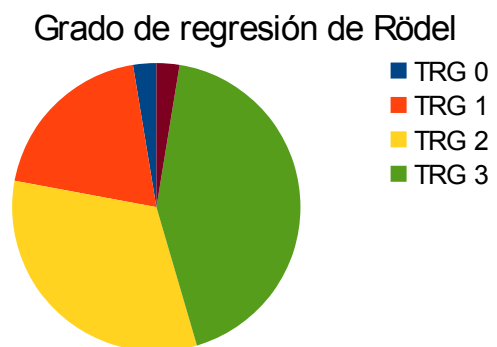


Figura 7.9.7. Distribución de la regresión según el TRG de Rödel

El análisis de supervivencia en función de la respuesta a la neoadyuvancia según la escala del TRG de Rödel, señala diferencias estadísticas en la SG (Log rank = 0,018), SLE (Log rank = 0,002), SLE local (Log rank = 0,02) y SLE sistémica (Log rank = 0,033), a favor de los pacientes respondedores. (Figuras 7.9.8, 7.9.9, 7.9.10 y 7.9.11)

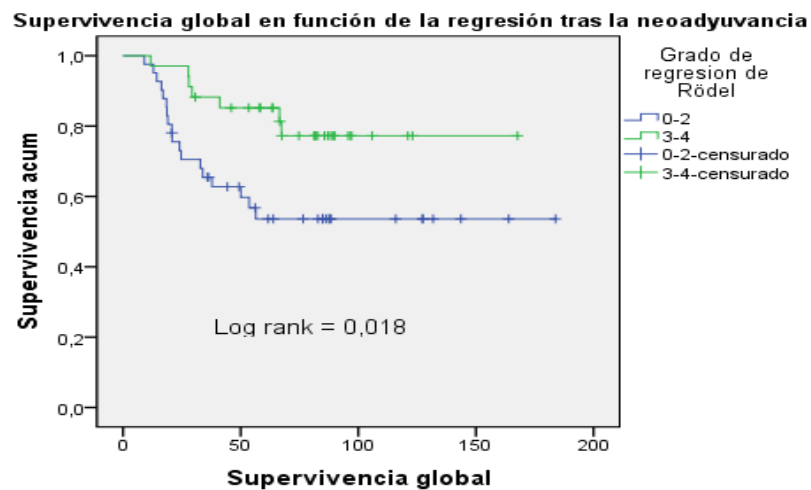


Figura 7.9.8. SG según la respuesta a la neoadyuvancia en función del TRG de Rödel

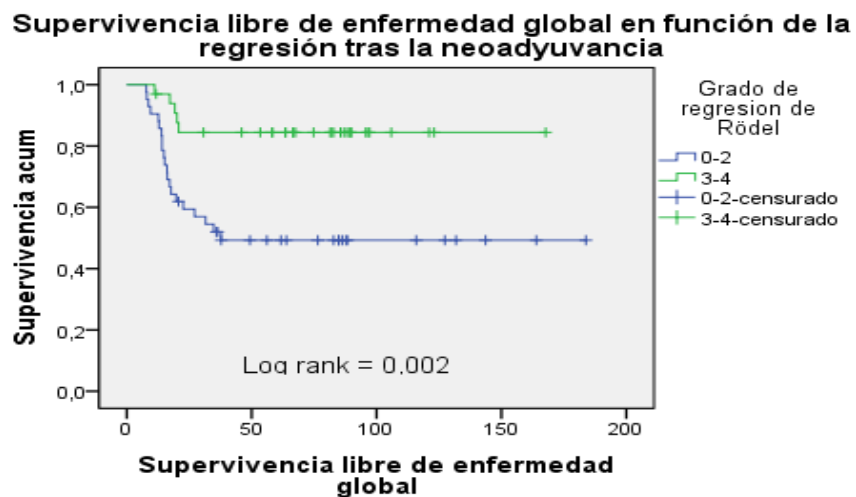


Figura 7.9.9. SLE según la respuesta a la neoadyuvancia en función del TRG de Rödel

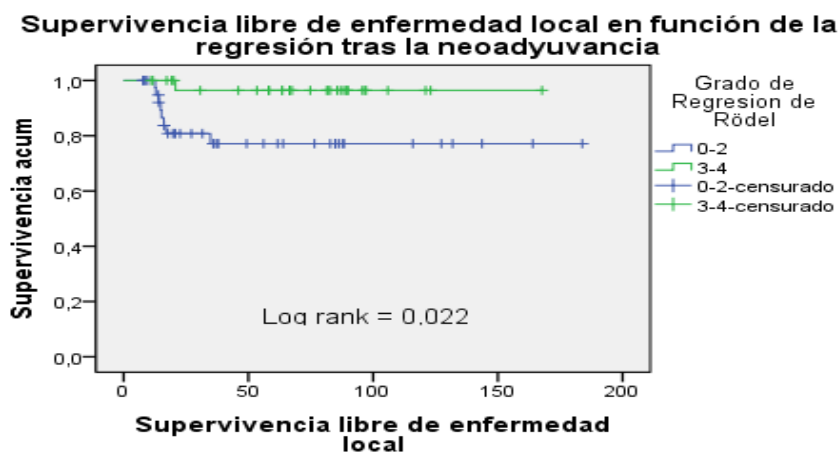


Figura 7.9.10. SLE local según la respuesta a la neoadyuvancia en función del TRG de Rödel

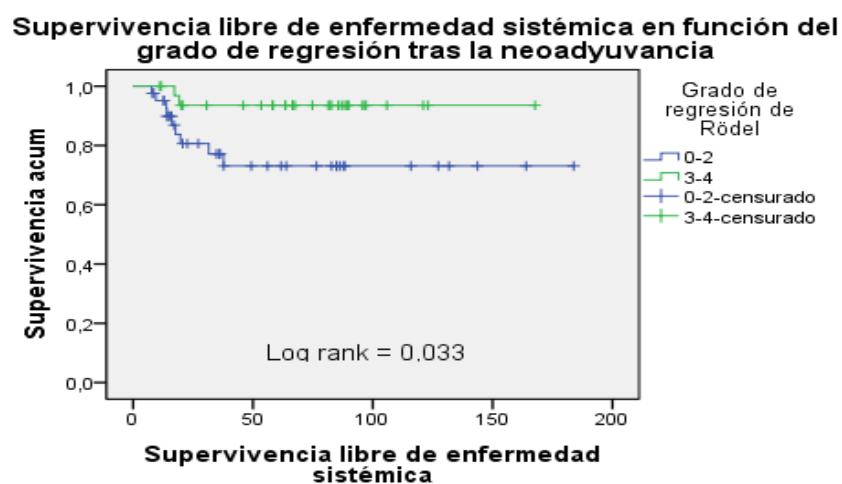


Figura 7.9.11. SLE sistémica según la respuesta a la neoadyuvancia en función del TRG de Rödel

7.9.2. Migración del estadio patológico de la N

Del 84% de los pacientes que presentaban adenopatías patológicas al diagnóstico, tras recibir la neoadyuvancia remitieron en el 55,6% de los casos, existiendo una infraestadificación del ypN en el 69,5% de los pacientes que completaron la neoadyuvancia intensificada.

Sin embargo, en el 6,8% de los pacientes se identificaron adenopatías patológicas en el estudio histológico no detectadas en las pruebas de imagen (Figura 7.9.12)

Down Staging N tras neoadyuvancia

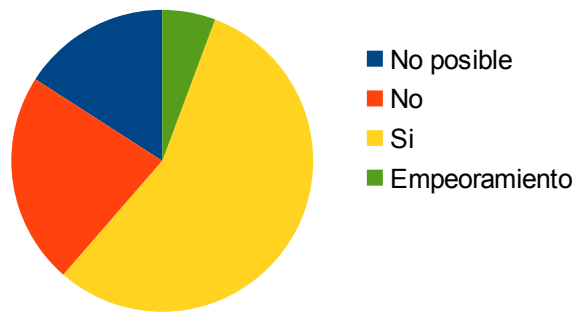


Figura 7.9.12: Down Staging de N tras neoadyuvancia

Al comparar a los pacientes según la neoadyuvancia completada se observa como el “Down Staging” de la N fue mucho mas marcado en el grupo que había completado la neoadyuvancia intensificada (43,2% frente a 23%). Así mismo la identificación de adenopatías patológicas metastásicas no detectadas en las pruebas de imagen previas fue menor en el grupo que completo la neoadyuvancia intensificada (1,4% frente al 5,4%). (Figuras 7.9.13 y 7.9.14) Sin embargo no observamos diferencias estadísticas entre ambos grupos (Test de Fisher $p = 0,132$). (Tabla 7.9.2)

Down Staging N neoadyuvancia incompleta

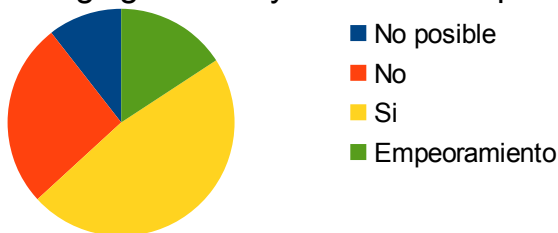


Figura 7.9.13: Afectación ganglionar tras la neoadyuvancia incompleta

Down Staging N neoadyuvancia completa

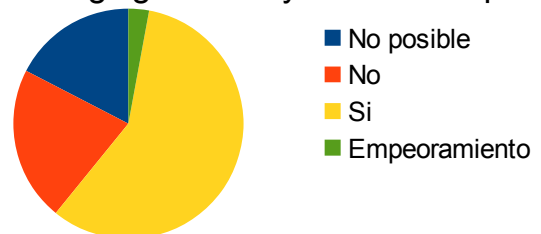


Figura 7.9.14: Afectación ganglionar tras la neoadyuvancia completa

Tabla 7.9.2: Cohorte tratamiento neoadyuvante vs Down Staging N

		Cohorte Neoadyuvancia			Test de Fisher
		B	C	Total	
Down Staging N	No	7 (9,5%)	13 (17,6%)	20 (27%)	p = 0,132
	Si	17 (23,0%)	32 (43,2%)	49 (66,2%)	
	Empeoramiento	4 (5,4%)	1(1,4%)	5 (6,8%)	
Total		28 (37,8%)	46 (62,2%)	74 (100%)	

Al estudiar la afectación de las adenopatías locorregionales entre las distintas cohortes del tratamiento neoadyuvante tampoco encontramos diferencias estadísticas (Chi Cuadrado p = 0,298) (Tabla 7.9.3)

Tabla 7.9.3: Completar neoadyuvancia vs Respuesta a la Neoadyuvancia (ypN)

		Cohorte neoadyuvancia			Prueba Chi Cuadrado
		B	C	Total	
Afectación adenopática	ypN0	17 (23,0)	32 (43,2%)	49 (66,2%)	p = 0,298
	ypN+	11 (14,9%)	14 (18,9%)	25 (33,8%)	
Total		28 (37,8%)	46 (62,2%)	74 (100%)	

7.10. ADYUVANCIA SISTÉMICA

El 73% de los pacientes recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante tras la cirugía.

No existen diferencias estadísticas entre la administración de QT adyuvante y las cohortes de tratamiento neoadyuvante, pero si se observan entre las cohortes de la IT (Chi Cuadrado p = 0,126 y p = 0,048 respectivamente) (Tabla 7.10.1 y 7.10.2)

Tabla 7.10.1: Cohorte según Neoadyuvancia vs Adyuvancia

		Cohorte de estudio				Prueba Chi Cuadrado
		A	B	C	Total	
Adyuvancia	No	3 (3,1%)	12 (12,5%)	10 (10,4%)	25 (26,0%)	p = 0,146
	Si	4 (4,2%)	23 (24,0%)	44 (45,8%)	71 (74,0%)	
Total		7 (7,3%)	35 (36,5%)	54 (56,2%)	96 (100%)	

Tabla 7.10.2: Cohorte según IT estudio vs QT Adyuvante

		Intensificación terapéutica			Prueba Chi Cuadrado
		Incompleta	Completa	Total	
QT adyuvante	NO	15 (15,6%)	10 (10,4%)	25 (26,0%)	p = 0,048
	SI	27 (28,1%)	44 (45,8%)	71 (74,0%)	
Total		42 (43,8%)	54 (56,2%)	96 (100%)	

Al estudiar si la administración de la QT adyuvante mejora la supervivencia en el global de la población, no se obtienen diferencias estadísticas en ninguna de ellas.

Si analizamos la supervivencia en función de la administración de la QT adyuvante en las distintas cohortes de tratamiento neoadyuvante, se observa como en aquellos pacientes que no completaron la neoadyuvancia intensificada (Cohorte B) existe una tendencia a la significación de la SG (Log rank = 0,055) que se hace estadísticamente significativa en la SCE (Log rank = 0,015) (Figuras 7.10.1 y 7.10.2)

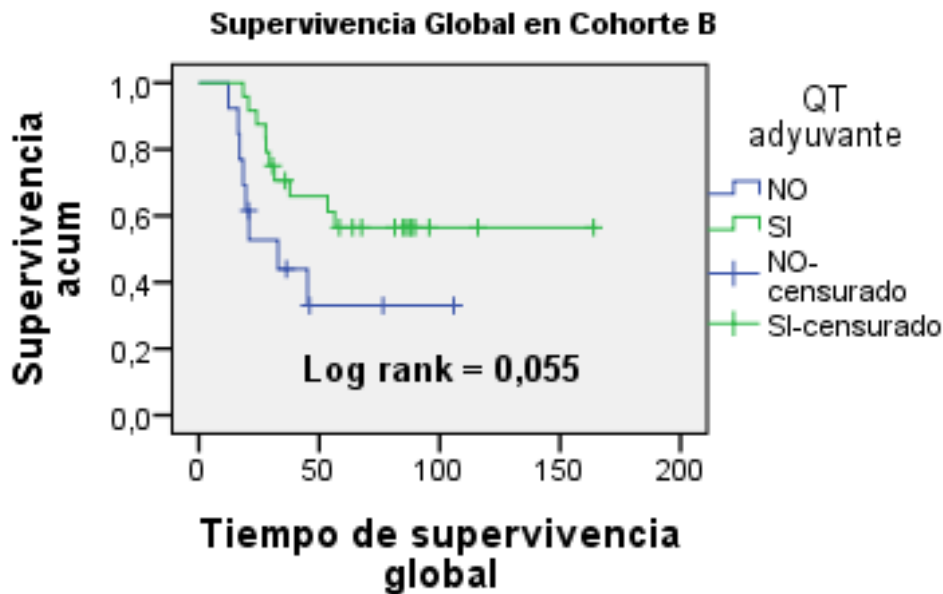


Figura 7.10.1: SG en función del tratamiento adyuvante en la cohorte B

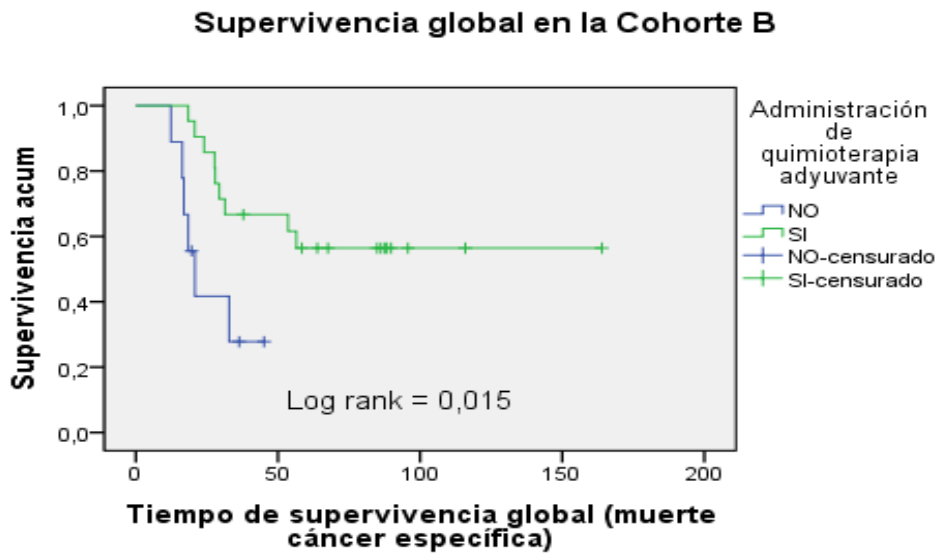


Figura 7.10.2: SCE en función del tratamiento adyuvante en la cohorte B

El análisis de la supervivencia en función de la administración de la QT adyuvante en las cohortes de la IT, se describe que únicamente existe una tendencia a la significación estadística en la SCE (Log rank = 0,076) en aquellos pacientes que no completaron la IT.

(Figura 7.10.3)

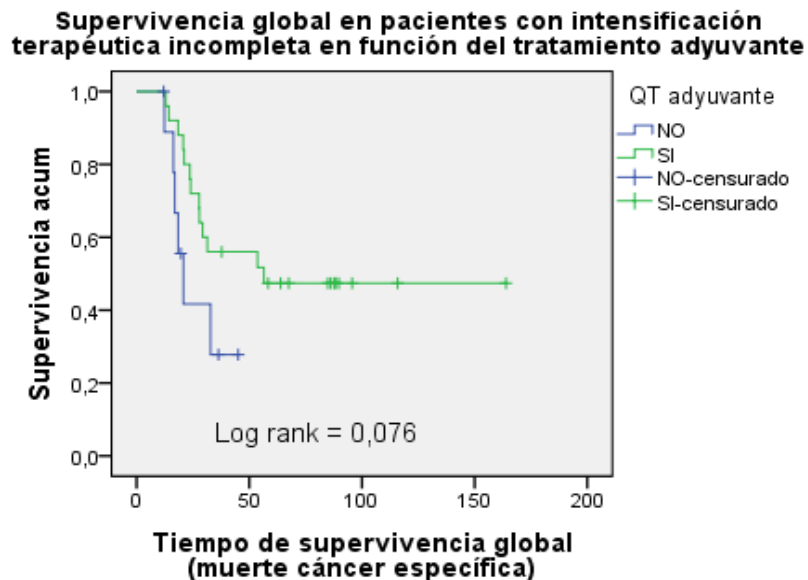


Figura 7.10.3: SCE en pacientes con IT incompleta (Cohorte 1) según la administración de adyuvancia

La supervivencia de los pacientes que recibieron QT adyuvante en relación a la respuesta a la neoadyuvancia, evaluada según la migración del estadio ypT, se encuentran diferencias estadísticas en la SG (Log rank < 0,001) y en la SLE sistémica (Log rank = 0,002) (Figuras 7.10.4, 7.10.5)

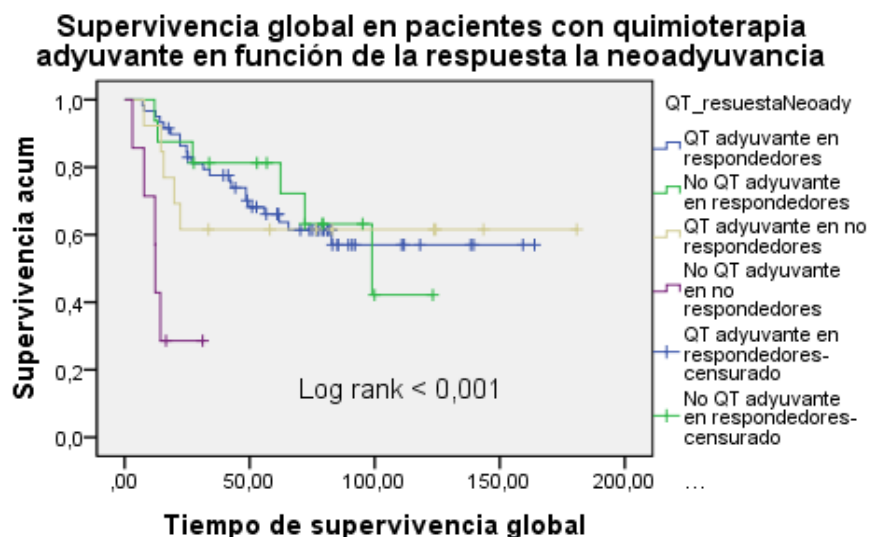


Figura 7.10.4: SG en función de la administración de QT adyuvante y la respuesta a la neoadyuvancia ypT

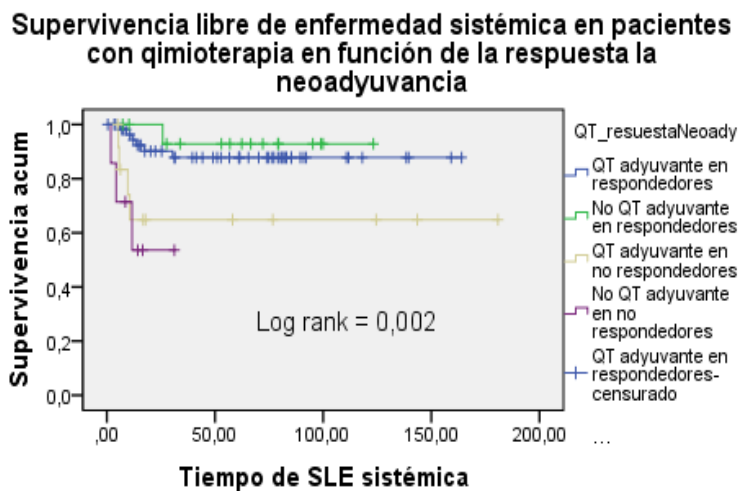


Figura 7.10.5: SLE sistémica en función de la administración de QT adyuvante y la respuesta a la neoadyuvancia ypT

Sin embargo, al estratificar la supervivencia, únicamente se evidencia diferencias significativas en la SG en aquellos pacientes no respondedores a la neoadyuvancia (Figura 7.10.6)

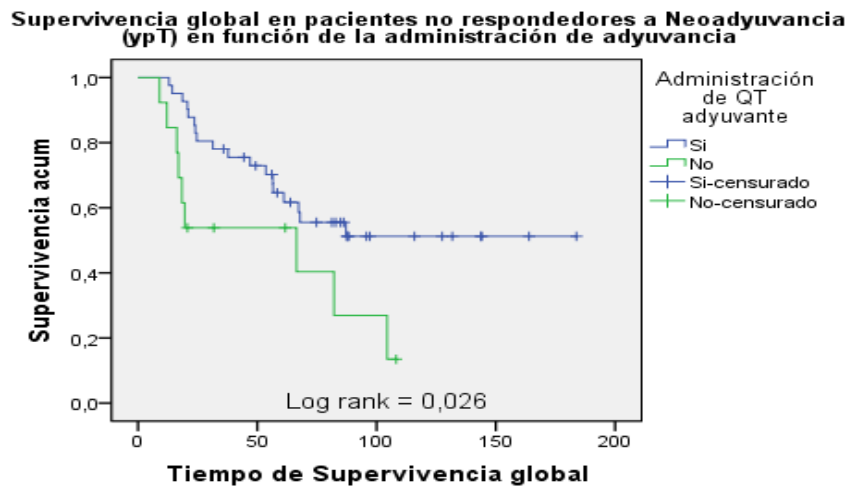


Figura 7.10.6: SG en función de la administración de QT adyuvante en pacientes no respondedores a la neoadyuvancia (ypT)

El estudio de la supervivencia en función de la administración de QT adyuvante según la respuesta a la neoadyuvancia estimada por el TRG de Rödel alcanzado, señala que existe una tendencia a la significación en la SG (Log rank = 0,06) que se hace significativamente estadística cuando estudiamos la SCE (Log rank = 0,036). También encontramos diferencias estadísticas en la SLE (Log rank = 0,03). (Figuras 7.10.7, 7.10.8 y 7.10.9) Sin embargo, al estratificar estas diferencias estadísticas desaparecen en todos los subgrupos estudiados.

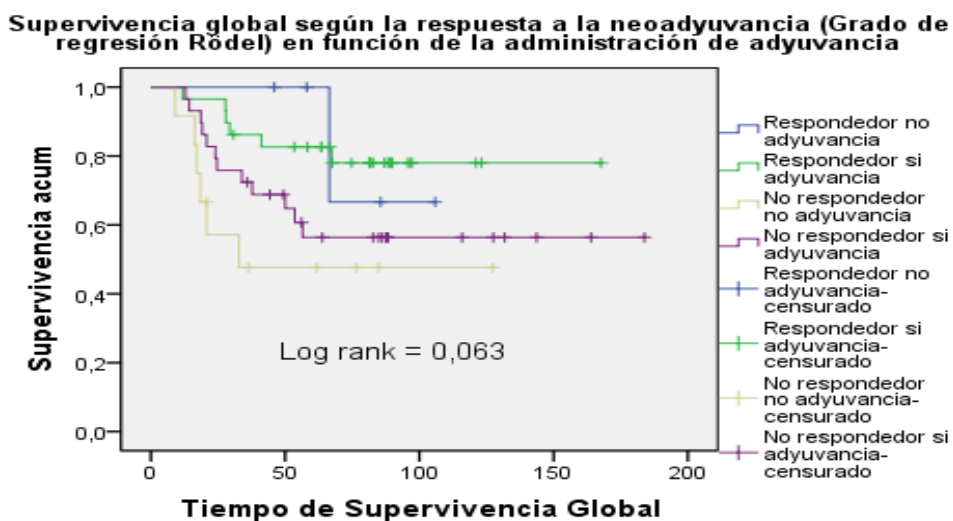


Figura 7.10.7: SG en función de la administración de QT adyuvante y la respuesta a la neoadyuvancia (TRG Rödel)

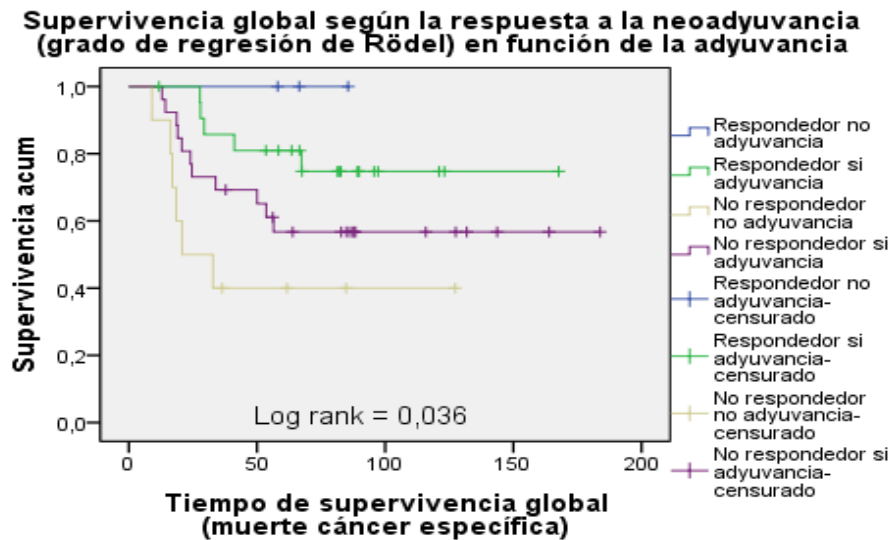


Figura 7.10.8: SCE en función de la administración de QT adyuvante y la respuesta a la neoadyuvancia (TRG Rödel)

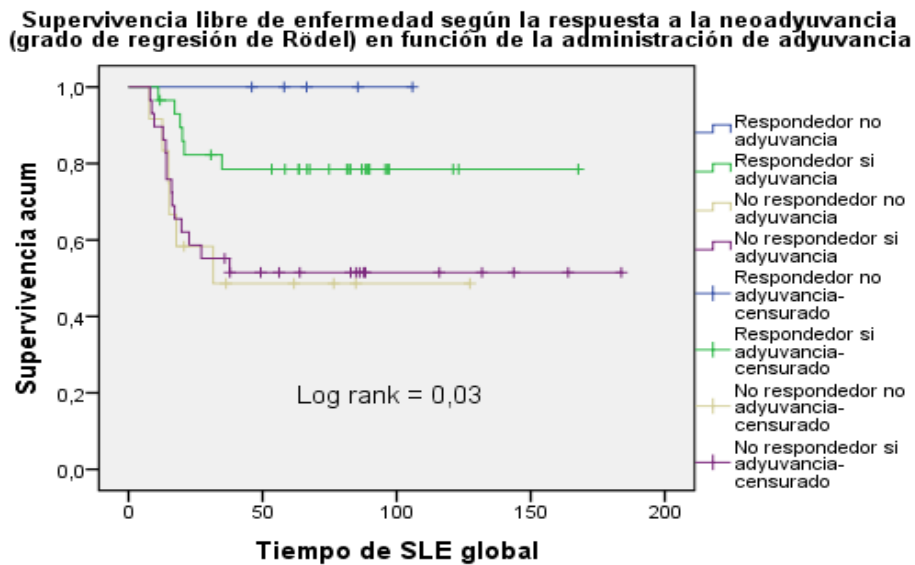


Figura 7.10.19 SLE en función de la administración de QT adyuvante y la respuesta a la neoadyuvancia (TRG Rödel)

7.11. CARACTERÍSTICAS DE LA PROGRESIÓN ONCOLÓGICA

Se comprueba recidiva de la enfermedad neoplásica en el 37% de los pacientes que se trataron con finalidad curativa, independiente del lugar de recidiva y del tratamiento recibido. (Figura 7.11.1)

Aparición de recidiva

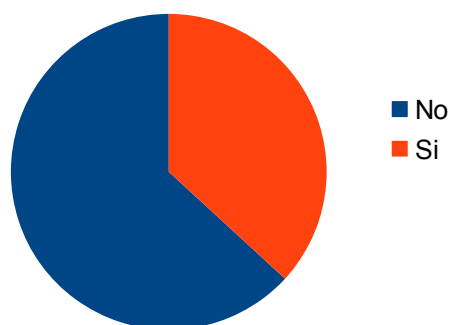


Figura 7.11.1: Aparición de recidiva

La mediana del tiempo a la recidiva es de 51 meses y la moda de 14 meses. (Figura 7.11.2)

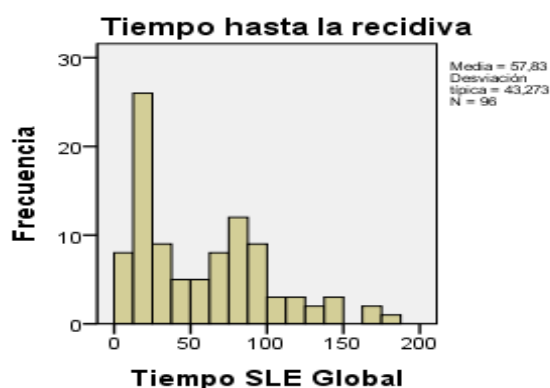


Figura 7.11.2: Tiempo de aparición de la recidiva

El estudio de la tasa de recidivas en el global de la población, sin tener en cuenta las recidivas mixtas, registra que el 19,8% de los pacientes presentaron recidiva local y el 26,3% recidiva sistémica. Si se incluyen las recidivas mixtas casi el 29% de los pacientes presentan una recidiva únicamente local, el 29% una recidiva mixta y el 42% sistémica. (Figura 7.11.3)

Localización de la recidiva

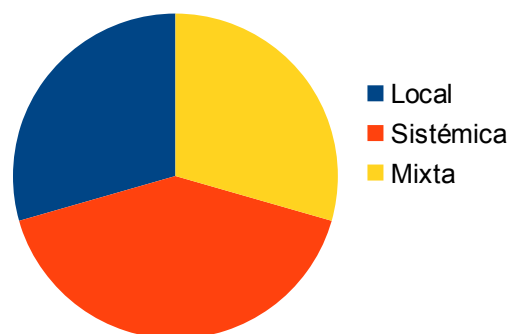


Figura 7.11.3: Distribución de la recidiva por localización

La localización más frecuente de recidiva local es la presacro (64%), seguida de los pacientes que presentaban una pelvis congelada, sin una localización específica localizable (14%) y la recidiva ganglionar (14%). (Figura 7.11.4)



Figura 7.11.4: Localización de la recidiva local

Aproximadamente el 50% de las recidivas sistémicas son pulmonares, el 30% hepáticas y el 8% peritoneales. (Figura 7.11.5)



Figura 7.11.5: Localización de la recidiva sistémica

No se observan diferencias entre las cohortes de los dos grupos de estudio y la aparición de recidiva ($p = 0,517$ según Test de Fisher en la neoadyuvancia y $p = 0,175$ según Chi Cuadrado en la IT) (Tablas 7.11.1 y 7.11.2 respectivamente)

Tabla 7.11.1: Cohorte de tratamiento neoadyuvante vs Desarrollo de recidiva

		Cohorte de tratamiento neoadyuvante				Test de Fisher
		A	B	C	Total	
Recidiva	No	4 (4,2%)	20 (20,8%)	37 (38,5%)	61 (63,5%)	$p = 0,517$
	Si	3 (3,1%)	15 (15,6%)	17 (17,7%)	35 (36,5%)	
Total		7 (7,3%)	35 (36,5%)	54 (56,2%)	96 (100%)	

Tabla 7.11.2: Cohorte según la IT vs Aparición de recidiva

		Cohorte según la IT			Prueba Chi Cuadrado
		Cohorte 1	Cohorte 2	Total	
Recidiva	No	24 (25,0%)	37 (38,5%)	61 (63,5%)	$p = 0,175$
	Si	18 (18,8%)	17 (17,7%)	35 (36,5%)	
Total		42 (43,8%)	54 (56,2%)	96 (100%)	

Existen diferencias entre la localización de la recidiva y las cohortes de la IT (Chi

Cuadrado $p = 0,047$). (Tabla 7.11.3)

Tabla 7.11.3: IT vs Patrón de la recidiva

		Cohortes según la IT			Prueba Chi Cuadrado
		Cohorte 1	Cohorte 2	Total	
Recidiva	Local	8 (22,9%)	3 (8,6%)	11 (31,4%)	p = 0,047
	Sistémica	8 (22,9%)	6 (17,1%)	14 (40%)	
	Mixta	2 (5,7%)	8 (22,9%)	10 (28,6%)	
Total		18 (51,4%)	17 (48,6%)	35 (100%)	

El análisis de la IT recibida y el patrón de progresión señala únicamente una tendencia a la significación respecto de la progresión sistémica ($p = 0,011$ según Chi Cuadrado).

(Tabla 7.11.4)

Tabla 7.11.4: IT vs Aparición de recidiva sistémica

		Cohortes según la IT			Prueba Chi Cuadrado
		Incompleto	Completo	Total	
Recidiva sistémica	Si	10 (10,4%)	14 (14,6%)	24 (25,0%)	p = 0,056
	No	32 (33,3%)	40 (41,7%)	72 (75,5%)	
Total		42 (43,8%)	54 (56,2%)	96 (100%)	

La aparición de recidiva a cualquier nivel en función de la administración de la RIO no identifica diferencias estadísticas (Chi Cuadrado $p = 0,691$) (Tabla 7.11.5)

Tabla 7.11.5: RIO vs Desarrollo de recidiva

		RIO			Prueba Chi Cuadrado
		No	Si	Total	
Recidiva	No	18 (18,8%)	43 (44,8%)	61 (63,5%)	p = 0,691
	Si	9 (9,4%)	26 (27,1%)	35 (36,5%)	
Total		27 (28,1%)	69 (71,9%)	96 (100%)	

Tampoco aparecen diferencias entre la administración de RIO y la aparición de recidiva local (Chi Cuadrado $p = 0,404$), aunque si existe diferencia estadística en relación con la recidiva presacra (región de intensificación por sobreimpresión radioterápica) (Test de Fisher $p = 0,017$). (Tablas 7.11.6 y 7.11.7)

Tabla 7.11.6: RIO vs Recidiva Local

		RIO			Prueba Chi Cuadrado
		No	Si	Total	
Recidiva local	No	20 (20,8%)	55 (57,3%)	75 (78,1%)	p = 0,365
	Si	7 (7,3%)	14 (14,6%)	21 (21,9%)	
Total		27 (28,1%)	69 (71,9%)	96 (100%)	

Tabla 7.11.7: RIO vs Recidiva Presacra

		RIO			Test de Fisher
		No	Si	Total	
Recidiva presacra	No	22 (22,9%)	57 (59,4%)	79 (82,3%)	p = 0,017
	Si	5 (5,2%)	12 (12,5%)	17 (17,7%)	
Total		27 (28,1%)	69 (71,9%)	96 (100%)	

La evaluación de la recidiva local en función de si los pacientes recibieron la RT intensificada (completar la RT neoadyuvante y la administración de RIO) encontramos diferencias estadísticas entre ambos grupos de tratamiento (Chi Cuadrado p = 0,004), confirmando el efecto en el estudio selectivo del patrón de recidiva presacro (Chi Cuadrado p = 0,043). (Tablas 7.11.8 y 7.11.9)

Tabla 7.11.8: Administración de RT intensificada vs recidiva local

		RT Intensificada			Prueba Chi Cuadrado
		Si	No	Total	
Recidiva local	No	47 (49,0%)	28 (29,2%)	75 (78,1%)	p = 0,004
	Si	13 (13,5%)	8 (8,3%)	21 (21,9%)	
Total		60 (62,5%)	36 (37,5%)	96 (100%)	

Tabla 7.11.9: Administración de RT intensificada vs recidiva presacra

		RT Intensificada			Prueba Chi Cuadrado
		Si	No	Total	
Rec. presacra	No	49 (51,0%)	30 (31,2%)	79 (82,3%)	p = 0,043
	Si	11 (11,5%)	6 (6,2%)	17 (17,7%)	
Total		60 (62,5%)	36 (37,5%)	96 (100%)	

Se identifican así mismo diferencias estadísticas tanto al valorar la recidiva global como la recidiva local en función de la técnica quirúrgica realizada (Test de Fisher p = 0,023 y p =

0,008 respectivamente). (Tablas 7.11.10 y 7.11.11)

Tabla 7.11.10: Intervención quirúrgica realizada vs Recidiva

		Intervención quirúrgica realizada				Test de Fisher
		RAB	AAP	Exenteración	Total	
Recidiva	No	37 (38,5%)	22 (22,9%)	2 (2,1%)	61 (63,5%)	p = 0,023
	si	16 (16,7%)	12 (12,5%)	7 (7,3%)	35 (36,5%)	
Total		53 (55,2%)	34 (35,4%)	9 (9,4%)	96 (100%)	

Tabla 7.11.11: Intervención quirúrgica realizada vs Recidiva Local

		Intervención quirúrgica realizada				Test de Fisher
		RAB	AAP	Exenteración	Total	
Recidiva local	No	46 (47,9%)	25 (26,0%)	4 (4,2%)	75 (78,1%)	p = 0,013
	Si	7 (7,3%)	9 (9,4%)	5 (5,2%)	21 (21,9%)	
Total		53 (55,2%)	34 (35,4%)	9 (9,4%)	96 (100%)	

En el 75% de los casos en los que se comprobó progresión oncológica se realizó tratamiento de rescate con intención curativa: en el 60% de los pacientes que presentaron recidiva sistémica, 82% de los que presentaron recidiva local y 91% de las recidivas mixtas.

7.12. SUPERVIVENCIA SEGÚN LA INTENSIFICACIÓN

TERAPÉUTICA

Al estudiar si existen diferencias significativas en función de la IT recibida, observamos que estas aparecen en la SG (Log rank = 0,009), SCE (Log rank = 0,002), SLE (Log rank = 0,037) y SLE local (Log rank = 0,011), en favor de aquellos pacientes que completaron la IT. (Figuras 7.12.1, 7.12.2, 7.12.3 y 7.12.4)

Supervivencia global en función de la Intensificación terapéutica

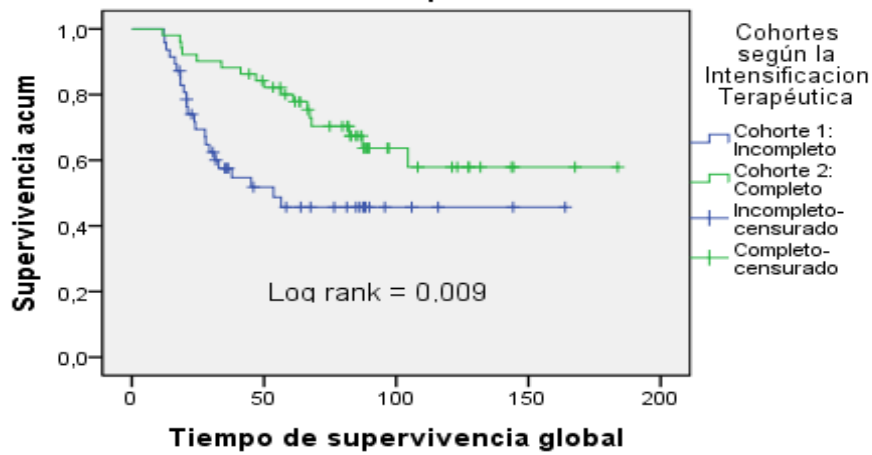


Figura 7.12.1: SG en función de la IT

Supervivencia global en función de la Intensificación Terapéutica

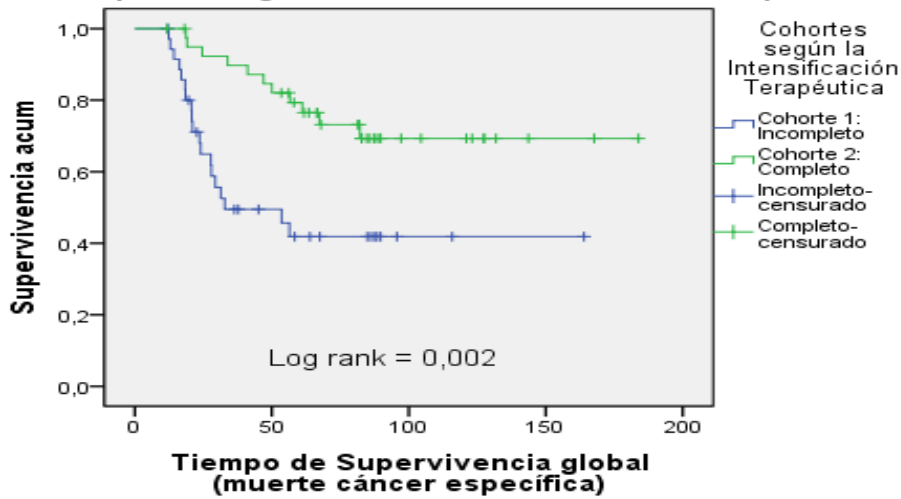


Figura 7.12.2: SCE en función de la IT

Supervivencia Libre de Enfermedad Global

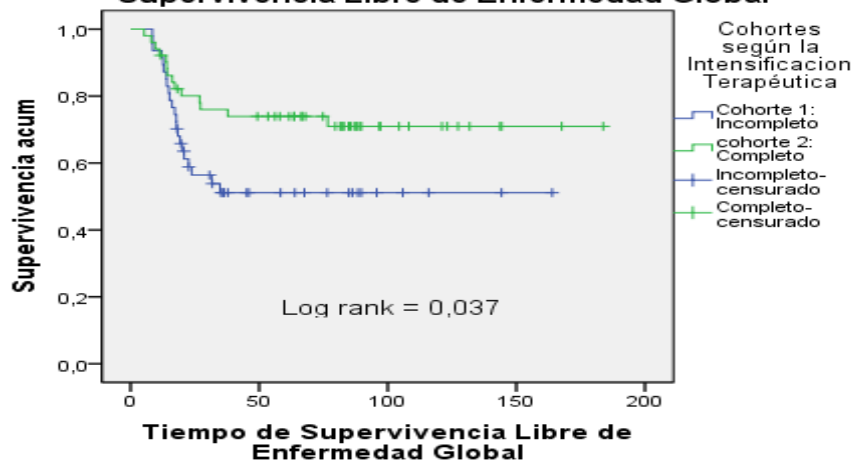


Figura 7.12.3: SLE en función de la IT

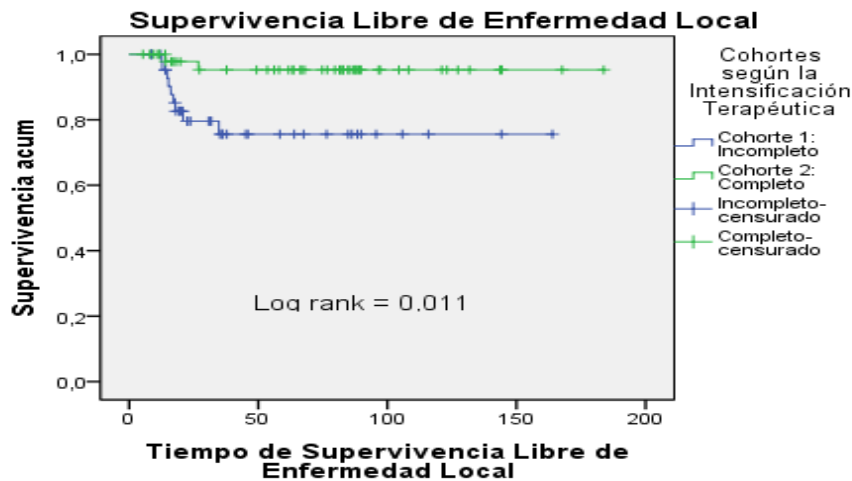


Figura 7.12.4: SLE local en función de la IT

7.13. FACTORES PRONÓSTICOS

Las variables incluidas en el análisis univariante para explorar los posibles factores pronósticos relacionados con la SG y la SLE tanto global, como local, sistémica y mixta fueron: el género, la edad, la localización del tumor, la administración de neoadyuvancia, la administración de QT de inducción, la administración de QRT neoadyuvante, completar las distintas partes de la neoadyuvancia, la administración del tratamiento radioterápico intensificado, la resección completa del mesorrecto, la resección de algún órgano vecino, la administración de la RIO, la aparición de complicaciones en el postoperatorio, la administración de QT adyuvante, completar la IT, la histología y el grado de diferenciación histológica del tumor al diagnóstico, la afectación de los bordes de resección (tanto el radial como el proximal y el distal), la invasión perineural y vascular, la respuesta a la neoadyuvancia según el ypT, el ypN y el TRG de Rödel.

7.13.1 Factores pronósticos en la población:

Supervivencia global:

Las variables estadísticamente significativas en el análisis univariante fueron: la edad ($p =$

0,003), completar la QT neoadyuvante ($p = 0,012$), completar la neoadyuvancia ($p = 0,02$), la resección completa del mesorrecto ($p = 0,016$), las complicaciones postoperatorias ($p < 0,001$), la afectación del margen radial ($p < 0,001$), presentar los bordes de resección libres de infiltración neoplásica ($p < 0,001$), el grado de regresión de Rödel ($p = 0,023$), la recidiva ($p < 0,001$) y la IT ($p = 0,034$).

El análisis multivariante, excluyendo aquellas variables dependientes entre si, así como las complicaciones y las recidivas, se observan que tanto la resección del mesorrecto, la infiltración del margen radial y el TRG de Rödel son significativamente estadísticas. (Tabla 7.13.1 y Figura 7.13.1)

Tabla 7.13.1: Factores pronósticos independientes de SG

Parámetro	Significación	OR	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
IT	0,72	0,81	0,26	2,52
Resección mesorrecto incompleta	0,024	5,441	1,25	23,69
Margen Radial libre	0,02	0,145	0,028	0,73
Grado de Regresión (TRG 0-2)	0,04	4,366	1,076	17,71

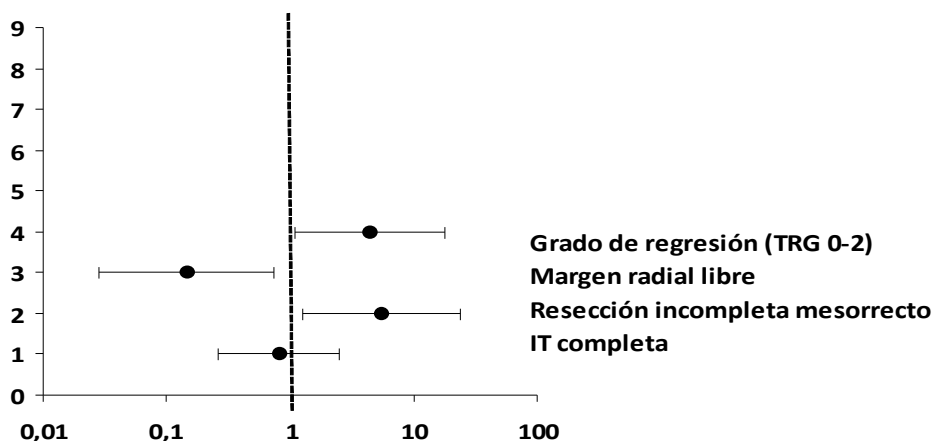


Figura 7.13.1: Factores pronósticos independientes de SG

Supervivencia libre de enfermedad:

Las variables estadísticamente significativas en el análisis univariante fueron: la resección de órganos vecinos ($p = 0,002$), las complicaciones postoperatorias ($p = 0,011$), la

afectación del margen radial ($p < 0,001$), la afectación de los bordes quirúrgicos ($p = 0,004$), la invasión vascular ($p = 0,035$), el “Down Staging” de la T ($p = 0,014$) y el grado de regresión de Rödel ($p = 0,013$).

El análisis multivariante excluyendo las complicaciones y las variables dependientes entre si señala que tanto la respuesta a la neoadyuvancia según el TRG alcanzado ($p = 0,039$) como la afectación del margen radial ($p = 0,013$) son factores pronósticos independientes ya que alcanzan la significación estadística. (Tabla 7.13.2 y Figura 7.13.2)

Tabla 7.13.2: Factores pronósticos de SLE

Parámetro	Significación	OR	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Grado de regresion (TRG 0-2)	0,039	4,53	1,076	19,071
Margen radial libre	0,013	0,223	0,068	0,73
Resección órganos asociada	0,829	1,126	0,384	3,307
Down Staging T (ypT4-3)	0,887	1,079	0,378	3,079
Invasión Vascular	0,632	1,298	0,445	3,786

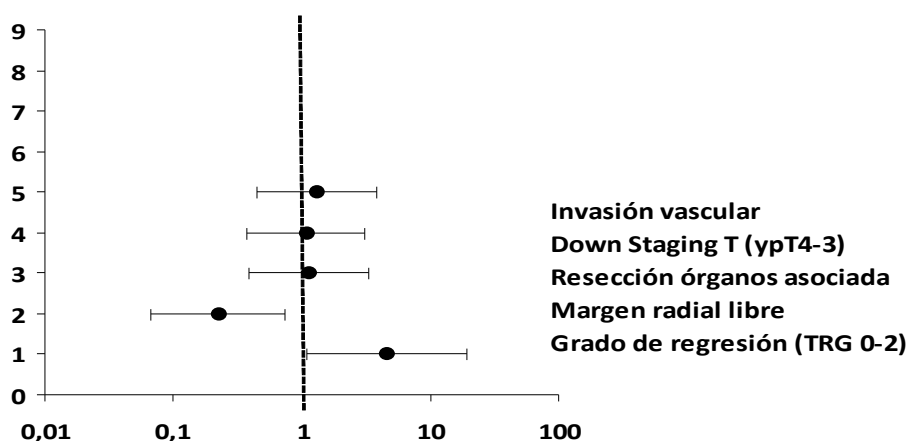


Figura 7.13.2: Factores pronósticos independientes de SLE

Al permutar la afectación del margen radial por la afectación de los bordes de resección esta nueva variable también es significativa ($p = 0,014$), así como la respuesta a la neoadyuvancia según el TRG de Rödel ($p = 0,023$). (Tabla 7.13.3 y Figura 7.13.3)

Tabla 7.13.3: Factores pronósticos de SLE

Parámetro	Significación	OR	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Grado de regresión (TRG 0-2)	0,023	4,937	1,242	19,616
Bordes de resección afectados	0,014	3,811	1,305	11,131
Resección órganos asociada	0,575	1,332	0,489	3,628
Down Staging T (ypT4-3)	0,688	0,808	0,286	2,282
Invasión Vascular	0,927	1,055	0,337	3,307

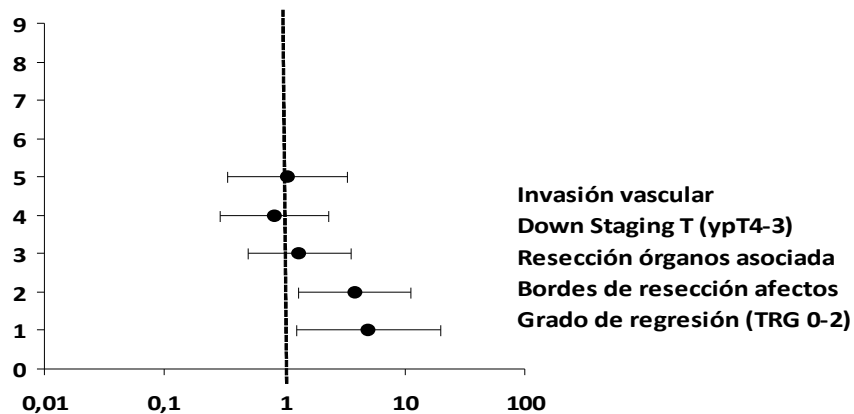


Figura 7.13.3: Factores pronósticos independientes de SLE

Supervivencia libre de enfermedad local:

La única variable significativamente estadística en el análisis univariante es la ausencia de invasión neoplásica de los márgenes de resección quirúrgica ($p = 0,017$), por lo que no se procede al análisis multivariante.

Supervivencia libre de enfermedad sistémica:

En el análisis univariante son variables significativamente estadísticas: completar la RT neoadyuvante ($p = 0,004$), la resección del mesorrecto ($p = 0,049$), la resección de un órgano vecino ($p = 0,007$), la afectación neoplásica de los bordes de resección ($p = 0,048$), la afectación del margen radial ($p = 0,01$) y la respuesta a la neoadyuvancia tanto en función del “Down Staging” de la T ($p = 0,008$) como del TRG de Rödel ($p = 0,043$).

En el análisis multivariante se incluye todas las variables ninguna alcanza la significación

estadística, probablemente por exceso de variables y falta de eventos, lo que disminuye la potencia del análisis.

Si se omiten del análisis las variables relacionadas entre si, tampoco se logra identificar ninguna variable pronóstica. (Tabla 7.13.4 y Figura 7.13.4)

Tabla 7.13.4: Factores pronósticos de SLE sistémica

Parámetros	Significación	OR	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
QRT neoadyuvante completa	0,169	0,363	0,085	1,541
Grado de regresión (TRG 0-2)	0,326	2,376	0,423	13,353
Resección órganos asociada	0,268	2,132	0,559	8,132
Down Staging T (ypT4-3)	0,722	1,323	0,283	6,176
Margen radial libre	0,081	0,257	0,056	1,179

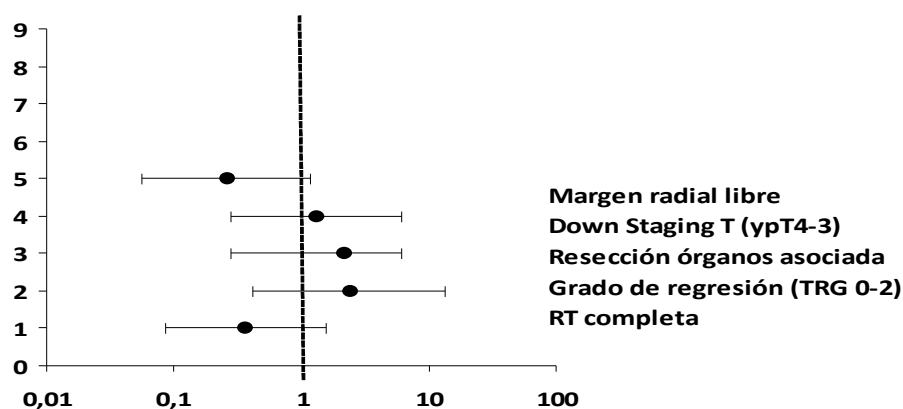


Figura 7.13.4: Factores pronósticos independientes de SLE sistémica

El tamaño muestral sólo permite hacer un análisis multivariante para dos variables por lo que se han seleccionado las que presentan una mayor tendencia a la significación estadística. Ambas, tanto completar la RT neoadyuvante como la obtención de un MRC libre de enfermedad son factores protectores (Tabla 7.13.5 y Figura 7.13.5)

Tabla 7.13.5: Factores pronósticos de SLE sistémica

Parámetro	Significación	OR	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Completar QRT neoadyuvante	0,02	0,225	0,067	0,753
Margen radial libre	0,016	0,19	0,049	0,763

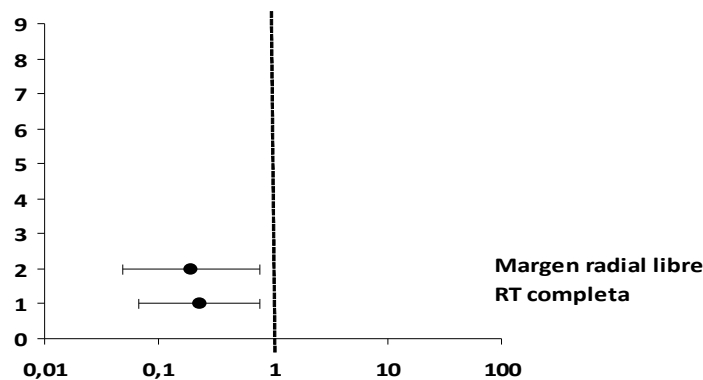


Figura 7.13.5: Factores pronósticos independientes de SLE sistémica

Supervivencia libre de enfermedad con patrón mixto de progresión:

Únicamente existe un nivel de significación estadística en el análisis univariante en concreto: las complicaciones postoperatorias ($p = 0,009$), la afectación del margen radial ($p = 0,005$) y la afectación neoplásica de los bordes de resección ($p = 0,038$).

Teniendo en cuenta que las complicaciones deben excluirse del análisis multivariante y que los bordes de resección se relacionan con la afectación del margen radial no se realiza el análisis multivariante para identificar factores pronósticos independientes.

7.13.2: Factores pronósticos en función de la intensificación terapéutica

Para estudiar los factores pronósticos de los pacientes en función de la IT se han estudiado por separado las cohortes que completaron, o no, este tratamiento.

Intensificación terapéutica completa (Cohorte 2):

En este grupo de pacientes en el análisis univariante no se incluyó recibir y completar la neoadyuvancia así como los distintos componentes del tratamiento neoadyuvante ni la administración de RIO ya que todos los pacientes de este grupo recibieron y completaron estos tratamientos.

Supervivencia global:

En el análisis univariante son variables estadísticamente significativas: el desarrollo de complicaciones postoperatorias ($p < 0,001$), la existencia de un margen radial libre de afectación neoplásica ($p < 0,001$) y la afectación de los márgenes de resección ($p = 0,014$).

En el análisis multivariante se omite al no incluir las complicaciones postoperatorias y ser el margen radial una variable dependiente de los márgenes de resección.

Supervivencia libre de enfermedad:

En el análisis univariante son variables estadísticamente significativas la escisión completa del mesorrecto ($p = 0,018$), la resección de algún órgano adyacente ($p = 0,001$), la aparición de complicaciones postoperatorias ($p = 0,002$), el grado histológico al diagnóstico del tumor ($p = 0,021$), la obtención de unos márgenes de resección libres ($p = 0,03$), margen radial sin afectación ($p = 0,003$), la respuesta a la neoadyuvancia tanto en función del ypT ($p = 0,043$) y el TRG de Rödel ($p = 0,036$).

Al hacer el análisis multivariante excluyendo las complicaciones y las variables dependientes entre si observamos que únicamente la obtención de un MRC libre de enfermedad es un factor pronóstico independiente ($p = 0,026$) (Tabla 7.13.6 y Figura 7.13.6)

Tabla 7.13.6: Factores pronósticos de SG en la Cohorte 2

	Significación	OR	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Resección de órgano adyacente	,944	1,041	,341	3,176
Margen radial libre	,026	,097	,012	,758
Grado de Regresión (TRG 0-2)	,727	1,244	,364	4,248
Down Staging T (ypT4-3)	,575	1,458	,390	5,447
Grado histológico (G1)	,250	2,826	,482	16,576

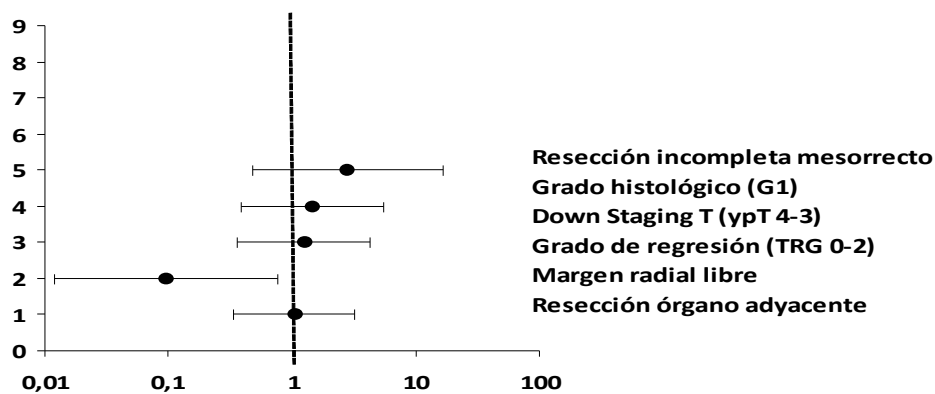


Figura 7.13.6: Factores pronósticos independientes de SG en los pacientes que completaron la IT

Supervivencia libre de enfermedad local:

En el análisis univariante ninguna variable alcanza la significación estadística por lo que no es posible hacer un análisis multivariante ni determinar los posibles factores pronósticos independientes.

Supervivencia libre de enfermedad sistémica:

En el análisis univariante son variables estadísticamente significativas: la edad de los pacientes al diagnóstico ($p = 0,046$), la necesidad de realizar una resección asociada de algún órgano adyacente ($p = 0,018$) y la respuesta a la neoadyuvancia según el ypT ($p = 0,042$). Al hacer el análisis mutivariante ninguna de estas variables alcanza la significación estadística (Figura 7.13.7)

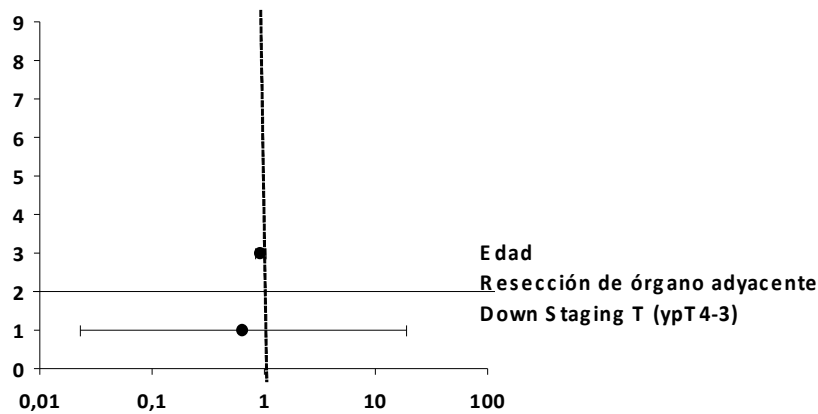


Figura 7.13.7: Factores pronósticos independientes de SLE sistémica en los pacientes que completaron la IT

Supervivencia libre de enfermedad con patrón mixto de progresión:

En el análisis univariante ninguna variable alcanza la significación estadística por lo que no realizamos análisis multivariante

Intensificación terapéutica incompleta (Cohorte 1):

Supervivencia global

En el análisis univariante únicamente el margen radial sano ($p = 0,001$) y los bordes de resección libres de afectación ($p = 0,006$) son posibles factores pronósticos independientes, pero al estar relacionados se omite el análisis multivariante.

Supervivencia libre de enfermedad global

En el análisis univariante las variables significativas fueron el género ($p = 0,043$), completar la QRT neoadyuvante ($p = 0,01$) y la obtención de los márgenes de resección libres de afectación neoplásica ($p = 0,042$). La administración de RIO no alcanza la significación estadística, aunque presenta una tendencia acusada ($p = 0,058$).

En el análisis multivariante tanto el género ($p = 0,02$) como la administración de RIO ($p = 0,012$) son factores pronósticos independientes, siendo el género femenino factor de

protección para la SLE (Tabla 7.13.7 y Figura 7.13.8)

Tabla 7.13.7: Factores pronósticos de SLE global en la Cohorte 2

	Significación	OR	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Género masculino	,020	4,243	1,261	14,269
Completar QRT neoadyuvante	,792	,827	,201	3,401
Administración de RIO	,012	,195	,054	,699
Bordes de resección afectos	,147	2,561	,719	9,118

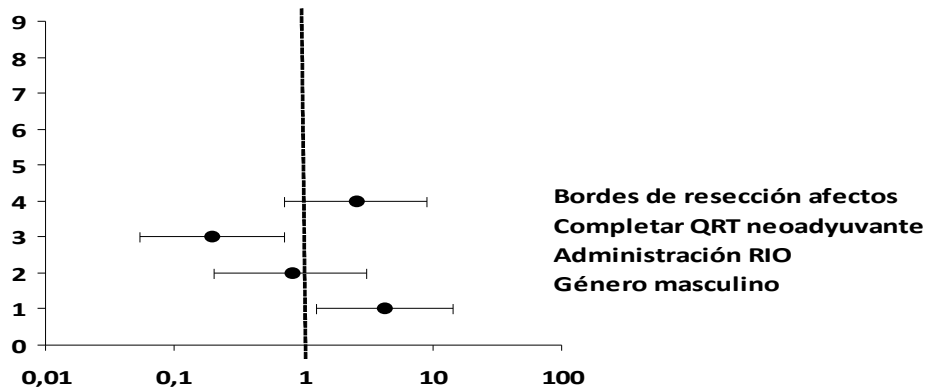


Figura 7.13.8: Factores pronósticos independientes de SLE global en los pacientes que no completaron la IT

Supervivencia libre de enfermedad local

En el análisis univariante ninguna variable alcanza la significación estadística.

Supervivencia libre de enfermedad sistémica:

En el análisis univariante únicamente la localización del tumor es estadísticamente significativa ($p = 0,039$) por lo que no es posible realizar un análisis multivariante

Supervivencia libre de enfermedad con patrón mixto de progresión:

En el análisis univariante ninguna variable alcanza la significación estadística.

7.13.3: Factores pronósticos en función de la Neoadyuvancia

Neoadyuvancia completa (Cohorte C):

En este grupo de pacientes en el análisis univariante no se incluyo recibir y completar la neoadyuvancia así como las distintas partes del tratamiento neoadyuvante ya que todos los pacientes de este grupo recibieron y completaron estos tratamientos.

Supervivencia global:

En el análisis univariante son estadísticamente significativas las siguientes variables: la resección completa del mesorrecto ($p = 0,015$), la necesidad de resección de algún órgano adyacente ($p = 0,022$), el grado histológico del tumor al diagnóstico ($p = 0,004$), la afectación tumoral de los bordes de resección ($p < 0,001$) y la afectación tumoral del margen radial ($p < 0,001$).

El análisis multivariante excluyendo las complicaciones y las variables dependientes entre si, señala que el grado histológico del tumor al diagnóstico es la única variable pronóstica independiente significativa ($p = 0,035$). (Tabla 7.13.8 y Figura 7.13.9)

Tabla 7.13.8: Factores pronósticos de SG Cohorte C

Parámetro	Significación	OR	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Resección mesorrecto incompleta	0,22	18,168	1,528	215,978
Reseccion órgano asociada	0,189	3,549	0,536	23,509
Grado histológico	0,035	0,082	0,008	0,836
Afectación bordes resección	0,93	4,85	0,767	3,07E+01

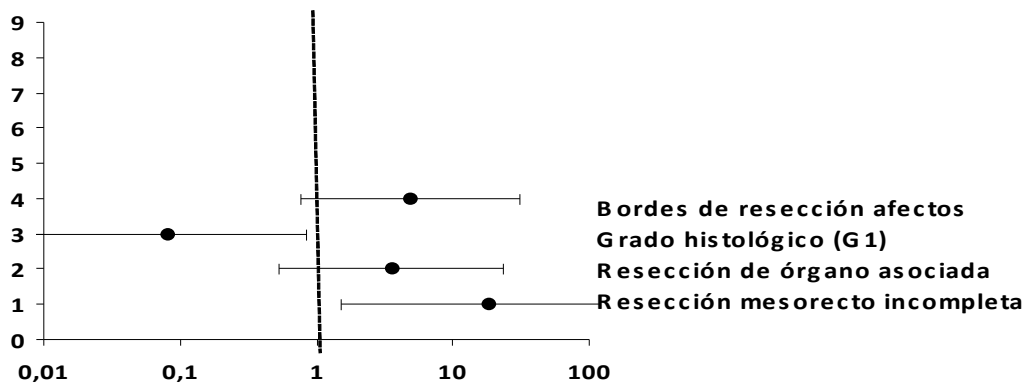


Figura 7.13.9: Factores pronósticos independientes de SG en los pacientes que completaron el tratamiento neoadyuvante

Supervivencia libre de enfermedad global:

Son variables estadísticamente significativas en el análisis univariante: la resección completa del mesorrecto ($p = 0,016$), la necesidad de resección de un órgano adyacente al tumor ($p < 0,001$), la aparición de complicaciones postoperatorias ($p = 0,001$), el grado histológico del tumor al diagnóstico ($p = 0,002$), la afectación tumoral de los bordes de resección ($p = 0,001$), la afectación tumoral del margen radial ($p < 0,001$), la respuesta a la neoadyuvancia según el ypT ($p = 0,019$) y también según el TRG de Rödel ($p = 0,011$). El análisis multivariante excluyendo las complicaciones postoperatorias y las variables dependientes entre si, ninguna variable alcanza la significación estadística (probable efecto de número de eventos limitado es pequeño y excesivas variables incluidas) (Figura 7.13.10)

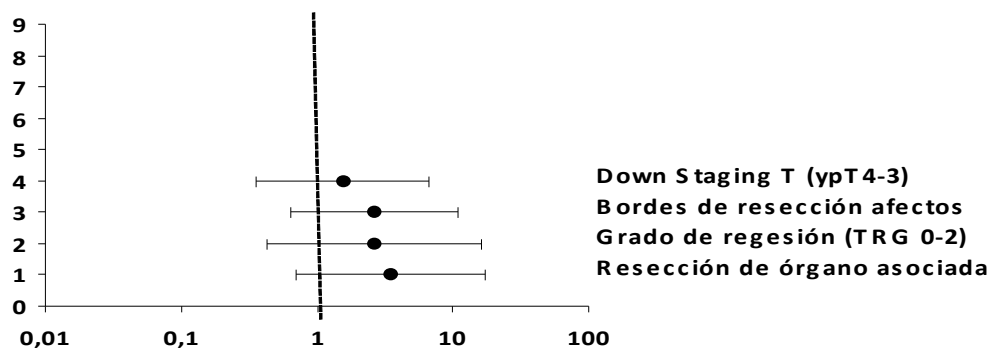


Figura 7.13.10: Factores pronósticos independientes de SLE en los pacientes que completaron el tratamiento neoadyuvante

Supervivencia libre de enfermedad local:

En el análisis univariante ninguna variable es estadísticamente significativa.

Supervivencia libre de enfermedad sistémica:

Son variables estadísticamente significativas en el análisis univariante la resección completa del mesorrecto ($p < 0,001$), la afectación tumoral de los bordes de resección ($p = 0,027$), la afectación del margen radial ($p = 0,008$) y la respuesta a la neoadyuvancia según el "Down Staging" de T ($p 0,004$).

El análisis multivariante indica que sólo la resección de algún órgano adyacente es estadísticamente significativa con una $p = 0,011$ siendo un factor pronóstico independiente de riesgo. (Tabla 7.13.9 y Figura 7.13.11)

Tabla 7.13.9: Factores pronósticos de SLE sistémica Cohorte C

Parámetro	Significación	OR	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Resección órgano asociada	0,011	33,691	2,221	5,11E+02
Afectación margen radial	0,967	0,001	0,000001	3,90E+135
Afectación bordes resección	0,968	0,001	0,000001	4,85E+135
Down Staging T (ypT3-4)	0,545	1,859	0,25	1,38E+01

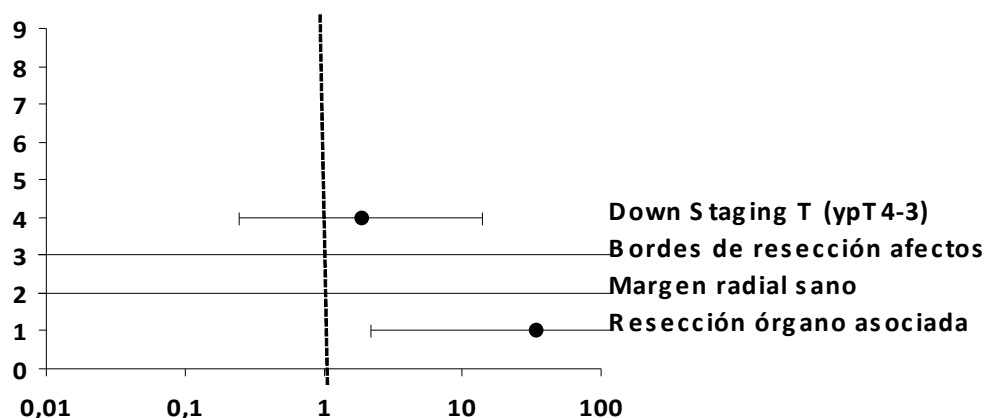


Figura 7.13.11: Factores pronósticos independientes de SLE sistémica en los pacientes que completaron el tratamiento neoadyuvante

Supervivencia libre de enfermedad con patrón mixto de progresión:

En el análisis univariante las variables estadísticamente significativas son la resección

completa del mesorrecto ($p = 0,035$), el grado histológico del tumor al diagnóstico ($p = 0,041$), la afectación tumoral de los bordes de resección ($p = 0,005$) y la afectación tumoral del margen radial de la pieza ($p = 0,001$). El análisis multivariante, excluyendo aquellas variables dependientes entre si, no señal ninguna variable como factor pronóstico independiente.

Neoadyuvancia incompleta (Cohorte B):

Supervivencia global:

En el análisis univariante fueron variables significativamente estadísticas la afectación tumoral de los bordes de resección ($p = 0,015$) y la afectación del margen radial ($p = 0,002$). Como ambas variables son dependientes no se realiza el análisis multivariante.

Supervivencia libre de enfermedad global:

Son variables estadísticamente significativas en el análisis univariante la localización del tumor ($p = 0,006$), completar la QRT neoadyuvante ($p = 0,007$) y el tipo histológico del tumor al diagnóstico ($p = 0,049$). En el análisis multivariante ninguna de las variables alcanza la significación estadística. (Figura 7.13.12)

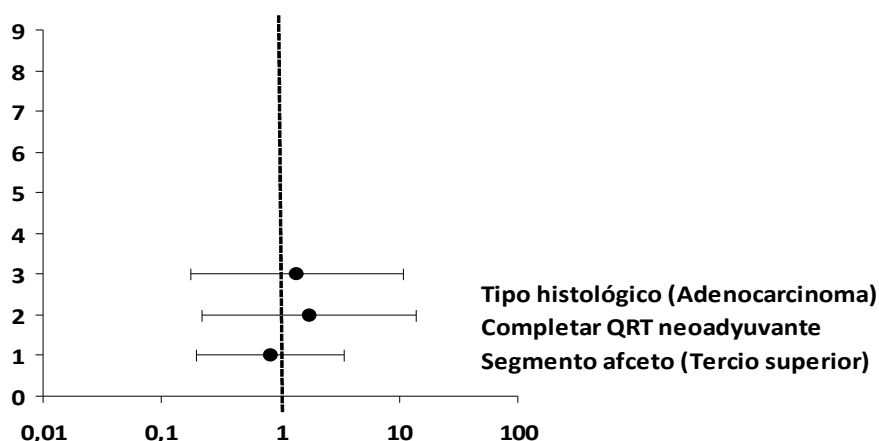


Figura 7.13.12: Factores pronósticos independientes de SLE en los pacientes que no completaron el tratamiento neoadyuvante

Supervivencia libre de de enfermedad local:

En el análisis univariante no existen variables que estadísticamente significativas, por lo que no se realiza el análisis multivariante.

Supervivencia libre de enfermedad sistémica:

En el análisis univariante únicamente son variables estadísticamente significativas completar la QRT neoadyuvante ($p = 0,001$) y el tipo histológico del tumor ($p = 0,033$).

El análisis multivariante indica que completar el tratamiento radioterápico neoadyuvante es un factor pronóstico independiente ($p = 0,005$) (Tabla 7.13.10 y 7.13.13)

Tabla 7.13.10: Factores pronósticos de SLE sistémica en Cohorte B

Parámetro	Significación	OR	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
QRT neoadyuvante completa	0,005	0,117	0,026	0,521
Tipo histológico (Adenocarcinoma)	0,201	0,325	0,058	1,823

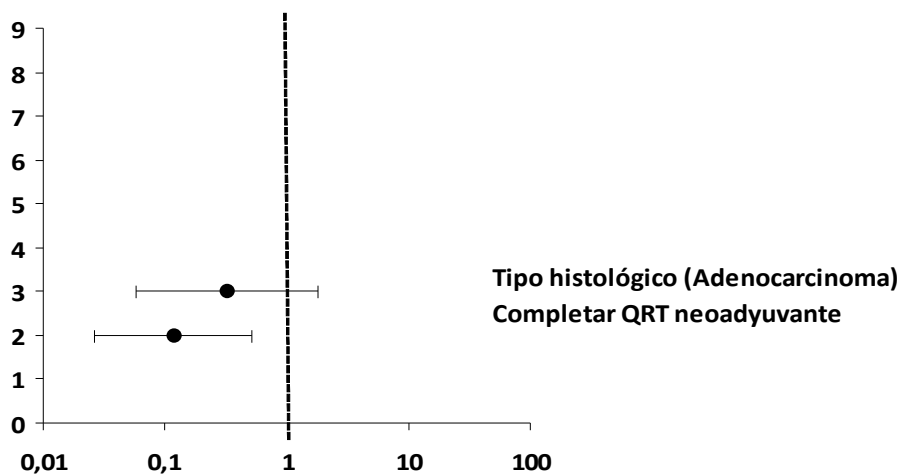


Figura 7.13.13: Factores pronósticos independientes de SLE sistémica en los pacientes que no completaron el tratamiento neoadyuvante

Supervivencia libre de enfermedad con patrón mixto de progresión:

En el análisis univariante no hay ninguna variable estadísticamente significativa.

No recibieron neoadyuvancia (Cohorte A):

En el análisis univariante ninguna variable es estadísticamente significativa al estudiar la SG, la SLE global, local, sistémica o mixta. Es probable que el pequeño tamaño muestral de la cohorte (N = 7) condicione este dato.

8. DISCUSIÓN

En la actualidad el tratamiento multimodal es la recomendación con mayor evidencia en el CRLA. La IT mediante la administración de QT de inducción durante el tratamiento neoadyuvante y la RIO son elementos de innovación asistencial que parecen favorecer tanto la supervivencia como el control local y a distancia de la enfermedad. Múltiples estudios valoran la eficacia de estas estrategias en instituciones expertas en oncología interdisciplinar y desarrollo terapéutico.

Como principal limitación para comparar nuestros resultados con aquellos extraídos de la literatura nos encontramos con el grupo de pacientes que hemos seleccionado, únicamente aquellos diagnosticados de adenocarcinoma de recto cT4NxM0 y tratados con finalidad curativa, ya que en la literatura la mayoría de los trabajos estudian a pacientes con CRLA de manera global, con una inclusión limitada o a veces incluso nula de este subgrupo.

8.1 Evolución oncológica en función del tratamiento recibido.

Tratamiento neoadyuvante:

El tratamiento mediante QRT neoadyuvante ha demostrado con suficiencia la mejoría tanto de la SG como de la SLE así como un mejor control local. Sin embargo, la recidiva sistémica se mantiene estable y el esquema quimioradioterápico ideal esta todavía pendiente de ser establecido, existiendo ensayos que al esquema clásico de QT radiosensibilizante basado en las fluoropirimidinas añaden el uso concomitante de QT de inducción como el oxaliplatino.

Al analizar en nuestro estudio las distintas supervivencias en función de las tres cohortes de tratamiento neoadyuvante observamos que únicamente existe una tendencia hacia la

significación (Log rank = 0,054) en la SG a favor de los pacientes que completaron el tratamiento neoadyuvante intensificado, el cual incluye la QT de inducción con oxaliplatino. Esta tendencia se hace estadísticamente significativa al estudiar la SCE (Log rank = 0,005).

Si excluimos del análisis a los pacientes de la cohorte A, aquellos que no recibieron ningún tipo de neoadyuvancia, encontramos diferencias estadísticas tanto en la SG como en la SCE a favor de la cohorte C (aquellos pacientes que completaron el tratamiento neoadyuvante intensificado) frente a la cohorte B (neoadyuvancia intensificada incompleta) (Log rank = 0,02 y Log rank = 0,044 respectivamente). En este mismo análisis observamos una tendencia hacia la significación estadística (Log rank = 0,066) de la SLE local a favor de los pacientes de la cohorte C.

Si valoramos la respuesta a la neoadyuvancia según en ypT, el 79,1% de los pacientes presentaron disminución de su estadio inicial, existiendo una respuesta completa únicamente en el 3,4% de los casos. Todos los pacientes que experimentaron una regresión completa habían completado el tratamiento neoadyuvante intensificado. Sin embargo, no encontramos diferencias significativas entre completar la neoadyuvancia intensificada y la respuesta a la misma ($p = 0,165$). Si analizamos la supervivencia de los pacientes en función de la respuesta a la neoadyuvancia medida con el ypT encontramos diferencias significativas en la SG (Log rank = 0,044), SLE global (Log rank = 0,006) y SLE sistémica (Log rank = 0,039) a favor de los pacientes que respondieron favorablemente a la neoadyuvancia.

Si valoramos la respuesta a la neoadyuvancia según el TRG de Rödel, observamos como el 97,4% de los pacientes presentan respuesta a la misma, apareciendo regresión completa en el 2,6% de los pacientes. Todos los pacientes que presentaron una regresión completa habían completado la neoadyuvancia intensificada, sin embargo tampoco

encontramos diferencias estadísticas entre completar la neoadyuvancia intensificada y el TRG ($p = 0,1$). Al analizar la supervivencia de los pacientes en función de la respuesta a la neoadyuvancia medida con el TRG encontramos diferencias significativas en la SG (Log rank $p = 0,018$), SLE global (Log rank = $0,002$) y SLE sistémica (Log rank = $0,033$) a favor de los pacientes respondedores.

En cuanto a la posibilidad de progresión de la enfermedad local durante la neoadyuvancia al incrementar el tiempo desde el diagnóstico hasta la cirugía por la adición de dos ciclos de FOLFOX, únicamente en un paciente apareció diseminación a distancia en la reestadificación. La progresión de la enfermedad locorregional no es posible medirla según el ypT ya que todos los pacientes al diagnóstico presentaban un estadio cT4, por lo que debemos basarnos en la afectación adenopática locorregional. La aparición de adenopatías patológicas en el informe del patólogo no diagnosticadas al inicio es del 6,8%, sin embargo no podemos asumir que todos estos pacientes progresaran durante la neoadyuvancia ya que la determinación de la afectación adenopática en las pruebas de imagen es difícil. En nuestro estudio la correlación clinicopatológica en el diagnóstico de las adenopatías locorregionales afectas es del 68%.

Al analizar la respuesta de las adenopatías a la neoadyuvancia observamos como estas se normalizan en el 55,6% de los casos. No encontramos diferencias estadísticas entre completar la neoadyuvancia intensificada y la respuesta ganglionar ($p = 0,298$). Cuando estudiamos las distintas supervivencias en función de la afectación metastásica ganglionar locorregional no encontramos diferencias estadísticas entre los pacientes que presentaban adenopatías afectas y los que no, probablemente esto se deba al estadio tumoral analizado en nuestro estudio, siendo más relevante en el pronóstico de los pacientes la invasión local del tumor que la afectación adenopática locorregional.

La aparición de recidivas fue del 31,4% en los pacientes que completaron la

neoadyuvancia intensificada frente al 75% en los que no la completaron sin existir diferencias estadísticas entre ambas cohortes ($p = 0,175$). Teniendo en cuenta únicamente a los pacientes que presentaron recidiva, las recidivas locales fueron de 17,6% en el grupo que completo la neoadyuvancia intensificada frente al 46,6% en el grupo que no la completo, mientras que las recidivas sistémicas fueron del 35,2% frente al 40% respectivamente. Únicamente encontramos una tendencia a la significación estadística ($p = 0,056$) en la progresión por recidiva local entre las distintas cohortes de tratamiento neoadyuvante.

Los beneficios en el control local de la enfermedad inducido por el tratamiento neoadyuvante estándar en el CRLA están bien establecidos (11). Sin embargo, a pesar de que mejora tanto la SG como la SLE, no alcanza la significación estadística tras seguimientos de hasta 5 años (1, 13, 63), ya que la tasa de recidiva sistémica se mantiene en el 30% aproximadamente a los 10 años. Esto sugiere la necesidad de optimizar este elemento de riesgo e incluir en el esquema clásico una QT con efecto sistémico que controle las posibles micrometástasis existentes al diagnóstico (1, 9, 13, 62, 125). La combinación de fluoropirimidinas con derivados del platino como QT de inducción parece el abordaje más actualizado (51).

En los estudios fase II en los cuales se incluye el oxaliplatino como QT de inducción, se observa que existe una mayor disminución del estadio ypT e ypN, así como preservación de esfínteres en los tumores localizados en el tercio inferior respecto al esquema clásico (126, 127), aunque la mejoría en la incidencia de cirugía con preservación de esfínteres no se ha demostrado universalmente (128).

En los estudios fase III se han observado diferencias estadísticas en la tasa de remisión completa a favor del tratamiento con oxaliplatino, así como disminución en la aparición de

metástasis sistémicas detectadas perioperatoriamente (78). Este efecto se describe en varios estudios como el STAR-01 o el ACCORD 12/0405 (129). Tras cuatro años de seguimiento tanto la SG como la SLE de los pacientes tratados con oxaliplatino es superior a los que no lo recibieron, sin embargo sigue sin establecerse la significación estadística en la SG (130, 131).

Cuando se estudia la respuesta a la neoadyuvancia el 61% de los pacientes que recibieron QT de inducción con oxaliplatino presentaron algún tipo de remisión tumoral según la categoría final ypT, obteniendo una regresión completa hasta en el 22% de los pacientes (58). Este aumento de la regresión tumoral en los pacientes tratados con oxaliplatino se confirma en otros estudios, sin embargo no existen diferencias estadísticas en cuanto a la tasa de recidivas locales frente al esquema clásico, siendo esta del 6,3% tras 5 años. (14, 131). Esta cifra de recidiva local es similar a la descrita por Calvo et al tras un seguimiento medio de tres años y medio la enfermedad progresó en el 26,6% de los pacientes, presentando una incidencia de recidiva local en el 8,3% de los casos (58).

En un reciente estudio se compara el tratamiento neoadyuvante clásico frente a la administración concomitante de hasta seis ciclos de FOLFOX como QT de inducción tras completar la QRT (132), observamos como en el grupo que completó dos ciclos de FOLFOX tras la QRT, que es el esquema más similar al nuestro, favorece la regresión completa hasta en el 25% de los pacientes, siendo esta cifra superior a la recogida en nuestro estudio, esto se explica por varios motivos. En primer lugar los pacientes de este estudio son pacientes en estadio II y III, sin importar si esto se debía a la afectación local o a las adenopatías locorregionales, mientras que todos nuestros pacientes son cT4 y en segundo lugar en nuestro estudio primero se administra la QT de inducción y posteriormente la QRT mientras que al cambiar el orden de la administración del tratamiento transcurre más tiempo desde que se completa la QRT neoadyuvante hasta

que se lleva a cabo la intervención quirúrgica lo que favorece la regresión tumoral. Si comparamos los distintos grupos del estudio entre si observamos como en los pacientes que completaron los 6 ciclos de FOLFOX los resultados son alentadores ya que la prolongación del tiempo de tratamiento neoadyuvante no parece aumentar el riesgo de progresión tumoral durante el tratamiento ni la dificultad de la técnica quirúrgica, aunque existe más fibrosis a la hora de llevar a cabo la cirugía. Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las complicaciones postoperatorias pero si se objetiva un aumento significativo de la tasa de remisiones completas. Teniendo en cuenta que la remisión completa se relaciona con la mejoría en la SLE, estos resultados son muy prometedores. Sin embargo, deben interpretarse con cautela y ya hay estudios en curso, como el ensayo RAPIDO (133), para evaluar la SLE a 3 años con un esquema de tratamiento similar. En caso de confirmarse estos resultados, al lograr aumentar la tasa de regresiones completas hasta en el 38% de los pacientes, podría implementarse la estrategia wait and see (132).

La afectación ganglionar locorregional también presenta una mejor respuesta si el tratamiento neoadyuvante incluye oxaliplatino de inducción, presentando una relación directa con el descenso de la estadificación del tumor (134) y secundariamente con la supervivencia de los pacientes (135). Sin embargo en los estudios únicamente existe una tendencia no confirmada hasta la fecha. Al analizar en nuestro estudio la supervivencia en función de la afectación adenopática locorregional, tampoco encontramos diferencias estadísticas a favor de aquellos pacientes ypN0.

En un estudio que únicamente incluía pacientes cT4 en los cuales no se administró oxaliplatino como parte del tratamiento neoadyuvante (136), observamos como sólo el 52% de los mismos presentaron algún tipo de remisión según el ypT, mientras que en nuestros existe algún grado de regresión hasta en el 79,4% de los pacientes, lo que habla

a favor de la inclusión del oxaliplatino en el tratamiento neoadyuvante. La tasa de remisión completa, ypT0, de pacientes cT4 tratados con oxaliplatino como QT de inducción recogida en la literatura llega a alcanzar hasta el 13% (129).

Actualmente, en los estudios fase III no existen claros beneficios en la SG ni en la SLE a favor del oxaliplatino como agente de QT en la fase de inducción (137). Por este motivo se están desarrollando nuevos ensayos clínicos en los que se esta valora la combinación del esquema clásico con otros fármacos como el Cetuximab (183) o el Bevacizumab (59). En los estudios fase II se ha demostrado que estos tratamientos presentan buena tolerancia, lográndose una gran tasa de resecciones completas sin evidencia de residuo tumoral en el lecho. Sin embargo las tasas de remisión completa no son tan elevadas como con el oxaliplatino. Actualmente son necesarios más estudios antes de poder discernir sobre la utilidad de estos nuevos esquemas terapéuticos.

En lo referente al tratamiento radioterápico neoadyuvante parece que el esquema largo mediante fraccionamiento convencional esta bien establecido como el estándar en aquellos pacientes con un CRLA que precisan una disminución del estadio o del volumen tumoral antes de realizar la intervención quirúrgica, así como cuando se sospecha una posible afectación del MRC en las pruebas de imagen (66).

A pesar de que en la actualidad el tratamiento mediante QRT neoadyuvante se considera el estándar en el CRLA, hasta en un 20% de los casos no se administra, siendo generalmente secundario al rechazo del mismo por parte de los pacientes (139).

Es difícil extrapolar los resultados de la literatura con los nuestros debido a que nuestro esquema de neoadyuvancia intensificada no coincide con ninguno de los recogidos en los distintos estudios revisados. De igual modo pocos son los estudios que se centran en los pacientes cT4 o que en caso de incluirlos como parte de los pacientes afectos de CRLA

hacen mención de manera aislada a los resultados de los mismos.

Sin embargo y a pesar de estas limitaciones, observamos como la respuesta tumoral a la neoadyuvancia en los pacientes que reciben QT de inducción con oxaliplatino es superior que en aquellos que no lo reciben, existiendo diferencias significativas en la mayoría de los artículos revisados así como en nuestro estudio. La tasa de remisión completa de nuestro estudio es muy baja comparada con hasta el 38% recogido en la literatura. Estos resultados deben evaluarse con cautela dadas las limitaciones mencionadas anteriormente. En la literatura no se ha demostrado una clara mejoría en la SG en los pacientes que recibieron QT de inducción con oxaliplatino, mientras que nuestros resultados reflejan una marcada tendencia a la significación de la SG que se hace estadísticamente significativa si estudiamos la SCE a favor del oxaliplatino. Sin embargo, dadas las características de nuestro estudio, estos resultados tienen que ser valorados en su justa medida y deben ser confirmados en estudios prospectivos. En la literatura sólo existe una tendencia a la significación de la SG y SLE favorable a los pacientes que presentaron una mejor respuesta a la neoadyuvancia mientras que en nuestro estudio encontramos diferencias estadísticas a favor de aquellos pacientes respondedores, lo que anima a continuar incluyendo el oxaliplatino como parte del tratamiento neoadyuvante al favorecer la regresión tumoral.

Cirugía y radioterapia intraoperatoria:

Desde que Heald describiera la técnica de la escisión completa del mesorrecto para el tratamiento del cáncer de recto los avances en relación con la técnica quirúrgica se han estabilizado en estos tumores. En los últimos años y con el auge de la cirugía mínimamente invasiva se han desarrollado distintos estudios que tratan de valorar el uso y los resultados de la laparoscopia (140).

La administración durante la cirugía de una dosis extra de RT para intensificar el tratamiento que reciben los pacientes diagnosticados de CRLA es una opción interesante para mejorar el control local de la enfermedad.

El tiempo de intervalo entre la finalización de la neoadyuvancia y la intervención quirúrgica más frecuente recogido en nuestro estudio es de 6 semanas, aunque oscila entre las 3 y las 10 semanas.

La tasa de AAP y exenteraciones realizadas alcanza el 44,8%, probablemente estas cifras tan elevadas se deban a que únicamente estudiamos a los pacientes cT4. No existen diferencias estadísticas entre la preservación de esfínteres y el tratamiento neoadyuvante recibido ($p = 0,667$), aunque si que guarda relación, y es significativamente estadística ($p < 0,001$) con el tercio afectado. La escisión completa del mesorrecto se llevó a cabo correctamente en el 56,5% de los pacientes.

Encontramos diferencias significativas entre la técnica quirúrgica realizada y la aparición de recidiva a cualquier nivel ($p = 0,023$) así como con la recidiva local ($p = 0,013$). Siendo los pacientes en los que se llevó a cabo una exenteración y seguidamente los que precisaron una AAP en los aparece una recidiva local más frecuentemente.

Al analizar la supervivencia de los pacientes en función de la técnica quirúrgica realizada encontramos diferencias estadísticas tanto en la SLE (Log rank = 0,04) como en la SLE local (Log rank = 0,006) a favor de los pacientes en los que se realizó una RA.

Al estudiar las recidivas locales en función de la administración de RIO no observamos diferencias estadísticas entre los pacientes que recibieron y los que no recibieron este tratamiento ($p = 0,365$), sin embargo si se observa el efecto de la IT con un mayor control local en la región anatómicamente sobreimpresionada al existir diferencias estadísticas en las recidivas presacras ($p = 0,017$). También identificamos diferencias estadísticas tanto en la recidiva local ($p = 0,004$) como en la recidiva presacra ($p = 0,043$) en función de la

administración de la RT intensificada.

Cuando analizamos las distintas supervivencias en función de la administración de RIO no encontramos diferencias estadísticas a favor de este tratamiento. Sin embargo, existe una marcada tendencia a la significación estadística a favor de los pacientes que recibieron la RIO en la SLE local (Log rank = 0,055).

El tiempo de intervalo establecido por el único estudio prospectivo que hasta la fecha evalúa este factor (141) es de entre 6 y 8 semanas. Sin embargo en recientes estudios parece que el realizar la cirugía más allá de la sexta semana aumentaría la SG (70), ya que se ha objetivado que la máxima respuesta al tratamiento mediante QRT neoadyuvante aparece entre la semana 10 y 11 tras su finalización (69). Actualmente existen varios estudios en curso para tratar de determinar cual es el tiempo de intervalo más adecuado que permita un mayor TRG sin aumentar la morbimortalidad (69).

En un estudio que analizó el tratamiento quirúrgico de los pacientes diagnosticados de CRLA llevado a cabo en los últimos veinte años (139), se observa una tendencia estadísticamente significativa hacia la realización de RA en los últimos años, pudiendo llevarse a cabo hasta en el 64,2% de los pacientes. La escisión completa del mesorrecto se realizó de manera satisfactoria en el 34,7% de los casos.

En cuanto a la utilidad en el tratamiento de estos tumores y los resultados oncológicos del abordaje laparoscópico, parece que existe una tendencia a la disminución de las recidivas locales a favor de la laparoscopia (16, 24, 97). Este hallazgo se sustentaría la mejor visualización de los espacios estrechos, como es la pelvis, gracias a esta técnica así como a la menor respuesta inflamatoria secundaria a la misma lo que preserva la respuesta inmunológica del paciente. Sin embargo en estos estudios (16, 24, 97, 140) se excluyen los pacientes cT4.

La técnica quirúrgica inadecuada es sugerida como principal causa de fallo local del CRLA, por este motivo se propone la centralización del tratamiento de los pacientes y la súper especialización de los cirujanos (142, 143).

La tasa de recidiva local tras la administración de RIO se sitúa entorno al 10%, aunque parece modificarse el patrón de recidiva, disminuyendo las recidivas del espacio presacro y aumentando en las estructuras pélvicas anteriores (58). Tras 6 años de seguimiento la tasa de recidiva local en CRLA en pacientes tratados con RIO es del 6,9%, apareciendo recidiva presacra en el 3.3% de los casos (86). En este mismo estudio se objetivó como los tumores T4 son los que más tendencia tiene a la recidiva retroprostática o retrovesical (138). En pacientes cT4NxM0 tratados con RIO (111), se observa que tras 2 años de seguimiento un 2% de los pacientes presentan recurrencia local y un 1% recidiva mixta, localizándose esta recidiva a nivel de la pared posterior de la vagina (33%), perianastomótica (33%) y en el espacio presacro (33%). Kusters et al describió que tras la administración de la RIO en algo más del 55% de los pacientes en los cuales se había registrado un MRC positivo no se desarrolló recidiva local tras 5 años, lo que sugiere que estas células tumorales residuales fueron esterilizadas por la RIO (103).

En una revisión sistemática reciente (104) los datos revelan un mejor control local en aquellos pacientes tratados con RIO así como sobre la SG. Un meta-análisis reciente (144) sugiere que en pacientes con cáncer rectal complejo un tratamiento locorregional agresivo acompañado de la administración de RIO ayudaría a mejorar el control local de la enfermedad.

El efecto de la RIO en el contexto de la IT integral a la que se someten estos pacientes es difícil de valorar (103, 106, 136), pero debe ir monitorizada por la promoción del control local, siendo preciso diseñar estudios en los que sea más homogéneo comparar los

protocolos de tratamiento neoadyuvante intensificado para evitar sesgos a la hora de determinar las aportaciones de cada componente (137).

Nuestra tasa de RA es mas baja que la recogida en la literatura, probablemente sea secundaria a la inclusión exclusiva de pacientes cT4. Se observan diferencias estadísticas entre la técnica quirúrgica realizada y las recidivas, tanto generales ($p = 0,023$) como locales ($p = 0,013$). El mayor número de recidivas aparecen tras las exenteraciones, seguidas de las AAP. Esto probablemente se deba a que ambas técnicas estarían indicadas en tumores más avanzados localmente, T4b, lo que dificulta la obtención de un MRC libre pudiendo quedar células tumorales residuales a ese nivel. Así mismo la técnica quirúrgica realizada influye en la SLE global y local de los pacientes a favor de aquellos en los que se pudo llevar a cabo una RA.

No encontramos diferencias estadísticas entre la administración de RIO y las recidivas locales, sin embargo si se detectan cuando estudiamos las recidivas recidiva presacras, coincidiendo con los datos de la literatura en cuanto a la modificación del patrón de recidiva local. De igual modo aunque no existen diferencias estadísticas en ninguna de las supervivencias estudiadas, observamos una tendencia hacia la significación en la SLE local. Este hallazgo también esta descrito en la literatura. Posiblemente esta tendencia se vea parcialmente enmascarada por la neoadyuvancia recibida y la respuesta a la misma que son factores que no se han valorado en la realización del análisis.

Intensificación terapéutica:

La finalidad última de este trabajo es valorar si los pacientes diagnosticados de un CRLA cT4 se benefician de la intensificación del tratamiento estándar.

La IT que reciben los pacientes en nuestro estudio consiste en la combinación de dos

ciclos de FOLFOX como QT de inducción neoadyuvante de manera preoperatoria previamente a la administración de la QRT clásica y la administración de la RIO.

Al incluir como parte de la IT la administración de la RIO solo podemos evaluar la respuesta a la IT de nuestros pacientes según el patrón de recidiva que presenten y la supervivencia de los mismos.

No encontramos diferencias estadísticas entre la IT y la aparición de recidivas sin importar su localización ($p = 0,175$). El 31,4% de los pacientes que completaron la IT presentaron alguna recidiva. De los cuales el 7,6% presentaron recidiva local, el 35,2% presentó recidiva a nivel sistémico y el 47% recidiva mixta. Encontramos diferencias estadísticas entre la localización de la recidiva y la IT recibida ($p = 0,047$), siendo la tasa de recidivas mixtas mayor en aquellos pacientes que completaron la intensificación. Esto puede indicar un sesgo de selección en tumores de características más agresivas en este grupo.

Al comparar las distintas supervivencias en función de la IT recibida observamos diferencias estadísticas tanto en la SG, SCE, SLE global y SLE local (Log rank = 0,009, Log rank = 0,002, log rank = 0,037 y Log rank = 0,011 respectivamente). La SG media de los pacientes que completaron la IT es de 104 meses, mientras que en los pacientes que no la completaron es 45 meses. A los diez años el 58% de los pacientes que completaron la intensificación están vivos, de los cuales el 71% se encuentran libres de enfermedad.

No existen referencias en la literatura con características similares a nuestro estudio, no solo el esquema de intensificación utilizado, si no en el mismo diseño. Esto limita el comparar nuestros datos, ya que los estudios disponibles en la literatura no evalúan el global del tratamiento administrado si no que se centran únicamente en valorar por

separado los distintos componentes del mismo, la combinación del oxaliplatino como QT de inducción neoadyuvante o la administración de la RIO.

Sin embargo, los resultados obtenidos son suficientemente favorables para los pacientes que completaron la IT y aunque estos hallazgos deban de interpretarse con cautela, permiten establecer nuevas hipótesis para desarrollar estudios prospectivos. Los resultados obtenidos nos permiten proponer esta IT a nuestros pacientes cT4NxM.

Tratamiento adyuvante:

La indicación del tratamiento adyuvante en el cáncer de recto se basa en los resultados obtenidos en estudios que valoraban la respuesta a la misma del cáncer de colon. Desde hace años se ha objetivado como el cáncer de recto responde de manera distinta a la RT y también a la QT por lo que se han desarrollado múltiples ensayos para tratar de establecer la utilidad de la QT adyuvante en estos pacientes y la existencia de posibles subgrupos que se beneficien de manera más marcada de la administración de la misma, ya que la toxicidad secundaria al tratamiento quimioterápico no es desdeñable (4, 20, 21, 51, 54, 109).

En nuestro estudio no existen diferencias significativas en ninguna de las supervivencias estudiadas en función de la administración de la QT adyuvante en el global de la muestra. Cuando comparamos las distintas supervivencias en función de la administración de la QT adyuvante en los pacientes que habían completado la IT y en los que no, tampoco encontramos diferencias significativas en ninguna de las dos cohortes. Sin embargo, se sugiere una tendencia a la significación (Log rank = 0,076) de la SCE en aquellos pacientes que no habían completado la IT.

Igualmente al estudiar las distintas supervivencias según la administración de la QT

adyuvante en las distintas cohortes de tratamiento neoadyuvante, únicamente encontramos una tendencia a la significación estadística (Log rank = 0,055) de la SG en aquellos pacientes que no habían completado la neoadyuvancia (Cohorte B). Esta tendencia alcanza la significación (Log rank = 0,015) al estudiar la SCE en esta cohorte. Este resultado permite especular que los pacientes que no completaron el tratamiento preoperatorio con la QT de inducción son los que más se benefician de su administración postoperatoria.

Si estudiamos las distintas supervivencias según la administración de la QT adyuvante en aquellos pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento neoadyuvante según el ypT, encontramos diferencias estadísticas en relación con la SG (Log rank < 0,001) y también con la SLE sistémica (Log rank = 0,002). Sin embargo, en este análisis influyen varios factores que pueden sesgar el resultado, ya que los pacientes respondedores a la neoadyuvancia son los que presentan mejores supervivencias independiente de la administración de la QT adyuvante. Por este motivo se estratificó a los pacientes en función de la respuesta a la neoadyuvancia y se analizó la supervivencia según la administración de la QT adyuvante. En este análisis, únicamente los pacientes no respondedores al tratamiento neoadyuvante presentaron diferencias estadísticas (Log rank = 0,026) en la SG a favor de la administración de la QT adyuvante.

Estudiamos igualmente las supervivencias en función de la QT adyuvante según la respuesta a la neoadyuvancia medida con la escala TRG de Rödel. Encontramos una tendencia a la significación (Log rank = 0,063) de la SG, que se hace estadísticamente significativa al analizar la SCE (Log rank = 0,036). También encontramos diferencias estadísticas en la SLE (Log rank = 0,03). Sin embargo, estos resultados probablemente presenten un sesgo similar al anterior, por lo que realizamos el análisis estratificado de los pacientes respondedores y no respondedores a la neoadyuvancia sin obtener diferencias

estadísticas en ninguna de las supervivencias estudiadas.

En una reciente revisión de la Cochrane (51) se demostró que la QT adyuvante sin oxaliplatino mejoraba tanto la SG como la SLE. Cabe destacar como limitación que en sólo uno de los estudios incluidos en este meta-análisis existía un brazo en el que los pacientes habían recibido algún tipo de tratamiento neoadyuvante. En este estudio (20) los pacientes que recibieron el tratamiento neoadyuvante clásico no presentaron diferencias estadísticas en la SG o SLE en función de la administración de la QT adyuvante.

Cuando se aleatorizan los pacientes que han recibido el tratamiento neoadyuvante estándar a dos grupos en uno de los cuales se administra QT adyuvante sin oxaliplatino y en el otro únicamente se observa a los pacientes (54, 145) no encontramos diferencias estadísticas en cuanto a la SG, SCE, SLE y control local de la enfermedad, aunque si se demostraron diferencias en los tumores localizados en el tercio superior del recto (145), en los cuales la SLE aumentaba con la administración de la QT adyuvante.

En un estudio que valoraba la administración de la QT, sin oxaliplatino, tras el tratamiento neoadyuvante clásico, a los cinco años de seguimiento, se sugería que había un subgrupo de pacientes que podrían beneficiarse de la administración de la misma a partir de los cinco años (20). Por lo que se procedió a analizar estos datos mas detenidamente. En este nuevo análisis (109), únicamente los pacientes que habían presentado un mayor descenso de la estadificación (ypT0 a ypT2) se beneficiaban de la adyuvancia, y dentro de estos pacientes aquellos cuyo tumor se localizaba en el tercio medio o superior presentaban mayores beneficios que los localizados en el tercio inferior. Este último dato se encuentra en relación con la técnica quirúrgica empleada: en AAP hubo menos beneficios secundarios a la QT adyuvante que aquellos en los que se pudo realizar una

RA. Estos hallazgos fomentan el debate sobre si los tumores del tercio superior deben ser considerados y tratados como un cáncer de colon.

Las diferencias entre el beneficio de la QT entre los pacientes afectados por un cáncer de colon y aquellos que presenta un cáncer rectal se hacen patentes cuando estudiamos la respuesta a la misma en función de la afectación linfática locorregional. La QT adyuvante ha demostrado un claro beneficio en los pacientes con cáncer de colon y ganglios positivos (114), en un estudio reciente se observó que el único grupo de pacientes con CRLA que se beneficiaban de la administración de la QT adyuvante eran los pacientes ypN- (111). Este resultado esta en línea con los de un meta-análisis en el cual se trató de determinar que grupo de pacientes se beneficiaban del tratamiento adyuvante, sin oxaliplatino, tras recibir el tratamiento estándar (110) observándose que aquellos pacientes que habían experimentado una remisión completa no se beneficiaban de la adyuvancia, como tampoco lo hacían los pacientes que presentaban adenopatías locorregionales metastásicas, mientras que aquellos pacientes que habían alcanzado algún tipo de disminución en la estadificación tumoral según el ypT o no presentaban adenopatías patológicas si que se beneficiaban de la adyuvancia, siendo el mayor beneficio para aquellos pacientes ypT1-ypT2.

El aumento de la SLE en los pacientes que recibieron la QT adyuvante, sin un aumento de la SG, en los pacientes los pacientes con un CRLA que han recibido el tratamiento estándar (79) sugieren que el efecto de la QT adyuvante se ve minimizado tras la administración de tratamiento neoadyuvante (54). El efecto de la QT adyuvante mejora si se combina el 5-FU y el Leucovorin con oxaliplatino.

Esta teoría se vería apoyada por un estudio en el cual los pacientes que tras recibir el tratamiento neoadyuvante estándar persisten con un ypT3, ypT4 o ypN+ recibían tratamiento adyuvante con 5-FU y Leocovorin o esquema FOLFOX (113). En el grupo que

recibió FOLFOX se observó un aumento de la SG y de la SLE a los tres años estadísticamente significativa. Estos resultados son similares a los obtenidos en otros estudios (20).

Con todos estos resultados disponibles en la literatura impresiona que la QT adyuvante basada en fluoropirimidinas beneficiaría mas a los pacientes que han respondido al tratamiento neoadyuvante clásico y presentan una buena respuesta a la misma (ypT1 o ypT2), mientras que la combinación del oxaliplatino con el tratamiento adyuvante beneficiaría a aquellos pacientes que no completaron o no respondieron a la neoadyuvancia estándar (6).

Actualmente se están desarrollando estudios en los que se compara la administración de la QT adyuvante durante la neoadyuvancia en lugar de tras la cirugía, describiéndose similares tasas de SG y SLE, así como de recidiva local y sistémica a tres años, con la ventaja de que cuando se administra preoperatoriamente el paciente presenta mejor estado general y se logra una mayor tasa de cumplimiento terapéutico (146).

La identificación de aquellos subgrupos de pacientes que se beneficiarían de la QT adyuvante shan impulsado el desarrollo de estudios clínicos en los cuales se intensifica el uso de la QT evitando la administración de RT neoadyuvante (87, 88, 89).

Los datos recogidos en la literatura coinciden con los nuestros.

En nuestro estudio no encontramos mejorías en la supervivencia tras la administración al global de la población de la QT adyuvante como tampoco lo hace la literatura. Sin embargo, si que las encontramos en aquellos pacientes que no completaron el tratamiento neoadyuvante y en los no respondedores al mismo. Estos resultados coinciden con los obtenidos con el uso del esquema FOLFOX en los estudios disponibles.

Finalmente, no podemos atribuir la mejoría en la supervivencia y en el control de la enfermedad, tanto local como a distancia, únicamente a un componente terapéutico. Estos beneficios se deben a un efecto sinérgico entre los distintos elementos del tratamiento multimodal que reciben los pacientes diagnosticados de CRLA (139)

8.2 Toxicidad y tolerancia al tratamiento multimodal intensificado

La valoración de la toxicidad y las complicaciones postoperatorias tras la IT es muy importante, ya que hay que valorar si los beneficios secundarios a este tratamiento se acompañan de un aumento inadmisibles de los efectos indeseables.

Al analizar la toxicidad secundaria al tratamiento neoadyuvante realizamos el estudio de manera separada, por un lado la toxicidad secundaria a la QT de inducción y por otro el de la QRT clásica.

No encontramos diferencias significativas entre la aparición de toxicidad y la administración de la QT de inducción ($p = 0,49$). Este tratamiento pudo completarse en el 77,5% de los pacientes. La toxicidad más frecuente fue la gastrointestinal, que alcanzó casi el 50% de los casos, seguida de la hematológica, que apareció hasta en el 25%. Se registró únicamente una muerte, secundaria a un tromboembolismo pulmonar.

En cuanto a la toxicidad secundaria a la QRT clásica tampoco encontramos diferencias estadísticas entre el grupo que completo el tratamiento y los que no ($p = 0,674$). Se describen complicaciones grado III y IV secundarias a este tratamiento hasta en el 30,6% de los pacientes, siendo la más frecuente la proctitis. A pesar de esto hasta el 89,5% de los pacientes completaron el tratamiento.

El 56,8% de los pacientes completo el tratamiento neoadyuvante intensificado.

En cuanto a las complicaciones postoperatorias en función del tratamiento neoadyuvante

completado, no encontramos diferencias estadísticas ni entre el número total de complicaciones ($p = 0,403$), ni en la gravedad de las mismas según la clasificación de Clavien Dindo ($p = 0,537$). Tampoco observamos diferencias estadísticas entre el tratamiento neoadyuvante recibido y la infección de herida quirúrgica ($p = 0,528$).

Si valoramos las complicaciones postoperatorias en función de la administración de la RIO tampoco encontramos diferencias estadísticas ni en cuanto al número ($p = 0,878$) ni respecto a su gravedad ($p = 0,676$).

Al analizar si la técnica quirúrgica influye en las complicaciones postoperatorias no encontramos diferencias estadísticas ni en el número ($p = 0,166$) ni tampoco en la gravedad de las mismas ($p = 0,066$), siendo la mortalidad postoperatoria del 2%.

Si evaluamos las complicaciones postoperatorias entre aquellos pacientes que completaron y no completaron la IT tampoco encontramos diferencias estadísticas ni en el número ($p = 0,440$) ni en su gravedad ($p = 0,556$).

El aumento de la toxicidad grado III y IV secundaria al tratamiento neoadyuvante quimioradioterápico sin oxaliplatino frente a la RT aislada es estadísticamente significativo (1, 9, 13), sin embargo este aumento de la toxicidad es aceptablemente tolerado, completándose el tratamiento clásico combinado hasta en el 82% de los casos (9), siendo la enteritis el efecto adverso más frecuente (13). La toxicidad grado III y IV secundaria a la RT aparece hasta en el 32% de los pacientes siendo lo más frecuente la radiodermatitis (22%) seguida muy de cerca de la enteritis (20%) (72). No existen diferencias estadísticas relacionadas con la morbimortalidad postoperatoria, que aparece hasta en el 40% de los pacientes que recibieron la neoadyuvancia estándar, ni en la incidencia de fuga anastomótica, que alcanza hasta el 12% (68,147, 148) entre aquellos pacientes que recibieron la QRT neoadyuvante frente a la RT aislada (1, 9, 13, 125), siendo la infección

de herida quirúrgica la complicación más frecuente en los pacientes que recibieron la QRT (126). Estos resultados se confirman en un reciente meta-análisis (148).

Al añadir el oxaliplatino como QT de inducción aparece un aumento significativo de la toxicidad grado III y IV (129), que aparece hasta en el 28% de los pacientes, siendo la toxicidad más frecuente la gastrointestinal, principalmente la diarrea, seguida de la hematológica (80, 132). Cuando se evalúan las complicaciones postoperatorias en los pacientes que recibieron oxaliplatino no aparecen diferencias estadísticas ni en la tasa de complicaciones ni en la gravedad de las mismas según la clasificación de Clavien Dindo, con incidencia de complicaciones grado 3 o superior únicamente en el 6% de los pacientes (132). Al comparar la toxicidad del tratamiento neoadyuvante con oxaliplatino en pacientes mayores de 70 años (149) observamos como en este grupo la toxicidad grado III y IV es mayor, existiendo diferencias significativas frente a los pacientes más jóvenes, sin embargo no existen diferencias en cuanto a la morbimortalidad postoperatoria.

En cuanto a la tolerancia del tratamiento neoadyuvante cuando se incluye el oxaliplatino, la toxicidad secundaria al mismo obligó a la suspensión del tratamiento en el 17% de los pacientes frente al 3% en el grupo que no lo recibió, y hasta en el 15% de los pacientes precisaron disminución de la dosis del oxaliplatino secundaria a su toxicidad (137). Cuando se administran dos ciclos de FOLFOX tras la QRT, hasta el 86% de los pacientes completan la neoadyuvancia (80).

En una reciente revisión sistemática en la cual se estudian las complicaciones secundarias a la administración de la RIO, no se identifican diferencias estadísticas entre los pacientes que recibieron este tratamiento y los que no lo recibieron (126).

En un estudio en el que únicamente se incluían pacientes cT4 que precisaron exenteraciones pélvicas (136), observamos que la mortalidad postoperatoria fue del 4% y la morbilidad alcanzó el 37% siendo las complicaciones postoperatorias más habituales el

sangrado, la infección de la herida quirúrgica y las dehiscencias de sutura, bien fueran intestinales o urinarias.

A pesar de que tanto en la literatura como en nuestros datos el uso del oxaliplatino como parte de la neoadyuvancia aumenta significativamente la toxicidad grado III y IV, los pacientes que completan el tratamiento son numerosos y no influye en la aparición de complicaciones postoperatorias, por lo que su uso como parte de la IT a la que sometemos a estos pacientes no compromete el índice terapéutico.

Así mismo la RIO no ha demostrado aumentar las complicaciones postoperatorias ni en el número ni en su gravedad lo que lo convierte en un tratamiento seguro, coincidiendo en esta percepción tanto en nuestros datos como en los recogidos en la literatura disponible.

La técnica quirúrgica necesaria para llevar acabo una resección oncológica parece no ser determinante en la aparición de complicaciones postoperatorias.

Al valorar las complicaciones que desarrollan los pacientes al intensificar el tratamiento estándar observamos equivalencia tanto en el número de complicaciones como en la gravedad de las mismas. Estos datos apoyan su recomendación dado que la IT completa favorece la supervivencia de los pacientes cT4NxM0.

8.3. Factores asociados al pronóstico

Conocer los factores pronósticos nos puede ayudar a diseñar tratamientos más personalizados basándonos en las características dependientes del paciente, del tumor o del tratamiento administrado.

Al estudiar los factores pronósticos relacionados con la SG en nuestra población observamos como la completa escisión del mesorrecto, la obtención de un MRC libre de

infiltración neoplásica (considerándose en nuestro estudio que el MRC estaba afecto si la distancia a algún foco tumoral era de menos de 1 mm) y el TRG tras la neoadyuvancia medido según la clasificación de Rödel son los que se relacionan con la misma. Se comportan como factores de riesgo la escisión incompleta del mesorrecto y el experimentar una pobre respuesta a la neoadyuvancia (TRG de 0 a 2). La obtención de un MRC sin afectación tumoral se considera factor protector. De todos estos factores el que presenta una mayor Odds Ratio (OR) es la escisión incompleta del mesorrecto.

Si analizamos cuales son los factores pronósticos que se relacionan con la SG en función la IT recibida en el análisis univariante tanto de los pacientes que completaron este tratamiento como en aquellos pacientes que no lo completaron, la obtención de un MRC sano fue el único factor que resultó estadísticamente significativo, no pudiéndose llevarse a cabo el análisis multivariante. El análisis de estos factores pronósticos en función del tratamiento neoadyuvante completado observamos como en aquellos pacientes que completaron la neoadyuvancia intensificada en el análisis multivariante la única variable significativa es el grado histológico del tumor al diagnóstico ya que cuanto más indiferenciado sea el mismo peor pronóstico presentarán los pacientes. En los pacientes que no completaron la neoadyuvancia intensificada únicamente la afectación del borde de resección por el tumor es significativamente estadístico en el análisis univariante.

Cuando estudiamos la SLE de la muestra tanto un bajo TRG tras la neoadyuvancia, como la afectación de los bordes de resección por el tumor son factores pronósticos independientes. Ambos se comportan como factores de riesgo, siendo la regresión tumoral tras la neoadyuvancia el que presenta una mayor OR.

Al analizar los factores pronósticos relacionados con la SLE en aquellos pacientes que completaron la IT, únicamente la obtención de un MRC libre de afectación neoplásica es un factor pronóstico independiente en el análisis multivariante, siendo factor protector,

mientras que en los pacientes que no completaron la IT fueron factores pronósticos el género masculino como factor de riesgo y la administración de RIO como factor protector. Cuando estudiamos los factores pronósticos relacionados con la SLE en función del tratamiento neoadyuvante recibido, ni en los pacientes que completaron la neoadyuvancia intensificada ni en aquellos que no la completaron encontramos variables significativas en el análisis multivariante.

Al explorar los factores pronósticos asociados con la SLE local en el global de la población en el análisis univariante sólo la afectación de los márgenes de resección es estadísticamente significativa. Al estudiar los factores pronósticos relacionados con esta supervivencia según el tratamiento recibido, ya sea la IT o la neoadyuvancia, en ninguno de estos grupos aparecen variables significativas en el análisis univariante.

Cuando estudiamos la SLE sistémica en el global de la población, ninguna variable en el análisis multivariable alcanza la significación, probablemente por un exceso de variables para los pocos eventos que se producen, de tal modo que seleccionamos las dos variables que presentan una mayor tendencia a la significación (completar QRT clásica y la obtención de un CRM libre), ya que por el número de eventos de los que disponemos únicamente deberíamos hacer el análisis multivariante de dos variables simultáneamente, siendo ambas variables significativas y comportándose como factores de protección. Completar la QRT neoadyuvante es la que presenta un mayor OR. Al estudiar los factores pronósticos de SLE sistémica en función del tratamiento recibido vemos que en aquellos pacientes que completaron la IT ninguna variable alcanza la significación en el análisis multivariante mientras que en el grupo que no completó la IT no podemos analizar los factores pronósticos ya únicamente la localización del tumor en el recto alcanza la significación en el univariante. En el grupo que completo la neoadyuvancia intensificada el único factor pronóstico detectado es la necesidad de asociar la resección de algún órgano

vecino que se comporta como un factor de riesgo, mientras que en el grupo que no completó el tratamiento neoadyuvante intensificado, el único factor pronóstico independiente que encontramos es completar el tratamiento clásico quimioradioterápico neoadyuvante, comportándose como factor protector.

Cuando estudiamos los factores pronósticos asociados con la SLE mixta en el global de la población en el análisis univariante únicamente la afectación del MRC es una variable significativa. Al evaluar los factores pronósticos en función de la IT, tanto en los pacientes que completaron como en los que no completaron este tratamiento no encontramos resultados significativos en el análisis univariante, mientras que en los pacientes que completaron la neoadyuvancia intensificada ninguna de las variables incluidas en el análisis multivariante fue significativamente estadística, y en los pacientes que no completaron la neoadyuvancia no aparecen variables con significación estadística en el análisis univariante.

Al revisar la literatura la obtención de un MRC libre de afectación tumoral parece ser el factor pronóstico más ampliamente reconocido, comportándose como un factor protector independiente, aumentando tanto la SLE global como local (24, 94, 106), aunque en ocasiones esta observación no es consistente (142, 150). En los estudios en los que se identifica como factor pronóstico la administración del tratamiento con la QRT neoadyuvante influye en el mismo (151), evidenciándose que en estos pacientes el MRC puede limitarse a 1 mm, mientras que en los pacientes que no recibieron este tratamiento tiene que ser de al menos 5 mm (96). Esto se explicaría gracias a la esterilización o pérdida de viabilidad de las células neoplásicas localizadas en el margen del tumor inducida por la neoadyuvancia. Se ha demostrado que el ciclo largo de RT (fraccionamiento convencional) disminuye de manera significativa la afectación del MRC

frente al ciclo corto (hipofraccionamiento) (151). Otros factores relacionados con la obtención de un MRC afecto menor de 1 mm son un estadio de la T o N más avanzado, la situación del tumor próxima al margen anal (142), la necesidad de realizar una AAP y tumores grandes, fijos a las estructuras adyacentes o perforados al diagnóstico (96).

En otros estudios el factor pronóstico más importante asociado tanto con la SG, como la SLE y la SLE local es la respuesta al tratamiento neoadyuvante según las categorías ypT alcanzadas (152), siendo la respuesta completa del tumor un factor protector de SG (22).

Otro factor pronóstico descrito es la invasión vascular por el tumor la cual se asocia con estadios T más avanzados y es un factor de riesgo independiente para la recidiva local y sistémica de la enfermedad lo que empeora el pronóstico de los pacientes (29).

También se han comunicado como factores pronósticos la edad, la afectación ganglionar locorregional, la afectación linfovascular y la administración de QT adyuvante (152). La administración de RIO se ha relacionado tanto con la SLE global como local (104).

Son factores de riesgo relacionados la recidiva local la resección incompleta del mesorrecto, la necesidad de realizar una AAP, el no recibir tratamiento neoadyuvante previo a la intervención quirúrgica (11), no responder al tratamiento neoadyuvante, la afectación ganglionar metastásica tras la neoadyuvancia (ypN+) y la infiltración tumoral del margen radial (103).

Mientras que los principales factores de riesgo de la diseminación sistémica señalados son el género masculino, la presentación del tumor en un estadio cT4 al diagnóstico, no exhibir una regresión tumoral tras el tratamiento neoadyuvante, la afectación ganglionar locorregional tras la neoadyuvancia, la afectación del MRC (103), la localización del tumor en el tercio distal del recto y el no añadir oxaliplatino como parte de la neoadyuvancia (130)

En los estudios que únicamente incluyen pacientes cT4 no se identifican factores de

riesgo que favorezcan ni la recidiva local ni la diseminación a distancia en el análisis univariante (136). Al estudiar los factores pronósticos de SG únicamente la administración de QT adyuvante se relaciona con la misma, siendo la administración de esta un factor protector (136), sin embargo este dato tiene que ser interpretado con cautela ya que cuando se analiza selectivamente la SCE no se identifica como factor pronóstico. Esto puede explicar especulando que el tratamiento adyuvante presenta un sesgo en su administración ofreciéndose a los pacientes con mejor estado general; influencia en la SG pero no en la SCE.

La obtención de un MRC libre de afectación tumoral es el factor pronóstico independiente más importante relacionado con la supervivencia de los pacientes que presentan un CRLA y más específicamente un cT4. Así mismo la respuesta a la neoadyuvancia es otro de los factores que se relaciona más habitualmente con el pronóstico de estos pacientes, ya que una respuesta favorable se comporta como factor protector. Llama la atención que tanto en la literatura como en nuestros resultados en los pacientes que no completan la IT, el género masculino es un factor de riesgo asociado con la SLE. La explicación a este fenómeno probablemente se deba a la conformación anatómica de la pelvis de los varones frente a la de las mujeres, siendo la de los primeros mucho más estrecha lo que dificulta la técnica quirúrgica pudiendo quedar expuesta a mayor riesgo de contaminación por células tumorales que favorezcan su progresión local y diseminación a distancia. Esto se relacionaría con el hallazgo, tanto en la revisión bibliográfica como en nuestro estudio, de que la administración de la RT neoadyuvante y la RIO son factores protectores para la SLE, seguramente el efecto de este tratamiento se base en la desvitalización y/o esterilización de las células tanto del margen del tumor como del lecho tumoral o de la región de alto riesgo de recidiva tras la cirugía.

9. CONCLUSIONES:

1. El tratamiento multidisciplinar con intención radical del cáncer de recto cT4NxM0 controla la enfermedad y genera una cohorte numerosa de supervivientes a largo plazo.
2. Los pacientes que completan la intensificación terapéutica tienen mejor supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad que aquellos que no completan el tratamiento.
3. La adyuvancia sistémica administrada de manera generalizada no modifica la supervivencia global ni la supervivencia libre de enfermedad, sin embargo parece ser eficaz en el subgrupo de pacientes con neoadyuvancia incompleta.
4. La intensificación terapéutica completa no aumenta las complicaciones postoperatorias.
5. Son factores pronósticos independientes relacionados con la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad la biología tumoral en relación con la respuesta a la neoadyuvancia (según el grado de regresión de Rödel), así como la confirmación de residuo neoplásico patológico en los límites de la resección quirúrgica.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. McCarthy K, Pearson K, Fulton R, et al. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD008368.
2. Banks E, Gildea A. The diagnosis and management of colorectal cancer: full guideline. London: National Institute for Health and Care excellence; 2011. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg131>
3. Ayuso Colella J, Pagés Llinás M, Ayuso Colella C. Estadificación del cáncer de recto. *Radiología.* 2010;52(1):18-29.
4. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2013;24(suppl 6):vi81-vi88.
5. Compton C. *AJCC cancer staging atlas.* New York, NY: Springer; 2012.
6. Berardi R, Maccaroni E, Onofri A, et al. Locally advanced rectal cancer: the importance of a multidisciplinary approach. *World J Gastroenterol.* 2014 Dec 14;20(46):17279-17287.
7. Benson AB, Choti MA, Cohen AM, et al. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal cancer. Comprehensive Cancer Center of Northwestern University, Chicago, Illinois, USA. version 2.2015. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
8. Van de Velde C, Boelens P, Borrans J, et al. EURECCA colorectal: Multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *Eur J Surg Cancer.* 2014;50(1):1e1-1.e34
9. De Caluwé L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;28(2):CD006041.
10. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in

rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Sep 14;355(11):1114-1123.

11. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative Versus Postoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial After a Median Follow-Up of 11 Years. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(16):1926-1933.

12. Landry JC, Feng Y, Cohen SJ, et al. Phase 2 study of preoperative radiation with concurrent capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab followed by surgery and postoperative 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin (FOLFOX), and bevacizumab in patients with locally advanced rectal cancer: ECOG 3204. *Cancer*. 2013;119(8):1521-1527

13. Wong RK, Tandan V, De Silva S, et al. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;18(2):CD002102.

14. Gerard J, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Clinical Outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 Randomized Trial in Rectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(36):4558-4565.

15. Wibe A, Rendedal P, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2002;89(3):327-334.

16. Colorectal cancer collaborative group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *The Lancet*. 2001;358(9290):1291-1304.

17. Peeters K, Marijnen C, Nagtegaal I, et al. The TME Trial After a Median Follow-up of 6 Years. *Annals of Surgery*. 2007;246(5):693-701.

18. Minsky B, Cohen A, Enker W, et al. Preoperative 5-FU, low-dose leucovorin, and radiation therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1997;37(2):289-295.

19. Calvo F, Sole C, Herranz R, et al. Intraoperative radiotherapy with electrons: fundamentals, results, and innovation. *Ecancermedicalscience*. 2013; 5(7):339.
20. Hong Y, Nam B, Kim K, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(11):1245-1253.
21. Schrag D. Evolving Role of Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*. 2013;14(3):350-364.
22. Liu L, Cao C, Zhu Y, Li D, et al. Preoperative chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin for locally advanced rectal cancer: long-term results of a phase II trial. *Medical Oncology*. 2015;32(3).
23. Nagtegaal I. Low Rectal Cancer: A Call for a Change of Approach in Abdominoperineal Resection. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(36):9257-9264.
24. Kusters M, Marijnen C, van de Velde C, et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. *European Journal of Surgical Oncology*. 2010;36(5):470-476.
25. Heo S. Multimodal imaging evaluation in staging of rectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(15):4244.
26. Kosinski L, Habr-Gama A, Ludwig K, et al. Shifting concepts in rectal cancer management. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2012;62(3):173-202.
27. Tudyka V, Blomqvist L, Beets-Tan R, et al. EURECCA consensus conference highlights about colon & rectal cancer multidisciplinary management: The radiology experts review. *European Journal of Surgical Oncology*. 2014;40(4):469-475.
28. Hoeffel C, Mulé S, Laurent V, et al. Current imaging of rectal cancer. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2015;39(2):168-173.

29. Smith N, Barbachano Y, Norman A, et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2007;95(2):229-236.
30. Brown G, Daniels IR, Heald JR, et al. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ*. 2006;333(7572):779-800.
31. Glynne-Jones R, Tan D, Goh V. Pelvic MRI for guiding treatment decisions in rectal cancer. *Oncology*. 2014;28(8):667-677.
32. Tranchart H, Lefèvre J, Svrcek M, et al. What is the Incidence of Metastatic Lymph Node Involvement After Significant Pathologic Response of Primary Tumor Following Neoadjuvant Treatment for Locally Advanced Rectal Cancer?. *Annals of Surgical Oncology*. 2012;20(5):1551-1559.
33. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 2009;45(2):228-247.
34. Therasse P, Arbuck S, Eisenhauer E, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(3):205-216.
35. Jang H, Kim B, Kim H, et al. Comparison of RECIST 1.0 and RECIST 1.1 on Computed Tomography in Patients with Metastatic colorectal Cancer. *Oncology*. 2014;86(2):117-121.
36. Barbaro B, Fiorucci C, Tebala C, et al. Locally Advanced Rectal Cancer: MR Imaging in Prediction of Response after Preoperative Chemotherapy and Radiation Therapy 1. *Radiology*. 2009;250(3):730-739.
37. Curvo-Semedo L, Lambregts D, Maas M, et al. Diffusion-weighted MRI in rectal cancer: Apparent diffusion coefficient as a potential noninvasive marker of tumor

aggressiveness. *J Magn Reson Imaging*. 2012;35(6):1365-1371.

38. Calvo F, Sole C, de la Mata D, et al. 18F-FDG PET/CT-based treatment response evaluation in locally advanced rectal cancer: a prospective validation of long-term outcomes. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2013;40(5):657-667.

39. Sole CV, Calvo FA, Alvarez E, et al. Clinical significance of VEGFR-2 and 18F-FDG PET/CT SUVmax pretreatment score in predicting the long-term outcome of patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2013;40(11):1635-1644.

40. Shia J, Guillem J, Moore H, et al. Patterns of Morphologic Alteration in Residual Rectal Carcinoma Following Preoperative Chemoradiation and Their Association With Long-term Outcome. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2004;28(2):215-223.

41. Mandard A, Dalibard F, Mandard J, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994;73(11):2680-2686.

42. Beddy D, Hyland J, Winter D, et al. A Simplified Tumor Regression Grade Correlates with Survival in Locally Advanced Rectal Carcinoma Treated with Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Annals of Surgical Oncology*. 2008;15(12):3471-3477.

43. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *International Journal of Colorectal Disease*. 1997;12(1):19-23.

44. Rodel C. Prognostic Significance of Tumor Regression After Preoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(34):8688-8696.

45. Pappa G. TNM staging system of colorectal carcinoma: surgical pathology of the seventh edition. *Diagnostic Histopathology*. 2011;17(6):243-262.

46. Roselló S, Cervantes A. Extending neoadjuvant chemotherapy in rectal cancer. *The Lancet Oncology*. 2015;16(8):880-881.
47. Calvo F, Aldaz A, Zufía L, et al. Tegafur and 5-fluorouracil pelvic tissue concentrations in rectal cancer patients receiving preoperative radiochemoradiation. *Clin Transl Oncol*. 2006;8(7):500-507.
48. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol*. 1932;132(8):323-332.
49. Jass JR, Morson BC. Reporting colorectal cancer. *J Clin Pathol*. 1987;40(9):1016-1023.
50. Jass J, Ajioka Y, Allen J, et al. Assessment of invasive growth pattern and lymphocytic infiltration in colorectal cancer. *Histopathology*. 1996;28(6):543-548.
51. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;3:CD004078.
52. Lai L, Fuller C, Kachnic L, et al. Can Pelvic Radiotherapy Be Omitted in Select Patients With Rectal Cancer?. *Seminars in Oncology*. 2006;33:70-74.
53. Kye B, Cho H. Overview of Radiation Therapy for Treating Rectal Cancer. *Annals of Coloproctology*. 2014;30(4):165.
54. Hong T, Ryan D. Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Is It a Given?. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(17):1878-1880.
55. Baik S, Kim N, Lee Y, et al. Prognostic Significance of Circumferential Resection Margin Following Total Mesorectal Excision and Adjuvant Chemoradiotherapy in Patients with Rectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2006;14(2):462-469.
56. Sebag-Montefiore D, Stephens R, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *The Lancet*. 2009;373(9666):811-820.

57. Hoffman JP, Rilly L, Carp NZ, et al. Isolated locally recurrent rectal cancer: a review of incidence, presentation and management. *Semin Oncol.* 1993;20:506-519.
58. Calvo F, Rivas F, Sole C, et al. Post-chemoradiation anastomotic recurrence in locally advanced rectal cancer: no increased risk associated with distal margin. *Clin Transl Oncol.* 2014;16:573-580.
59. Hasegawa J, Nishimura J, Mizushima T, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (XELOX) combined with bevacizumab for high-risk localized rectal cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 2014;73(5):1079-1087.
60. Glimelius B. Radiotherapy in rectal cancer. *British Medical Bulletin.* 2002;64(1):141-157.
61. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;21;351(17):1731-40.
62. Glimelius B. Neo-adjuvant radiotherapy in rectal cancer. *World Journal of Gastroenterology.* 2013;19(46):8489.
63. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *Journal Clinical Oncology.* 2008;26:3687-3694.
64. Joye I, Haustermans K. Early and late toxicity of radiotherapy for rectal cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2014;203:189-201.
65. Rödel C, Trojan J, Bechstein W, Woeste G. Neoadjuvant Short- or Long-Term Radio(chemo)therapy for Rectal Cancer: How and Who Should Be Treated?. *Dig Dis.* 2012;30(s2):102-108.
66. Van Gijn W, Marijnen C, Nagtegaal I, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *The Lancet Oncology.* 2011;12(6):575-582.

67. Díaz-González J, Calvo F, Cortés J, et al. Preoperative chemoradiation with oral tegafur within a multidisciplinary therapeutic approach in patients with T3-4 rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2005;61(5):1378-1384.
68. Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, et al. An Interval >7 Weeks between Neoadjuvant Therapy and Surgery Improves Pathologic Complete Response and Disease-Free Survival in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2008;15(10):2661-2667.
69. Sloothak D, Geijssen D, van Leersum N, et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2013;100(7):933-939.
70. Calvo F, Morillo V, Santos M, et al. Interval between neoadjuvant treatment and definitive surgery in locally advanced rectal cancer: impact on response and oncologic outcomes. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2014;140(10):1651-1660.
71. Peeters K. Late Side Effects of Short-Course Preoperative Radiotherapy Combined With Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: Increased Bowel Dysfunction in Irradiated Patients--A Dutch colorectal Cancer Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(25):6199-6206.
72. Díaz-González J, Calvo F, Cortés J, et al. Prognostic factors for disease-free survival in patients with T3-4 or N+ rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy, surgery, and intraoperative irradiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2006;64(4):1122-1128.
73. Calvo F, Gómez-Espí M, Díaz-González J, et al. Pathologic downstaging of T3-4Nx rectal cancer after chemoradiation: 5-fluorouracil vs. Tegafur. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2001;51(5):1264-1270.
74. Osti M, Agolli L, Bracci S, et al. Neoadjuvant chemoradiation with concomitant boost radiotherapy associated to capecitabine in rectal cancer patients. *International Journal of Colorectal Disease*. 2014;29(7):835-842.

75. Minsky B, Cohen A, Kemeny N, et al. Preoperative 5-FU, low-dose leucovorin, and radiation therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1993;25(5):821-827.
76. Bosset J. Enhanced Tumorocidal Effect of Chemotherapy With Preoperative Radiotherapy for Rectal Cancer: Preliminary Results--EORTC 22921. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(24):5620-5627.
77. Gerard J. Preoperative Radiotherapy With or Without Concurrent Fluorouracil and Leucovorin in T3-4 Rectal Cancers: Results of FFCD 9203. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(28):4620-
78. Pucciarelli S, Toppan P, Friso M, et al. Complete Pathologic Response Following Preoperative Chemoradiation Therapy for Middle to Lower Rectal Cancer Is Not a Prognostic Factor for a Better Outcome. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2004;47(11):1798-1807.
79. Maas M, Nelemans P, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Oncology*. 2010;11(9):835-844.
80. Rödel C, Liersch T, Becker H, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(7):679-687.
81. Rothenberg M. Superiority of Oxaliplatin and Fluorouracil-Leucovorin Compared With Either Therapy Alone in Patients With Progressive colorectal Cancer After Irinotecan and Fluorouracil-Leucovorin: Interim Results of a Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(11):2059-2069.
82. Cividalli A, Ceciarelli F, Livdi E, et al. Radiosensitization by oxaliplatin in a mouse adenocarcinoma: influence of treatment schedule. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2002;52(4):1092-1098.

83. Calvo F. Improved incidence of pT0 downstaged surgical specimens in locally advanced rectal cancer (LARC) treated with induction oxaliplatin plus 5-fluorouracil and preoperative chemoradiation. *Annals of Oncology*. 2006;17(7):1103-1110.
84. Sautter-Bihl ML, Hohenberger W, Fietkau R, et al. Rectal cancer : when is the local recurrence risk low enough to refrain from the aim to prevent it?. *Strahlenther Onkol*. 2013;189(2):105-110.
85. Maas M, Beets-Tan R, Lambregts D, et al. Wait-and-See Policy for Clinical Complete Responders After Chemoradiation for Rectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(5):4633-4640.
86. Solé C, Calvo F, Serrano J, et al. Post-chemoradiation intraoperative electron-beam radiation therapy boost in resected locally advanced recta cancer: Long-term results focused on topographic pattern of locoregional relapse. *Radiotherapy and Oncology*. 2014;112(7):52-56.
87. Schrag D, Weiser M, Goodman K, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Without Routine Use of Radiation Therapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: A Pilot Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(6):513-518.
88. Weiser M, Zhang Z, Schrag D. Locally Advanced Rectal Cancer: Time for Precision Therapeutics. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2015;35:e192-e196.
89. AlGizawy S, Essa H, Ahmed B. Chemotherapy Alone for Patients With Stage II/III Rectal Cancer Undergoing Radical Surgery. *The Oncologist*. 2015;20(7):752-757.
90. Weiser MR, Fichera A, Schrag D, et al. Progress in the PROSPECT trial: precision treatment for rectal cancer?. *Bull Am Coll Surg*. 2015;100(4):51-52.
91. Quirke P, Dixon M, Durdey P, et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. *The Lancet*. 1986;328(5):996-999.

92. Quirke P. Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *The Lancet Oncology*. 2003;4(11):695-702.
93. Reynolds J, Joyce W, Dolan J, et al. Pathological evidence in support of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *British Journal of Surgery*. 1996;83(8):1112-1115.
94. 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 randomised clinical trial. *The Lancet*. 2009;373(9666):821-828.
95. Flor-Lorente B, Frasson M, Montilla E. Amputación abdominoperineal extraelevadora en posición prono. *Cirugía Española*. 2014;92:30-39.
96. Kelly S, Mills S, Bradburn D, et al. Effect of the circumferential resection margin on survival following rectal cancer surgery. *British Journal of Surgery*. 2011;98(4):573-581.
97. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. COLOR II Study Group. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2015 Apr 2;372(14):1324-1332.
98. Kang S, Park J, Jeong S, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(7):637-645.
99. Calvo F, Sole C, Serrano J, et al. Postchemoradiation laparoscopic resection and intraoperative electron-beam radiation boost in locally advanced rectal cancer: long-term outcomes. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2013;139(11):1825-1833.
100. Appelt A, Pløen J, Harling H, et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(8):919-927.

101. Habr-Gama A, Perez R, Nadalin W, et al. Operative Versus Nonoperative Treatment for Stage 0 Distal Rectal Cancer Following Chemoradiation Therapy. *Transactions of the Meeting of the American Surgical Association*. 2004;CXXII(6):309-316.
102. Maas M, Lambregts D, Nelemans P, et al. Assessment of Clinical Complete Response After Chemoradiation for Rectal Cancer with Digital Rectal Examination, Endoscopy, and MRI: Selection for Organ-Saving Treatment. *Annals of Surgical Oncology*. 2015;22(7).
103. Kusters M, Valentini V, Calvo F, et al. Results of European pooled analysis of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases. *Annals of Oncology*. 2009;21(6):1279-1284.
104. Zhang Q, Tey J, Yang Z, et al. Adjuvant Chemoradiation Plus Intraoperative Radiotherapy Versus Adjuvant Chemoradiation Alone in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer. *American Journal of Clinical Oncology*. 2015;38(1):11-16.
105. Calvo F, Sole C, Alvarez de Sierra P, et al. Prognostic Impact of External Beam Radiation Therapy in Patients Treated With and Without Extended Surgery and Intraoperative Electrons for Locally Recurrent Rectal Cancer: 16-Year Experience in a Single Institution. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2013;86(5):892-900.
106. Cantero-Muñoz P, Urién M, Ruano-Ravina A. Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: A systematic review. *Cancer Letters*. 2011;306(2):121-133.
107. Calvo F, Gómez-Espí M, Díaz-González J, et al. Intraoperative presacral electron boost following preoperative chemoradiation in T3–4Nx rectal cancer: initial local effects and clinical outcome analysis. *Radiotherapy and Oncology*. 2002;62(2):201-206.
108. Roeder F, Goetz J, Habl G, et al. Intraoperative Electron Radiation Therapy (IOERT) in the management of locally recurrent rectal cancer. *BMC Cancer*. 2012;12(1):592.

109. Collette L, Bosset J, den Dulk M, et al. Patients With Curative Resection of cT3-4 Rectal Cancer After Preoperative Radiotherapy or Radiochemotherapy: Does Anybody Benefit From Adjuvant Fluorouracil-Based Chemotherapy? A Trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(28):4379-4386.
110. Maas M, Nelemans P, Valentini V, et al. Adjuvant chemotherapy in rectal cancer: Defining subgroups who may benefit after neoadjuvant chemoradiation and resection: A pooled analysis of 3,313 patients. *International Journal of Cancer*. 2014;137(1):212-220.
111. De Stefano A, Moretto R, Bucci L, et al. Adjuvant Treatment for Locally Advanced Rectal Cancer Patients After Preoperative Chemoradiotherapy: When, and for Whom?. *Clinical colorectal Cancer*. 2014;13(3):185-191.
112. Khrizman P, Niland J, ter Veer A, et al. Postoperative Adjuvant Chemotherapy Use in Patients With Stage II/III Rectal Cancer Treated With Neoadjuvant Therapy: A National Comprehensive Cancer Network Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;31(1):30-38.
113. Hong Y, Nam B, Kim K, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(11):1245-1253.
114. Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(19):3109-3116.
115. Mols F, Beijers T, Lemmens V, et al. Chemotherapy-Induced Neuropathy and Its Association With Quality of Life Among 2- to 11-Year colorectal Cancer Survivors: Results From the Population-Based PROFILES Registry. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(21):2699-2707.
116. Virginia Patricia Morillo Macias. Valoración en impacto del tiempo quirúrgico tras el tratamiento neoadyuvante en cáncer rectal avanzado (Tesis doctoral). Madrid: Universidad

Complutense de Madrid;2013.

117. Onozato W, Yamashita K, Yamashita K, et al. Genetic alterations of K-ras may reflect prognosis in stage III colon cancer patients below 60 years of age. *Journal of Surgical Oncology*. 2010;103(1):25-33.

118. Kohonen-Corish M, Tseung J, Chan C, et al. KRAS mutations and CDKN2A promoter methylation show an interactive adverse effect on survival and predict recurrence of rectal cancer. *International Journal of Cancer*. 2013;134(12):2820-2828.

119. Doyen J, Letouzé E, Marisa L, et al. High-resolution analysis of DNA copy number alterations in rectal cancer. *Strahlenther Onkol*. 2014;190(11):1028-1036.

120. He H, Lee Y, Chen P, et al. Overexpression of DNAJC12 predicts poor response to neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Exp Molec Pathol*. 2015;98(3):338-345.

121. Avoranta S. Lack of CD44 variant 6 expression in rectal cancer invasive front associates with early recurrence. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(33):4549-4556.

122. Cox J, Stetz J, Pajak T. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1995;31(5):1341-1346.

123. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classifications of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992;111(5):518-526.

124. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of Surgical Complications. *Annals of Surgery*. 2004;240(2):205-213.

125. Rahbari N, Elbers H, Askoxylakis V, et al. Neoadjuvant Radiotherapy for Rectal Cancer: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Annals of Surgical Oncology*. 2013;20(13):4169-4182.

126. Calvo F, Sole C, Serrano J, et al. Preoperative chemoradiation with or without induction oxaliplatin plus 5-fluorouracil in locally advanced rectal cancer. *Strahlenther Onkol.* 2014;190(2):149-157.
127. Chitapanarux I, Chitapanarux T, Tharavichitkul E, et al. A phase II study of oxaliplatin with 5-FU/folinic acid and concomitant radiotherapy as a preoperative treatment in patients with locally advanced rectal cancer. *Biomed Imaging Interv J.* 2011 Oct;7(4):e25.
128. O'Connell M, Colangelo L, Beart R, et al. Capecitabine and Oxaliplatin in the Preoperative Multimodality Treatment of Rectal Cancer: Surgical End Points From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial R-04. *Journal of Clinical Oncology.* 2014;32(18):1927-1934.
129. Gerard J, 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. *Journal of Clinical Oncology.* 2010;28(10):1638-1644.
130. Rödel C, Graeven U, Fietkau R, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2015;16(8):979-989.
131. Díaz Beveridge R, Aparicio J, Tormo A, et al. Long-term results with oral fluoropyrimidines and oxaliplatin-based preoperative chemoradiotherapy in patients with resectable rectal cancer. A single-institution experience. *Clin Transl Oncol.* 2012;14(6):471-480.
132. Garcia-Aguilar J, Chow O, Smith D, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* 2015;16(8):957-966.
133. Nilsson P, van Etten B, Hospers G, et al. Short-course radiotherapy followed by neoadjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer – the RAPIDO trial. *BMC Cancer.*

2013;13(1):279.

134. Beppu N, Matsubara N, Noda M, et al. Pathologic evaluation of the response of mesorectal positive nodes to preoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Surgery*. 2015;157(4):743-751.

135. Damin D, Rosito M, Contu P, et al. Lymph Node Retrieval after Preoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2012;16(8):1573-1580.

136. Kusters M, Austin K, Solomon M, et al. 24. Survival after pelvic exenteration for T4 rectal cancer comparable to population-based colorectal cancer survival: Results of a pooled analysis of two tertiary referral centres. *European Journal of Surgical Oncology*. 2014;40(11):S18-S19.

137. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary Tumor Response to Preoperative Chemoradiation With or Without Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: Pathologic Results of the STAR-01 Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(20):2773-2780.

138. Eisterer W, De Vries A, Öfner D, et al. Preoperative treatment with capecitabine, cetuximab and radiotherapy for primary locally advanced rectal cancer: a phase II clinical trial. *Anticancer Res*. 2014;34(11):6767-6773.

139. Wiegering A, Isbert C, Dietz U, et al. Multimodal therapy in treatment of rectal cancer is associated with improved survival and reduced local recurrence - a retrospective analysis over two decades. *BMC Cancer*. 2014;14(1):816.

140. Jeong S, Park J, Nam B, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(7):767-774.

141. Gerard J, Francois Y, Nemoz C, et al. Influence of the interval between pre operative

radiotherapy (preop RXT) and surgery on downstaging and sphincter preservation for rectal cancer. The LYON R90 01 randomized trial. *European Journal of Cancer*. 1999;35:S67.

142. Nikberg M, Kindler C, Chabok A, et al. Circumferential Resection Margin as a Prognostic Marker in the Modern Multidisciplinary Management of Rectal Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2015;58(3):275-282.

143. Rullier A, Gourgou-Bourgade S, Jarlier M, et al. Predictive factors of positive circumferential resection margin after radiochemotherapy for rectal cancer: The French randomised trial ACCORD12/0405 PRODIGE 2. *European Journal of Cancer*. 2013;49(1):82-89.

144. Mirnezami R, Chang G, Das P, et al. Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications. *Surgical Oncology*. 2013;22(1):22-35.

145. Breugom A, Swets M, Bosset J, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Oncology*. 2015;16(2):200-207.

146. Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1722-1728.

147. Buie D, MacLean A, Attard J, et al. Neoadjuvant Chemoradiation Increases the Risk of Pelvic Sepsis After Radical Excision of Rectal Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2005;48(10):1868-1874.

148. Qin C, Ren X, Xu K, et al. Does Preoperative Radio(chemo)therapy Increase Anastomotic Leakage in Rectal Cancer Surgery? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterology Research and Practice*. 2014;2014:1-7.

149. François E, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Results in the elderly with locally advanced rectal cancer from the ACCOR12/PRODIGE 2 phase III trial: Tolerance and efficacy. *Radiotherapy and Oncology*. 2014;110(1):144-149.
150. Engelen S, Maas M, Lahaye M, et al. Modern multidisciplinary treatment of rectal cancer based on staging with magnetic resonance imaging leads to excellent local control, but distant control remains a challenge. *European Journal of Cancer*. 2013;49(10):2311-2320.
151. Hwang M, Park J, Park S, et al. Prognostic Impact of Circumferential Resection Margin in Rectal Cancer Treated with Preoperative Chemoradiotherapy. *Annals of Surgical Oncology*. 2014;21(4):1345-1351.
152. Park I, You Y, Agarwal A, et al. Neoadjuvant Treatment Response As an Early Response Indicator for Patients With Rectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(15):1770-1776.

11. ANEXOS

11.1 ESTADIFICACIÓN

Existen diferencias en la localización del tumor y la técnica usada para la estadificación local con ecografía endorectal, pero no respecto a la RMN. (Tablas 11.1.1 y 11.1.2)

Tabla 11.1.1.: Tercio afecto vs Realización de ecografía endoanal pretratamiento

		Ecografía endoanal pretratamiento			Test de Fisher
		No	Si	Total	
Tercio afecto	Inferior	17 (16,7%)	26 (25,5%)	43 (42,2%)	p < 0,001
	Medio	14 (13,7%)	30 (29,4%)	44 (43,1%)	
	Superior	14 (13,7%)	1 (1%)	15 (14,7%)	
Total		45 (44,1%)	57 (55,9%)	102 (100%)	

Tabla 11.1.2: Tercio afecto vs Realización RMN pretratamiento

		RMN pretratamiento			Prueba Chi cuadrado
		No	Si	Total	
Tercio afecto	Inferior	16 (15,7%)	27 (26,5%)	43 (42,2%)	p = 0,859
	Medio	18 (17,6%)	26 (25,5%)	44 (43,1%)	
	Superior	5 (4,9%)	10 (9,8%)	15 (14,7%)	
Total		39 (38,2%)	63 (61,8%)	102 (100%)	

11.2. REESTADIFICACIÓN

Únicamente encontramos diferencias estadísticas entre las pruebas de imagen utilizadas para la reestadificación y la localización del tumor primario en el caso de la RMN pélvica (Ver Tablas 11.2.1 y 11.2.2)

Tabla 11.2.1: Ecografía endorectal reestadificación vs Tercio afecto

		Ecografía endorectal reestadificación			Test de Fisher
		Si	No	Total	
Tercio afecto	Inferior	7 (7,4%)	35 (36,8%)	42 (44,2%)	p = 0,175
	Medio	3 (3,2%)	39 (41,1%)	42 (44,2%)	
	Superior	0 (0%)	11 (11,6%)	11 (11,6%)	
Total		10 (10,5%)	85 (89,5%)	95 (100%)	

Tabla 11.2.2: RMN reestadificación vs Tercio afecto

		Realización RMN reestadificación			Prueba Chi cuadrado
		Si	No	Total	
Tercio afecto	Inferior	16 (16,8%)	26 (27,4%)	42 (44,2%)	p = 0,044
	Medio	7 (7,4%)	35 (36,8%)	42 (44,2%)	
	Superior	5 (5,3%)	6 (6,3%)	11 (11,6%)	
Total		28 (29,5%)	67 (70,5%)	95 (100%)	

11.3. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

No existen diferencias significativas en la SLE global, local, sistémica o mixta al comparar las tres cohortes de tratamiento neoadyuvante. (Figuras 11.3.1, 11.3.2, 11.3.3, 11.3.4)

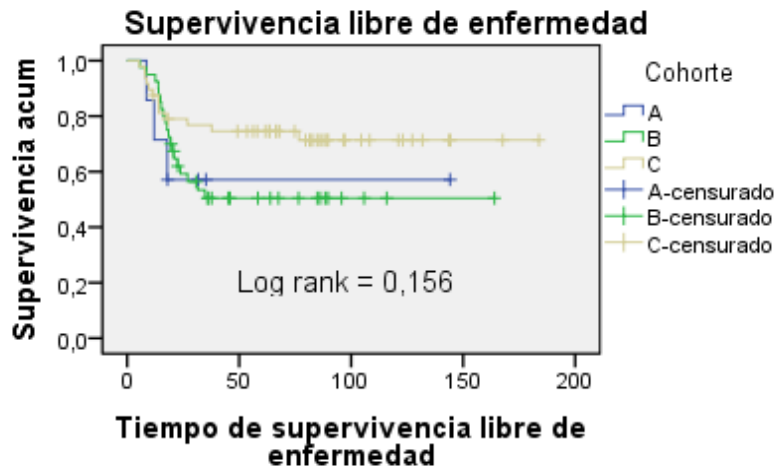


Figura 11.3.1: SLE global en función de las cohortes de tratamiento

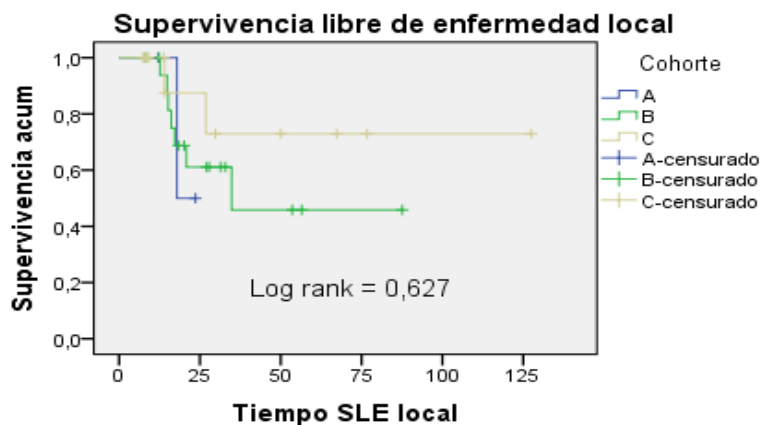


Figura 11.3.2: SLE local en función de las cohortes de tratamiento neoadyuvante.

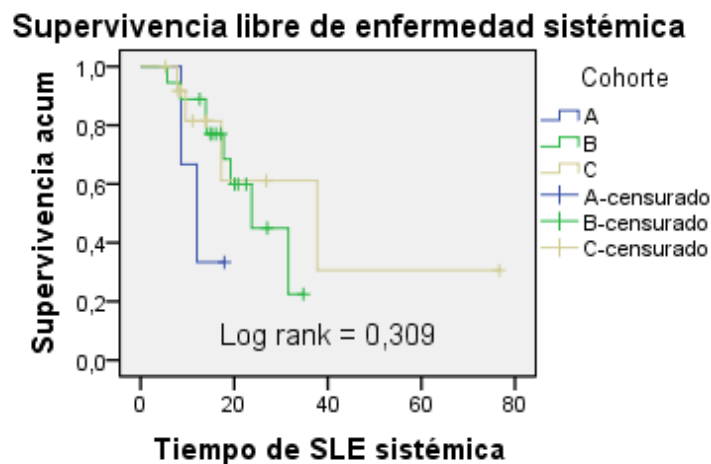


Figura 11.3.3: SLE sistémica en función de las cohortes de tratamiento neoadyuvante

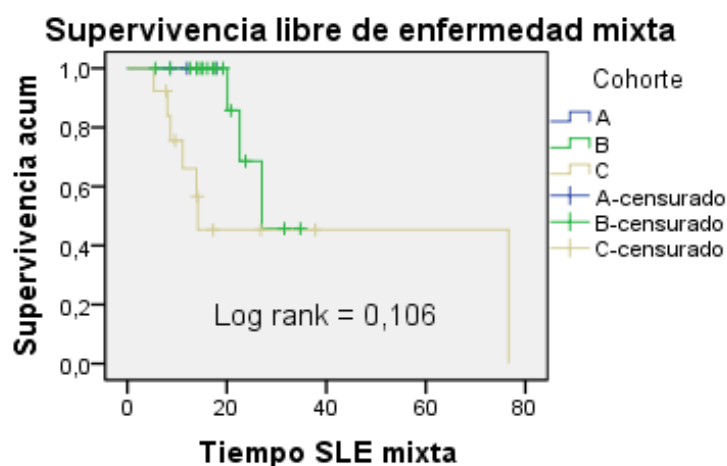


Figura 11.3.4: SLE mixta en función de las cohortes de tratamiento neoadyuvante.

Al analizar la supervivencia en función de la neoadyuvancia recibida quitando a los pacientes de la cohorte A continuamos sin encontrar diferencias significativas en la SLE así como en la SLE sistémica y mixta (Figuras 11.3.5, 11.3.6 y 11.3.7)

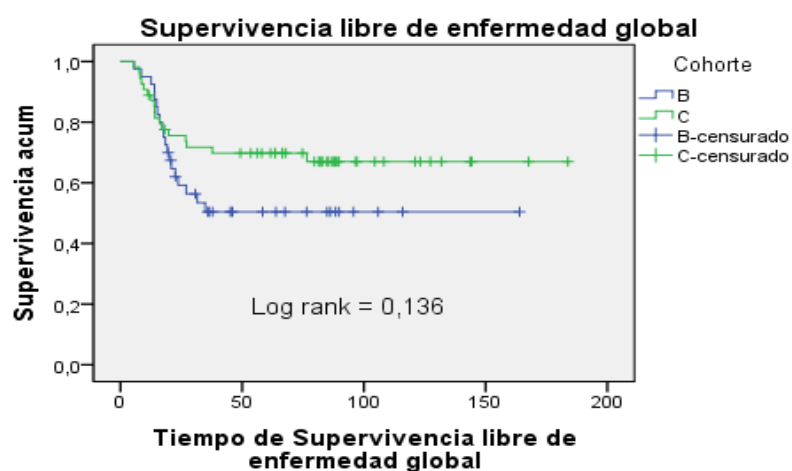


Figura 11.3.5: SLE global en función del tratamiento neoadyuvante.

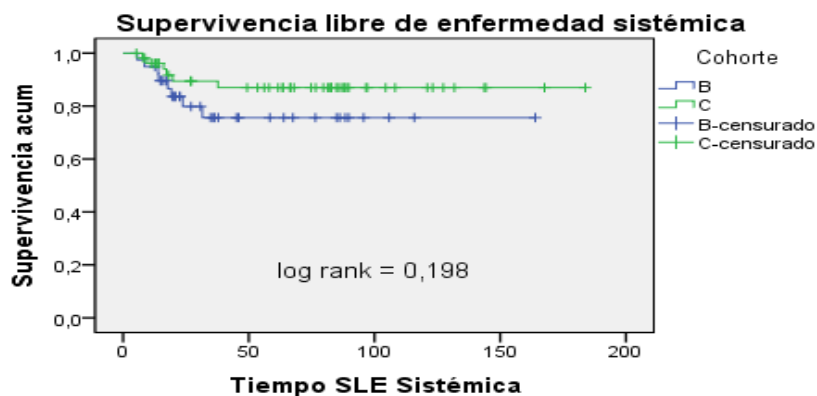


Figura 11.3.6: SLE sistémica en función del tratamiento neoadyuvante.

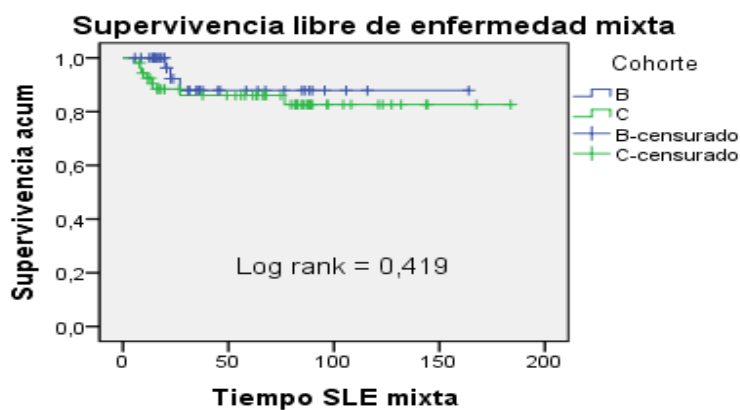


Figura 11.3.7: SLE mixta en función del tratamiento neoadyuvante.

11.4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

No encontramos diferencias estadísticas en la SG, SCE, SLE sistémica ni mixta en función de la técnica quirúrgica realizada. (Figuras 11.4.1, 11.4.2, 11.4.3 y 11.4.4)

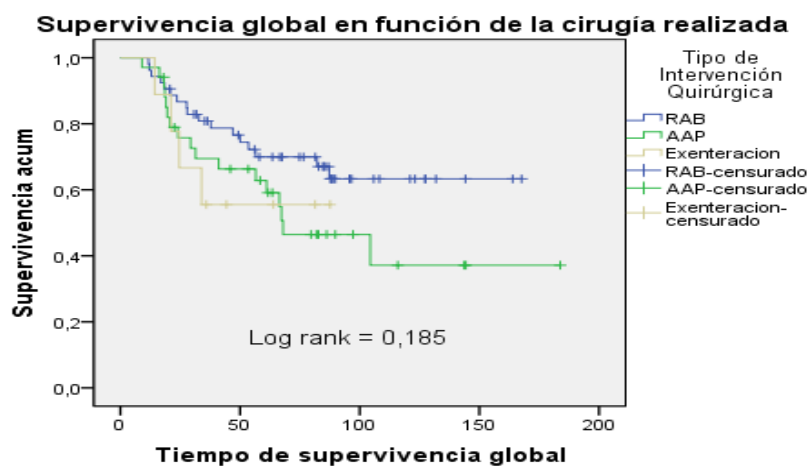


Figura 11.4.1: SG en función de la técnica quirúrgica realizada.

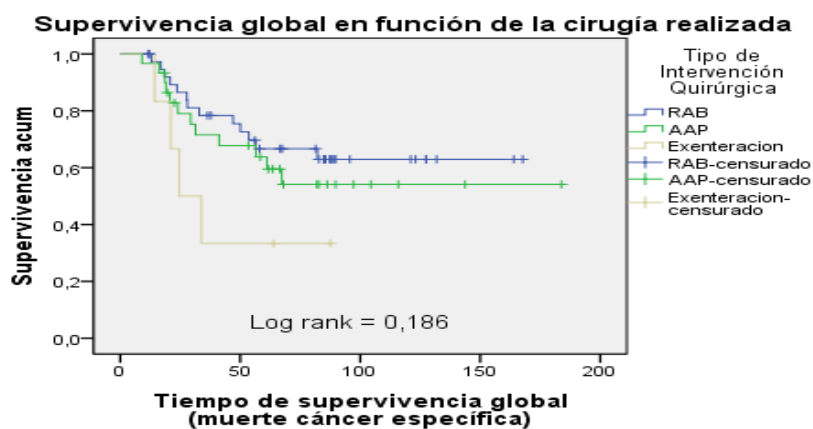


Figura 11.4.2: SCE en función de la técnica quirúrgica realizada.

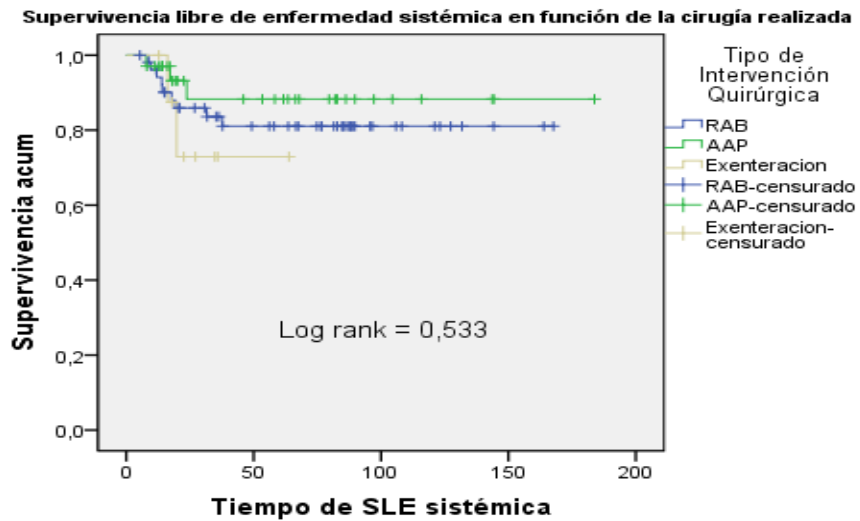


Figura 11.4.3: SLE sistémica en función de la técnica quirúrgica realizada.

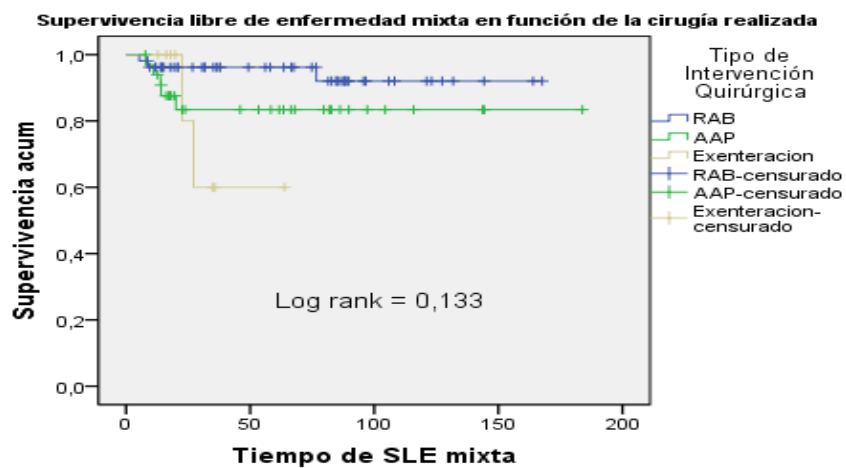


Figura 11.4.4: SLE mixta en función de la técnica quirúrgica realizada.

11.5. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA

No encontramos diferencias significativas relacionadas con la administración de la RIO en la SG, SCE, SLE sistémica ó mixta. (Figuras 11.5.1, 11.5.2, 11.5.3 y 11.5.4)

Supervivencia global en función de la administración de RIO

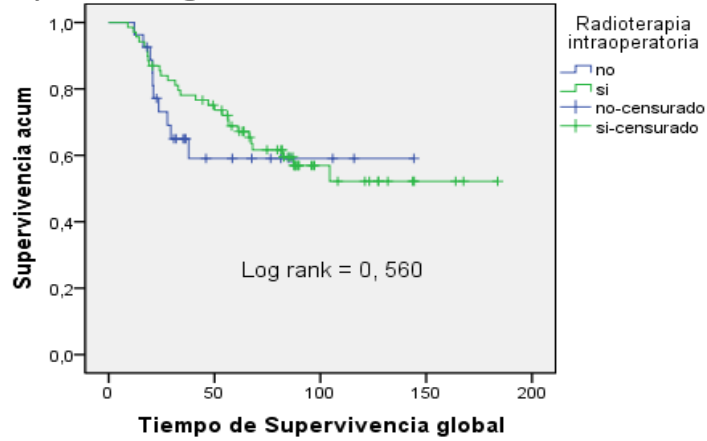


Figura 11.5.1: SG en función de la administración de RIO.

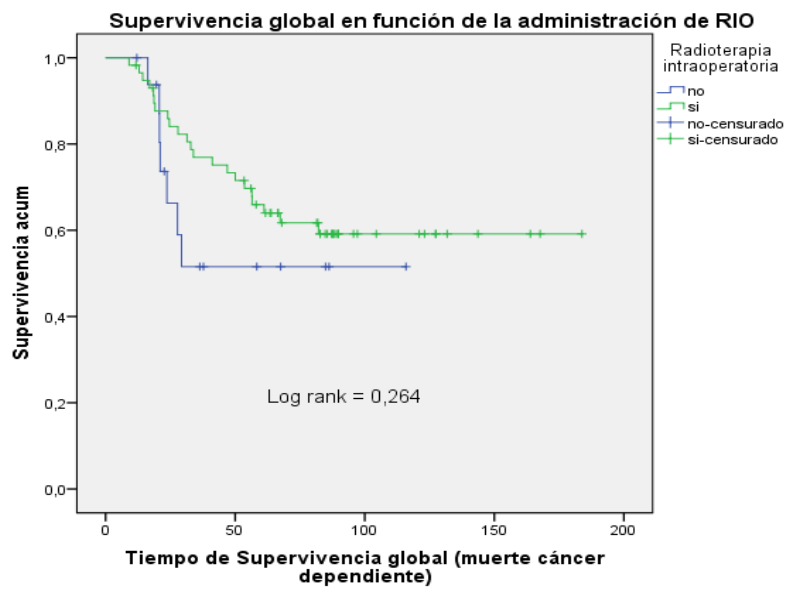


Figura 11.5.2: SCE en función de la administración de RIO.

Supervivencia libre de enfermedad sistémica en función de la administración de RIO

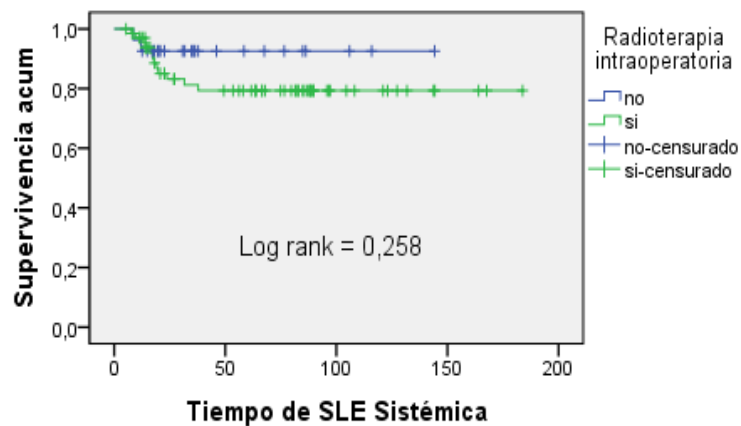


Figura 11.5.3: SLE sistémica en función de la administración de RIO.

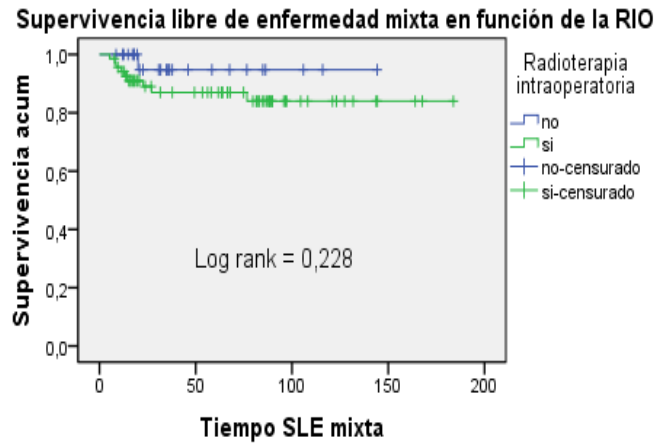


Figura 11.5.4: SLE mixta en función de la administración de RIO.

Si analizamos la supervivencia en función de la RT intensificada (pacientes que completaron tanto la QRT neoadyuvante y posteriormente recibieron RIO), no encontramos diferencias estadísticas en ninguna de las distintas supervivencias analizadas. (Figuras 11.5.5, 11.5.6, 11.5.7, 11.5.8 y 11.5.9)

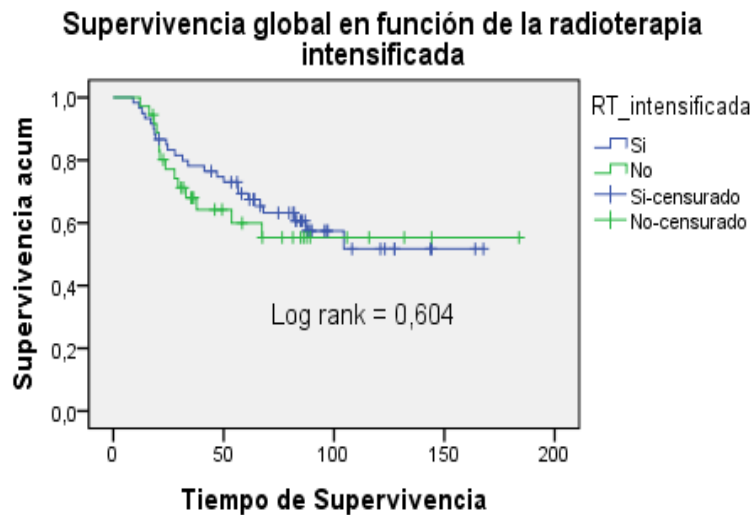


Figura 11.5.5: SG en función de la administración de RT intensificada.

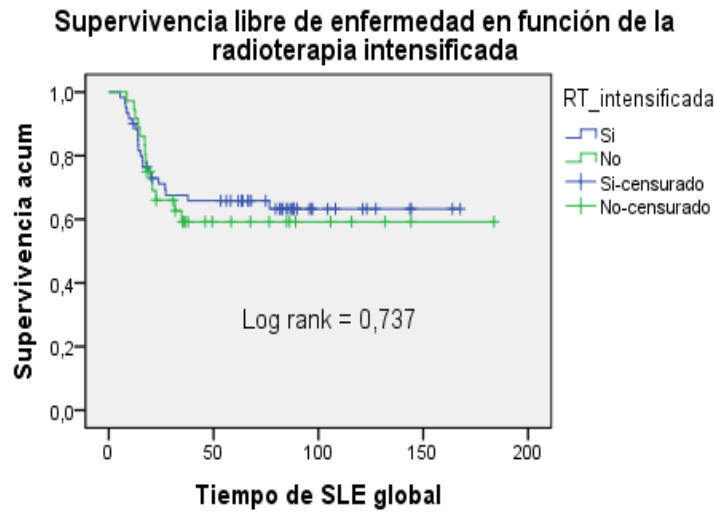


Figura 11.5.6: SLE global en función de la administración de RT intensificada.

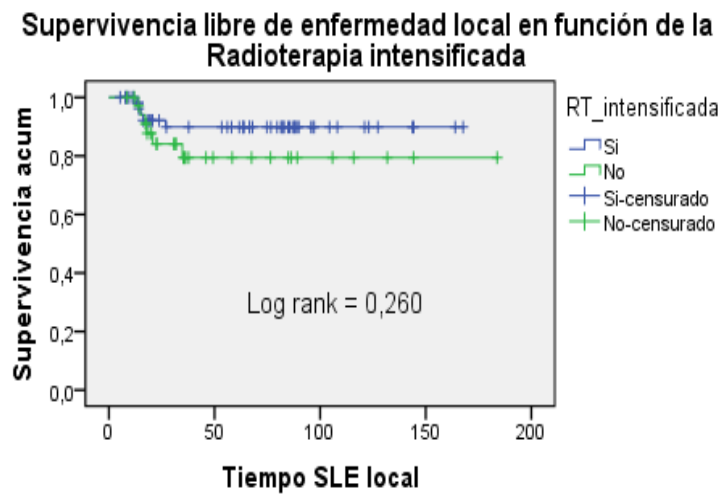


Figura 11.5.7: SLE local en función de la administración de RT intensificada.

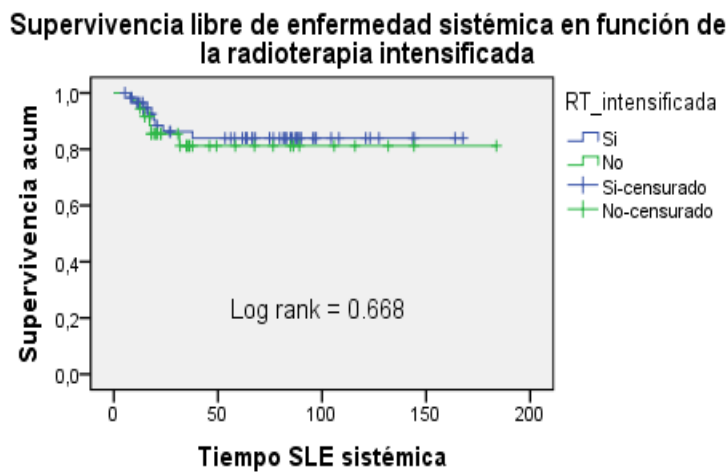


Figura 11.5.8: SLE sistémica en función de la administración de RT intensificada.

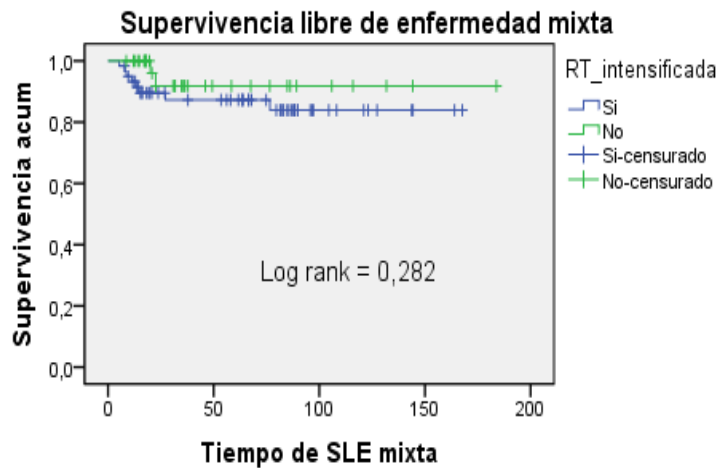


Figura 11.5.9: SLE mixta en función de la administración de RT intensificada.

11.6. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Si clasificamos las complicaciones postoperatorias en función de las distintas cohortes de tratamiento neoadyuvante observamos como la cohorte que no recibió ningún tipo de neoadyuvancia presentó una tasa mucho mayor de complicaciones 71,4% frente al 56,5% en el grupo que no completo la neoadyuvancia intensificada y 55,5% en el grupo que si la completó. Si comparamos la gravedad de las complicaciones entre las distintas cohortes de tratamiento neoadyuvante observamos como estas son más leves en la cohorte A seguida de la B y por último de la C. (Figuras 11.6.1 y 11.6.2)

Complicaciones Clavien Dindo sin neoadyuvancia

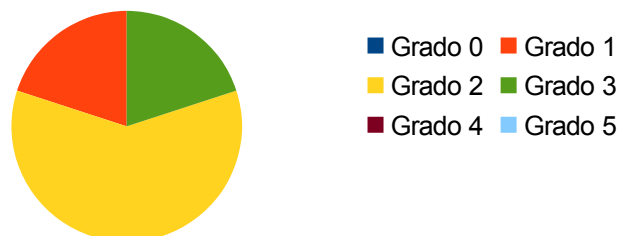


Figura 11.6.1: Complicaciones según la clasificación de Clavien Dindo en los pacientes que no recibieron neoadyuvancia (Cohorte A)

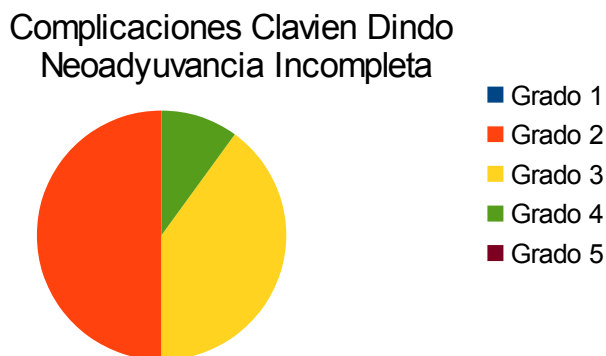


Figura 11.6.2: Complicaciones según la clasificación de Clavien Dindo en los pacientes que no completaron la neoadyuvancia intensificada (Cohorte B)

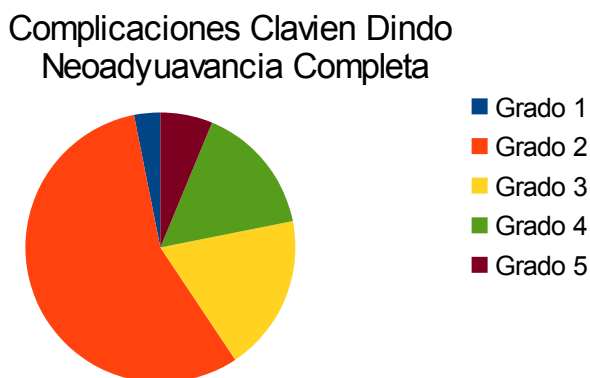


Figura 11.6.3: Complicaciones según la clasificación de Clavien Dindo en los pacientes que completaron la neoadyuvancia intensificada (Cohorte C)

Si comparamos la gravedad complicaciones postoperatorias según la clasificación de Clavien Dindo en función de la administración de la RIO observamos como la distribución es similar entre ambos grupos de tratamiento. (Figura 11.6.4 y 11.6.5)

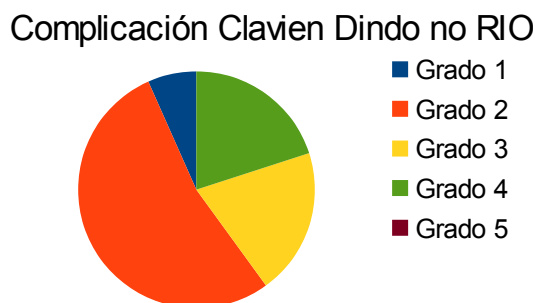


Figura 11.6.4: Complicaciones según la clasificación de Clavien Dindo en los pacientes que no recibieron RIO

Complicación Clavien Dindo con RIO

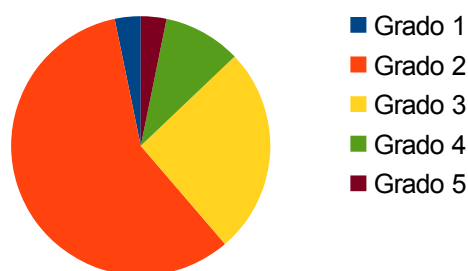


Figura 11.6.5: Complicaciones según la clasificación de Clavien Dindo en los pacientes que recibieron RIO

No encontramos diferencias estadísticas entre aquellos pacientes que recibieron la RIO y las complicaciones postoperatorias (Tabla 11.6.1)

Tabla 11.6.1: Administración de RIO vs Complicación postoperatoria

		RIO			Chi Cuadrado
		No	Si	Total	
Complicación postoperatoria	No	12 (12,5%)	38 (39,8%)	50 (52,1%)	p = 0,878
	Si	15 (15,6%)	31 (32,3%)	46 (47,9%)	
Total		27 (28,1%)	69 (71,9%)	96 (100%)	

Cuando estudiamos si la técnica quirúrgica se relaciona con la aparición de complicaciones postoperatorias no encontramos diferencias estadísticas entre los distintos grupos ni en su número ($p = 0,166$ según el Test de Fisher) ni en la gravedad de las mismas según la clasificación de Clavien Dindo ($p = 0,158$ según el Test de Fisher), ni aunque las agrupemos en dos grupos de estudio ($p = 0,066$ según el Test de Fisher) (Tablas 11.6.2, 11.6.3 y 11.6.4)

Tabla 11.6.2: Tipo de cirugía vs Aparición de complicación postoperatoria

		Tipo de cirugía				Test de Fisher
		RA	AAP	Exenteración	Total	
Complicación	No	32 (33,3%)	15 (15,6%)	3 (3,1%)	50 (52,1%)	p = 0,166
	Si	21 (21,9%)	19 (19,8%)	6 (6,2%)	46 (47,9%)	
Total		53 (55,2%)	34 (35,4%)	9 (9,4%)	96 (100%)	

Tabla 11.6.3: Tipo de cirugía vs Gravedad de la complicación postoperatoria

		Tipo IQ				Test de Fisher
		RA	AAP	Exenteración	Total	
Clavien Dindo	Grado 1	2 (4,3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4,3%)	p = 0,158
	Grado 2	8 (17,4%)	12 (26,1%)	6 (1%)	26 (56,6%)	
	Grado 3	8 (17,4%)	3 (6,5%)	0 (0%)	11 (23,9%)	
	Grado 4	3 (6,5%)	3 (6,5%)	0 (0%)	6 (13%)	
	Grado 5	0 (0%)	1 (2,2%)	0 (0%)	1 (2,2%)	
Total		21 (45,7%)	19 (41,3%)	6 (13%)	46 (100%)	

Tabla 11.6.3: Cirugía vs Gravedad agrupada de la complicación postoperatoria

		Tipo de cirugía				Test de Fisher
		RAB	AAP	Exenteración	Total	
Grado	Leve	10 (21,7%)	12 (26,1%)	6 (13%)	28 (60,9%)	p = 0,066
	Grave	11 (23,9%)	7 (15,2%)	0 (0%)	18 (39,1%)	
Total		21 (45,7%)	19 (41,3%)	6 (13%)	46 (100%)	

11.7. ANATOMÍA PATOLÓGICA

11.7.1. Migración del estadiaje patológico de la T

Al comparar la relación entre completar la neoadyuvancia intensificada y el Down Staging patológico experimentado, observamos que cuando se completa la neoadyuvancia existe una mayor disminución de la ypT (85,5% frente al 63% respectivamente) y además esta es más marcada. (Figuras 11.7.1 y 11.7.2) Sin embargo estas diferencias no alcanzan la significación estadística (p = 0,796 según el Test de Fisher). (Tabla 11.7.1)

Descenso de estadificación patológica ypT tras neoadyuvancia incompleta

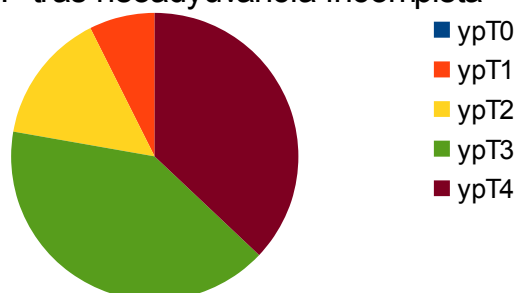


Figura 11.7.1: Descenso de ypT en los pacientes que no completaron la neoadyuvancia

Descenso de estadificación patológica
ypT tras neoadyuvancia completa

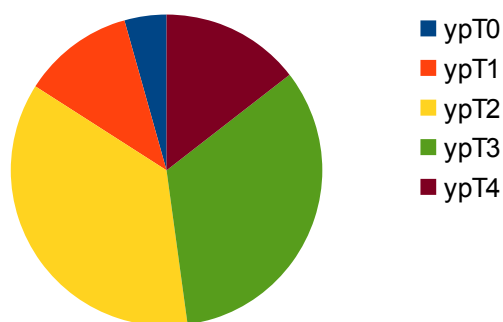


Figura 11.7.2: Descenso de ypT en los pacientes que completaron la neoadyuvancia

Tabla 11.7.1: pT tras neoadyuvancia vs Tratamiento neoadyuvante completo

		Tratamiento neoadyuvante completo			Test de Fisher
		Si	No	Total	
ypT	ypT0	3 (3,4%)	0 (0%)	3 (3,4%)	p = 0,796
	ypT1	7 (7,9%)	3 (3,4%)	10 (10,4%)	
	ypT2	18 (20,2%)	9 (10,1%)	27 (30,3%)	
	ypT3	18 (20,2%)	16 (18%)	34 (38,2%)	
	ypT4	9 (10,1%)	6 (6,7%)	15 (16,9%)	
Total		54 (60,7%)	35 (39,3%)	89 (100%)	

Si analizamos la supervivencia en función de la respuesta a la neoadyuvancia según el ypT no encontramos diferencias estadísticas en la SCE, SLE local ni mixta. (Figuras 11.7.3, 11.7.4 y 11.7.5)

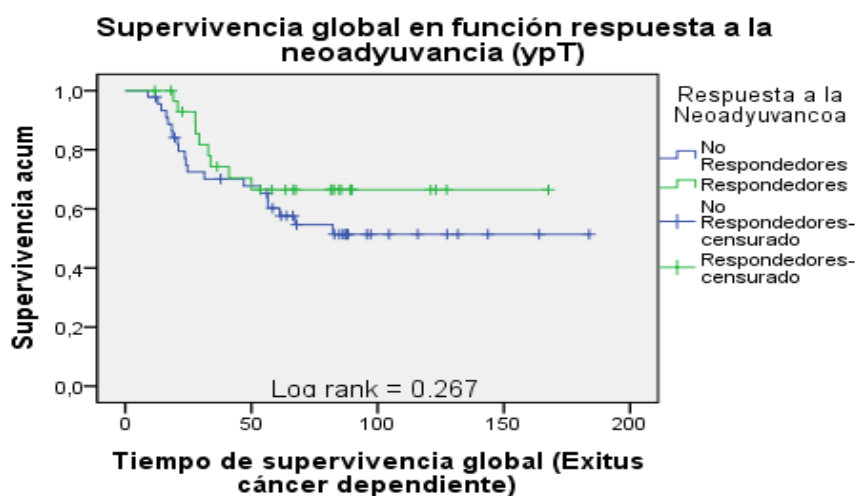


Figura 11.7.3: SCE en función de la respuesta a la neoadyuvancia (ypT)

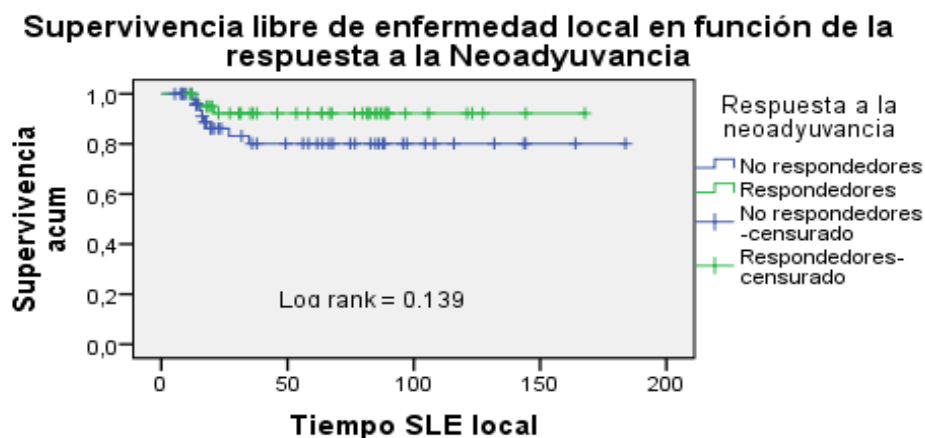


Figura 11.7.4: SLE local en función de la respuesta a la neoadyuvancia (ypT)

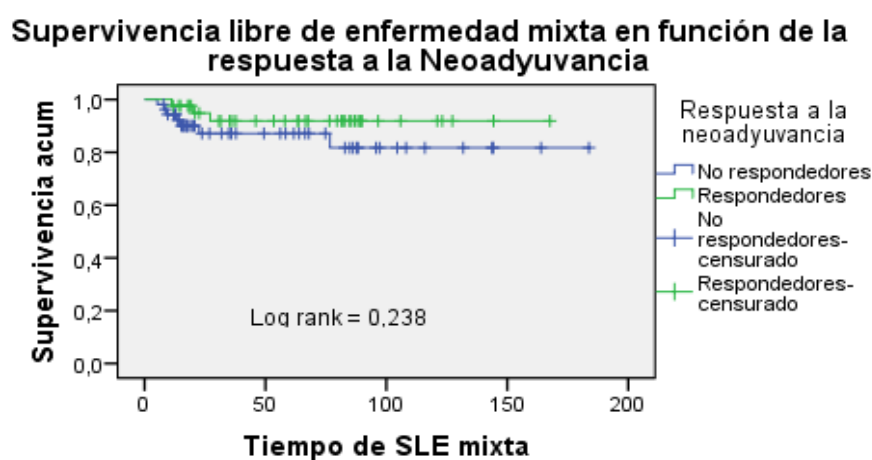


Figura 11.7.5: SLE mixta en función de la respuesta a la neoadyuvancia (ypT)

Tampoco existen diferencias estadísticas ($p = 0,1$ según es Test de Fisher) entre la respuesta a la neoadyuvancia según el TRG de Rödel y los pacientes que completaron o no la neoadyuvancia intensificada. (Tabla 11.7.2)

Tabla 11.7.2: Cohorte según Neoadyuvancia vs Grado de regresión de Rödel

		Neoadyuvancia			Test de Fisher
		Incompleta	Completa	Total	
TRG Rödel	0	0 (0%)	2 (2,6%)	2 (2,6%)	$p = 0,1$
	1	9 (11,7%)	6 (7,8%)	15 (19,5%)	
	2	13 (16,9%)	12 (15,6%)	25 (32,5%)	
	3	10 (13%)	23 (29,9%)	33 (42,9%)	
	4	0 (0%)	2 (2,6%)	2 (2,6%)	
Total		32 (41,6%)	45 (58,4%)	77 (100%)	

Ni entre el grado de regresión de Rödel y el grado de diferenciación tumoral al diagnóstico ($p = 0,569$ según el Test de Fisher). (Tabla 11.7.3)

Tabla 11.7.3: Grado histológico tumoral vs Grado de regresión de Rödel

		Grado histológico				Test de Fisher
		G1	G2	G3	Total	
TRG Rödel	0	0 (0%)	2 (2,7%)	0 (0%)	2 (2,7%)	$p = 0,596$
	1	3 (4,1%)	10 (13,5%)	2 (2,7%)	15 (20,3%)	
	2	9 (12,2%)	14 (18,9%)	2 (2,7%)	25 (33,8%)	
	3	9 (12,2%)	21 (28,4%)	0 (0%)	30 (40,5%)	
	4	1 (1,4%)	1 (1,4%)	0 (0%)	2 (2,7%)	
Total		22 (29,7%)	48 (64,9%)	4 (5,4%)	74 (100%)	

Si agrupamos a los pacientes en respondedores y no respondedores según el TRG tampoco encontramos diferencias estadísticas en relación con completar el tratamiento neoadyuvante intensificado (Chi cuadrado $p = 0,1$) ni en relación con el grado histológico al diagnóstico ($p = 0,193$ según el Test de Fisher) (Tablas 11.7.4 y 11.7.5)

Tabla 11.7.4: Cohorte Neoadyuvancia vs Respuesta según TRG Rödel

		Cohorte según neoadyuvancia			Prueba Chi Cuadrado
		B	C	Total	
Respondedores	Si	21 (28%)	20 (26,7%)	41 (54,7%)	$p = 0,1$
	No	11 (14,7%)	23 (30,7%)	34 (45,3%)	
Total		32 (42,7%)	43 (57,3%)	75 (100%)	

Tabla 11.7.5: Grado histológico vs Respuesta según el TRG Rödel

		Grado histológico				Test de Fisher
		G1	G2	G3	Total	
Respondedores	Si	12 (16,7%)	25 (34,7%)	4 (5,6%)	41 (56,9%)	$p = 0,193$
	No	9 (12,5%)	22 (30,6%)	0 (0%)	31 (43,1%)	
Total		21 (29,2%)	47 (65,3%)	4 (5,6%)	72 (100%)	

Si analizamos la supervivencia en función de la respuesta a la neoadyuvancia según el TRG de Rödel no objetivamos diferencias significativas en la SLE mixta. (Figura 11.7.6)

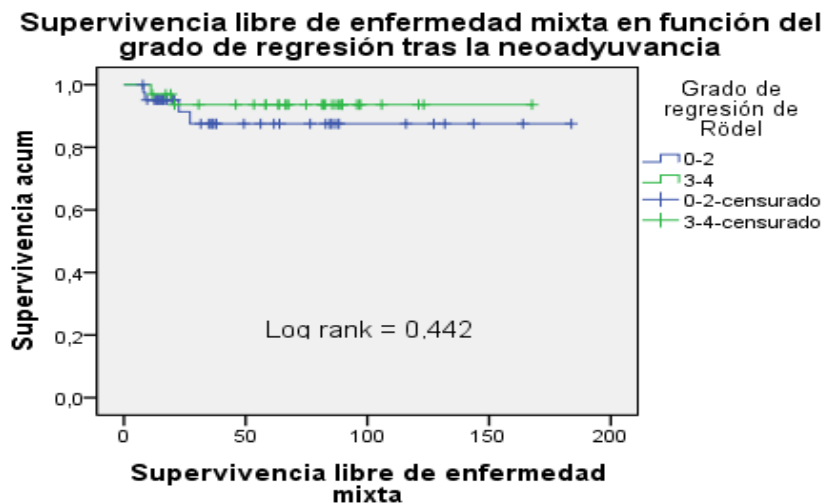


Figura 11.7.6: SLE mixta en función de la respuesta a la neoadyuvancia (TRG Rödel)

11.7.2. Migración del estadiaje patológico de la N

No encontramos diferencias significativas en la SG (Log rank = 0,448), ni en la SCE (Log rank = 0,458), ni en la SLE global (Log rank = 0,484), local (Log rank = 0,234), sistémica (Log rank = 0,985), ni mixta (0,913) al comparar los pacientes que presentaban adenopatías patológicas en el informe del patólogo y los que no (Figuras 11.7.7, 11.7.8, 11.7.9, 11.7.10, 11.7.11, 11.7.12)

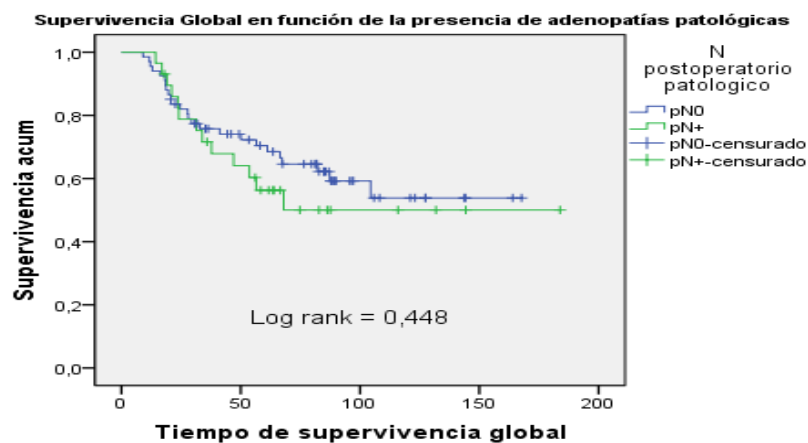


Figura 11.7.7: SG en función del ypN

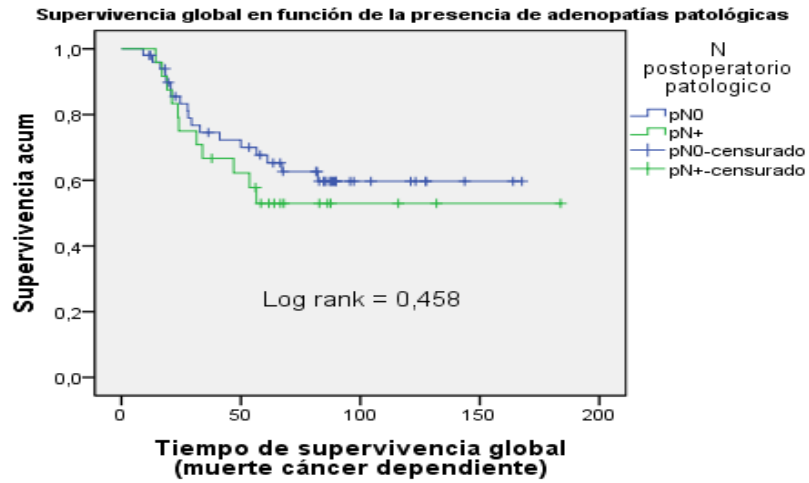


Figura 11.7.8: SCE en función del ypN

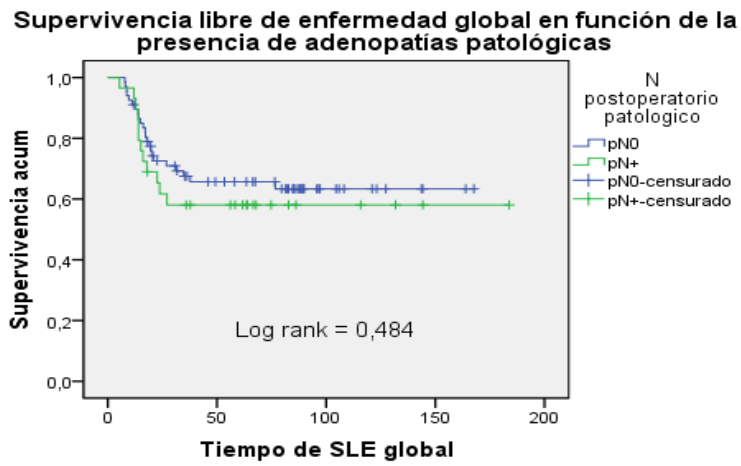


Figura 11.7.9: SLE global en función del ypN

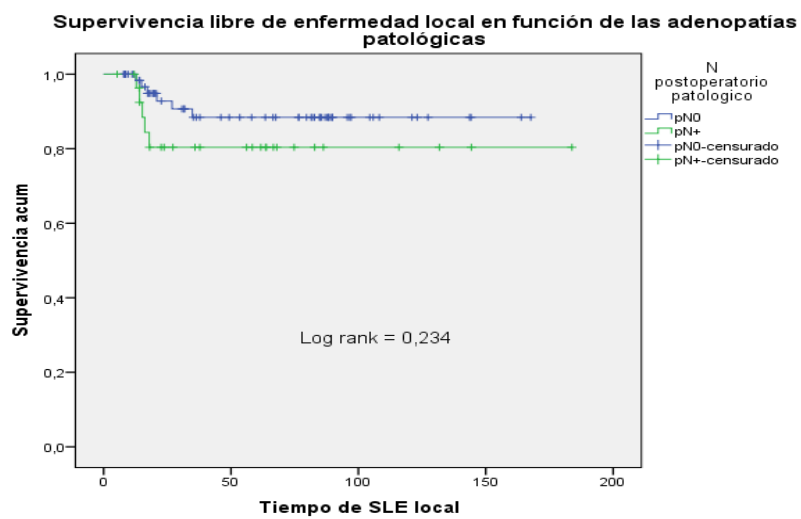


Figura 11.7.10: SLE local en función del ypN

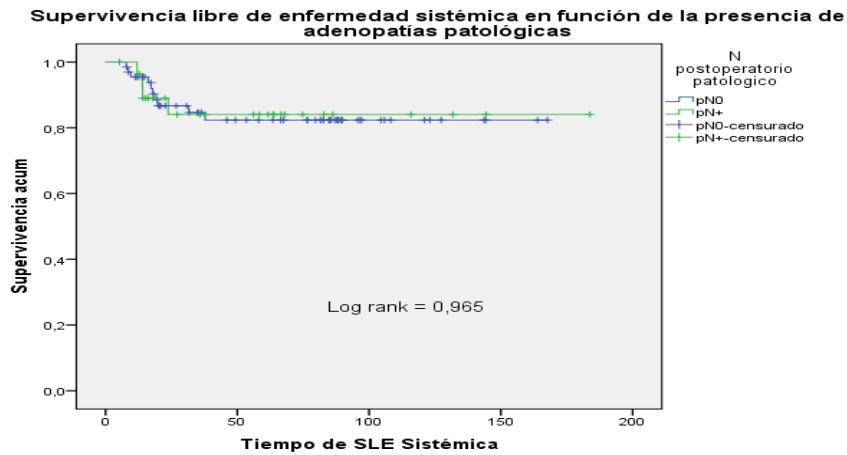


Figura 11.7.11: SLE sistémica en función del ypN

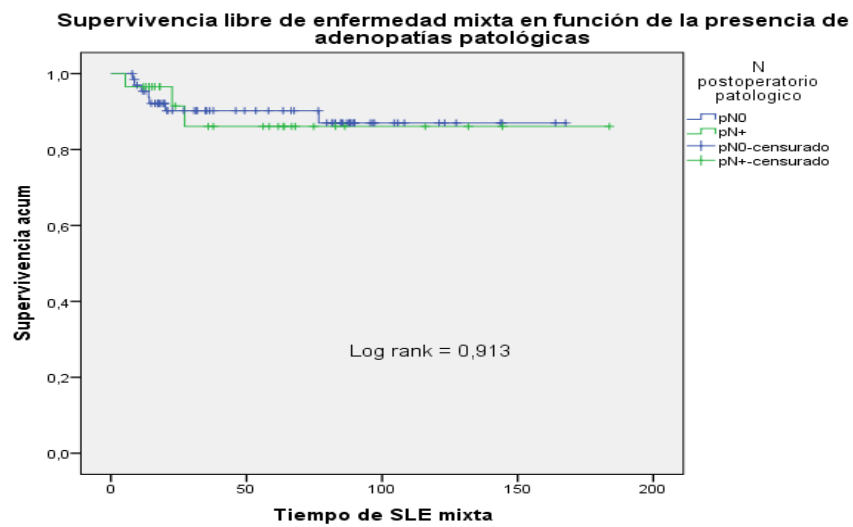


Figura 11.7.12: SLE mixta en función del ypN

11.8. TRATAMIENTO ADYUVANTE

Al analizar la supervivencia en función de la administración de QT adyuvante no encontramos diferencias estadísticas ni en la SG, ni en la SCE, ni en la SLE. (Figuras 11.8.1, 11.8.2, 11.8.3)

Supervivencia global en pacientes con tratamiento adyuvante

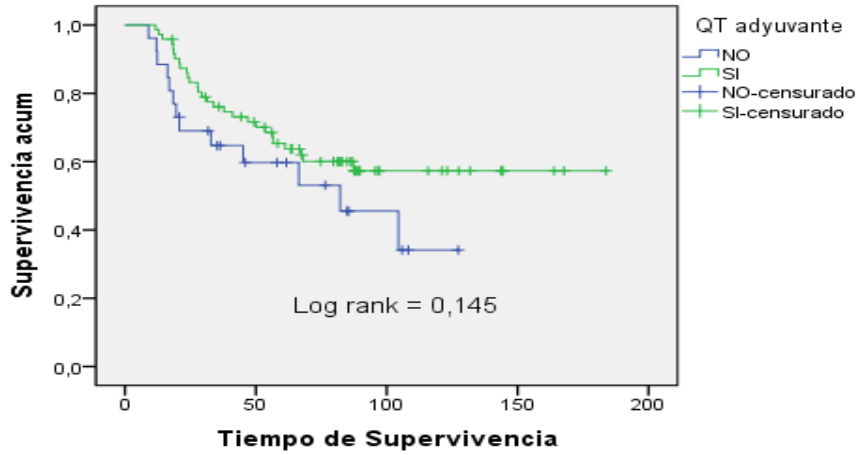


Figura 11.8.1: SG en función de la administración de QT adyuvante

Supervivencia global en función del tratamiento adyuvante

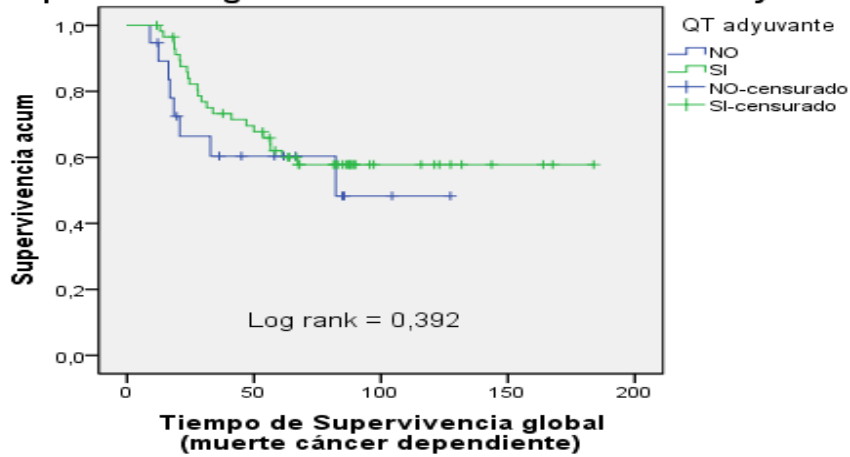


Figura 11.8.2: SCE en función de la administración de QT adyuvante

Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con tratamiento adyuvante

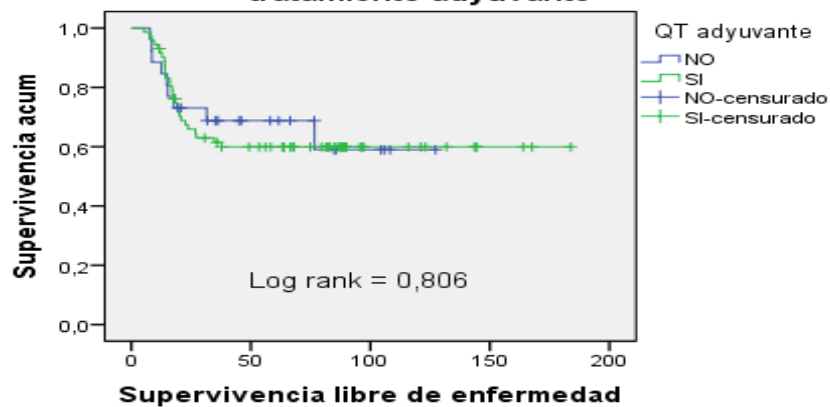


Figura 11.8.3: SLE en función de la administración de QT adyuvante

tampoco encontramos diferencias significativas al estudiar la supervivencia en las distintas cohortes de tratamiento neoadyuvante en función de la administración de la QT adyuvante. (Figuras 11.8.4, 11.8.5, 11.8.6, 11.8.7 y 11.8.8)

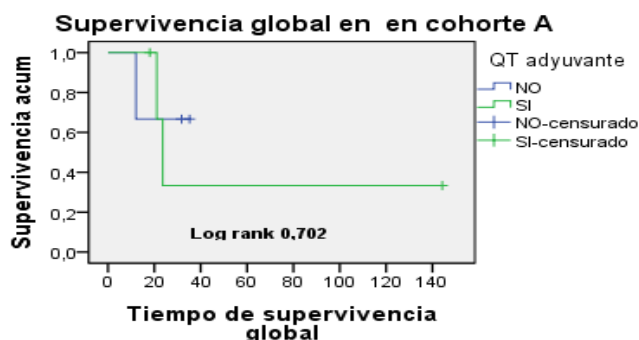


Figura 11.8.4: SG en función de la administración de QT adyuvante en los pacientes que no recibieron neoadyuvancia (Cohorte A)

Supervivencia libre de enfermedad en Cohorte A

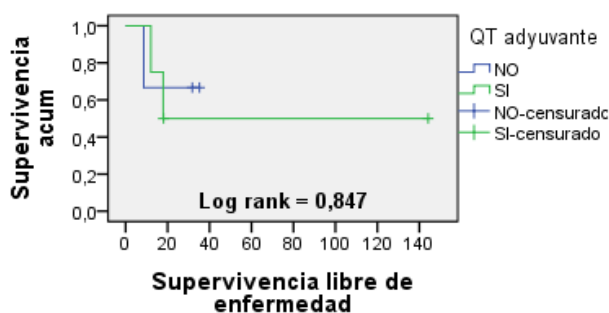


Figura 11.8.5: SLE en función de la administración de QT adyuvante en los pacientes que no recibieron neoadyuvancia (Cohorte A)

Supervivencia libre de enfermedad en Cohorte B

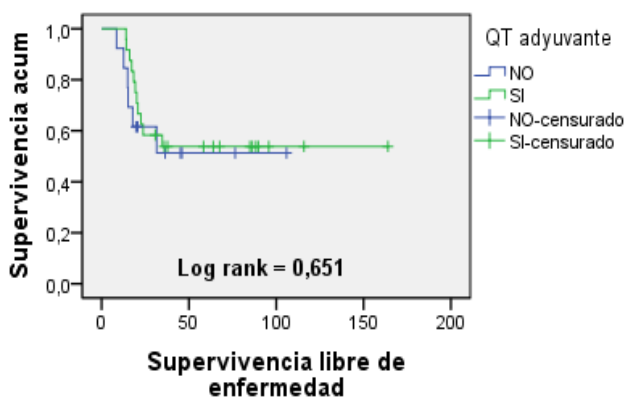


Figura 11.8.6: SLE en función de la administración de QT adyuvante en los pacientes que no completaron neoadyuvancia (Cohorte B)

Supervivencia Global en Cohorte C

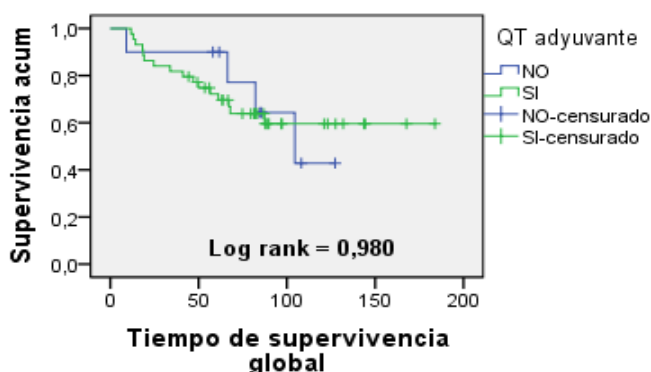


Figura 11.8.7: SG en función de la administración de QT adyuvante en los pacientes que completaron la neoadyuvancia (Cohorte C)

Supervivencia libre de enfermedad en Cohorte C

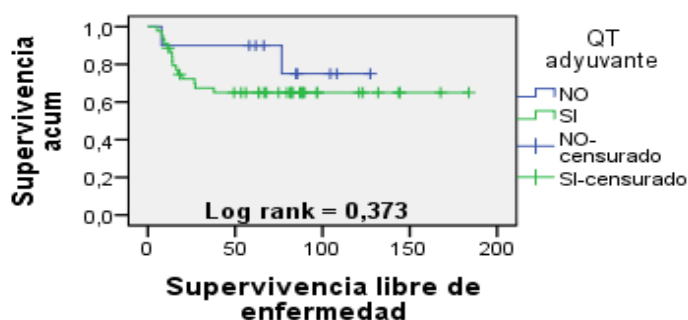


Figura 11.8.8: SLE en función de la administración de QT adyuvante en los pacientes que completaron la neoadyuvancia (Cohorte C)

Tampoco encontramos diferencias estadísticas en la SG y SLE en relación con la QT adyuvante según la IT recibida. (Figuras 11.8.9, 11.8.9, 11,8,10 y 11.8.11)

Supervivencia global pacientes con intensificación terapéutica incompleta en función del tratamiento adyuvante

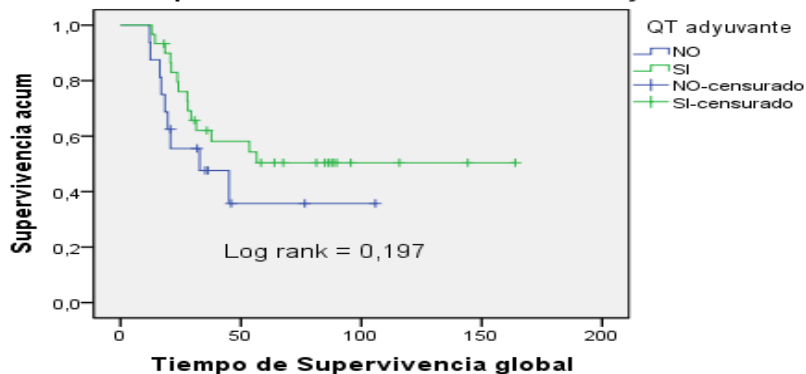


Figura 11.8.9: SG según la QT adyuvante en los pacientes de la Cohorte 1

Supervivencia global pacientes con intensificación terapéutica completa en función del tratamiento adyuvante

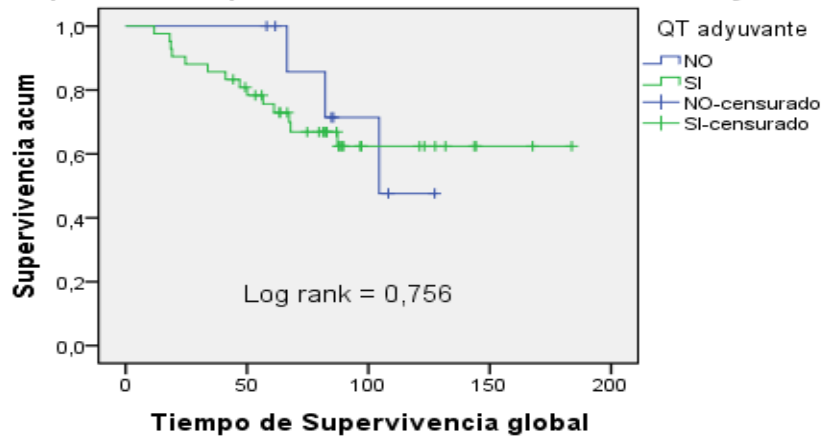


Figura 11.8.10: SG según la QT adyuvante en los pacientes de la Cohorte 2

Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con intensificación terapéutica incompleta en función del tratamiento adyuvante

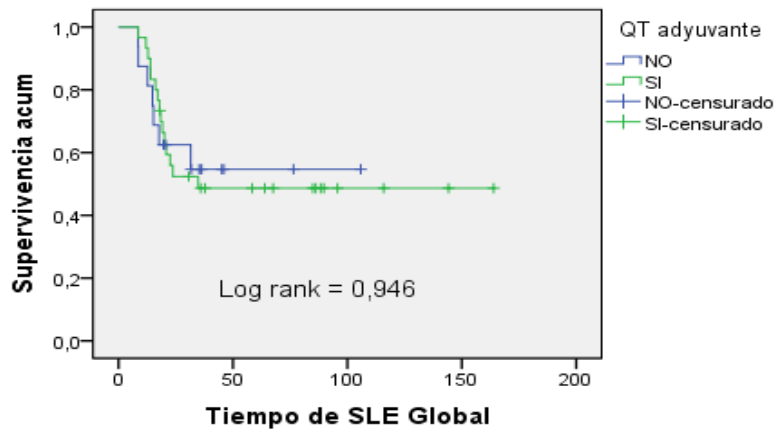


Figura 11.8.11: SLE según la QT adyuvante en los pacientes de la Cohorte 1

Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con intensificación terapéutica completa en función del tratamiento adyuvante

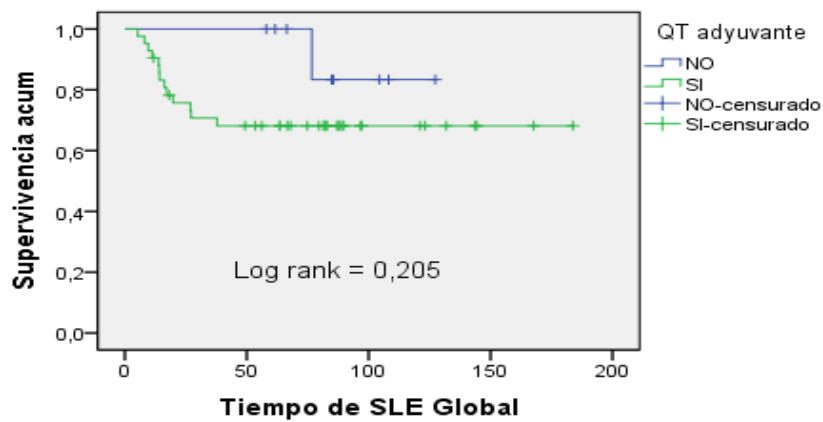


Figura 11.8.12: SLE según la QT adyuvante en los pacientes de la Cohorte 2

Si analizamos la supervivencia de los pacientes que recibieron QT adyuvante en función de si respondieron o no a la neoadyuvancia según el ypT, no encontramos diferencias estadísticas en la SLE local ni mixta. (Figuras 11.8.13 y 11.8.14)

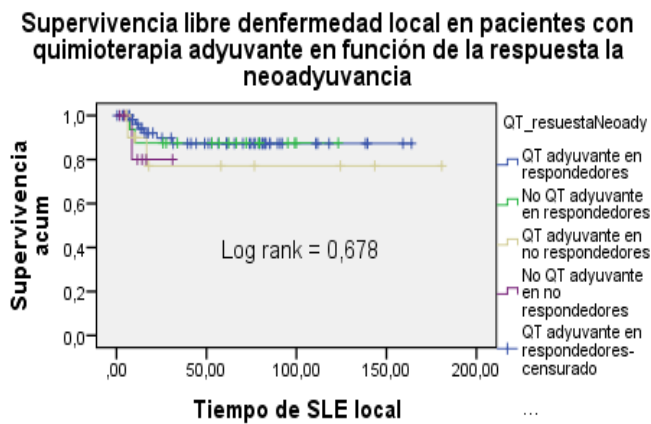


Figura 11.8.13: SLE local según la QT adyuvante y la respuesta ypT a la neoadyuvancia

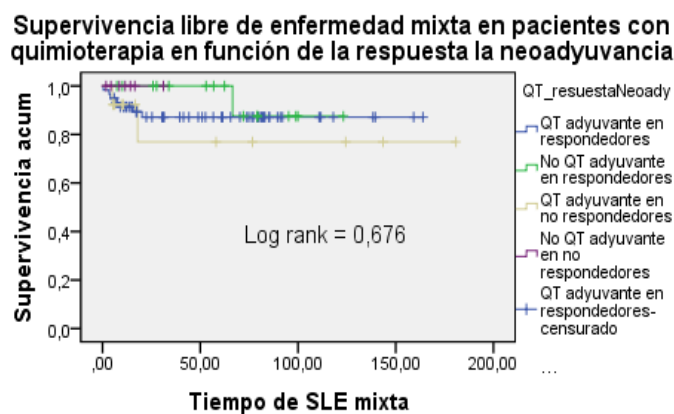


Figura 11.8.14: SLE mixta según la QT adyuvante y la respuesta ypT a la neoadyuvancia

Si estratificamos en función de los pacientes respondedores y no respondedores tampoco encontramos diferencias significativas ni en la SG, ni SCE ni en la SLE global (Figuras 11.8.15, 11.8.16, 11.8.17, 11.8.18 y 11.8.19)

Supervivencia global en pacientes respondedores a Neoadyuvancia (ypT) en función de la administración de adyuvancia

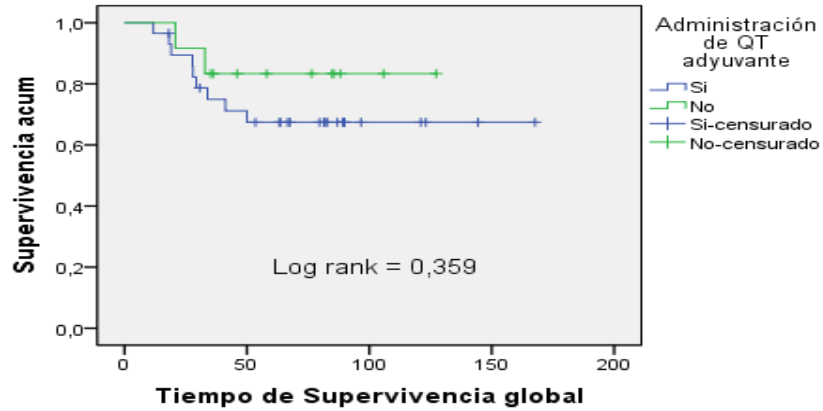


Figura 11.8.15: SG según la QT adyuvante en pacientes respondedores (ypT)

Supervivencia global en pacientes no respondedores a Neoadyuvancia (ypT) en función de la administración de adyuvancia

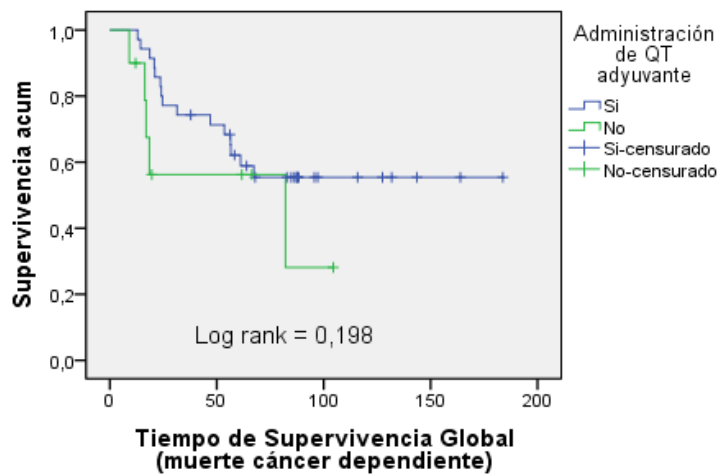


Figura 11.8.16: SCE según la QT adyuvante en pacientes no respondedores (ypT)

Supervivencia global en pacientes respondedores a Neoadyuvancia (ypT) en función de la administración de adyuvancia

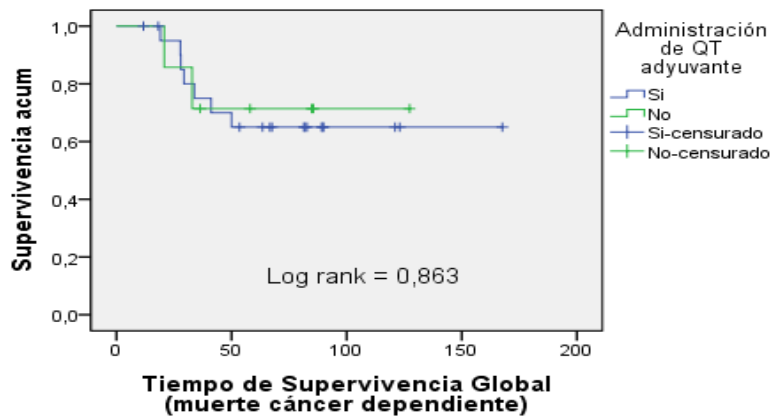


Figura 11.8.17: SCE según la QT adyuvante en pacientes respondedores (ypT)

Supervivencia libre de enfermedad global en pacientes no respondedores a Neoadyuvancia (ypT) en función de la administración de adyuvancia

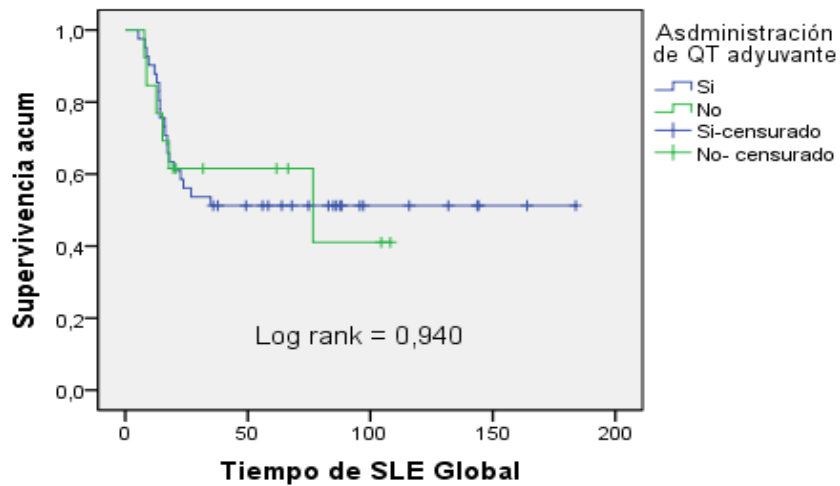


Figura 11.8.18: SLE según la QT adyuvante en pacientes no respondedores (ypT)

Supervivencia libre de enfermedad global en pacientes respondedores a Neoadyuvancia (ypT) en función de la administración de adyuvancia

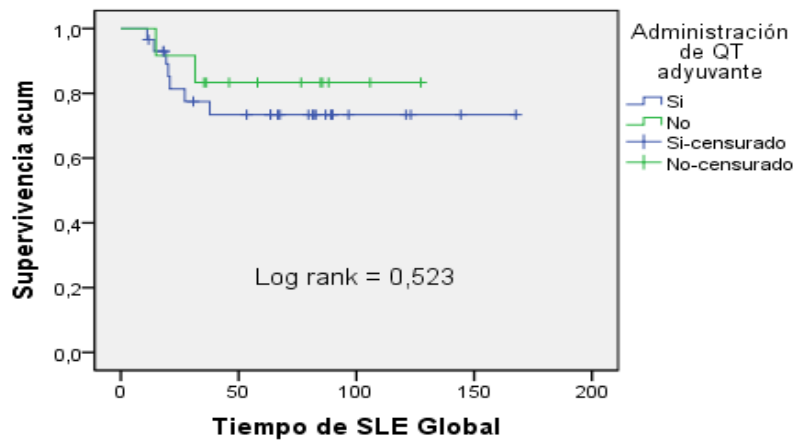


Figura 11.8.19: SLE según la QT adyuvante en pacientes respondedores (ypT)

No encontramos diferencias estadísticas en la SG, SCE ni en la SLE en función de la administración de la QT adyuvante relacionadas con la respuesta a la neoadyuvancia medida con el TRG. (Figuras 11.8.20, 11.8.21, 11.8.22, 11.8.23, 11.8.24 y 11.8.25)

Supervivencia global en pacientes no respondedores a la neoadyuvancia (grado de regresión de Rödel) en función de la administración de adyuvancia

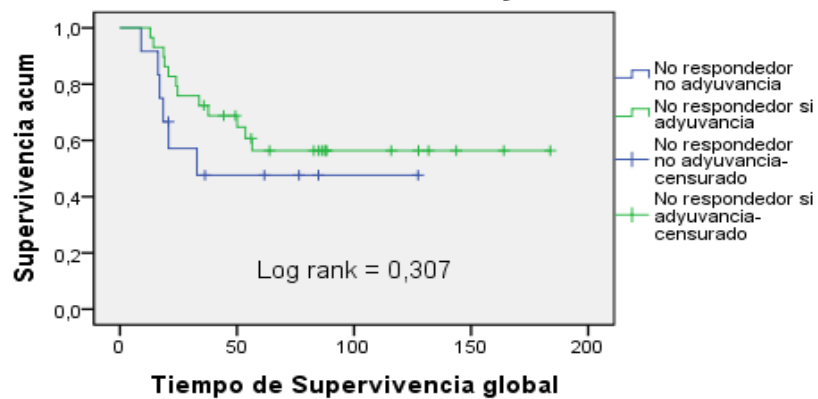


Figura 11.8.20: SG según QT adyuvante en pacientes no respondedores (TRG)

Supervivencia global en pacientes respondedores a la neoadyuvancia (grado de regresión de Rödel) en función de la administración de adyuvancia

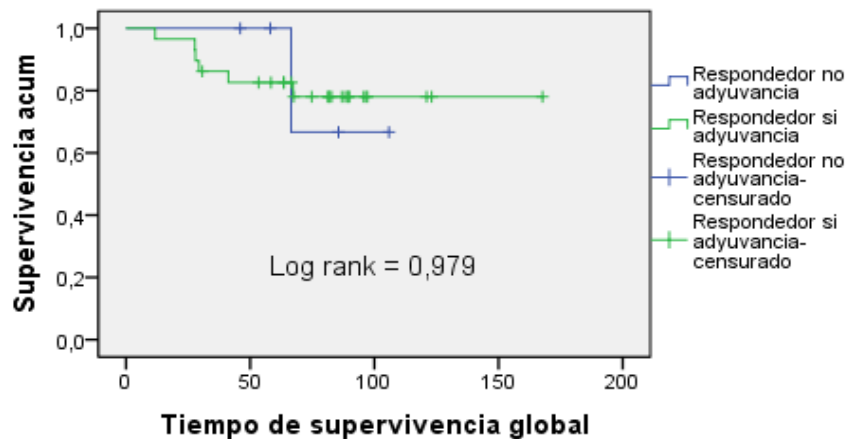


Figura 11.8.21: SG según la QT adyuvante en pacientes respondedores (TRG)

Supervivencia global en pacientes no respondedores a la neoadyuvancia (grado de regresión de Rödel) en función de la administración de adyuvancia

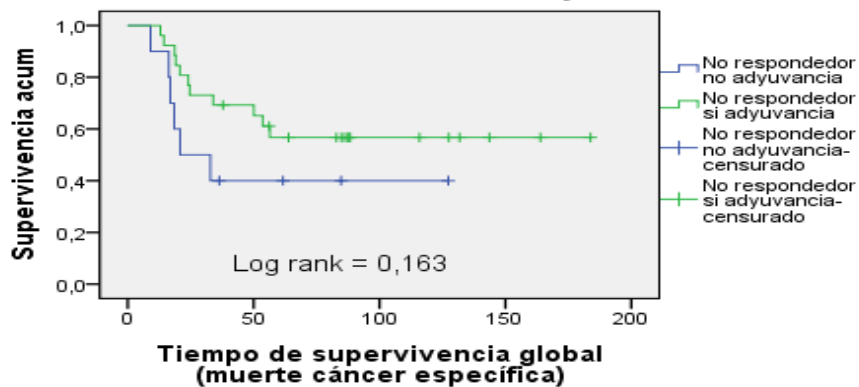


Figura 11.8.22: SCE según la QT adyuvante en pacientes no respondedores (TRG)

Supervivencia global en pacientes respondedores a la neoadyuvancia (grado de regresión de Rödel) en función de la administración de adyuvancia

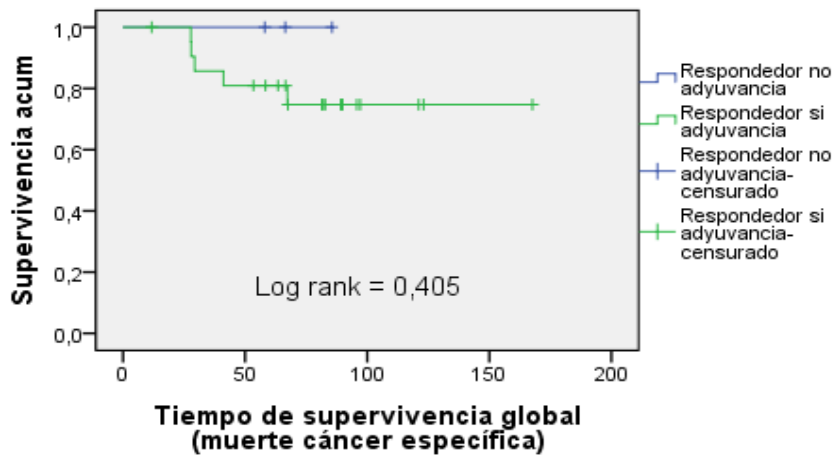


Figura 11.8.23: SCE según la QT adyuvante en pacientes respondedores (TRG)

Supervivencia libre de enfermedad en pacientes no respondedores a la neoadyuvancia (grado de regresión de Rödel) en función de la administración de adyuvancia

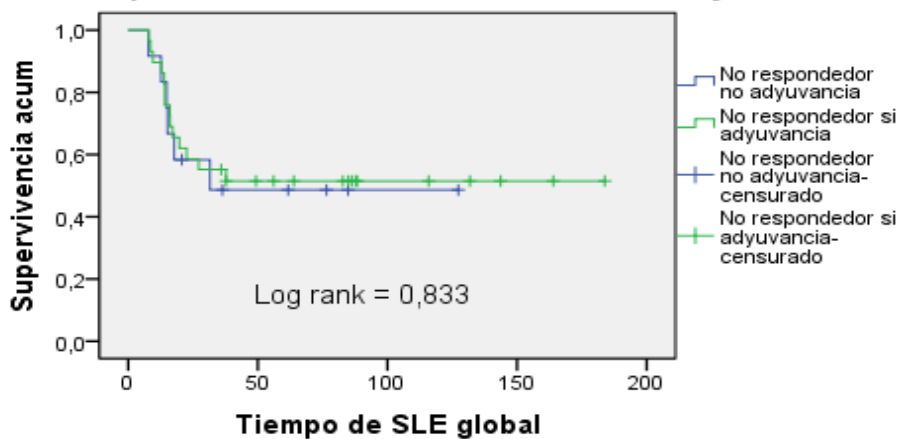


Figura 11.8.24: SLE según la QT adyuvante en pacientes no respondedores (TRG)

Supervivencia libre de enfermedad en pacientes respondedores a la neoadyuvancia (grado de regresión de Rödel) en función de la administración de adyuvancia

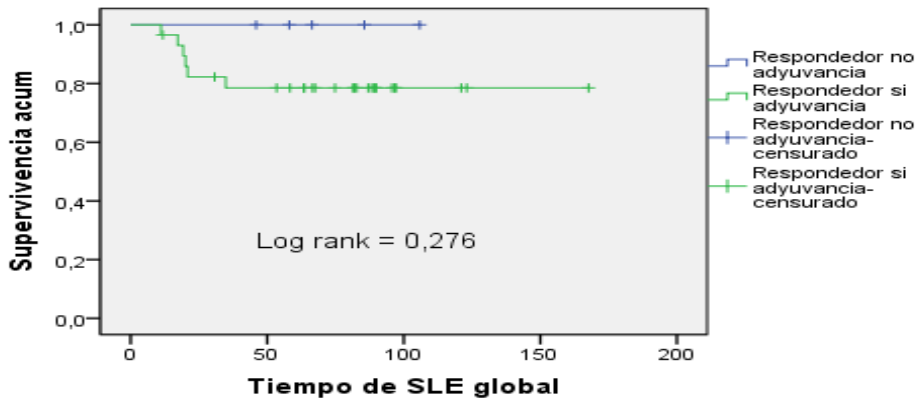


Figura 11.8.25: SLE según la QT adyuvante en pacientes respondedores (TRG)

11.9. CARACTERÍSTICAS DE LAS RECIDIVAS

No encontramos diferencias estadísticas entre las cohortes de tratamiento neoadyuvante y la localización de las recidivas ($p = 0,143$ según el Test de Fisher). (Tabla 11.9.1)

Tabla 11.9.1: Cohorte Neoadyuvancia vs Localización de la recidiva

		Cohorte de tratamiento				Test Fisher
		A	B	C	Total	
Localización	Local	1 (2,9%)	7 (20,0%)	3 (8,6%)	11 (31,4%)	$p = 0,143$
	Sistémica	2 (5,7%)	6 (17,1%)	6 (17,1%)	14 (40,0%)	
	Mixta	0 (0%)	2 (5,7%)	8 (22,9%)	10 (28,6%)	
Total		3 (8,6%)	15 (42,9%)	17 (48,6%)	35 (100%)	

Tampoco entre las recidivas locales y las cohortes de IT (Chi Cuadrado $p = 0,164$). (Tabla 11.9.2)

Tabla 11.9.2: Cohortes según IT vs Recidiva local

		Cohortes IT			Prueba Chi Cuadrado
		Cohorte 1	Cohorte 2	Total	
Recidiva local	No	32 (33,3%)	43 (44,8%)	75 (78,1%)	$p = 0,164$
	Si	10 (19,4%)	11 (11,5%)	21 (21,9%)	
Total		42 (43,8%)	54 (56,2%)	96 (100%)	

Ni entre la IT y las recidivas locales presacras (Chi Cuadrado $p = 0,092$). (Tabla 11.9.3)

Tabla 11.9.3: Cohortes según IT vs recidiva presacra

		Cohortes IT			Prueba Chi Cuadrado
		Cohorte 1	Cohorte 2	Total	
Rec. presacra	No	34 (35,4%)	45 (46,5%)	79 (82,3%)	$p = 0,092$
	Si	8 (8,3%)	9 (9,4%)	17 (17,7%)	
Total		42 (43,8%)	54 (53,2%)	96 (100%)	

No encontramos diferencias estadísticas entre la aparición de recidiva a cualquier nivel y el ypN (Chi Cuadrado $p = 0,510$). (Tabla 11.9.4)

Ni entre el ypN y la recidiva a nivel local (Chi Cuadrado $p = 0,373$) ni a nivel sistémico (Chi Cuadrado $p = 0,898$) ni mixtas (Test de Fisher $p = 0,648$). (Tablas 11.9.5, 11.9.6 y 11.9.7)

Tabla 11.9.4: ypN vs Aparición de recidiva

		Recidiva			Prueba Chi Cuadrado
		No	Si	Total	
ypN	ypN0	44 (45,8%)	23 (24%)	67 (69,8%)	p = 0,510
	ypN+	17 (17,7%)	12 (12,5%)	29 (30,2%)	
Total		61 (63,5%)	35 (36,5%)	96 (100%)	

Tabla11.9.5: ypN vs Recidiva local

		Recidiva local			Prueba Chi Cuadrado
		No	Si	Total	
ypN	ypN0	54 (56,2%)	13 (13,5%)	67 (69,8%)	p = 0,373
	ypN+	21 (21,9%)	8 (8,3%)	29 (30,2%)	
Total		75 (78,1%)	21 (21,9%)	96 (100%)	

Tabla11.9.6: ypN vs Recidiva sistémica

		Recidiva sistémica			Prueba Chi Cuadrado
		Si	No	Total	
ypN	ypN0	17 (17,1%)	50 (52,1%)	67 (69,8%)	p = 0,898
	ypN+	7 (7,3%)	22 (22,9%)	29 (30,2%)	
Total		24 (25%)	72 (75%)	96 (100%)	

Tabla11.9.7: ypN vs Recidiva mixta

		Recidiva mixta			Test de Fisher
		No	Si	Total	
ypN	ypN0	60 (62,5%)	7 (7,3%)	67 (69,8%)	p = 0,648
	ypN+	26 (27,1%)	3 (3,1%)	29 (30,2%)	
Total		86 (89,6%)	10 (10,4%)	96 (100%)	

No encontramos diferencias estadísticas (Test de Fisher $p = 0,402$) entre los pacientes en los que se realizó rescate de las recidivas y las cohortes de la IT (Tabla11.9.8) ni entre la afectación ganglionar locorregional y el rescate de las recidivas. (Tabla11.9.8)

Tabla 11.9.8: Rescate de la recaída vs Intensificación terapéutica

		Intensificación terapéutica			Test de Fisher
		Incompleta	Completa	Total	
Rescate	si	13 (37,1%)	15 (42,9%)	28 (80%)	p = 0,402
	No	5 (14,3%)	2 (5,7%)	7 (20%)	
Total		18 (51,4%)	17 (48,6%)	35 (100%)	

Tabla 11.9.9: ypN vs Rescate de las recidivas

		Rescate de las recidivas			Test de Fisher
		Si	No	Total	
ypN	ypN0	18 (51,4%)	5 (14,3%)	23 (65,7%)	p = 0,547
	ypN+	10 (28,8%)	2 (5,7%)	12 (43,3%)	
Total		28 (80%)	7 (20%)	35 (100%)	

11.10. SUPERVIVENCIA

11.10.1. Supervivencia según la IT

No encontramos diferencias estadísticas entre completar la IT y la SLE sistémica ni mixta

(Figuras 11.10.1 y 11.10.2)

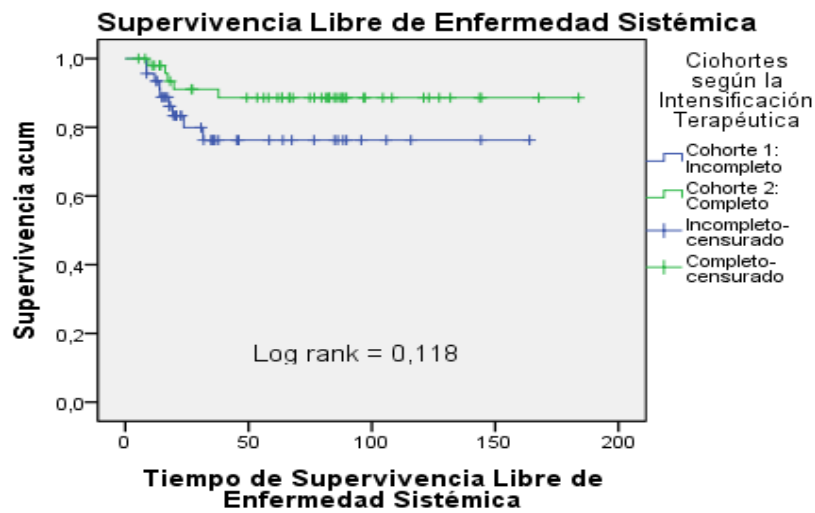


Figura 11.10.1: SLE sistémica en función de la IT

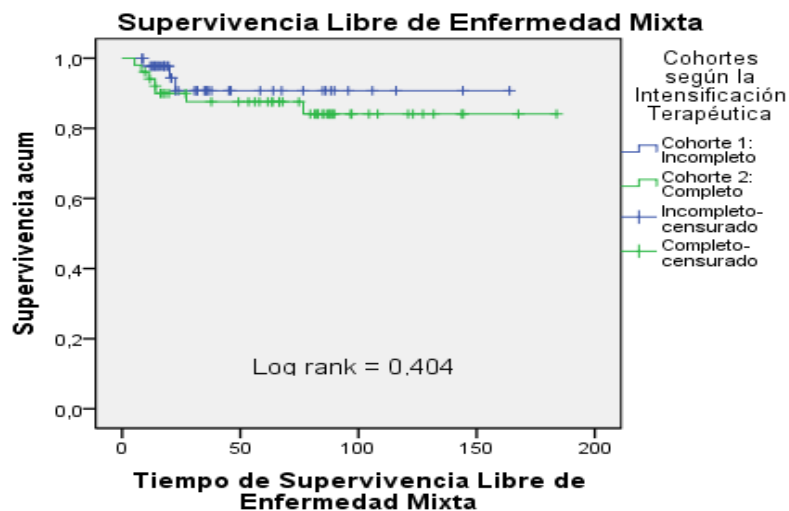


Figura 11.10.2: SLE mixta en función de la IT

11.10.2. Supervivencias ajustadas a los tres años

No encontramos diferencias estadísticas al analizar la SG, la SCE y la SLE ajustadas a tres años en función de la IT y de la neoadyuvancia recibida. (Figuras 11.10.3, 11.10.4, 11.10.5, 11.10.6, 11.10.7, 11.10.8, 11.10.9 y 11.10.10)

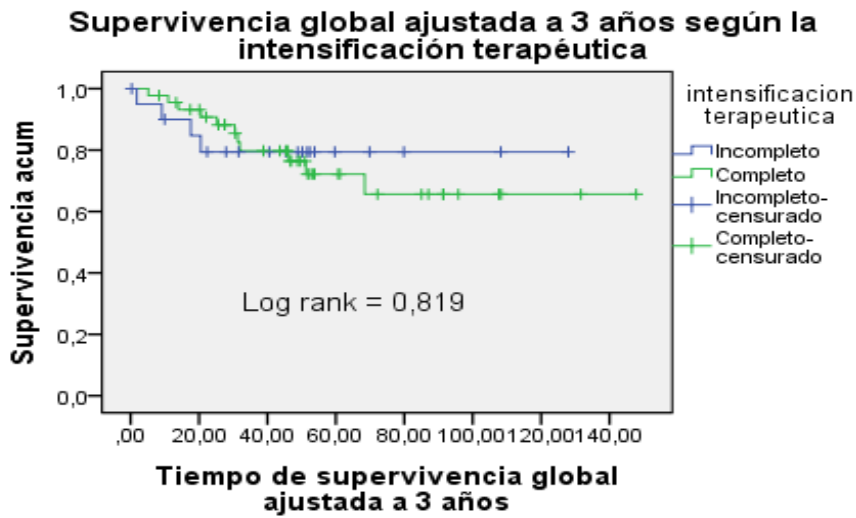


Figura 11.10.3: SG ajustada a tres años según la IT

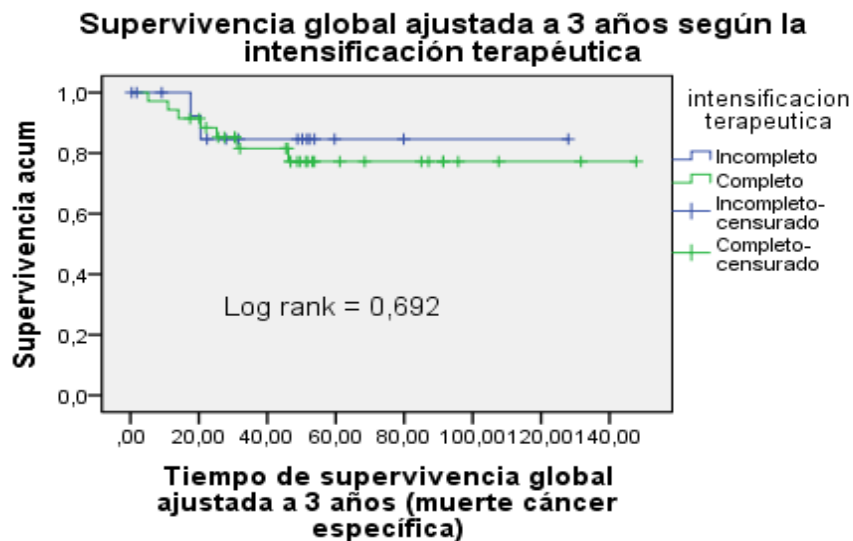


Figura 11.10.4: SCE ajustada a tres años según la IT

Supervivencia libre de enfermedad ajustada a 3 años según la intensificación terapéutica

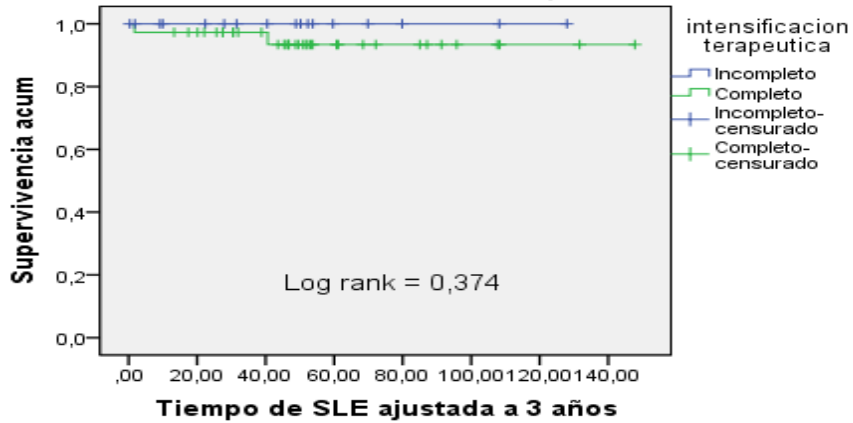


Figura 11.10.5: SLE global ajustada a tres años según la IT

Supervivencia global ajustada a 3 años según neoadyuvancia

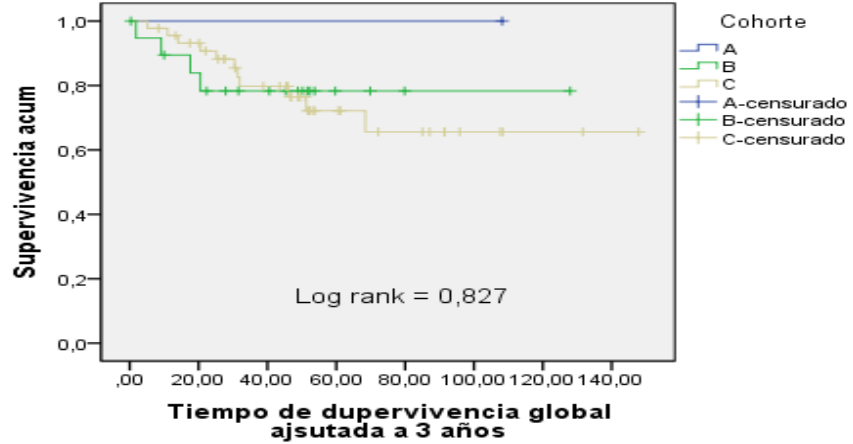


Figura 11.10.6: SG ajustada a tres años según la neoadyuvancia

Supervivencia global ajustada a 3 años según el tratamiento neoadyuvante

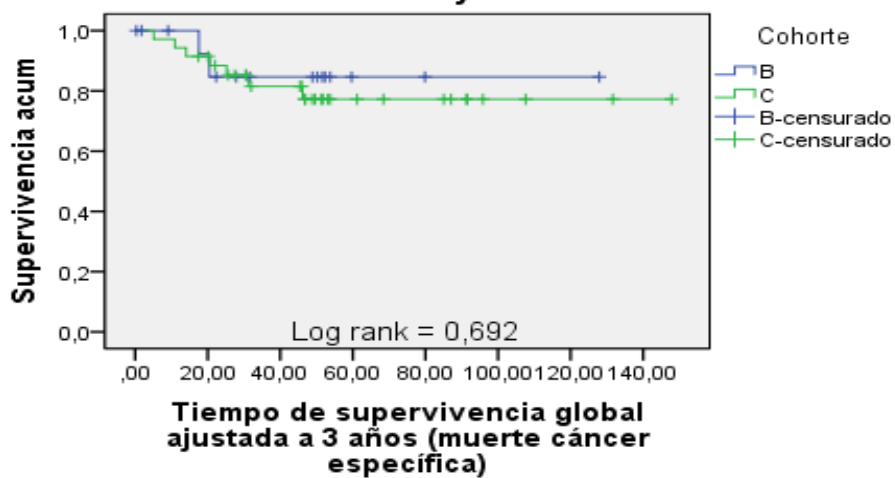


Figura 11.10.7: SG ajustada a tres años en función de si se completó la neoadyuvancia

Supervivencia global ajustada a 3 años según el tratamiento neoadyuvante

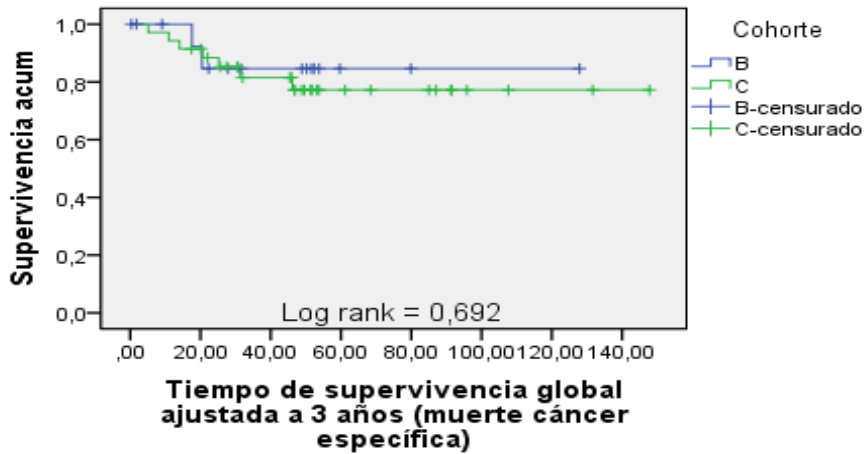


Figura 11.10.8: SCE ajustada a tres años en función de si se completó la neoadyuvancia

Supervivencia libre de enfermedad ajustada a 3 años según neoadyuvancia



Figura 11.10.9: SLE ajustada a tres años en función la neoadyuvancia

Supervivencia libre de enfermedad ajustada a 3 años según el tratamiento neoadyuvante

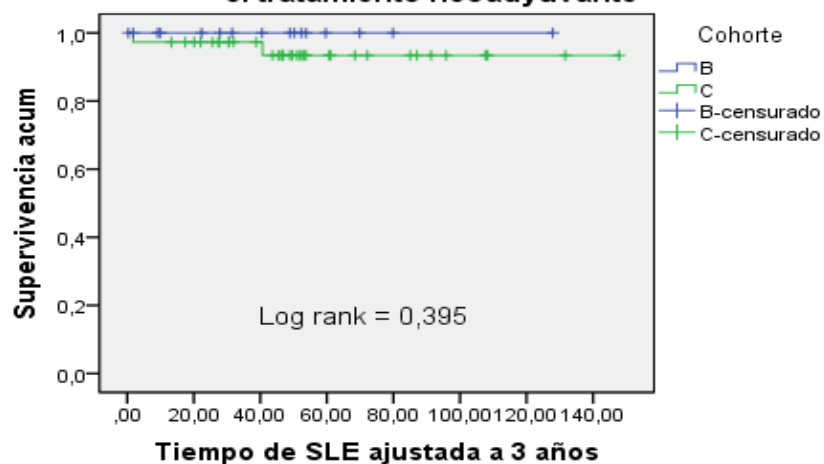


Figura 11.10.10: SLE ajustada a tres años en función de si se completó la neoadyuvancia

11.10.3. Supervivencias ajustadas a los cinco años

Tampoco encontramos diferencias estadísticas en la SG, la SCE y la SLE ajustadas a cinco años en función de la IT recibida. (Figura 11.10.11, 11.10.12 y 11.10.13)

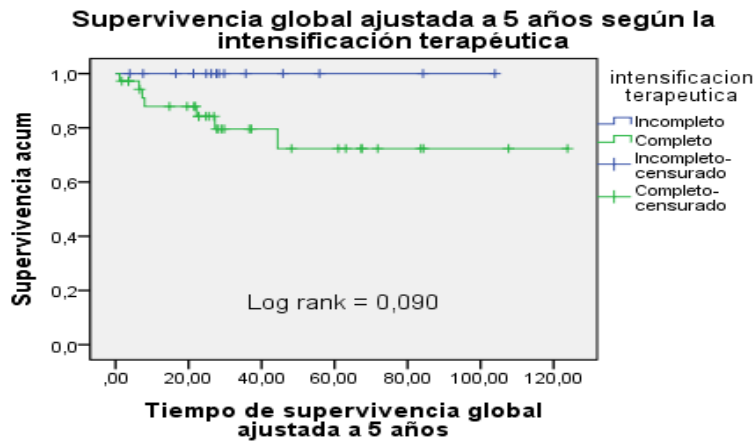


Figura 11.10.11: SG ajustada a cinco años en función de la IT

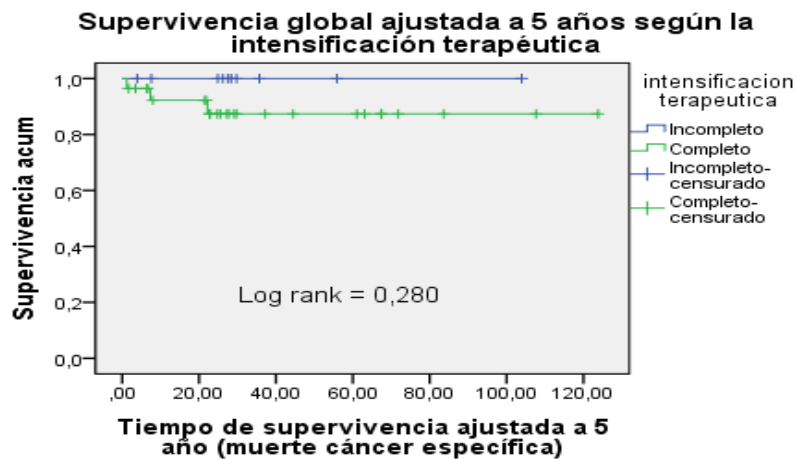


Figura 11.10.12: SCE ajustada a cinco años en función de la IT

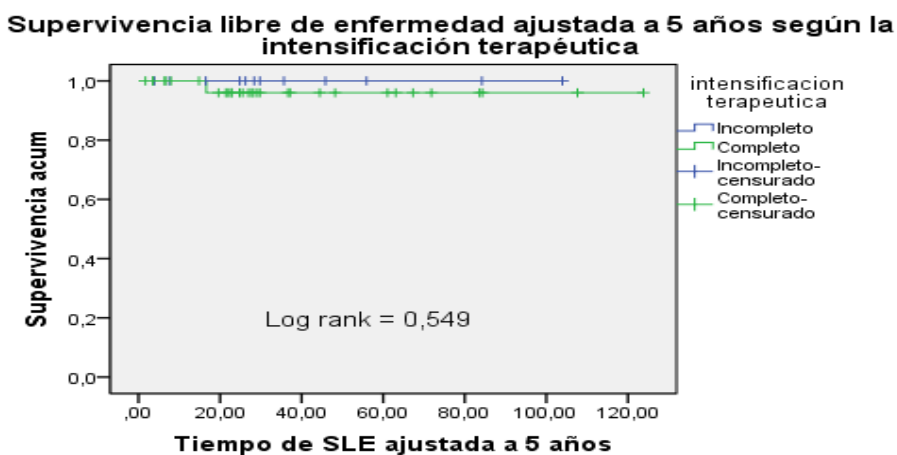


Figura 11.10.11: SG ajustada a cinco años en función de la IT

11.11. FACTORES PRONÓSTICOS

11.11.1. Factores pronósticos del total de la población

Supervivencia global:

Al hacer el análisis multivariante de todas las variables significativas en el análisis univariante únicamente la resección del mesorrecto alcanza la significación, siendo la resección incompleta del mismo un factor de riesgo. Otras variables como el TRG de Rödel tienden a la significación sin alcanzarla. Probablemente estos resultados se vean limitados por el gran número de variables estudiadas y los pocos eventos recogidos en el estudio, así como porque parte de estas variables se relacionan entre si, lo que disminuye la potencia estadística. (Tabla 11.11.1 y Figura 11.11.1)

Tabla 11.11.1: Factores pronósticos independientes de SG

Parámetro	Significación	OR	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Neoadyuvancia completa	0,704	0,64	0,064	6,39
Resección del mesorrecto	0,03	4,398	1,142	16,93
Bordes Libres	0,518	2,416	0,167	35
Margen Radial afecto	0,469	0,404	0,035	4,7
TRG de Rödel (TRG 0-2)	0,057	4,237	0,961	18,69
IT	0,544	0,509	0,057	4,51
Edad	0,191	1,033	0,984	1,08

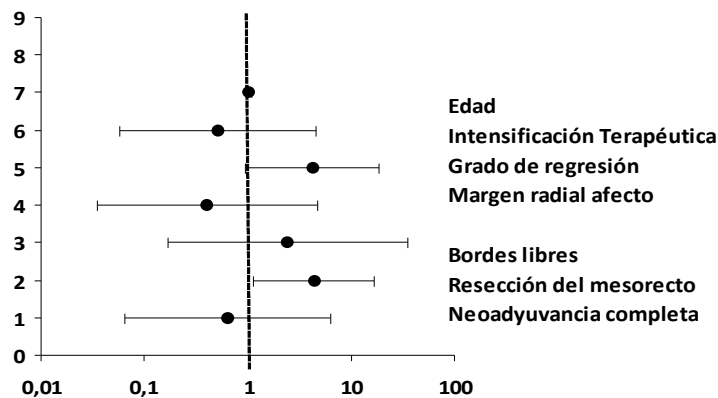


Figura 11.11.1: Representación de los factores pronósticos de SG

Supervivencia libre de enfermedad:

Si hacemos el análisis multivariante sin las complicaciones, la única variable pronóstica independiente es el TRG de Rödel. (Tabla 11.11.2 y Figura 11.11.2) Sin embargo estos

resultados se encuentran limitados ya algunas de las variables se relacionan entre si.

Tabla 11.11.2: Factores pronósticos independientes de SLE global

Parámetro	Significación	OR	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
TRG de Rödel (TRG 0-2)	0,041	4,442	1,066	18,501
Margen radial libre	0,412	0,47	0,077	2,857
Bordes de resección libres	0,303	2,371	0,458	12,272
Down Staging T	0,913	0,941	0,315	2,807
Invasión vascular	0,85	1,115	0,359	3,464
Resección órganos	0,847	1,114	0,372	3,341

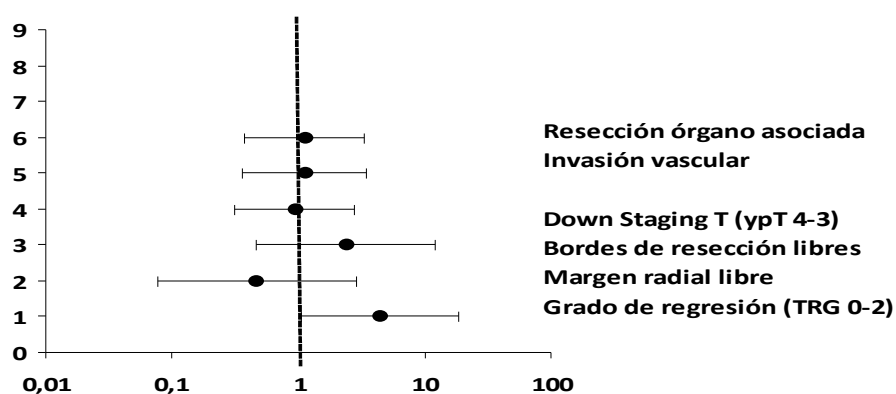


Figura 11.11 2: Representación de factores pronósticos de SLE

Supervivencia libre de enfermedad sistémica:

Al hacer el análisis multivariante de todas las variables identificadas en el análisis univariantes ninguna alcanza la significación, probablemente porque son muchas variables y únicamente hay 16 eventos lo que disminuye la potencia del estudio siendo necesarios más eventos para poder calcular el multivariante de todas esas variables.

(Tabla 11.11.3 y Figura 11.11.3)

Tabla 11.11.3: Factores pronósticos independientes de SLE sistémica

Parámetro	Significación	OR	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Completar QRT neoadyuvante	0,91	0,071	0,003	1,519
Resección órgano	0,646	0,061	0,000001	9059
Resección mesorrecto	0,229	151,93	0,042	544272,798
Afectación margen radial	0,975	0,0001	1E-09	8,82E+215
Afectación bordes resección	0,985	0,0001	1E-11	2,15E+217
TRG de Rödel (TRG 0-2)	0,462	2,473	0,222	27,567
Down Staging T	0,97	0,677	1E-09	345989842

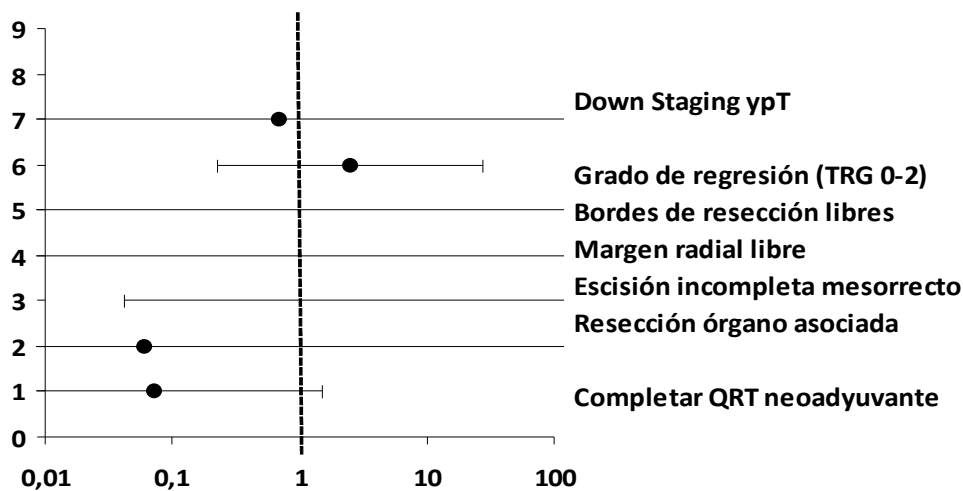


Figura 11.11.3: Representación de factores pronósticos de SLE sistémica

11.11.2. Factores pronósticos en función de la IT

Intensificación terapéutica completa (Cohorte 2):

Supervivencia libre enfermedad:

Si hacemos el análisis multivariante con todas las variables estadísticamente significativas identificadas en el análisis univariante no encontramos ninguna variable que alcance la significación (Tabla 11.11.4 y Figura 11.11.4) probablemente esto sea secundaria a la existencia de variables relacionadas entre si como son la excisión del mesorrecto completa y la afectación por el tumor del margen radial.

Tabla 11.11.4: Factores pronósticos independientes de SG en la Cohorte 2

	Significación	OR	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Resección de órgano adyacente	,814	,795	,118	5,368
Margen radial libre	,559	,332	,008	13,458
Grado de Regresión (TRG 0-2)	,980	,981	,211	4,559
Down Staging T (ypT4-3)	,543	2,485	,132	46,682
Grado histológico (G1)	,402	,379	,039	3,673
Resección incompleta mesorrecto	,484	1,811	,344	9,531

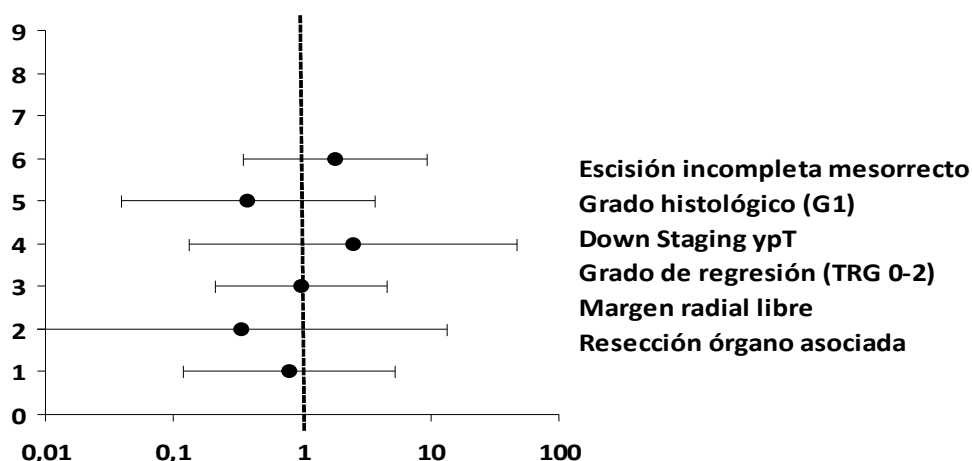


Figura 11.11.4: Representación de factores pronósticos de SG en los pacientes que completaron la IT

Supervivencia libre de enfermedad sistémica:

Al hacer el análisis multivariante ninguna de estas variables alcanza la significación estadística (Tabla 11.11.5)

Tabla 11.11.5: Factores pronósticos de SG en la Cohorte 2

	Significación	OR	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Down Staging T (ypT3-4)	,801	,649	,023	18,690
Resección de órgano adyacente	,964	119032,467	,000	1,804E+228
Edad	,284	,940	,839	1,053

11.11.3. Factores pronósticos en función de la neoadyuvancia

Neoadyuvancia Completa (Cohorte C)

Supervivencia global:

Al hacer el análisis multivariante con todas las variables estadísticamente significativas en el análisis univariante, excepto las complicaciones vemos que únicamente el grado histológico del tumor al diagnóstico es un factor pronóstico en este grupo de pacientes.

(Tabla 11.11.6 y Figura 11.11.5)

Tabla 11.11.6: Factores pronósticos independientes de SG Cohorte C

Parámetro	Significación	OR	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Resección mesorrecto incompleta	0,052	15,207	0,979	236,25
Resección órgano asociada	0,235	3,413	0,45	25,902
No complicación Postoperatoria	0,214	0,32	0,053	1,932
Grado histológico (G1)	0,038	0,076	0,007	0,864
Bordes de resección afectos	0,332	2,849	0,343	23,638

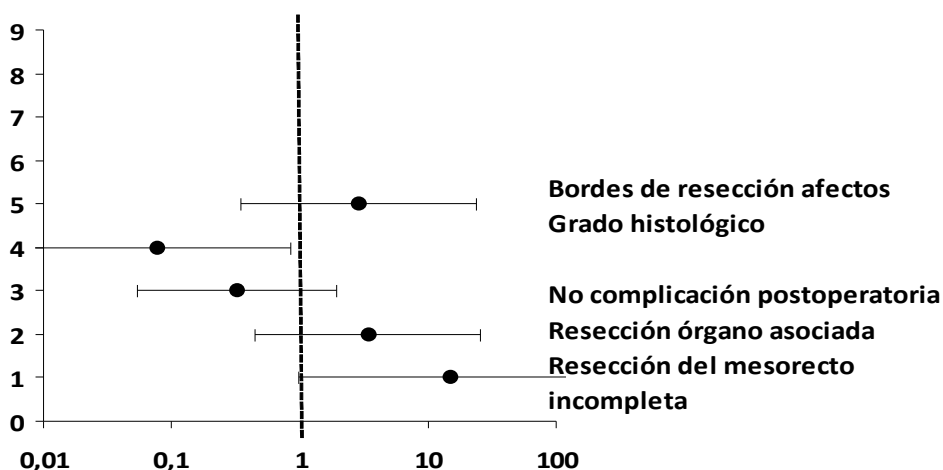


Figura 11.11.5: Representación de factores pronóstico de SG Cohorte C

Supervivencia libre de enfermedad sistémica:

Al hacer el análisis multivariante de todas las variables estadísticamente significativas en el univariante, no encontramos diferencias estadísticas en ninguna de ellas. (Tabla 11.11.7)

Tabla 11.11.7: Factores pronósticos de SLE global Cohorte C

Parámetro	Significación	OR	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Resección órgano asociado	0,126	3,506	0,704	17,472
Grado de regresión (TRG 0-2)	0,296	2,635	0,428	16,221
Bordes de resección afectos	0,177	2,656	0,644	10,954
Down Staging T (ypT4-3)	0,56	1,546	0,357	6,703

Supervivencia libre de enfermedad mixta:

Al hacer el análisis multivariante no encontramos ninguna variable estadísticamente significativa. (Tabla 11.11.8 y Figura 11.11.6)

Tabla 11.11.8: Factores pronósticos independientes de SLE mixta en Cohorte C

Parámetro	Significación	OR	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Resección mesorrecto	0,892	46843248	0,0000001	1,12E+134
Grado histológico (G1)	0,841	0,0000001	1E-14	7,96E+112
Margen radial afecto	0,803	0,00001	1E-10	7,3131E+26

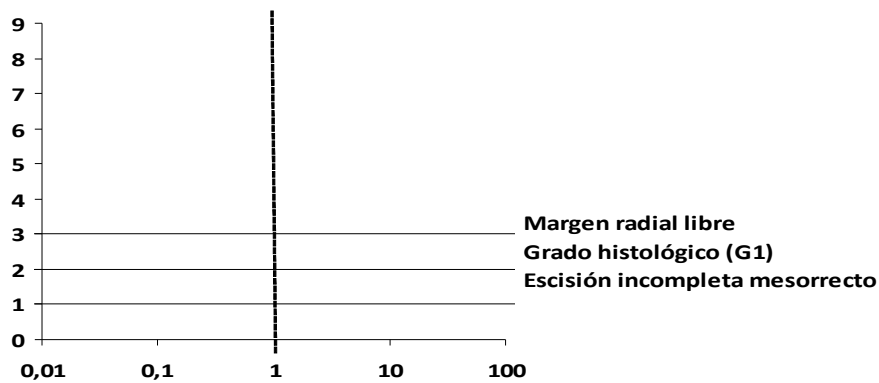


Figura 11.11.6: Representación de factores pronósticos de SLE mixta en la Cohorte C

Neoadyuvancia Incompleta (Cohorte B)

Supervivencia libre de enfermedad:

Al hacer el análisis multivariante ninguna de las variables estadísticamente significativas en el análisis univariante alcanza la significación. (Tabla 11.11.9)

Tabla 11.11.9: Factores pronósticos de SLE global en Cohorte B

Parámetro	Significación	OR	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Segmento afecto (Tercio superior)	0,793	0,827	0,199	3,431
QRT neoadyuvante completa	0,591	1,769	0,221	14,147
Tipo histológico (Adenocarcinoma)	0,762	1,376	0,174	10,849