

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE GRANADA



**TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE
RECTO: COMPARACIÓN DE ESQUEMAS DE
RADIOQUIMIOTERAPIA**

**Memoria que presenta para aspirar al grado de Doctor en Medicina
y Cirugía el Licenciado RUBÉN EDUARDO PACIOS BLANCO**

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Rubén Eduardo Pacios Blanco
D.L.: GR 2174-2012
ISBN: 978-84-9028-064-5

D. JOSÉ LUIS GARCÍA PUCHE, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Titular del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada y Director de la Unidad Clínica Integral de Oncología del Hospital Universitario San Cecilio.

CERTIFICA: Que **D. RUBÉN EDUARDO PACIOS BLANCO**, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valladolid, ha realizado su memoria de **TESIS DOCTORAL** con el título **TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE RECTO: COMPARACIÓN DE ESQUEMAS DE RADIO-QUIMIOTERAPIA** bajo mi tutela y dirección para optar al grado de **DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA** por la Universidad de Granada, dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación.

Granada, 16 de Mayo de 2011

Dña. ISABEL CASTILLO PÉREZ, Doctora en Medicina y Cirugía y Facultativo Especialista de Área de la Unidad Clínica Integral de Oncología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

CERTIFICA: Que **D. RUBÉN EDUARDO PACIOS BLANCO**, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valladolid, ha realizado su memoria de **TESIS DOCTORAL** con el título **TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE RECTO: COMPARACIÓN DE ESQUEMAS DE RADIO-QUIMIOTERAPIA** bajo mi tutela y dirección para optar al grado de **DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA** por la Universidad de Granada, dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación.

Granada, 16 de Mayo de 2011

DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

D. NICOLÁS OLEA SERRANO, Director y Catedrático del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada

CERTIFICA: Que el presente trabajo ha sido realizado por el Licenciado en Medicina y Cirugía D. RUBÉN EDUARDO PACIOS BLANCO en el Departamento de Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

Granada, 16 de Mayo de 2011

Fdo. Prof. Dr. Nicolás Olea Serrano

La memoria de Tesis Doctoral que lleva por título **TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL CÁNCER DE RECTO: COMPARACIÓN DE ESQUEMAS DE RADIOQUIMIOTERAPIA**, ha sido presentada por el Ldo. Rubén Eduardo Pacios Blanco para aspirar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, habiendo sido dirigida por D. José Luis García Puche, Profesor Titular del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, por Dña. Isabel Castillo Pérez, Dra. en Medicina y Cirugía y Facultativo Especialista de Área de la Unidad Clínica Integral de Oncología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

Fdo. Rubén Eduardo Pacios Blanco

AGRADECIMIENTOS

- A mi familia, por su constante cariño y apoyo incondicional en los momentos difíciles, por creer en mí.
- A Ana, por su cariño, constancia y comprensión, por su apoyo, por estar ahí en todo momento y acompañarme en el duro camino.
- A mi tutora, la Dra. Isabel Castillo Pérez, por tender siempre su mano, por su confianza, porque sin su apoyo y ayuda nada de esto hubiera sido posible.
- Al Dr. José Luis García Puche, Director de la Unidad Clínica de Oncología del Hospital Universitario San Cecilio, por su constante motivación para sacar adelante este proyecto.
- A Mercedes Caba Molina, Residente del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario San Cecilio, por su desinteresada e inestimable colaboración, sin la cual no se podría haber realizado este estudio.
- A Amanda Rocío González Ramirez, estadística de FIBAO (Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental), por sus valiosas recomendaciones e inestimable ayuda en la realización del análisis estadístico.
- Al Dr. José Miguel Jurado García, Facultativo de la Unidad Clínica de Oncología del Hospital Universitario San Cecilio, por sus siempre útiles consejos, por estar siempre disponible, por su apoyo, por su ayuda, por su confianza, por su amistad.
- A Rafael Guerrero Alcalde, Facultativo del Servicio de Radiofísica del Hospital Universitario San Cecilio, por estar siempre dispuesto, por escuchar, por ayudar, por ser un amigo.
- A Damián Guirado Llorente, Facultativo del Servicio de Radiofísica del Hospital Universitario San Cecilio, por su entusiasmo, por su constancia, por su apoyo, por su ayuda, por ser un amigo.
- A la Dra. María José Sánchez García, Facultativo de la Unidad Clínica de Oncología del Hospital Universitario San Cecilio por prestarme su ayuda cuando la he necesitado.
- Al Dr. Nicolás Olea Serrano, Catedrático y Director del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada, por su ayuda desinteresada.

La publicación de esta memoria de Tesis Doctoral ha sido posible gracias a la ayuda económica facilitada por:

FUNDACIÓN SAN CECILIO

Hospital Universitario San Cecilio



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

*“La única razón para que el tiempo exista
es que no ocurra todo a la vez.”*

Albert Einstein.

ÍNDICE

	Página
1. Resumen	11
2. Introducción	15
2.1. Recuerdo anatómico	15
2.2. Epidemiología	16
2.3. Factores de riesgo	17
2.3.1. Dietéticos	17
2.3.2. Edad	18
2.3.3. Adenomas	18
2.3.4. Colitis ulcerosa	19
2.3.5. Colitis granulomatosa	19
2.3.6. Predisposición genética	20
2.3.7. Antecedentes personales	20
2.4. Modelo de carcinogénesis del cáncer colorrectal	20
2.5. Síndromes familiares hereditarios	22
2.5.1. Poliposis gastrointestinales	22
2.5.1.1. Poliposis adenomatosa familiar	22
2.5.1.2. Síndrome de Peutz-Jeghers	23
2.5.1.3. Poliposis juvenil	24
2.5.2. Cáncer hereditario no polipósico o Síndrome de Lynch	24
2.6. Anatomía patológica	26
2.7. Vías de diseminación	29
2.8. Clasificación por estadios	29
2.9. Clínica	31
2.9.1. Sangrado	31
2.9.2. Alteración del ritmo intestinal	32
2.9.3. Dolor	32
2.9.4. Masa palpable	33
2.9.5. Otros	33
2.10. Pronóstico	33
2.10.1. Factores pronósticos clínico patológicos	33
2.10.1.1. Edad	33

2.10.1.2.	Sexo	34
2.10.1.3.	Estado general	34
2.10.1.4.	Localización del tumor primario	34
2.10.1.5.	Localización de la enfermedad metastásica	34
2.10.1.6.	Elevación del antígeno carcinoembrionario	35
2.10.1.7.	Grado de diferenciación	35
2.10.1.8.	Tipo histológico y morfología tumoral	35
2.10.1.9.	Ploidía	35
2.10.1.10	Invasión vascular / linfática / perineural	35
2.10.1.11	Estadio tumoral	36
2.10.2.	Factores pronósticos moleculares	36
2.10.2.1.	p53	36
2.10.2.2.	K-ras	36
2.10.2.3.	DCC/18q	37
2.10.2.4.	Timidilato sintetasa	37
2.10.2.5.	Inestabilidad de microsatélites	37
2.10.2.6.	Otros	38
2.10.3.	Factores predictivos de respuesta	38
2.10.3.1.	5-fluorouracilo y otras pirimidinas	38
2.10.3.2.	Oxaliplatino	38
2.10.3.3.	Irinotecan	39
2.11.	Diagnóstico y estudio de extensión	39
2.11.1.	Laboratorio	39
2.11.2.	Sangre oculta en heces	39
2.11.3.	Enema de doble contraste	40
2.11.4.	Colonoscopia	40
2.11.5.	Ecografía endorrectal	40
2.11.6.	Radiografía de tórax	41
2.11.7.	Ecografía abdominal	41
2.11.8.	Tomografía axial computarizada (TAC)	42
2.11.9.	Resonancia magnética nuclear (RMN)	43
2.11.10.	Colonoscopia virtual	44
2.11.11.	Tomografía por emisión de positrones (PET)	44

2.12.	Prevención y cribado	45
2.12.1.	Fibra	45
2.12.2.	Calcio y vitamina D	45
2.12.3.	AINE	46
2.12.4.	Recomendaciones para prevención primaria en CCR	46
2.13.	Tratamiento	49
2.13.1.	Estadio I	50
2.13.2.	Estadio II-III	51
2.13.2.1.	Tratamiento quirúrgico	51
2.13.2.2.	Tratamiento adyuvante	53
2.13.2.3.	Tratamiento neoadyuvante	57
2.13.2.3.1.	Tratamiento con radioterapia neoadyuvante	59
2.13.2.3.2.	Tratamiento neoadyuvante con radioquimioterapia	60
2.13.3.	Cáncer de recto inicialmente irreseccable	64
2.13.4.	Cáncer de recto localmente recurrente	65
2.13.5.	Tratamiento paliativo	66
2.14.	Seguimiento	67
2.14.1.	Anamnesis y exploración clínica	68
2.14.2.	Laboratorio	68
2.14.3.	Técnicas de imagen	68
2.15.	Tratamiento radioterápico	70
2.15.1.	Delimitación y contorneo del CTV y patrón de recaídas	70
2.15.2.	Definición y delimitación del CTV/PTV	70
2.15.3.	Posición e inmovilización del paciente	71
2.15.4.	Dosis de irradiación	72
2.15.5.	Escalada de dosis. Relación dosis-respuesta en CCR	72
2.15.6.	Órganos de riesgo	73
2.15.7.	Métodos innovadores para mejorar el índice terapéutico	74
2.16.	Investigación y desarrollo	74
2.16.1.	Fármacos biológicos anti-diana	75
2.16.2.	Marcadores pronósticos	76
2.16.3.	Tipo de cirugía y localización temporal	76
2.16.4.	Radioterapia de curso corto vs. curso largo	77

2.16.5.	Intensificación del tratamiento	77
2.17.	Capecitabina	78
2.17.1.	Estructura química y mecanismo de acción	78
2.17.2.	Farmacocinética	80
2.18.	Raltitrexed	81
3.	Objetivos y justificación clínica	85
4.	Material y métodos	89
4.1.	Recogida de datos	89
4.1.1.	Antecedentes personales	89
4.1.2.	Diagnóstico inicial	89
4.1.3.	Pruebas de imagen locales	90
4.1.4.	Estudio de extensión	90
4.1.5.	Técnica de radioterapia	90
4.1.6.	Esquema de quimioterapia	90
4.1.7.	Toxicidad	90
4.1.8.	Cirugía	91
4.1.9.	Anatomía patológica	91
4.1.10.	Quimioterapia adyuvante	91
4.1.11.	Evolución	91
4.1.12.	Ficha modelo de recogida de datos	92
4.2.	Técnica de radioterapia	93
4.3.	Esquema de administración de quimioterapia	95
4.4.	Análisis estadístico	96
5.	Resultados	101
5.1.	Datos descriptivos de la población de estudio	101
5.1.1.	Datos epidemiológicos	101
5.1.1.1.	Edad	101
5.1.1.2.	Sexo	101
5.1.1.3.	Hábitos tóxicos	101
5.1.1.4.	Antecedentes familiares	102
5.1.2.	Datos diagnósticos y características tumorales	102
5.1.2.1.	Primer signo o síntoma	102
5.1.2.2.	Intervalo primer síntoma-diagnóstico	103

5.1.2.3.	Diagnóstico por imagen	104
5.1.2.4.	Localización tumoral	104
5.1.2.5.	Tamaño tumoral	104
5.1.2.6.	Extensión transmural inicial	105
5.1.2.7.	Afectación ganglionar inicial	105
5.1.2.8.	Estudio de extensión	106
5.1.2.9.	Marcadores tumorales	106
5.1.2.10.	Estadio inicial	107
5.1.3.	Tratamiento	107
5.1.3.1.	Tipo de esquema de radioterapia externa	107
5.1.3.2.	Duración del tratamiento neoadyuvante	108
5.1.3.4.	Esquema de quimioterapia	109
5.1.4.	Toxicidad	109
5.1.4.1.	Tipo de toxicidad en toda la serie	109
5.1.4.2.	Grados de toxicidad en toda la serie	110
5.1.4.3.	Tipo de toxicidad en grupo de raltitrexed	113
5.1.4.4.	Grados de toxicidad en grupo de raltitrexed	114
5.1.4.5.	Tipo de toxicidad en grupo de capecitabina	116
5.1.4.6.	Grados de toxicidad en grupo de capecitabina	117
5.1.5.	Cirugía	119
5.1.5.1.	Intervalo neoadyuvancia-cirugía en toda la serie	119
5.1.5.2.	Tipo de cirugía en toda la serie	120
5.1.5.3.	Intervalo neoadyuvancia-cirugía en grupo de raltitrexed	120
5.1.5.4.	Tipo de cirugía en grupo de raltitrexed	121
5.1.5.5.	Intervalo neoadyuvancia-cirugía en grupo de capecitabina	121
5.1.5.6.	Tipo de cirugía en grupo de capecitabina	122
5.1.6.	Anatomía patológica	122
5.1.6.1	Extensión transmural patológica en toda la serie	123
5.1.6.2.	Extensión transmural patológica en grupo de raltitrexed	123
5.1.6.3.	Extensión transmural patológica en grupo de capecitabina	124
5.1.6.4.	Afectación ganglionar patológica en toda la serie	124
5.1.6.5.	Afectación ganglionar patológica en grupo de raltitrexed	125
5.1.6.6.	Afectación ganglionar patológica en grupo de capecitabina	125

5.1.6.7.	Estadio patológico en toda la serie	125
5.1.6.8.	Estadio patológico en grupo de raltitrexed	126
5.1.6.9.	Estadio patológico en grupo de capecitabina	127
5.1.6.10.	Grado histológico en toda la serie	128
5.1.6.11.	Grado histológico en grupo de raltitrexed	128
5.1.6.12.	Grado histológico en grupo de capecitabina	129
5.1.6.13.	Grado de regresión de Dworak en toda la serie	129
5.1.6.14.	Grado de regresión de Dworak en grupo de raltitrexed	130
5.1.6.15.	Grado de regresión de Dworak en grupo de capecitabina	130
5.1.7.	Quimioterapia adyuvante	131
5.1.7.1.	Quimioterapia adyuvante en toda la serie	131
5.1.7.2.	Quimioterapia adyuvante en grupo de raltitrexed	132
5.1.7.3.	Quimioterapia adyuvante en grupo de capecitabina	132
5.1.8.	Toxicidad tardía	133
5.1.8.1.	Toxicidad tardía en toda la serie	133
5.1.8.2.	Toxicidad tardía en grupo de raltitrexed	133
5.1.8.3.	Toxicidad tardía en grupo de capecitabina	134
5.1.9.	Mortalidad y recaídas	134
5.1.9.1.	Mortalidad global en toda la serie	134
5.1.9.2.	Mortalidad global en grupo de raltitrexed	135
5.1.9.3.	Mortalidad global en grupo de capecitabina	135
5.1.9.4.	Tasa de recidivas en toda la serie	135
5.1.9.5.	Tasa de recidivas en grupo de raltitrexed	136
5.1.9.6.	Tasa de recidivas en grupo de capecitabina	136
5.1.9.7.	Mortalidad específica por cáncer en toda la serie	137
5.1.9.8.	Mortalidad específica por cáncer en grupo de raltitrexed	138
5.1.9.9.	Mortalidad específica por cáncer en grupo de capecitabina	139
5.2.	Análisis multivariante para variables relacionadas con el tratamiento neoadyuvante	140
5.2.1.	Resultados estadísticos para la toxicidad secundaria al tratamiento neoadyuvante	140
5.2.2.	Resultados estadísticos para el tipo de cirugía realizado en función de la localización tumoral	141
5.2.3.	Resultados estadísticos para el tipo de cirugía realizado en función del esquema de quimioterapia neoadyuvante	142

5.2.4.	Resultados estadísticos para la infraestadificación después del tratamiento neoadyuvante	142
5.2.4.1.	Resultados estadísticos para la infraestadificación después del tratamiento neoadyuvante en toda la serie	142
5.2.4.2.	Resultados estadísticos para la infraestadificación después del tratamiento neoadyuvante en grupo de raltitrexed	143
5.2.4.3.	Resultados estadísticos para la infraestadificación después del tratamiento neoadyuvante en grupo de capecitabina	145
5.3.	Análisis estadístico del riesgo de recidiva	146
5.3.1.	Supervivencia libre de enfermedad en toda la serie	146
5.3.2.	Supervivencia libre de enfermedad en función del tipo de quimioterapia adyuvante	147
5.3.3.	Supervivencia libre de enfermedad en función del sexo	148
5.3.4.	Supervivencia libre de enfermedad en función de la localización tumoral	151
5.3.5.	Supervivencia libre de enfermedad en función del CEA	154
5.3.6.	Supervivencia libre de enfermedad en función del grado de regresión de Dworak	157
5.3.7.	Supervivencia libre de enfermedad en función de la afectación ganglionar patológica	160
5.3.8.	Supervivencia libre de enfermedad en función de la afectación transmural patológica	163
5.3.9.	Supervivencia libre de enfermedad en función de la administración de quimioterapia adyuvante	166
5.4.	Análisis estadístico de la supervivencia global y específica por cáncer	169
5.4.1.	Supervivencia global en toda la serie	169
5.4.2.	Supervivencia global en función del tipo de quimioterapia neoadyuvante	170
5.4.3.	Supervivencia específica en toda la serie	171
5.4.4.	Supervivencia específica en función del tipo de quimioterapia neoadyuvante	172
5.4.5.	Supervivencia específica en función del sexo	173
5.4.6.	Supervivencia específica en función de la localización tumoral	176
5.4.7.	Supervivencia específica en función del CEA	179
5.4.8.	Supervivencia específica en función del grado de regresión de Dworak	182
5.4.9.	Supervivencia específica en función de la afectación ganglionar patológica	185

5.4.10.	Supervivencia específica en función de la afectación transmural patológica	188
5.4.11	Supervivencia específica en función de la administración de quimioterapia adyuvante	191
6.	Discusión	197
6.1.	Radioquimioterapia neoadyuvante	199
6.2.	Radioquimioterapia vs. radioterapia exclusiva	201
6.3.	Complicaciones del tratamiento neoadyuvante	203
6.4.	Quimioterapia concomitante	203
6.5.	Grado de regresión de Dworak	209
6.6.	Técnica y fraccionamiento de radioterapia	210
6.7.	Beneficio de la quimioterapia adyuvante	213
6.8.	Estrategias alternativas	215
7.	Conclusiones	219
8.	Bibliografía	225
9.	Abreviaturas	247

1. Resumen

1.- RESUMEN

El cáncer de recto es uno de los tumores más frecuentes de los países industrializados, con una prevalencia de hasta 40 casos/100.000. El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma (98%) seguido del linfoma (1.3%), tumores carcinoides (estromales gastrointestinales (<1%) y tumores carcinoides (0.1%).

En el pronóstico del cáncer rectal influyen numerosos factores como la extensión local del tumor, la afectación ganglionar, y la presencia de metástasis a distancia.

El estadiaje local del tumor se puede realizar con endoscopia transrectal, RM pélvica, TC abdominopélvico.

El estadiaje prequirúrgico identifica aquellos pacientes susceptibles únicamente de tratamiento quirúrgico (T1) mediante excisión transanal o microcirugía transanal endoscópica, de aquellos que requieren un tratamiento más agresivo (T2 y T3).

Para el análisis de tratamiento oncológico del cáncer de recto localmente avanzado se han realizado ensayos clínicos dirigidos principalmente a dirimir dos cuestiones: si la QT-RT preoperatoria es superior a la RT preoperatoria sola, y si la QT-RT es mejor administrarla antes o después de la cirugía.

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

El cáncer rectal es un excelente modelo en el que evaluar múltiples objetivos como supervivencia global, respuestas patológicas, toxicidad, mantenimiento de función anorrectal, vesical y sexual.

Finalmente, esta patología representa un cambio de paradigma en el sentido del desplazamiento del tratamiento complementario desde la adyuvancia a la neoadyuvancia.

2. Introducción

2.- INTRODUCCIÓN

2.1.- Recuerdo anatómico

No existe una definición anatómica uniformemente aceptada para el recto. Con frecuencia se considera que comienza en los últimos 15 cm del intestino grueso, que es donde suelen detectarse cambios en la musculatura de la pared del intestino grueso y donde se convierte en un órgano retroperitoneal. Sin embargo, a la hora de planificar la estrategia terapéutica de los tumores que asientan en esta zona, se entiende por “recto” la zona de intestino grueso localizada por debajo del repliegue peritoneal, lo que se sitúa en los últimos 12-15 cm, dependiendo de las personas. Por el contrario, existe un amplio consenso para aceptar que el recto termina en la línea pectínea, a 1-2 cm por debajo del anillo anorrectal.

El recto puede dividirse en tres partes en función de la localización de las válvulas de Houston: tercio inferior, situado entre 3-5 cm del margen anal, tercio medio entre 5-10 cm, y tercio superior entre 10-15 cm. No obstante, cabe tener en cuenta que existe una cierta variabilidad interpersonal en la localización de estas válvulas, que puede oscilar entre 1-2 cm.

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

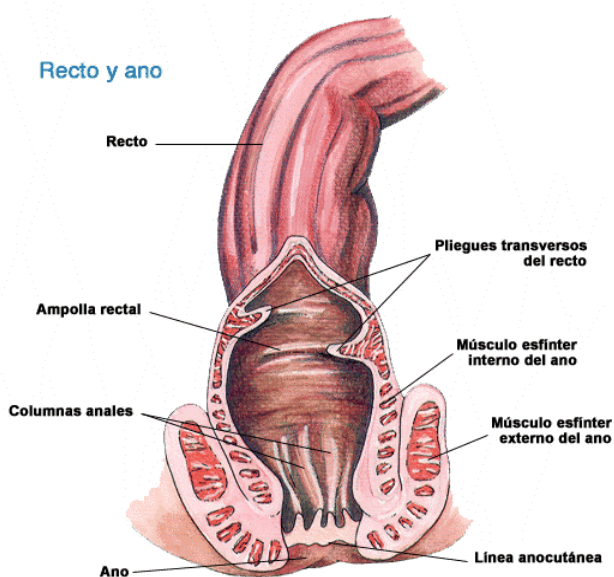


Figura 1. Representación anatómica del recto y canal anal.

2.2.- Epidemiología

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

Es uno de los tumores más frecuentes de los países industrializados y uno de los más agresivos del tubo digestivo. Las tasas de incidencia más altas se encuentran en Oceanía y EEUU, con una frecuencia de hasta 40 casos por cada 100.000 habitantes.

En España la incidencia de este tumor siempre se ha situado entre los países de tasas medias, según se desprende de la comparación de los datos publicados en los volúmenes V, VI, VII y VIII del *Cancer Incidence in Five Continents (CIFIC)* ⁽¹⁾. Según los datos del Ministerio de Sanidad y Consumo publicados en 2005, la incidencia actual en nuestro país es de 14.204 casos nuevos en hombres y 11.461 casos nuevos en mujeres; la correspondiente tasa ajustada por edad es de 63,58 y 39,01 respectivamente, por cada 100.000 habitantes. Su incidencia es elevada en el País Vasco y Navarra, con 22 casos por cada 100.000 varones y 11 casos por cada 100.000 mujeres. Por el contrario, su incidencia es relativamente baja en Cuenca y Granada, con 12 casos por cada 100.000 varones y 8 casos por cada 100.000 mujeres. En 2004 el número de muertes por CCR fue de 7394 hombres y 5545 mujeres ⁽²⁾. La tasa de supervivencia es superior al 50% en ambos sexos.

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

El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma (98%), seguido del linfoma (1.3%) y de los tumores carcinoides (estromales gastrointestinales (<1%) y tumores carcinoides puros (0.1%).

De entre todos los diagnósticos de CCR, aproximadamente un 70% afecta al colon, con aumento de la incidencia en países desarrollados debido a su relación con factores medioambientales, fundamentalmente dietéticos; mientras el 30% restante se encuentra localizado en el recto, con una incidencia que no varía significativamente de unos países a otros.

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

2.3.- Factores de riesgo

2.3.1.- Dietéticos

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

Dentro de estos factores dietéticos, los que más influyen son la ingesta elevada de grasas, proteínas e hidratos de carbono refinados, unidos a una deficiente ingesta de fibras (4-6).

- Ingesta elevada de grasas: La evidencia sugiere que existe una relación directa entre el contenido total de grasas en la dieta y la incidencia y mortalidad del CCR. Las dietas ricas en ácidos grasos saturados de origen animal o poliinsaturados de origen vegetal tendrían efecto inductor y promotor de crecimiento de CCR, mientras que los ácidos grasos monoinsaturados del pescado tendrían efecto protector. Los mecanismos a través de los cuales las grasas pueden inducir CCR son diversos:
 - Aumento de la síntesis hepática de ácidos biliares.
 - Aumento de los niveles de ornitina descarboxilasa.
 - Activación intracelular de proteína cinasa C, la cual interviene con protooncogenes induciendo proliferación.
 - Inducción de liberación de ácido araquidónico y su conversión en prostaglandinas, pudiendo afectar a la proliferación celular.
 - Alteración de la fluidez de la membrana al incorporarse a su estructura.
 - Inducción de la flora colónica para síntesis de enzimas (7- α -deshidroxilasa, β -glucuronidas, nitrorreductasa, azorreductasa) que pudieran generar compuestos carcinógenos a partir de determinados nutrientes.

- Dieta pobre en fibras: El motivo fundamental de la relación entre la inducción de CCR a partir de una dieta pobre en fibras y rica en hidratos de carbono refinados radica principalmente en el enlentecimiento del tránsito intestinal, lo que favorece un aumento en el tiempo de contacto entre la mucosa y los posibles agentes cancerígenos contenidos en dicha dieta. Los teóricos efectos

protectores de la fibra, aunque no están clarificados, se deben fundamentalmente a :

- Aumento del *bolus* fecal, diluyendo los carcinógenos, disminuyendo el contacto con la mucosa intestinal y facilitando la eliminación.
- Unión a ácidos biliares secundarios, facilitando su eliminación a través de las heces y, por lo tanto, disminuyendo su efecto mutágeno.
- Fermentación de la fibra mediante la flora vegetal, generando ácidos grasos de cadena corta que disminuyen el pH del cólon y la carcinogénesis.

A su vez, existen otros factores cuya relación con el desarrollo de CCR no está claramente verificada:

- Carcinógenos y mutágenos fecales: Las bacterias anaerobias del colon sintetizan compuestos altamente insaturados como los fecapentenos, pudiendo tener papel en la carcinogénesis, siendo el eicosapentilglicerol el más importante de éstos, debido a su elevada concentración y actividad mutágena.
- Aminas heterocíclicas. Se consideran promutágenos, ya que necesitan la activación de enzimas bacterianas o de la mucosa intestinal para convertirse en mutágenos.
- Dieta pobre en selenio.
- Carcinógenos y mutágenos ambientales.

2.3.2.- Edad

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

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

2.3.3.- Adenomas

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

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

De entre ellos, los pólipos adenomatosos constituyen lesiones premalignas. Su incidencia aumenta con la edad, y en el 30% de los casos suelen aparecer como lesiones múltiples. Pueden estar presentes en casi el 50% de la población. Están constituidos por una proliferación no invasiva de células epiteliales, y en función de las alteraciones citológicas y estructurales pueden presentar displasia de bajo o alto grado, a veces indistinguible del carcinoma *in situ*. Se distinguen tres tipos de pólipos adenomatosos: tubulares (85%), tubulovelloso (10%) y vellosos (5%); su tamaño es variable, pudiendo ir desde 1-2 mm hasta 5-10 cm.

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

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

2.3.4.- Colitis ulcerosa

El riesgo acumulado de desarrollar CCR en pacientes con pancolitis es aproximadamente del 30% a los 30 años, con incidencia de 0.5-1% anual. Estas cifras aumentan con respecto a la población general a partir de los 8 años de evolución y en función de la extensión.

2.3.5.- Colitis granulomatosa

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

2.3.6.- Predisposición genética

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

2.3.7.- Antecedentes personales

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

Otros factores individuales de riesgo, cuya evidencia científica no está del todo constatada, son: obesidad, inactividad física, consumo de alcohol y tabaco, jornada laboral nocturna, sepsis por *Streptococcus bovis*.

2.4.- Modelo de carcinogénesis del cáncer colorrectal

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

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

Vogelstein elaboró una hipótesis para explicar la génesis tumoral de CCR (Fig. 2). En el epitelio normal la primera alteración que se observa es la delección de un fragmento del brazo largo del cromosoma 5 que se incluye en el gen APC (*adenomatous poliposis coli*). Es heredado en la poliposis adenomatosa familiar (FAP) y también aparece en la fase temprana de carcinomas esporádicos ⁽⁷⁾. La mayoría de las mutaciones son puntuales nulas (41%), inserción de una o dos bases (56%). Los pacientes con mutaciones germinales en el gen APC necesitan de la mutación somática del alelo normal para desarrollar la

enfermedad. La proteína APC funciona como gen “portero”, lo que, según Vogelstein y Kinzler, significa que su activación es necesaria para que se pueda iniciar la proliferación celular ^(8,9).

En estudios posteriores se ha demostrado que APC es, en realidad, un gen supresor de tumores, que genera una proteína localizada en el citoplasma y que se une a otras como las cateninas α y β , que son moléculas de adhesión. Cuando existe una mutación del gen APC o del gen productor de la β -catenina se producen aumentos importantes de ésta y, en definitiva, la estimulación de factores transcripcionales nucleares como el Tcf-Lef (*T cell factor-lymphoid enhancer factor*), generando aumento de la proliferación celular y bloqueo de la apoptosis ^(10,11).

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

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

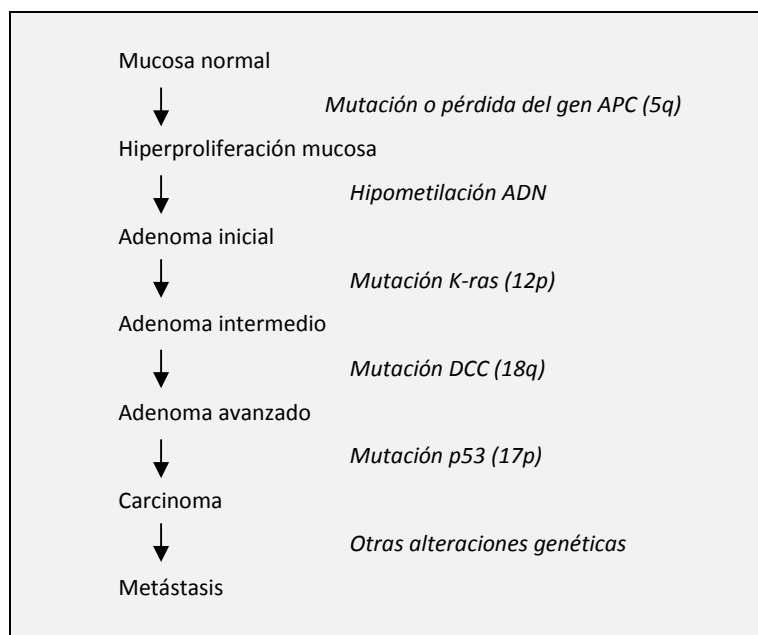


Figura 2. Modelo de carcinogénesis del CCR

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

La pérdida más significativa es la del oncogén *p53*, presente en el 75% de los casos de CCR; es un evento molecular tardío en el proceso tumorigénico colorrectal. La segunda región de pérdida alélica en frecuencia es la del cromosoma 18 ⁽¹³⁾, la cual ocurre en el 70% de los carcinomas y en casi el 50% de los adenomas. En dicha región alélica se identifica el gen *DCC*, que codifica para una proteína con alto grado de homología con la familia de las moléculas de adhesión. Su expresión está reducida o ausente en la mayoría de carcinoma colorrectales. Las mutaciones en estos dos genes provocan la aparición de carcinomas invasivos, siendo mayor el número de alteraciones en casi todos los cromosomas durante el proceso de formación de metástasis. En estadios posteriores se han podido detectar alteraciones en *Rb* o *c-myc* que pueden ser indicativos de progresión maligna.

2.5.- Síndromes Familiares Hereditarios

2.5.1.- Poliposis gastrointestinales

2.5.1.1.- Poliposis adenomatosa familiar

Afecta al 0,01% de la población, es autosómica dominante, con una penetrancia casi del 100%. Se han descrito hasta un 30% de casos sin antecedentes familiares, lo que explicaría la posibilidad de mutaciones espontáneas. Se caracteriza por la presencia de cientos e incluso miles de adenomas o pólipos adenomatosos entre la segunda y tercera década de la vida, con alta tasa de probabilidad de transformación maligna, de forma que a los 55 años prácticamente todos los portadores han desarrollado una neoplasia.

La localización más frecuente de estos tumores malignos es en colon izquierdo, con histopatología similar a la de los esporádicos. Entre un 80-90% de los casos presentan mutaciones en el gen *APC* en la línea germinal ⁽¹⁴⁾.

Se pueden desarrollar otras lesiones fuera del colon, como lesiones retinianas, osteomas, quistes desmoides en la piel y tumores cerebrales, dando lugar a diferentes síndromes:

- Síndrome de Gardner: pólipos colónicos, osteomas, quistes sebáceos, tumores desmoides, tumores epidermoides y fibromas.
- Síndrome de Turcot: pólipos colónicos, tumores cerebrales (meduloblastoma y glioblastoma).
- Síndrome de Olfield: pólipos colónicos junto a múltiples quistes sebáceos.

Otros cánceres que pueden aparecer en este grupo de pacientes son: el carcinoma duodenal periampular (segundo en frecuencia), hepatoblastomas y carcinomas de la glándula tiroides.

El análisis del gen *APC* permite confirmar el diagnóstico. El tratamiento recomendado es la cirugía (proctocolectomía con reservorio ileal y anastomosis ileoanal o colectomía con anastomosis ileorrectal), dependiendo de la edad de diagnóstico, el fenotipo y la historia familiar. Se recomienda control colonoscópico a partir de los 12 años de edad y cribado de posibles manifestaciones extracolónicas.

Existe una variante atenuada de este síndrome, caracterizada por la presencia de un menor número de pólipos localizados preferentemente en colon derecho y desarrollo de cáncer en edades más tardías. Se recomienda el inicio de control colonoscópico a partir de los 15 años.

2.5.1.2.- Síndrome de Peutz-Jeghers

Caracterizado por la aparición de múltiples pólipos gastrointestinales de tipo hamartomatoso a lo largo de todo el intestino, aunque con predominio en el delgado, sobre todo en yeyuno proximal. También se asocia pigmentación melánica de mucosa bucal, labios, manos, pies y región perianal.

Es una enfermedad autosómica dominante con elevada penetrancia. Se asocia a mutaciones germinales en el gen *LKB1*, que es un gen supresor de tumores⁽¹⁵⁾.

Existe un riesgo quince veces superior a la población general para desarrollar neoplasias gastrointestinales; los cuales no se desarrollan a partir de lo hamartomas, sino de los adenomas que coexisten.

Se han descrito otros tumores asociados a este síndrome, asentados principalmente en ovario, testículo, cérvix, mama, pulmón y área biliopancreática.

Se recomienda la realización de colonoscopias completas y polipectomías regladas, quedando reservada la colectomía para aquellos casos con alto número de pólipos o con presencia de displasias.

2.5.1.3.- Poliposis juvenil

Presencia de pólipos hamartomatosos que afectan al recto y ocasionalmente al colon, con tamaño superior a los 2 cm. Es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia variable. Se han identificado dos genes como los responsables de este síndrome: *SMAD4* y *BMPRIA* ⁽¹⁶⁾.

En un 10-60% de los casos se asocian a neoplasias gastrointestinales. El riesgo aumenta con la edad, por lo que se recomienda el seguimiento endoscópico a partir de la adolescencia.

Otras poliposis gastrointestinales asociadas a cáncer son la poliposis mixta familiar y la poliposis hiperplásica familiar.

2.5.2.- Cáncer hereditario no polipósico o Síndrome de Lynch

Descrito inicialmente en 1913 por Warthin y actualizado por Lynch. Es el más frecuente de los síndromes de cáncer colorrectal hereditario; representa entre el 1-3% de todos los CCR. Es de herencia autosómica dominante, con una penetrancia del 90%.

La degeneración neoplásica se produce sobre todo en colon derecho, proximal a la flexura esplénica.

La edad de presentación del CCR es aproximadamente 20 años antes que en los casos esporádicos. La presencia de pólipos adenomatosos suele ser en porcentaje superior a la población general y a edades más tempranas, junto a una progresión de adenoma a carcinoma más rápida.

Con frecuencia, en el estudio anatomopatológico se suelen encontrar células en anillo de sello, diferenciación mucinosa, infiltración linfocitaria peritumoral, reacción linfocitaria tipo Crohn, patrón de crecimiento medular y pobre diferenciación ⁽¹⁷⁾.

Existen diferentes tipos tumorales asociados a este síndrome: cáncer colorrectal, intestino delgado, endometrio, ovario, gástrico, páncreas, vías biliares, uréter, pelvis renal, cerebrales (glioblastoma), cutáneos (queratoacantomas, adenomas sebáceos, adenocarcinomas sebáceos) o combinaciones de ellos englobadas dentro de los síndromes de Turcot y Mui-Torre.

Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome de Lynch
Criterios de Amsterdam II
<ul style="list-style-type: none"> - Tres o más familiares afectados de algún cáncer asociado al síndrome de Lynch, uno de ellos familiar de primer grado (padre, hermano, hijo) de los otros dos. - Dos o más generaciones sucesivas afectas. - Al menos un afecto de cáncer diagnosticado antes de los 50 años. - Exclusión de FAP.
Criterios de Amsterdam II modificados (sólo precisa cumplir uno de los criterios)
<ul style="list-style-type: none"> - En familias pequeñas: dos casos de CCR en familiares de primer grado en dos generaciones sucesivas, siendo un caso diagnosticado antes de los 55 años. - En familias con dos casos de CCR en familiares de primer grado, un tercer familiar con una neoplasia diagnosticada a edad joven o cáncer de endometrio.
Criterios revisados de Bethesda (sólo precisa cumplir uno de los criterios)
<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con CCR diagnosticado antes de los 50 años de edad. - Pacientes con dos o más cánceres asociados al CCHNP de forma sincrónica o metacrónica, independiente de la edad al diagnóstico. - Pacientes con CCR que presenta MSI y características patológicas asociadas al CCHNP (células en anillo de sello, infiltración linfocitaria peritumoral, diferenciación mucinosa, reacción linfocítica tipo Crohn, patrón de crecimiento medular), diagnosticado antes de los 60 años. - CCR diagnosticado en uno o más familiares de primer grado con algún cáncer asociado al síndrome de Lynch, siendo uno de los tumores diagnosticado antes de los 50 años. - CCR diagnosticado en uno o más familiares de primer o segundo grado con algún cáncer asociado al síndrome de Lynch, independientemente de la edad.

En 1990 se describieron los criterios de Amsterdam para identificar a los pacientes con riesgo de padecer cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP), posteriormente sometidos a las modificaciones de Amsterdam II, donde se aconseja el análisis genético a las familias que cumplen dichos criterios ⁽¹⁸⁾; sin embargo, hasta un 40% de las familias con CCHNP no cumplen estas directrices clínicas.

Por otra parte, también se indica realizar estudio genético tras confirmar la presencia de inestabilidad de microsatélites (MSI) en aquellas muestras tumorales de pacientes que cumplen alguno de los criterios de Bethesda revisados ⁽¹⁹⁾ (Tabla 1).

El CCHNP se asocia a una mutación en uno de los genes de reparación de errores de apareamiento o *mismatch repair system* (MMR) de ADN (*hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH6*, *hPMS2* y *mMLH3*). Las mutaciones más frecuentes encontradas en la línea germinal de

familias afectas son las de los genes *hMLH1* y *hMSH2* en al menos el 70% de los casos, siendo más raras las de *hMSH6*, y en menos del 1% se detectan mutaciones en el *hPMS2*. En familias españolas con CCHNP estudiadas también se ha encontrado que el gen más frecuentemente mutado es el *hMLH1* ^(20,21).

Para el desarrollo de cáncer en estos individuos, además de la mutación presente en la línea germinal, es necesario que se produzca una segunda mutación somática. Existen diversos sistemas de reparación para mantener la integridad del ADN o MMR, y el fallo de estas proteínas conduce a la acumulación de mutaciones somáticas en *locus* microsatélites, sufriendo inserciones o deleciones de nucleótidos que no pueden ser corregidas, las cuales producen la activación de ciertos oncogenes o la inactivación de genes supresores. Estas alteraciones se han encontrado en las células tumorales de los pacientes con CCHNP y no en las células normales del mismo individuo, y se conocen como *MSI*, *fenotipo RER* o *mutador* ⁽²²⁾; y además, también se han observado hasta en un 15% de los pacientes que presentan cáncer colorrectal esporádico.

Actualmente se propone el estudio de cinco marcadores mononucleótidos cuasimonomórficos para detectar la existencia de inestabilidad; en el caso de que el estudio sea de inestabilidad alta se recomienda el estudio de la línea germinal de los genes *hMLH1*, *hMSH2* y *hMSH6* ⁽¹⁹⁾.

En pacientes con diagnóstico clínico (criterios de Amsterdam) o molecular (presencia de mutaciones en los genes responsables) o elevada probabilidad de padecerlo (criterios de Bethesda), debe ofrecerse cribado mediante colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 20-25 años de edad, o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven (en función de qué suceso ocurra primero).

2.6.- Anatomía patológica

El 60% de los cánceres colorrectales se localizan en colon, un 50% en colon izquierdo, y el 50% en colon derecho y transverso. El 40% restante se localiza en recto o unión rectosigmoidea.

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

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

- Bien diferenciado: más del 95% del tumor está constituido por glándulas.
- Moderadamente diferenciado: entre el 50-95% del tumor está constituido por glándulas.
- Poco diferenciado: del 5-49% del tumor constituido por glándulas.
- Indiferenciado: menos de 5% del tumor.

La clasificación anatomopatológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1989 incluye otros tipos raros de tumores primitivos del intestino grueso, entre los que se incluyen:

- Tumores epiteliales: Adenocarcinoma, Adenocarcinoma mucinoso, Adenocarcinoma de células en anillo de sello, Carcinoma adenoescamoso, Carcinoma microcítico, Carcinoma indiferenciado.
- Tumores carcinoides
- Tumores no epiteliales: Leiomioma, Otros sarcomas.
- Tumores linfoides y hematopoyéticos
- Inclasificables

Las neoplasias más frecuentes son los adenomas y los carcinomas. Los tipos histológicos de los adenomas son: tubular, vellosa (> 50% de componente vellosa) y tubulovellosa (entre 25-50% de componente vellosa). El nivel de infiltración de un carcinoma en un adenoma ha sido definido por Haggitt (Tabla 2).

Dentro de los carcinomas podemos distinguir varios subtipos:

- Adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente: supone el 95% de los carcinomas colorrectales. Pueden ser vegetantes, infiltrantes y ulcerados.
- Adenocarcinoma mucinoso o coloide: más del 50% de la lesión está formada por lagos de mucina extracelular.

Tabla 2. Niveles de infiltración de carcinoma en un adenoma de Haggitt
Carcinoma no invasor
- Nivel 0: carcinoma confinado a la mucosa del pólipo (displasia de alto grado, carcinoma <i>in situ</i> , carcinoma intramucoso).
Carcinoma invasor precoz
- Nivel 1: invasión de la cabeza del pólipo. - Nivel 2: invasión del cuello del pólipo. - Nivel 3: invasión del tallo del pólipo.
Carcinoma invasor
- Nivel 4: invasión de la submucosa de la pared del colon. - Nivel desconocido: no es posible aislar la base de resección quirúrgica.

- Adenocarcinoma de células en anillo de sello: más del 50% de las células neoplásicas muestran abundante mucina intracelular aunque también puede asociarse a mucina extracelular. Es la presentación más típica de los CCHNP, de las formas asociadas a colitis ulcerosa y del CCR de individuos jóvenes.
- Carcinoma adenoescamoso: posee características de carcinoma epidermoide y de adenocarcinoma; requiere más de un foco ocasional de diferenciación escamosa.
- Carcinoma epidermoide: localizado con mayor frecuencia en la unión anorrectal hasta en el 80%, donde existe epitelio escamoso. Se caracteriza por la extensión local y ganglionar. La presencia de metástasis a distancia ocurre en un 10% de los pacientes.
- Carcinoma medular: se observan células malignas con núcleo vesicular, nucléolo prominente y citoplasma eosinófilo abundante rodeado por infiltrado linfocitario intenso.
- Carcinoma indiferenciado: es un tumor maligno epitelial sin evidencia de diferenciación más allá de la propiamente epitelial.

2.7.- Vías de diseminación

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

A través de la diseminación local o directa, infiltra las diferentes capas del colon, incluso invade órganos y estructuras adyacentes como asas intestinales, vejiga, vagina, próstata, etc. También existe una diseminación longitudinal a través del asa intestinal, aunque ésta es más tardía. Se ha descrito una diseminación por implantación; generalmente puede ocurrir en el acto quirúrgico al descamarse las células tumorales, lo cual puede provocar recidivas en la anastomosis o incluso en la propia herida quirúrgica; también se puede producir esta descamación a cavidad abdominal, lo que explicaría la presencia de metástasis ováricas en mujeres.

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

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

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

2.8.- Clasificación por estadios

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

Existen diversas clasificaciones para la estadificación del cáncer colorrectal; hasta hace poco la más utilizada era la de Dukes, con su modificación posterior realizada por Astler y Coller (Tabla 3); actualmente la más usada es la del TNM, definida por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), con la última edición de 2002 ⁽²³⁾ (Tablas 4 y 5), proporcionando información de la infiltración a través de la pared definida por el T, la afectación ganglionar definida a través del N, y la presencia o no de metástasis a distancia determinada por el M. En la tabla 5 se representa la correlación entre la clasificación de Dukes modificada con la del TNM, y con la supervivencia a los 5 años de cada estadio.

Tabla 3. Clasificación de Dukes con modificaciones de Astler y Coller	
Estadio	Descripción
A	Tumor limitado a mucosa
B 1	Tumor no atraviesa la pared. Ganglios negativos
B 2	Tumor se extiende más allá de la pared. Ganglios negativos
B 3	Afectación de estructuras adyacentes por el tumor. Ganglios negativos
C 1	Estadio B1. Ganglios positivos.
C 2	Estadio B2. Ganglios positivos.
C 3	Estadio B3. Ganglios positivos.
D	Metástasis a distancia (hígado, pulmón, óseas)

Tabla 4. Clasificación TNM de la AJCC
T: tumor primario
<ul style="list-style-type: none"> - Tx: no se puede evaluar el tumor primario - T0: no existen signos de tumor primario - Tis: carcinoma <i>in situ</i>: tumor intraepitelial o que invade lámina propia - T1: tumor que invade submucosa - T2: tumor que invade muscular - T3: tumor que invade subserosa, tejidos pericólicos o perirrectales no recubiertos de peritoneo - T4: tumor que invade directamente otros órganos o estructuras adyacentes y/o perfora peritoneo
N: ganglios linfáticos regionales
<ul style="list-style-type: none"> - Nx: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales - N0: no se demuestran metástasis ganglionares regionales - N1: metástasis de uno a tres ganglios linfáticos - N2: metástasis en más de cuatro ganglios linfáticos
M: presencia de metástasis a distancia
<ul style="list-style-type: none"> - M0: no metástasis a distancia - M1: presencia de metástasis a distancia

Tabla 5. Estadios TNM y correlación con Dukes			
TNM		Dukes	Supervivencia 5 años
Estadio 0	Tis N0 M0		
Estadio I A	T1 N0 M0	A	95 %
I B	T2 N0 M0	B 1	85-90 %
Estadio II A	T3 N0 M0	B 2	80 %
II B	T4 N0 M0	B 3	65-75%
Estadio III A	T1-2 N1 M0	C 1	60 %
III B	T3-4 N1 M0	C 2	45 %
III C	Cualquier T N2 M0	C 3	30 %
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N, M1	D	< 5 %

2.9.- Clínica

La edad de presentación del CCR en los casos esporádicos predomina entre la sexta y octava década la vida, mientras que las formas hereditarias suelen acontecer antes de los 50 años. Generalmente es un tumor de crecimiento lento, por lo que puede estar presente desde años antes del diagnóstico. La sintomatología del cáncer colorrectal suele aparecer en fases avanzadas de la enfermedad y, por lo tanto, con menos posibilidades de un tratamiento curativo; así pues, lo más importante es tener en cuenta los síntomas de alarma que deben hacer sospechar la existencia de un proceso neoformativo.

Fundamentalmente, los síntomas que aparecen son los derivados, por una parte, de las pérdidas, por otra, los derivados de la disminución del calibre del asa intestinal y las complicaciones derivadas de ello y, por último, los derivados de la presencia de metástasis a distancia. Además, existen otros síntomas generales como la pérdida de peso, astenia, anorexia, fiebre, que se suelen asociar a la presencia de enfermedad diseminada.

2.9.1.- Sangrado

Se debe principalmente a la erosión y ulceración de la mucosa, puede ir desde pérdidas que pasan desapercibidas y detectarse sólo en análisis de sangre oculta en heces o detección de anemia ferropénica, a un sangrado evidente como melenas, hematoquecia o

rectorragia. Si el sangrado es intermitente, el test de sangre oculta en heces puede ser negativo, por lo que, ante una anemia ferropénica no explicable con test negativo debe realizarse un estudio radiológico o endoscópico del intestino grueso.

La presencia de sangrado evidente es casi constante en la localización rectal, y aparece casi en el 50% de los localizados en colon izquierdo, siendo poco frecuente en la localización de colon derecho, donde lo más frecuente son las pérdidas ocultas manifestado por un síndrome anémico.

Aunque numerosas enfermedades benignas del recto y del canal anal pueden causar sangrado, siempre debería realizarse una rectosigmoidoscopia con objeto de descartar enfermedad neoplásica. El hecho de que en el examen físico se evidencie la presencia de patología hemorroidal no debería excluir la realización de dicha prueba, ya que puede existir una lesión neoplásica más proximal.

2.9.2.- Alteración del ritmo intestinal

Es el síntoma que más frecuentemente podemos encontrar; puede ir desde la presencia de diarreas, estreñimiento a alternancia de ambos.

El crecimiento de un tumor en el recto puede causar estreñimiento y reducir el calibre de las heces (“heces acintadas”). Paradójicamente, tumores que obstruyen el recto pueden cursar con diarrea debido a que permiten el paso marginal de contenido líquido o a la aparición de un fecaloma secundario cuyo polo inferior puede sufrir la degradación provocada por la flora intestinal causando “pseudoocopresis”.

En los tumores localizados en colon derecho es más frecuente la diarrea provocada por el peristaltismo aumentado por el propio tumor y por el proceso inflamatorio acompañante; el estreñimiento suele acompañar a los tumores localizados en colon descendente y sigma, donde ya las heces han perdido una considerable cantidad de agua, estando más formadas y donde la luz intestinal es menor, unido a la estenosis que provocan los tumores infiltrantes a este nivel, siendo progresivo conforme pasa el tiempo.

2.9.3.- Dolor

Es otro de los síntomas frecuentes, pero a veces bastante inespecífico. Puede manifestarse como una molestia vaga, no localizada o sensación de plenitud. Cuando el tumor estenosa, el dolor puede convertirse en cólico acompañado de borborigmos y urgencia defecatoria.

La presencia de tenesmo o dolor durante la defecación sugiere la existencia de un tumor ulcerado que puede estar invadiendo la musculatura del esfínter anal. Los tumores que crecen directamente sobre el esfínter suelen ser muy dolorosos debido a la intensa sensibilidad de la mucosa de dicha zona. Cuando el tumor obstruye completamente la luz, el dolor aumenta de intensidad y se acompaña de cuadro de obstrucción intestinal, posible perforación y peritonitis fecal o formación de absceso.

2.9.4.- Masa palpable

En el recto a través del tacto rectal se puede poner en evidencia una masa dura, adherida, que estenosa la luz y sangrante al tacto.

2.9.5.- Otros

Los tumores de tercio superior de recto pueden originar síntomas urinarios por compresión e invasión de la vejiga. En casos muy avanzados pueden desarrollarse fístulas enterovesicales que cursan con fecaluria y neumaturia. Igualmente, puede aparecer metrorragia por invasión de la vagina o del útero, e incluso fístulas enterovaginales. Además, si el tumor invade el plexo sacro puede producir dolor perineal o en la zona glútea.

En ocasiones pueden aparecer cuadros obstructivos con perforación, peritonitis fecaloidea acompañante o formación de abscesos. La diseminación peritoneal puede originar distensión abdominal, ascitis, incluso obstrucción intestinal por estenosis múltiple y/o infiltración de intestino delgado.

2.10.- Pronóstico

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

2.10.1.- Factores pronósticos clínicopatológicos

2.10.1.1.- Edad

Se ha observado una menor supervivencia en pacientes jóvenes, lo cual se podría explicar por la existencia de una mayor incidencia de tumores mucinosos, de comportamiento más agresivo y diagnosticados en estadios más avanzados. Si se ajusta el

estadio, no parece existir diferencias en relación con los pacientes de edad más avanzada ⁽²⁴⁾. Cuando se han estudiado la supervivencia por estadios y el pronóstico según la edad, se pierde el papel del valor pronóstico de la edad en el análisis multivariable frente a otros factores pronósticos como el estadio o el grado de diferenciación. Por lo tanto, es un factor pronóstico de dudoso valor.

2.10.1.2.- Sexo

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

2.10.1.3.- Estado general

La presencia de síntomas es un factor pronóstico desfavorable, ya que generalmente suele ir asociado al diagnóstico en estadios más avanzados. Entre los síntomas asociados a un peor pronóstico se encuentra la presencia de sangrado ⁽²⁵⁾, anemia, pérdida de peso ⁽²⁶⁾, obstrucción y perforación ⁽²⁷⁾.

2.10.1.4.- Localización del tumor primario

La localización rectal suele tener un peor pronóstico, fundamentalmente derivado por la dificultad para una cirugía oncológica adecuada y el porcentaje elevado de recaídas locales. En los últimos años se están mejorando los porcentajes de recaídas locales gracias a los tratamientos preoperatorios y a la inclusión de la escisión total del mesorrecto. Por otra parte, también se habla de un peor pronóstico en los localizados en colon derecho, probablemente debido a un diagnóstico más tardío; además, se ha observado en esta localización una mayor frecuencia en la presencia de MSI, y parece que se benefician más del tratamiento adyuvante ⁽²⁸⁾.

2.10.1.5.- Localización de la enfermedad metastásica

La presencia de carcinomatosis peritoneal y de metástasis pulmonares se asocia a peor pronóstico, principalmente debido a una peor respuesta a los diferentes tratamientos quimioterápicos ⁽²⁹⁾.

2.10.1.6.- Elevación del antígeno carcinoembrionario

Diversos trabajos han correlacionado niveles altos de elevación de antígeno carcinoembrionario (CEA) preoperatorios con un peor pronóstico. Es un marcador útil para el seguimiento y la detección de recurrencias locales y metástasis a distancia, con sensibilidad del 80% y especificidad del 70%. También tiene su utilidad para la monitorización de la respuesta al tratamiento ⁽³⁰⁾.

2.10.1.7.- Grado de diferenciación

Depende del pleomorfismo nuclear, hiper cromasía y de la actividad mitótica celular. Además, se analiza la capacidad de la célula para formar estructuras que la diferencien o la capacidad para producir mucina. La mayoría de los sistemas de estratificación lo hacen en tres o cuatro grados. Es un factor pronóstico independiente demostrado en estudios multivariantes ⁽³¹⁾. Se ha correlacionado con el riesgo de invasión vascular, ganglionar y afectación metastásica a distancia.

2.10.1.8.- Tipo histológico y morfología tumoral

Los adenocarcinomas mucinosos y de células en anillo de sello, con frecuencias del 17 y 1-2%, respectivamente, suelen tener peor pronóstico que los adenocarcinomas clásicos. El carcinoma medular con frecuencia se asocia a MSI, disfunción de genes reparadores de ADN y clínicamente con CCHNP, y se asocia a mejor pronóstico ⁽³²⁾. Los tumores ulcerados presentan una mayor diseminación, un peor pronóstico, con menores supervivencias que los exofíticos.

2.10.1.9.- Ploidía

La presencia de aneuploidía es un factor pronóstico desfavorable independiente en la mayoría de los estudios ⁽³³⁾, que aumenta conforme aumenta el estadio de la enfermedad.

2.10.1.10.- Invasión vascular / linfática / perineural

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

2.10.1.11.- Estadio tumoral

Es el factor pronóstico más importante y determinante de supervivencia. A diferencia de otros tumores el tamaño tumoral no tiene valor pronóstico, es la afectación a través de la pared definida por la T en la clasificación TNM la que tiene papel pronóstico. La afectación ganglionar es, detrás de la presencia de metástasis a distancia, el factor pronóstico más importante; se requiere para que el estudio ganglionar sea correcto la resección de al menos 12 ganglios ⁽³⁴⁾. Existen discrepancias acerca del número de ganglios afectados para distinguir entre N1 y N2.

2.10.2.- Factores pronósticos moleculares

2.10.2.1.- p53

El gen que codifica a la proteína supresora *p53* se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 17. Es un activador transcripcional y desempeña un papel importante en la inducción de apoptosis mediada por *bax* y *bcl2*. Las alteraciones de *p53* generalmente son mutaciones y deleciones, y suelen ser un acontecimiento tardío en el desarrollo de CCR. La detección por inmunohistoquímica no implica necesariamente que el gen se encuentre mutado. Los resultados acerca del valor pronóstico de *p53* son contradictorios, y en los metaanálisis se observa gran heterogeneidad metodológica de los trabajos. Se ha asociado a peor evolución ⁽³⁵⁾ y a menor beneficio del tratamiento adyuvante ⁽³⁶⁾.

2.10.2.2.- K-ras

El oncogén *ras* se encuentra localizado en el cromosoma 12, codifica proteínas localizadas en la membrana celular y actúa como iniciador del ciclo de proliferación. Aparece en estadios precoces del proceso de tumorigénesis, encontrándose mutado en el 50% de los casos de CCR. En el estudio RASCAL, publicado en 2001, con 4.268 pacientes de 42 centros de los cuales 3.439 fueron incluidos en el análisis multivariante 1865-1950 licyru, se observó un 8,6% de mutaciones en el codón 12, cambio de glicina por valina, asociándose a un menor intervalo libre de enfermedad y de supervivencia global (SG), con diferencias estadísticamente significativas. Este valor pronóstico se perdía al analizar por subgrupos en los estadios B ⁽³⁷⁾. Son contradictorios los trabajos acerca de la mutación de *K-ras* y valor predictivo de respuesta.

2.10.2.3.- *DCC/18q*

El gen *DCC* está localizado en el brazo largo del cromosoma 18, codifica para una proteína que regula funciones de proliferación, diferenciación e invasividad. Se ha encontrado pérdida de heterocigosidad (LOH) en 18q21 hasta en un 70% de CCR. En 8 de 10 trabajos publicados que analizan el papel pronóstico en estadios B con 18q- LOH o pérdida de expresión de la proteína *DCC*, se ha observado una menor supervivencia ⁽³⁸⁾.

2.10.2.4.- *Timidilato sintetasa*

Enzima que participa en la síntesis de ADN y se asocia a proliferación celular. Los niveles de timidilato sintetasa (TS) se encuentran elevados en el 19-76% de los tumores. Se han descrito niveles más elevados en las metástasis hepáticas que en el tumor primario, y a su vez, en las metástasis pulmonares y ganglionares más que en las hepáticas. Los niveles elevados se han asociado a menores supervivencias con independencia del estadio, aunque estudios más recientes no lo confirman. En el metaanálisis de Popat et al., en que se incluyen 13 estudios de cáncer colorrectal avanzado y siete con estadios localizados, se observa la asociación de niveles elevados con menor supervivencia, aunque son necesarios estudios de validación ⁽³⁹⁾. Como factor predictivo de respuesta, se ha visto una asociación inversa entre los niveles de TS y las respuestas al 5-FU, y una mayor supervivencia en tratamientos adyuvantes cuando se administra en infusión continua (IC) ⁽⁴⁰⁾. Cuando se analizan los polimorfismos del promotor de TS, se ha observado beneficio del tratamiento adyuvante en homocigotos para dobles repeticiones (2R/2R) y heterocigotos (2R/3R), y no en los homocigotos para triples repeticiones (3R/3R); similares resultados se han obtenido en pacientes con CCR avanzados tratados con capecitabina.

2.10.2.5.- *Inestabilidad de microsatélites*

La inmunohistoquímica es altamente sensible y específica para la detección de MSI. Aparece en más del 80% de los CCR no polipósicos y en el 15% de los esporádicos. , La presencia de inestabilidad en dos o más de los cinco marcadores conocidos se considera alta, en uno solo es baja, y en ninguno ausente o estable. En los tumores esporádicos la metilación del ADN provoca la mayoría de los casos de MSI. Los pacientes con inestabilidad alta presentan mejor pronóstico que los de baja o ausente y, por otra parte, éstos se benefician de los tratamientos adyuvantes basados en 5-FU ⁽⁴¹⁾.

2.10.2.6.- Otros

Se han relacionado con pronóstico adverso el TGF β , la expresión elevada de VEGF, metaloproteasas de matriz, mutación del gen BRAF, entre otros, pero los estudios realizados son contradictorios.

2.10.3.- Factores predictivos de respuesta

Existen diversos factores moleculares que se han relacionado con la respuesta y toxicidad al tratamiento.

2.10.3.1.- 5-Fluorouracilo y otras fluoropirimidinas

La timidina fosforilasa (TP) induce angiogénesis y crecimiento tumoral; se ha observado que una mayor expresión de TP en CCR avanzado se asocia a menor supervivencia; niveles bajos se relacionan, en diferentes trabajos, con respuestas al tratamiento basado en 5-FU, aunque suelen ser estudios retrospectivos. La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) cataliza al 5-FU; niveles bajos se relacionan con mayor tasa de respuestas. La disminución de la actividad de esta enzima conlleva una mayor toxicidad por 5-FU. En el trabajo de Salonga se han asociado los niveles bajos de TS, DPD y TP con mayor respuesta al tratamiento y mejor supervivencia frente a aquellos en los que la expresión de uno de ellos era alta ($p < 0,0001$) ⁽⁴²⁾. En otro trabajo realizado en estadios B y C de Dukes, se observa que la baja expresión de las tres proteínas conlleva un aumento significativo en el intervalo libre de enfermedad y en la SG; esta significación se pierde cuando al menos una de ellas está elevada ⁽⁴³⁾.

2.10.3.2.- Oxaliplatino

Ciertos componentes del sistema de reparación del ADN (ERCC1, ERCC2, XRCC1, XPD, etc.) y glutatión S transferasa (GSTP1, GSTT1, etc.) determinan la eficacia y toxicidad de los platinos. Cuando existe algún polimorfismo, la actividad reparadora está alterada, por lo que no es capaz de inducir la apoptosis de la célula dañada por oxaliplatino, por lo que aparece resistencia al fármaco. En el trabajo de Stoehlmacher et al., se observa que con la presencia de polimorfismo del XRCC1 aparece un cambio de base en el codón 399 del exón 10 del gen, lo que conlleva una menor respuesta terapéutica, con diferencias significativas en pacientes tratados en primera línea con oxaliplatino y 5-FU y que

presentaban el XRCC1 normal (gg) frente al polimorfismo (ag o aa) ⁽⁴⁴⁾. En un trabajo reciente de Viguiet et al., se encuentra una relación directa entre el polimorfismo ERCC1, cambio en el codón 118 de C por T, y la respuesta al tratamiento con oxaliplatino y 5-FU, con diferencias significativas ⁽⁴⁵⁾. La enzima GSTP1 se ha relacionado con la detoxificación de platinos; el polimorfismo en el gen *GSTP1* podría alterar la capacidad catalítica de la enzima, disminuyendo la detoxificación y, por lo tanto, aumentando la actividad antitumoral. Stoehlmacher et al. encuentran una menor progresión y mayor supervivencia en pacientes que expresan el genotipo GSTP1 G/G ⁽⁴⁶⁾.

2.10.3.3.- Irinotecan

La enzima UGT1A1 detoxifica al SN-38, que es el metabolito activo del irinotecan. El polimorfismo más frecuente de UGT1A1 es la repetición TA en el box TATA (UGT1A1*28), lo que conllevaría una disminución de la enzima, aumentando la concentración de SN-38. Diversos trabajos lo han relacionado con una mayor toxicidad, con diferencias significativas, pero no han encontrado una mayor actividad tumoral ^(47,48).

2.11.- Diagnóstico y estudio de extensión

Una vez finalizada una historia clínica detallada, debe realizarse una exploración física completa, incluyendo la búsqueda de adenopatías, organomegalias, derrame pleural, ascitis y tacto rectal, y una serie de pruebas complementarias encaminadas al diagnóstico y estudio de extensión para el establecimiento de la mejor opción de tratamiento.

2.11.1.- Laboratorio

Es importante realizar analítica con hemograma y estudio de coagulación, bioquímica hepática y renal, LDH, determinación de CEA.

2.11.2.- Sangre oculta en heces (SOH)

La sensibilidad de esta prueba es del 30-40%, con especificidad del 96-98% para la detección de CCR; es una prueba cualitativa, sencilla y barata. La sensibilidad aumenta con la rehidratación de las tiras del test, pero baja la especificidad.

2.11.3.- Enema de doble contraste

No está indicada como primera elección, ya que las lesiones pueden pasar desapercibidas, tampoco es útil para valoración de la zona anastomótica. Se indica ante la imposibilidad de realización de colonoscopia completa o mala tolerancia por parte del paciente.

2.11.4.- Colonoscopia

La colonoscopia constituye la exploración más precisa para el diagnóstico de CCR y de sus lesiones precursoras: permite la visualización de éstas, la toma de muestras para su estudio anatomopatológico, el tratamiento de ciertas lesiones, y también el marcaje de zonas de interés para facilitar su localización. Por tanto, la colonoscopia se considera la exploración de elección a realizar en todo paciente con sospecha clínica de CCR ⁽⁴⁹⁾.

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

2.11.5.- Ecografía endorrectal

La ecografía endorrectal consiste en la introducción transanal de una sonda ecográfica asociada a un transductor giratorio de 360°, con una frecuencia de ultrasonidos que oscila entre 6 y 20 mHz (megahertzios), dependiendo de la profundidad que se quiera alcanzar.

La adaptación a las paredes rectales se realiza mediante un globo que se rellena con una cantidad entre 30 y 60 ml de agua. El uso del ecógrafo en conjunto con un rectosigmoidoscopio adaptado, permite la visualización y estadificación incluso de tumores de tercio superior de recto.

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

Sin embargo, se requiere una curva de aprendizaje con una recomendación de al menos 50 exploraciones. Además es observador-dependiente, lo que conlleva posibles errores de interpretación.

Por otra parte, también presenta limitaciones técnicas como son la imposibilidad de valorar tumores estenosantes, y errores de imagen causados por dificultad para posicionar correctamente la sonda respecto al tumor. La interposición de aire o heces entre el globo y la pared rectal o los cambios anatómicos debidos a biopsias previas de la zona tumoral pueden producir artefactos. Todos ellos pueden ser factores que conduzcan a la sobreestadificación tumoral.

Por último, la ecografía endorrectal presenta una mayor limitación que la RM pélvica para la evaluación de la afectación del margen circunferencial lateral y la fascia mesorrectal ⁽⁵⁰⁾.

2.11.6.- Radiografía de tórax posteroanterior y lateral

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

2.11.7.- Ecografía abdominal

Es una técnica fácil, accesible, permite el estudio del hígado (órgano más frecuentemente afectado por las metástasis en el CCR), generalmente detecta lesiones superiores a 1 cm, pudiendo identificar el número, tamaño y localización con una sensibilidad del 90%; además, puede identificar otras lesiones como adenopatías, masas, presencia de ascitis, infiltración de estructuras como vejiga, próstata, útero, implantes peritoneales, etc. Presenta limitaciones como estudio de retroperitoneo, y es una técnica muy dependiente del explorador.

2.11.8.- Tomografía axial computarizada (TAC)

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

Su valor para evaluar la enfermedad locorregional es mucho menor, con una fiabilidad para estadificar la T en torno al 70%, y para la N del 54-70%, lo que resulta claramente inferior a la ecografía ⁽⁵¹⁾.

Tabla 9.- Indicaciones de la TAC		
Problema clínico	Justificación	Indicación
<i>Diagnóstico:</i> Ante sospecha de tumor en el intestino grueso (dolor, hemorragia, cambio de los hábitos defecatorios).	Como método de diagnóstico del proceso tumoral debe reservarse para los casos de personas que no soportan el enema, tales como los ancianos. También cuando se sospeche la neoplasia en estadio localmente muy avanzado o complicada con perforación y/o abscesificación ^(52,53) .	<i>No sistemáticamente indicada</i>
<i>Diagnóstico:</i> En situaciones de oclusión aguda del intestino grueso.	Puede sustituir al enema opaco en ciertas circunstancias ya que en casos de neoplasias obstructivas, la TAC puede determinar el nivel de obstrucción, la causa, y en su caso la estadificación ^(54,55) .	<i>No sistemáticamente indicada</i>
<i>Diagnóstico:</i> Ante paciente con masa abdominal palpable.	Usualmente se realiza después de la Ecografía ^(56,57) .	<i>Indicada</i>
<i>Estadificación</i>	La TAC multidetector es una técnica muy útil en el estudio de la invasión locorregional. Además está indicada en pacientes que requieren valoración exacta del número y tamaño de las lesiones, como en los casos de enfermedad metastásica candidatas a tratamiento quirúrgico ^(51,58) .	<i>Indicada</i>
<i>Seguimiento</i>	La TAC es una técnica útil en la detección de metástasis hepáticas, afectación ganglionar y de recidivas locales. Para la detección de metástasis hepáticas la TAC tiene mayor sensibilidad que la Ecografía, por lo que resulta útil en aquellos casos en que existen dudas de persistencia de actividad tumoral (postratamientos) o negatividad de otras técnicas de imagen con sospecha evidente (por marcadores tumorales) de actividad tumoral ⁽⁵⁰⁻⁶¹⁾ .	<i>Indicada</i>

2.11.9.- Resonancia magnética nuclear (RMN)

Las nuevas técnicas de RMN que se emplean para estudiar el recto han logrado mejorar notablemente su precisión diagnóstica en esta región anatómica. La RMN pélvica tiene una sensibilidad del 66-92% para determinar la T, pero su principal ventaja reside en la capacidad para detectar la invasión de la fascia mesorrectal, que se sitúa próxima al 100%. Su sensibilidad en la detección de adenopatías locorregionales oscila entre el 50-75%.

Además, al igual que ocurre con la ecografía endorrectal, es poco útil para reestadificar tras el tratamiento neoadyuvante, debido a su incapacidad para distinguir entre tejido fibroso y tumoral.

Un reciente metaanálisis que comparó el valor de la ECO, la RMN y la TAC en la estadificación del CCR sugiere que la sensibilidad de la RMN para estadificar la T es similar a la de la ECO endorrectal (94%), aunque ésta última es más específica (86 vs. 69%). Sin embargo, en ambos casos la capacidad para detectar la afectación ganglionar es menor, con una sensibilidad del 67%, y una especificidad del 77%. Por su parte, la TAC fue poco útil, tanto para evaluar la T como la N ⁽⁵¹⁾.

- *Resumen de ventajas de la RMN:*
 - Estudio de la relación global del recto con todas las estructuras y órganos pélvicos y, por tanto, sin limitaciones técnicas por reducciones tumorales de su luz como ocurre con la ecografía endorrectal en los tumores estenosantes.
 - Análisis total del mesorrecto desde el promontorio hasta el canal anal.
 - Situación y posición del recto en la pelvis.
 - Determinación de la extensión longitudinal del tumor a lo largo de la pared rectal.
 - Relación del nivel del tumor con la reflexión peritoneal.
 - Evaluación y análisis de todas las capas de la pared rectal.
 - Tipo de crecimiento tumoral endoluminal del tumor y su relación con la infiltración de pared hasta la muscular (tumores T1 y T2).
 - Visualización y análisis del grado de infiltración y penetración del tumor en la grasa del mesorrecto (tumores T3).
 - Visualización, análisis y medición (en mm) de la relación del tumor con la fascia del mesorrecto y por tanto con el margen de resección circunferencial (MRC.).

- Visualización y análisis del grado de infiltración del tumor con estructuras osteomusculares y vasculares pélvicas y órganos pélvicos de vecindad (tumores T4).
- Evaluación global de los implantes y adenopatías en el conjunto de la grasa del mesorrecto desde el promontorio hasta el canal anal, y análisis detallado de las características de las mismas para detección de malignidad (Nx).
- Evaluación y análisis de posibles adenopatías pélvicas extramesorrectales en cadenas ilíacas e inguinales.

2.11.10.- Colonoscopia virtual

En el trabajo de Miao et al., se analizan los resultados de 201 pacientes con clínica sometidos a colonoscopia convencional y virtual mediante TAC. Todos los casos de CCR (13) fueron detectados por la colonoscopia virtual, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 99%, pero tan sólo se evidenciaron 20 de los 118 pólipos, con lo que la sensibilidad de la técnica para detección de cáncer y pólipos iguales o superiores a 1 cm se establece en un 73% ⁽⁶²⁾. Es útil para completar el estudio en casos de carcinomas oclusivos o exploraciones incompletas para la detección de carcinomas sincrónicos.

2.11.11.- Tomografía por emisión de positrones (PET)

Puede ser más sensible y específica en la detección de metástasis que la TAC. Algunas series pequeñas sugieren que los resultados de la PET pueden hacer cambiar el protocolo de tratamiento hasta en un 17% de los pacientes, y el estadio en un 40% ⁽⁶⁴⁾.

En el metaanálisis de Bipat et al., en el cual se analizan 61 estudios sobre la sensibilidad de TAC, TAC helicoidal, RMN y PET; se encuentran diferencias significativas para la detección de metástasis hepáticas a favor de PET, aunque para lesiones únicas menores de 1 cm, la RMN resultó ser la más sensible ⁽⁵¹⁾. En otro ensayo prospectivo reciente en el que se analiza la sensibilidad de las diferentes técnicas, se observa una mayor sensibilidad de la TAC y RMN para la detección de metástasis hepáticas, sin embargo, la PET resulta más específica y la TC-PET más sensible que la TAC sola para la detección de enfermedad extrahepática ⁽⁶³⁾.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Sanidad y Consumo (AETS), recomienda la utilización de esta prueba en las siguientes situaciones:

- Reestadificación de CCR con sospecha de recurrencia y susceptible de cirugía.

- Metástasis única o múltiple siempre que sea resecable.
- Elevación progresiva del CEA con pruebas de diagnóstico por la imagen (TAC, RMN) no concluyentes.
- Valoración de la respuesta terapéutica de lesiones metastásicas ante técnicas de imagen no concluyentes.

2.12.- Prevención y cribado

Los agentes quimiopreventivos deben ser seguros, baratos y cómodos, además de aportar un beneficio contrastado. Se han desarrollado numerosos estudios en animales que demuestran beneficio de agentes dietéticos como la fibra, verduras, frutas, vitamina D, antioxidante, entre otros, pero no existen estudios clínicos definitivos.

2.12.1.- Fibra

En estudios recientes, los resultados son contradictorios acerca de la reducción del riesgo de adenomas colorrectales con la ingesta de fibras, mientras que en el estudio de investigación prospectiva europea de cáncer y nutrición se describe reducción significativa del riesgo de CCR en aquellos que consumían una mayor cantidad de fibra ⁽⁶⁵⁾. Otros ensayos aleatorizados no observaban reducción del riesgo de adenomas ⁽⁶⁶⁾ o incluso determinaban aumento de dicho riesgo ⁽⁶⁷⁾, por lo que aún queda por dilucidar el papel de la fibra como prevención o qué tipo de fibra sería la más eficaz.

2.12.2.- Calcio y vitamina D

El calcio podría tener papel quimiopreventivo debido a su acción quelante de ácidos biliares y grasos mutágenos en la luz del intestino, evitando el contacto con las células epiteliales y también inhibiendo la proliferación celular a través de la modulación de la actividad de la proteína C cinasa. Se ha llevado a cabo un estudio fase III con ingesta de calcio frente a placebo, observándose reducción de recurrencia de adenomas en grupos de riesgo aumentado de CCR. Sobre la reducción del riesgo de CCR, los resultados son contradictorios, aunque habría que esperar los resultados a largo plazo de estos estudios debido a la latencia de desarrollo de CCR. La capacidad de la vitamina D para alterar la expresión de algunos genes y para modular la absorción de calcio hace que pueda desempeñar un papel importante en la quimiopreención. En el estudio epidemiológico de

McCullough et al., se observa una reducción de riesgo de CCR del 29% en individuos con mayor ingesta de vitamina D ⁽⁶⁸⁾.

2.12.3.- AINE

El mecanismo quimiopreventivo de AINE como aspirina, sulindaco, piroxicam, indometacina, nimesulida, diclofenaco, ibuprofeno, flurbiprofeno y ketoprofeno parece que se produce a través de la inhibición de enzimas COX y de inhibición de síntesis de prostaglandinas y otros metabolitos asociados a carcinogénesis. Se ha observado en ensayos clínicos que sulindaco induce la regresión de pólipos en pacientes con FAP ⁽⁶⁹⁾.

La aspirina también ha demostrado en ensayos clínicos la reducción de adenomas de forma significativa en individuos con adenomas o cáncer de colon, aunque la dosis es controvertida ^(70,71).

Los inhibidores de COX-2 selectivos demostraron eficacia en la prevención de CCR en individuos con adenomas familiares o esporádicos, aunque recientemente se ha descrito toxicidad cardiovascular con el consumo a largo plazo, motivo por el cual debe reevaluarse su utilización, sobre todo en pacientes de bajo riesgo de desarrollar CCR ⁽⁷²⁾.

2.12.4.- Recomendaciones para prevención primaria en CCR

- Moderar el consumo de carne roja, carne procesada y carne muy hecha o en contacto con el fuego.
- Dieta rica en frutas, vegetales, fibra, leche y lácteos.
- No se recomiendan suplementos de folatos, calcio y vitamina D.
- No se recomienda administración de β -carotenos, selenio, ni vitaminas A, B, C o E.
- Realización de ejercicio físico, evitar sobrepeso y obesidad.
- Evitar consumo de tabaco y alcohol.
- Aunque los AINE, incluida la aspirina a dosis bajas, puedan tener efecto beneficioso, no se recomiendan en la prevención de CCR.

El diagnóstico y tratamiento precoz del CCR se asocia a supervivencias en torno al 90%, aunque el porcentaje de pacientes diagnosticados en estadios iniciales es pequeño. Mediante el *screening* o cribado, se podría identificar la presencia de lesiones precursoras. Existen diferentes pruebas de *screening*:

- Sangre oculta en heces (SOH): es una prueba con baja sensibilidad. Realizada anualmente reduce la incidencia de CCR en 20%, con disminución de la mortalidad en 16%. Se han realizado diferentes ensayos clínicos en que se analiza el papel del test de SOH para el *screening* del CCR; en la mayoría existe una reducción del riesgo de muerte por CCR en los brazos del test en torno al 16%. Posteriormente, se ha realizado un metaanálisis con tres de estos estudios en que el riesgo relativo (RR) de muerte por CCR en el brazo del test es de 0,87 (IC 95%: 0,8-0,95) y el RR de muerte por otras causas fue de 1,02 (IC 95%: 1,00-1,04), el aumento en la mortalidad por otras causas en el grupo del test queda balanceado por el descenso producido por CCR, no impactando en la mortalidad global, por lo que la validez de esta técnica en *screening* debe ser reevaluada ⁽⁷³⁾.
- Enema de doble contraste: tiene sensibilidad del 60-80% para la detección de adenomas mayores de 1 cm. En un estudio comparativo con la colonoscopia, la sensibilidad para detectar pólipos con el enema fue diferente en función del tamaño del pólipo ($p = 0,009$), 32% adenomas menores de 5 mm, 53% entre 6-10 mm, y 48% para los mayores de 10 mm ⁽⁷⁴⁾.
- Sigmoidoscopia flexible: los estudios que analizan el papel de la sigmoidoscopia en el *screening* observan un incremento del diagnóstico en estadios más iniciales y un aumento en la supervivencia. Existen dos estudios caso-control que han evaluado la eficacia de la sigmoidoscopia en la prevención de la mortalidad por CCR, observando un descenso en el riesgo de cáncer en localización distal en el grupo en que se realizaron una o más sigmoidoscopias frente al grupo en que no se realizaron ^(75,76). La sensibilidad es alta (95%) para adenomas, reduce la incidencia de CCR al extirpar los pólipos estimada entre 34-66%, pero la duda surge cuando, al actuar sobre todos los pólipos de los cuales sólo un porcentaje bajo tiene riesgo de malignización, plantea dudas sobre exceso de intervencionismo, con el riesgo que conlleva la prueba.
- Colonoscopia: es la más sensible (95%) y específica (99%) de todas. Es la prueba de referencia para el cribado de CCR y la de elección para pacientes de alto riesgo, y para el estudio de los individuos que dan positivo en alguna de las anteriores técnicas. En un estudio realizado en el año 2000 utilizando la colonoscopia como cribado, se observó que en el 46% de los que presentaron tumores proximales no se había detectado la presencia de pólipos distales, lo que pone de manifiesto que es insuficiente la exploración exclusiva de colon distal ⁽⁷⁷⁾.

- Colonoscopia virtual: detecta entre 75-100% de pólipos mayores de 1 cm; en menores de 1 cm la colonoscopia convencional es más sensible, con diferencias estadísticamente significativas, según se recoge en un reciente metaanálisis con 30 estudios, por lo que no es una buena alternativa ⁽⁷⁸⁾. Pero hay que tener en cuenta que, en este metaanálisis y en los realizados con anterioridad, en los estudios se incluían pacientes de alto riesgo, lo que podría provocar un mayor valor predictivo positivo por la mayor prevalencia que se asocia a este grupo. Puede ser en un futuro la técnica ideal para el cribado del CCR.

Las posibles recomendaciones para el cribado de CCR son:

- En la población general se recomienda a partir de los 50 años, mediante la detección de sangre oculta en heces anual, sigmoidoscopia cada 5 años o colonoscopia cada 10 años, dependiendo de la aceptabilidad y de los recursos.
- En individuos de riesgo, sangre oculta en heces anual, colonoscopia cada 3-5 años; en caso de FAP y síndrome de Gardner, a partir de los 20 años se hará anual, y en el síndrome de Lynch cada 2 años y anual a partir de los 40 años (Tabla 10).

Tabla 10. Recomendaciones de screeninig para personas con alto riesgo	
Categoría de riesgo familiar	Recomendaciones de screening
- Familiar primer grado afecto CCR > 60 años o dos familiares de segundo grado afectados de CCR.	- Igual que riesgo población normal pero comenzando a la edad de 40 años.
- Dos o más familiares de primer grado afectados CCR un familiar de primer grado afecto de CCR < 60 años. - Un familiar de segundo grado o de tercer grado afecto de CCR. - Portador del gen o riesgo de FAP. - Portador del gen o riesgo de CHNP.	- Colonoscopia cada 5 años comenzando a los 40 años o 10 años antes que el primer diagnóstico en la familia (lo que ocurra primero). - Igual que riesgo población normal. - Sigmoidoscopia anual comenzando a los 10-12 años. - Colonoscopia cada 1-2 años comenzando a los 20-25 años o 10 años antes que el primer diagnóstico en la familia.

2.13.- Tratamiento

Una vez que se ha establecido el diagnóstico y se ha completado la estadificación, debe tomarse la decisión sobre si se realizará un abordaje quirúrgico de entrada o se comenzará con un tratamiento neoadyuvante con quimioterapia (QT) y radioterapia (RT). Los principales objetivos que deben plantearse en el tratamiento del CR son: 1) control local; 2) supervivencia a largo plazo; 3) conservación de la función esfinteriana, vesical y sexual, y 4) mantenimiento o mejoría de la calidad de vida ⁽⁴⁹⁾. Estos objetivos se pueden alcanzar con mayor facilidad si se realiza un abordaje multidisciplinar que permita la individualización del tratamiento en base a localización, estadio y resecabilidad del tumor. Esta estrategia, asociada a la optimización de la cirugía, quimioterapia y radioterapia, ha permitido que en las últimas décadas la recurrencia local haya descendido desde un 50% a menos de un 10% y la supervivencia general haya aumentado de un 50% a cerca de un 80% en los pacientes con cáncer de recto no metastásico.

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

Diferentes trabajos han demostrado que el examen macroscópico de la pieza de resección se correlaciona con el margen de resección radial microscópico, recurrencia local, metástasis a distancia y supervivencia general, de manera que un mesorrecto intacto refleja la calidad de la cirugía y puede predecir el pronóstico del paciente. La revisión de Nagtegaal et al. ⁽⁷⁹⁾ incluye piezas quirúrgicas de 17500 pacientes con cáncer de recto, y este margen se presenta como uno de los principales factores predictivos de recurrencia local, metástasis a distancia y supervivencia, fundamentalmente en pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante.

2.13.1.- Estadio I (T1-2, N0)

En los pacientes con CR limitado a la submucosa (T1N1M0), la escisión local transanal puede resultar curativa, con una mínima comorbilidad. Sin embargo, la tasa de recidivas locales se sitúa entre el 7-29% ⁽⁸⁰⁻⁸⁴⁾, lo que resulta muy superior a la observada con la resección radical. Esto se debe a que la escisión local no extirpa los ganglios del mesorrecto.

En los tumores T1, la probabilidad de que exista invasión ganglionar es del 0-12%, en los T2 del 12-25%, y en los T3 del 36-79% ⁽⁸⁵⁾. La afectación ganglionar se relaciona con la presencia de tumores mal diferenciados, invasión linfovascular y tamaño superior a 3 cm.

Así pues, es fundamental considerar estos factores para realizar una adecuada selección de los pacientes candidatos a este procedimiento. Los criterios que se consideran habitualmente son: 1) tamaño inferior a 4 cm; 2) localización inferior o igual a 8 cm del margen anal; 3) histología bien o moderadamente diferenciada; 4) tumores móviles y no ulcerados; 5) extensión inferior a un tercio de la circunferencia del recto, y 6) T1-2.

Cabe señalar que, cuando se produce una recaída, sólo el 50-75% de los pacientes pueden rescatarse mediante una resección radical. Es fundamental evaluar el informe anatomopatológico de la pieza quirúrgica para seleccionar los pacientes de alto riesgo candidatos a una resección radical ⁽⁸⁶⁾.

El tratamiento de los pacientes cuyo tumor invade la *muscularis propria* (T2) es más controvertido. Estos pacientes tienen un riesgo de tener afectación ganglionar que depende del grado de diferenciación: 18% para G1, 26% para G2, y 40% para G3. Así pues, la probabilidad de recidiva con la escisión local es de 20-40%, por lo que muchos autores aconsejan la resección radical. Evidentemente, tomar esta decisión cuando puede implicar una colostomía permanente resulta compleja, por lo que es necesario informar al paciente de todos los riesgos y beneficios antes de adoptar una decisión definitiva.

En algunas series se ha utilizado la escisión local seguida de tratamiento adyuvante con RT, con o sin QT, con resultados prometedores. Aunque este planteamiento terapéutico parece razonable, no existen datos sólidos al respecto, por lo que no puede recomendarse su empleo de forma generalizada.

Finalmente, conviene tener presente que, en los pacientes tratados mediante escisión local, debe realizarse un rectosigmoidoscopia cada 6 meses (18). Además, en estos

casos el seguimiento debe ser más prolongado, ya que casi la tercera parte de las recidivas ocurren después de los 5 años.

2.13.2.- Estadio II-III (T3-4 y/o N+)

En este estadio la cirugía sigue siendo el tratamiento fundamental. Sin embargo, debido al reducido espacio de la pelvis menor y a la proximidad de los órganos adyacentes, resulta muy complicado obtener unos márgenes libres de tumor, por lo que la recidiva local es relativamente frecuente. Cuando ésta ocurre, las posibilidades de realizar una cirugía de rescate son muy bajas. En estos casos, el tumor crece causando un gran deterioro de la calidad de vida, con sangrado local, tenesmo, fistulización, dolor secundario a la infiltración del plexo sacro, hidronefrosis, etc. Por ello, es fundamental utilizar todos los medios disponibles para evitar las recidivas.

Es recomendable realizar un abordaje multidisciplinar, que combina la administración de QT-RT con la cirugía, ya que permite reducir la tasa de recidivas locales, aumenta las posibilidades de realizar una cirugía conservadora de esfínter y, probablemente mejora la supervivencia.

Existen dos opciones terapéuticas: 1) resección radical del tumor con escisión total del mesorrecto (ETM) y anastomosis, seguido de RT-QT postoperatoria, y 2) RT y QT neoadyuvante, seguida de cirugía y QT adyuvante. Aunque todavía no existe un algoritmo terapéutico estandarizado, la segunda opción terapéutica está cobrando cada vez más partidarios, en la medida en que los resultados de los ensayos clínicos van demostrando sus ventajas. De hecho, en el estudio aleatorizado de Sauer et al. ⁽⁸⁷⁾, se comparó la RT-QT preoperatoria con la RT-QT postoperatoria, y se observó que la primera conseguía una reducción de las recidivas locales (6 vs. 12%) y permitía realizar con mayor frecuencia cirugía conservadora de esfínter (39 vs. 20%).

2.13.2.1.- Tratamiento quirúrgico

En los pacientes con CR localmente avanzado debe realizarse una resección radical, bien mediante una resección anterior baja (RAB), una amputación abdominoperineal (AAP) o una exenteración pélvica. El tipo de cirugía dependerá de la localización y extensión de la lesión. Habitualmente se realiza una RAB cuando la lesión asienta en el tercio superior o medio, siempre que sea posible dejar una distancia mínima de seguridad de 1 cm entre el límite inferior del tumor y la línea dentada. En estos casos, debe quedar

una distancia con respecto al margen anal de 3,5-4 cm. Sin embargo, en cerca del 5-20% de los tumores de tercio medio y en el 30-50% de los de tercio inferior no es posible lograr esos márgenes distales, por lo que debe realizarse una AAP. Igualmente, es aconsejable la AAP en aquellos casos en los que el tumor invade en profundidad la pelvis, se extiende localmente o es indiferenciado.

En todos los casos, además, es necesario realizar una ETM. Como ya se ha citado anteriormente, se denomina mesorrecto al compartimento que contiene la grasa perirrectal y los ganglios linfáticos de drenaje del recto. La ETM requiere la disección de la fascia que envuelve el recto y el mesorrecto, y la fascia parietal, que cubre la estructuras de la pared pélvica. Aunque la ETM consigue márgenes circunferenciales negativos en el 96% de los especímenes resecados, debe prestarse atención a la amplitud de dichos márgenes, ya que si es igual o inferior a 1 mm la tasa de recidiva local es del 20%, mientras que si es superior a 1 mm disminuye al 5% ⁽⁸⁸⁾. Por otra parte, habitualmente se considera que el extremo distal de la resección debería situarse a un mínimo de 2 cm de distancia del tumor ^(89,90), ya que en el 10% de los casos se han detectado implantes en la mucosa rectal situada más allá de 1 cm del tumor. Estos casos suelen corresponderse con tumores pobremente diferenciados y con ganglios positivos. No obstante, algunos estudios retrospectivos sugieren que márgenes de 1 cm suelen ser suficientes cuando se administra tratamiento adyuvante mediante RT-QT ⁽⁹¹⁾.

Para que la cirugía sea correcta se considera que es necesario extirpar un mínimo de 14 ganglios linfáticos. De hecho, en el estudio de Tepper et al. ⁽⁹²⁾ se evidenció que la supervivencia era del 68% cuando se extirpaban 0-4 ganglios, mientras que ascendía al 82% cuando se obtenían 14 o más ganglios. La excepción a esta norma, son los pacientes que reciben QT-RT preoperatoriamente, ya que en esta situación se detecta un menor número de ganglios.

Cuando se emplea la cirugía radical con ETM cabe esperar supervivencias a 5 años del 70-80%, con tasas de recidivas locales del 3-10% ⁽⁹³⁾. Los principales inconvenientes de la cirugía con ETM son la prolongación del tiempo quirúrgico y el aumento de la proporción de dehiscencias de anastomosis. Esto resulta especialmente problemático en las anastomosis situadas entre 3-6 cm del margen anal, donde puede llegar a producirse hasta en el 17% de los enfermos.

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

resultados de la cirugía oncológica. Por otra parte, debe evitarse la lesión de los nervios autónomos, ya que puede causar disfunción eréctil, sequedad vaginal y dificultad para la micción. Con una cuidadosa preservación de los nervios autónomos es posible reducir la disfunción sexual y urinaria desde el 25-75% hasta el 10-28% ⁽⁹¹⁾.

Con el fin de minimizar la morbilidad del postoperatorio inmediato, se está investigando la posibilidad de realizar la ETM mediante laparoscopia. En manos expertas, los resultados que se obtienen parecen similares a los que se alcanzan con técnicas más convencionales. Sin embargo, mientras no existan datos definitivos de los estudios aleatorizados que actualmente están en marcha, no se puede recomendar su empleo generalizado.

Finalmente, cabe recordar que los resultados de la cirugía del CR se relacionan con la experiencia del cirujano y la institución, por lo que es necesario que su tratamiento se realice en centros experimentados. De hecho, en una serie de 7.257 pacientes operados de CR en estadio I-III, se observó que los centros que operaban menos de 20 casos/año presentaban una mayor mortalidad postoperatoria (4,8 vs 1,6%), un mayor porcentaje de colostomías (36,6 vs 29,5%) y una menor supervivencia a los 2 años (76,6 vs 83,7%) ⁽⁹⁴⁾.

2.13.2.2.- Tratamiento adyuvante

Mientras en el cáncer de colon las recidivas a distancia son frecuentes y las locales excepcionales, en el CR se reparten por igual las recidivas locales y a distancia. De hecho, cuando se empleaba la cirugía convencional como única modalidad terapéutica, las tasas de recidivas locales se situaban en torno al 30-40%, pudiendo ser aún mayores cuando existía invasión de ganglios linfáticos. Por ello, a diferencia del cáncer de colon, la RT, junto con la QT, desempeñan un papel fundamental en la adyuvancia del CR.

Esa alta tasa de recidivas locales, junto con la evidencia de que la RT era eficaz en el tratamiento del CR irreseccable, hizo que en diversos estudios se investigara el papel de la RT adyuvante tras la cirugía. Se demostró un descenso significativo de las recidivas locales a 5 años en comparación con la cirugía sola (17 vs 28%), pero sin que se acompañara de un aumento de la supervivencia ⁽⁹⁵⁾.

Para mejorar estos resultados, se ha realizaron varios ensayos para analizar el posible papel de la combinación de QT-RT tras la cirugía (Tabla 11). En 1985 el *Gastrointestinal Tumor Study Group* (GITSG) aleatorizó a 227 pacientes con CR en estadio II-III a cirugía sola, cirugía seguida de RT (40-48 Gy), cirugía seguida de QT (5-

fluorouracilo [5-FU]-metil-CCNU) o cirugía seguida de QT-RT. Se observó que el tratamiento adyuvante con QT-RT lograba mejorar la supervivencia global (SG) a 5 años (59 vs 44% con cirugía sola), reducir las tasas de recidivas locales (11 vs 24%) y a distancia (26 vs 34%) ⁽⁹⁶⁾. Igualmente, la Clínica Mayo y el *North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG) aleatorizaron a 204 pacientes a recibir tras la cirugía RT sola o RT-QT (5-FU). Nuevamente se observó una mejoría en el porcentaje de supervivientes a 5 años a favor del grupo tratado con QT-RT (57 vs 48%), un descenso de la tasa de recidivas locales (14 vs 25%) y a distancia (29 vs 46%) ⁽⁹⁷⁾. El *National Surgical Breast and Bowel Project R-01* (NSABP R-01) aleatorizó a 555 enfermos a cirugía sola, cirugía seguida de RT o cirugía seguida de QT (metil-CCNU-vincristina-5-FU [MOF]). Aunque el grupo tratado con QT adyuvante demostró una mejoría en la supervivencia a 5 años (58 vs 48% con cirugía y 50% con cirugía + RT), sólo en el grupo tratado con RT se observó una reducción de las recidivas locales (16 vs 25% con cirugía sola y 21% con cirugía + QT) ⁽⁹⁸⁾. A la vista de los resultados de estos estudios, la Conferencia de Consenso del Instituto Nacional de la Salud de EE.UU. en 1990 recomendó la administración de QT-RT postoperatoria a todos los pacientes con CR estadios II y III ⁽⁹⁹⁾. Dicho tratamiento debería iniciarse entre 1-2 meses tras la cirugía.

Tabla 11. Ensayos aleatorios con tratamiento adyuvante en CCR

Estudio	Nº	Esquema	Recidivas locales	Recidivas a distancia	Supervivencia a 5 años
GITSG (1985) ⁽⁹⁶⁾	202	Cirugía	24%	34%	44%
		Cirugía + RT	20%	30%	52%
		Cirugía + QT	27%	27%	50%
		Cirugía + QT + RT	11%	26%	59%
Mayo/NCCTG (1991) ⁽⁹⁷⁾	204	Cirugía + RT	25%	46%	48%
		Cirugía + RT+QT	14%	29%	57%
NSABP R-01 (1998) ⁽⁹⁸⁾	555	Cirugía	25%	26%	26%
		Cirugía + QT	21%	24%	24%
		Cirugía + RT	16%	31%	31%
NSABP R-02 (2000) ⁽¹⁰⁴⁾	694	Cirugía + QT	13%	29%	65%
		Cirugía + QT + RT	8%	31%	66%

Los siguientes estudios se dirigieron a optimizar el esquema de QT. Por una parte, se demostró que el metil-CCNU no mejoraba los resultados que se obtenían con la administración de 5-FU y, sin embargo, añadía toxicidad, especialmente hematológica, debido a su capacidad para inducir leucemias ^(100, 101). Además, se observó que la administración de una infusión continua de 5-FU (225 mg/m²/d durante 5 semanas) durante la RT obtenía mejores resultados que si se administraba en *bolus*: riesgo de metástasis a distancia 31 frente a 40%, supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 4 años: 70 frente a 60%, aunque sin diferencias en la tasa de recidivas locales (30%). Estos resultados no se confirmaron en el estudio INT 0144, que investigó el posible beneficio de la infusión continua de 5-FU, no sólo durante la RT sino también tras su finalización. Se aleatorizaron 1.917 enfermos tras la cirugía a recibir uno de los siguientes tratamientos: 1) 5-FU en *bolus*, seguido de 5-FU en infusión continua + RT, seguido de 5-FU en *bolus*; 2) 5-FU en infusión continua, seguido de 5-FU en infusión continua + RT, seguido de 5-FU en infusión continua, y 3) 5-FU en *bolus* + leucovorin (LV) y levamisol (LEV), seguido de 5-FU-LV + RT, seguido de 5-FU-LV-LEV. Tras una mediana de seguimiento de 5,7 años, no se detectaron diferencias entre los grupos en la SLE a 3 años (67-69%), recidivas locales (4,6-8%) ni en la SG (81-83%). La toxicidad hematológica fue significativamente menor en el grupo tratado con 5-FU en infusión continua (4 vs 49 y 55%) ⁽¹⁰²⁾. Según estos resultados, pueden considerarse igual de eficaces todos esos esquemas. Sin embargo, debido a su menor toxicidad, muchas instituciones han adoptado el esquema basado en la infusión continua de 5-FU. No obstante, esta forma de administrar la QT se asocia a un mayor coste, es menos cómodo para el paciente y tiene el riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la vía central. El mismo Intergroup, en un estudio posterior (INT 0114), comparó en 1.696 pacientes operados de CR la administración de 5-FU en *bolus* frente a 5-FU-LEV, 5-FU-LV o 5-FU-LEV-LV. Todos los pacientes recibieron RT adyuvante con 5-FU en *bolus* o 5-FU-LV. Los resultados obtenidos tras 4 y 7 años de seguimiento no demostraron ninguna diferencia entre los cuatro brazos terapéuticos ⁽¹⁰³⁾. Por su parte, el NSABP R-02 aleatorizó a 694 pacientes operados de CR a recibir tratamiento adyuvante con: 1) MOF solo; 2) MOF + RT; 3) 5-FU-LV solo, y 4) 5-FU-LV + RT. Los enfermos que recibieron 5-FU-LV alcanzaron una SLE a los 5 años del 55 frente al 47% con MOF. Sin embargo, no hubo diferencias en la SG (65 vs 62%). Además, se observó que los enfermos tratados con QT-RT tenían una tasa de recidivas locales inferior a la de los que recibían sólo QT tras la cirugía (8 vs 13%) ⁽¹⁰⁴⁾.

Con el fin de mejorar la comodidad del tratamiento y evitar los problemas asociados a la infusión continua, actualmente se está investigando la sustitución de la infusión continua de 5-FU por fluoropirimidinas orales. De hecho, el estudio NSABP 04 está comparando directamente el tratamiento adyuvante con capecitabina frente a la infusión continua de 5-FU. Sin embargo, hasta que no se disponga de resultados definitivos, no se puede recomendar su empleo.

En el cáncer de colon, al menos dos estudios han demostrado la superioridad del tratamiento adyuvante con combinaciones de 5-FU y oxaliplatino. Aunque en el CR es muy probable que esto también vaya a ser así, todavía no disponemos de datos sólidos que lo avalen. El estudio del Intergroup E3201 se diseñó para comparar la administración de 5-FU-LV frente a FOLFOX y FOLFIRI tras la administración preoperatoria o postoperatoria de 5-FU-RT. Sin embargo, el reclutamiento se cerró tras incluir los primeros 225 enfermos de los 3.150 planificados debido a que se inició un nuevo estudio, el E5204, en el que se incorporaba bevacizumab. Recientemente se han comunicado los datos relativos a la toxicidad del primero, habiéndose detectado un aumento de la neutropenia grado III-IV con FOLFOX frente a 5-FU-LV (31 vs 4%), aunque con menos diarrea grado III-IV (3 vs 13%) ⁽¹⁰⁵⁾. En cualquier caso, hasta que no se disponga de los resultados de eficacia no puede recomendarse su empleo fuera de ensayos clínicos.

Una cuestión que todavía no está bien definida es determinar el momento óptimo para administrar la RT. La mayoría de los estudios la inician tras uno o dos ciclos de QT. Sin embargo, un estudio que aleatorizó a 308 pacientes con CR operados a recibir RT con el primer ciclo de QT adyuvante (5-FU-LV) o tras el tercer ciclo comunicó que a los 4 años la SLE era mejor en los pacientes que recibieron precozmente la RT (81 vs 70%), aunque sin que se detectaran diferencias en la SG (84 vs 82%) o en la tasa de recidivas locales (2 vs 6%) ⁽¹⁰⁶⁾.

Un aspecto importante en todos estos estudios es el de la toxicidad asociada a la RT a dosis altas (45-55 Gy en 4-6 semanas) sobre la pelvis. La toxicidad del tratamiento es frecuente, de manera que el 10-20% de los enfermos desarrollan efectos secundarios tardíos. La toxicidad es mayor cuanto más amplio es el volumen irradiado, si se administran dosis diarias superiores a 2 Gy y si se asocia a QT concomitante. La toxicidad más grave es la lesión del intestino delgado, que cursa con diarrea crónica, fístulas y obstrucción intestinal. Son pacientes con mala calidad de vida, que a menudo requieren cirugías por cuadros oclusivos. También puede producir disfunción vesical y anorrectal e, incluso, dolor pélvico, que aparece 1 año después de finalizar la RT debido a múltiples

microfracturas que pueden desarrollarse en el sacro. Este cuadro álgido suele remitir tras 1-2 años.

En conclusión, los beneficios del tratamiento adyuvante pueden resumirse en los siguientes puntos:

- 1) la RT postoperatoria mejora el control local del CR pero no la SG;
- 2) la RT combinada con 5-FU en infusión continua mejora el control local que se obtiene con la RT sola y mejora la supervivencia;
- 3) la incorporación de otros agentes como LV o LEV no mejora los resultados del 5-FU en monoterapia,
- 4) faltan datos que respalden el empleo de esquemas con oxaliplatino o capecitabina.

2.13.2.3.- Tratamiento neoadyuvante

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

- 1) puede eliminar precozmente las micrometástasis que pudieran existir;
- 2) el lecho vascular del tumor está intacto, lo que mejora la eficacia de la RT al estar bien oxigenado el tumor;
- 3) el paciente está en buenas condiciones físicas, lo que permite administrar el tratamiento a dosis plenas y mejorar su cumplimiento;
- 4) disminuye la toxicidad de la RT;
- 5) disminuye la posibilidad de siembra tumoral durante el acto quirúrgico;
- 6) la administración simultánea de QT-RT aumenta la eficacia, por lo que al obtenerse una reducción del tumor se favorece la reseccabilidad;
- 7) aumenta la proporción de pacientes en los que es posible realizar una cirugía conservadora del esfínter anal;
- 8) la anatomía intacta de la zona a tratar ofrece un modelo *in vivo* idóneo para la evaluación de la eficacia del tratamiento.

En este sentido cabe señalar las dificultades con las que se encuentra el patólogo para evaluar el grado de regresión tumoral tras el tratamiento neoadyuvante. Salvo en los casos en los que se produce una respuesta completa patológica (RCp y pT0), en el resto de las ocasiones la valoración es notablemente subjetiva.

Se han propuesto diversos sistemas para evaluar el grado de respuesta patológica, pero de ellos, quizás el más utilizado actualmente es el de *Dworak* ⁽¹⁰⁷⁾. Este sistema establece cinco grados:

- Grado 0: ausencia de respuesta;
- Grado 1: mínima regresión, en el que domina la masa tumoral y la fibrosis es igual o inferior a 25%;
- Grado 2: regresión moderada, domina la masa tumoral, pero la fibrosis ocupa el 26-50% del tumor;
- Grado 3: buena regresión, domina la fibrosis, creciendo más que la masa tumoral;
- Grado 4: regresión completa, no se detecta tumor viable, sólo tejido fibrótico.

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

- 1) se retrasa el tratamiento quirúrgico, ya que los pacientes deben esperar 1-2 meses tras finalizar la RT;
- 2) dificultades en el campo quirúrgico debidas a la RT, ya que si la cirugía se realiza pronto puede haber fenómenos inflamatorios agudos, y si es tardía, puede desarrollarse fibrosis pélvica perirrectal, con dificultades para la disección;
- 3) aumenta la frecuencia de infecciones perineales postoperatorias y de retrasos en la cicatrización,
- 4) existe la posibilidad de tratar en exceso a pacientes que, por su bajo riesgo de recidiva, no lo necesitan.

No obstante, en este sentido cabe señalar que, como ya se mencionó anteriormente, la ecografía endorrectal y la resonancia magnética permiten seleccionar cada vez mejor a los pacientes. Especialmente interesantes son los resultados del análisis pronóstico realizado en el estudio INT 0114, que permitieron identificar subgrupos de pacientes dentro de los estadios II y III con riesgos diferentes de recaída local y muerte. Los pacientes con tumores T1-2N+, o T3 N0 tenían un riesgo bajo, mientras que los pacientes con tumores T3N+ y T4 eran de riesgo alto. La supervivencia a 5 y 7 años era del 76 y 70%, respectivamente, para el grupo de bajo riesgo, y del 55 y 45% para el de alto riesgo ($p < 0,0001$). La tasa de recaída local era del 9% para los de riesgo bajo, y del 18% para los pacientes de riesgo alto ($p < 0,0001$). Los pacientes con T4 eran los que tenían la tasa más alta de recaída local: 24% a los 5 años ⁽¹⁰³⁾. Por el contrario, los pacientes con tumores

T3N0, considerados globalmente, poseen un pronóstico relativamente bueno, con una supervivencia a los 5 años del 85%, por lo que actualmente hay dudas sobre la necesidad de administrar tratamiento neoadyuvante con radioterapia y quimioterapia concomitante a este subgrupo. Sin embargo, entre ellos hay que distinguir a los T3 que contactan o infiltran la fascia del mesorrecto, ya que poseen un pronóstico peor y se beneficiarían de dicho tratamiento. En este sentido, cabe recordar que la RMN permite identificar aquellos tumores que infiltran el mesorrecto. Igualmente, un estudio reciente ha comunicado que los pacientes con tumores T2N0 y T3N0 con invasión linfovascular, CEA preoperatorio superior a 5 ng/ml y edad superior a 70 años, tratados exclusivamente con ETM y cirugía radical, tenían un pronóstico menos favorable, con una SLE a los 5 años del 73% ⁽¹⁰⁸⁾.

2.13.2.3.1.- Tratamiento con radioterapia neoadyuvante

Los primeros estudios en neoadyuvancia se centraron en investigar si la RT preoperatoria mejoraba los resultados de la cirugía en el CR. Las dosis y los esquemas empleados varían ampliamente entre los diferentes autores, lo que dificulta la interpretación de los resultados. Sin embargo, existe un cierto acuerdo en que la RT preoperatoria a dosis bajas no mejora el control local ni la supervivencia frente a la cirugía sola. Sin embargo, la RT a dosis moderadas (34,5 Gy administrados en 15 días) puede reducir las recidivas locales, pero no aumenta la supervivencia ⁽⁹⁵⁾. Finalmente, los datos obtenidos a partir de un amplio estudio que aleatorizó a 1.168 pacientes a recibir RT a dosis altas en tiempo reducido (25 Gy en 1 semana) frente a cirugía sola, sugieren que la RT aumenta el control local (89 vs 73%) y la SG (58 vs 48%) ⁽¹⁰⁹⁾.

Sin embargo, dos estudios más recientes cuestionan estos resultados. El primero (Dutch Trial) incluyó a 1.861 pacientes que fueron aleatorizados a recibir RT a dosis altas seguida de cirugía con ETM o sólo cirugía con ETM. Se observó que la RT preoperatoria lograba reducir la tasa de recidivas locales a los 2 años (2,4 vs 8,2%), aunque sin aumentar la supervivencia (82% en ambos brazos). En el grupo tratado con RT preoperatoria se observaron más problemas de cicatrización tras la AAP (29 vs 18%), incontinencia fecal (62 vs 38%), disfunción sexual e insatisfacción con la función intestinal ⁽¹¹⁰⁾. El segundo estudio (MRC/NCIC trial) distribuyó a 1.350 pacientes a recibir RT preoperatoria a dosis altas seguida de cirugía o sólo cirugía. En este último grupo se admitió que, si tras la intervención se detectaba que los márgenes circunferenciales eran positivos, se administrase RT y 5-FU adyuvante. Igualmente, en ambos brazos, si se encontraba

afectación ganglionar se ofreció tratamiento con QT adyuvante. Tras una mediana de seguimiento de 3 años se observó en el grupo tratado con RT neoadyuvante una disminución de las recidivas locales (5 vs 11%) y un aumento de la SLE (80 vs 75%). Sin embargo, tampoco se detectó un aumento de la supervivencia (81 vs 79%)⁽¹¹¹⁾.

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

2.13.2.3.2.- Tratamiento neoadyuvante con radioquimioterapia

Los ensayos clínicos realizados con QT-RT neoadyuvante (Tabla 12) se han dirigido principalmente a dirimir dos cuestiones: si la QT-RT preoperatoria es superior a la RT preoperatoria, y si la QT-RT es mejor administrarla antes o después de la cirugía.

Respecto a la primera cuestión, el estudio de la EORTC 22921 aleatorizó a 1.011 pacientes en un diseño factorial a recibir RT preoperatoria (45 Gy en 5 semanas) o RT-QT (5-FU-LV) preoperatoria. Además, los dos brazos se aleatorizaron, a su vez, a recibir o no QT adyuvante (5-FU-LV). Aproximadamente en el 40% de los pacientes se realizó una ETM. Los pacientes que recibieron QT-RT alcanzaron una mayor tasa de RCp que con RT sola (13,7 vs 5,3%). Además, se observó que los tumores eran más pequeños, y con un estadio patológico y ganglionar menos avanzado. No se detectaron diferencias en la supervivencia a los 5 años entre los distintos grupos ni en la tasa de conservación del esfínter⁽¹¹²⁾. Estos resultados son similares a los obtenidos por el estudio FFCD 9203, que aleatorizó a 762 pacientes con CR T3-4 accesibles al tacto rectal a recibir RT sola (45 Gy en 5 semanas) o RT + 5-FU-LV durante las semanas 1 y 5. Tras la cirugía, en ambos grupos se administró tratamiento adyuvante. Tras una mediana de seguimiento de 69 meses, la QT-RT neoadyuvante logró una mayor proporción de RC (11,4 vs 3,6%), con un descenso de las recidivas locales (8 vs 16,5%), aunque sin diferencias en la tasa de conservación del esfínter (52 vs 54%) y en la SG a 5 años (67 vs 68%)⁽¹¹³⁾.

Tabla 12. Estudios aleatorizados con QT-RT neoadyuvante en CCR				
Estudio	Nº	Recidivas locales (%)	Recidivas a distancia (%)	Supervivencia a 5 años (%)
<i>EORTC</i> ⁽¹¹²⁾				
RT → Cir	244	17	55	63
RT-QT → Cir	250	8,7		
RT → Cir → QT	251	9,6	58	67
RT-QT → Cir → QT	251	7,6		
<i>FFCD 9203</i> ⁽¹¹³⁾				
RT → Cir	367	16,5	55	68
RT-QT → Cir → QT	375	8	59	67
<i>Polish study</i> ⁽¹²¹⁾				
RT → Cir	155	10,6	58	66
RT-QT → Cir	157	15,6	55	67
<i>German study</i> ⁽⁸⁷⁾				
QT-RT → Cir → QT	421	6	68	76
Cir → QT-RT	402	13	65	74
<i>NSABP R-03</i> ⁽¹²³⁾				
QT-RT → Cir	130	9	64	74
Cir → QT-RT	137	5	53	66

Estos resultados contrastan con los del estudio realizado por el Grupo Polaco, el cual comparó RT preoperatoria administrada en ciclo corto (25 Gy en 1 semana) con RT convencional (50,4 Gy) + 5-FU-LV. El tratamiento con QT-RT produjo una mayor tasa de RCp (15 vs 1%) y una menor proporción de pacientes con márgenes radiales positivos (4 vs 13%). Sin embargo, no se observaron diferencias en la proporción de pacientes en los que se realizó cirugía conservadora de esfínter (62 vs 58%), en la tasa de recidivas locales a 4 años (15,6 vs 10%), en la SLE a 4 años (55,6 vs 58,4%) ni en la SG a 4 años (66 vs 67%) ⁽¹²¹⁾. Así pues, considerados globalmente, estos resultados sugieren que la QT-RT neoadyuvante aumenta la probabilidad de lograr una RCp y mejora el control local, aunque no está claro que aumente la cirugía conservadora de esfínter o que mejore la supervivencia. Actualmente se considera que el tiempo óptimo para realizar la cirugía es de 4 a 6 semanas tras finalizar la RT, ya que permite obtener la máxima eficacia terapéutica con la menor tasa de complicaciones.

Hasta la fecha sólo hay dos estudios que han comparado la administración de QT-RT neoadyuvante frente a QT-RT adyuvante. El NSABP R-03 comparó la administración

de RT-5-FU-LV antes o después de la cirugía. En ambos casos se completó el tratamiento con cuatro ciclos de 5-FULV. El reclutamiento fue más lento de lo esperado, por lo que se cerró tras incluir a 267 pacientes. El tratamiento neoadyuvante logró un 10% de RCp. Sin embargo, no se observaron diferencias en la SLE a 3 años (70 vs 65%) ni en la SG (85 vs 78%). En lo referente a la cirugía conservadora de esfínter, ésta pudo realizarse con mayor frecuencia en los pacientes tratados de forma neoadyuvante (50 vs 31%) ⁽¹²²⁾. En un análisis posterior se comunicó que los pacientes que habían alcanzado una RCp tenían una SG a los 3 años del 100%, mientras que si la respuesta era parcial era del 95%, y si se trataba de una enfermedad estable, del 83% ⁽¹²³⁾. El *German Rectal Cancer Group* (CAO/ARO/AIO 94) aleatorizó a 823 pacientes con estadio T3-4 o ganglios positivos a recibir RT (50,4 Gy en 28 días) + 5-FU en infusión continua (las semanas 1 y 5 de la RT). En todos los pacientes se realizó una ETM y, además, se administraron cuatro ciclos adicionales de tratamiento adyuvante con 5-FU en infusión continua. Tras una mediana de seguimiento de 46 meses, el tratamiento neoadyuvante se asoció a una tasa menor de recidivas locales (6 vs 13%). Sin embargo, no hubo diferencias ni en la SLE a 5 años (68 vs 65%) ni en la SG (76 vs 74%). Entre los 194 pacientes con tumores distales en los que inicialmente se pensó que era necesario realizar una amputación abdominoperineal, se pudo realizar una cirugía conservadora de esfínter con mayor frecuencia en los pacientes tratados de forma neoadyuvante (39 vs 19%). Nuevamente, la respuesta alcanzada tras el tratamiento neoadyuvante tuvo implicaciones pronósticas, de manera que entre los que alcanzaron una RCp (10%) ninguno sufrió una recidiva local, la SLE fue del 86%, y sólo el 10% presentaron afectación ganglionar; entre los que tuvieron una respuesta intermedia (66%), se observó un 4% de recidivas locales, la SLE fue del 75%, y el 32% tuvieron ganglios positivos. Finalmente, cuando la respuesta fue pobre (22%), se detectaron un 6% de recidivas locales, una SLE del 63%, y el 42% presentaron afectación ganglionar. Por lo que se refiere a la toxicidad del tratamiento, ésta fue menor en los enfermos tratados de forma neoadyuvante, tanto en lo referente a la toxicidad aguda (toxicidad grado III-IV: 27 vs 40%) como en la toxicidad crónica (14 vs 24%). Cabe destacar que la proporción de pacientes con estenosis crónica de la anastomosis fue menor en los pacientes tratados de forma neoadyuvante (2,7 vs 8,5%) ⁽⁸⁷⁾.

En resumen, la QT-RT neoadyuvante logra una importante tasa de respuestas locales, consigue un 10-20% de RCp, lo que se asocia a un aumento de la SLE, reduce las recidivas locales, se asocia a menos toxicidad que la QT-RT postoperatoria, y permite realizar una cirugía conservadora de esfínter en una mayor proporción de casos. Por ello,

los pacientes con CCR en estadio II-III deberían recibir preferentemente tratamiento neoadyuvante con QT-RT seguida de cirugía con ETM y, posteriormente, de cuatro a seis ciclos de tratamiento adyuvante.

Actualmente se está investigando la posibilidad de mejorar estos resultados mediante la administración de esquemas basados en las combinaciones de fluoropirimidinas con oxaliplatino o irinotecan. Los resultados de diversos ensayos fase II son prometedores, con tasas de RCp del 14-28% y respuestas objetivas del 41-88% (Tabla 13). No obstante, a la hora de interpretar estos resultados conviene hacerlo con cierta cautela, ya que su seguimiento es escaso, por lo que los datos en cuanto a recidivas locales o SLE son provisionales.

Tabla 13. Ensayos fase II seleccionados con esquemas neoadyuvantes que incluyen oxaliplatino o irinotecan en el CCR.					
Estudio	Esquema	Nº	R.Globales	RCp	SLE
Aschele, 2006 ⁽¹¹⁴⁾	5-FU 225 mg/m ² /d i.c. Oxali 60 mg/m ² /s RT 50,4 Gy	25	84%	28%	NE
Ryan, 2006 ⁽¹¹⁵⁾	5-FU 200 mg/m ² /d i.c. Oxali 60 mg/m ² /s RT 50,4 Gy	26	44%	25%	91% a 1,5 años
Calvo, 2006 ⁽¹¹⁶⁾	FOLFOX-4 Tegafur 1.200 mg/d + RT 45-50,4 Gy	52	58%	44%	NE
Chau, 2006 ⁽¹¹⁷⁾	Cap 2.000 mg/m ² x 14 días Oxali 130 mg/m ² /21 días Cap. 1.650 mg/m ² /d + RT 45 Gy	77	88%	24%	87% a 1 año
Rodel, 2007 ⁽¹¹⁸⁾	Cap 1.650 mg/m ² x 14 días Oxali 50 mg/m ² /s RT 50,4 Gy	103	52%	16%	NE
Navarro, 2006 ⁽¹¹⁹⁾	5-FU 225 mg/m ² /d i.c. CPT-11 50 mg/m ² /s RT 45 Gy	74	49%	14%	NE
Willeke, 2007 ⁽¹²⁰⁾	Cap 1.000 mg/m ² /d CPT-11 50 mg/m ² /s RT 50,4 Gy	36	41%	15%	78% a 3 años

Oxali: Oxaliplatino; NE: no especificado.

Además, hay que esperar los resultados de los ensayos aleatorizados actualmente en curso para recomendar estos esquemas. Así, por ejemplo, el grupo RTOG aleatorizó a 106 pacientes a recibir 5-FU en infusión continua (i.c.) (225 mg/m²) + RT (55,2-60 Gy) frente a 5-FU i.c. 225 mg/m² + irinotecan 50 mg/m² y RT. Aunque no se han comunicado resultados en cuanto a SLE o recidivas locales, tanto la tasa de RCp (26%) como la de descenso del estadio (80%) fueron similares en ambos brazos ⁽¹²⁴⁾. Actualmente, el NSABP está desarrollando un ensayo fase III con un diseño factorial en el que se compara la administración preoperatoria de RT en combinación con una infusión continua de 5-FU o con capecitabina, y en ambos brazos se aleatoriza a recibir o no tratamiento con oxaliplatino. Sus resultados serán fundamentales con vistas a respaldar el empleo de estos esquemas.

2.13.3.- Cáncer de recto inicialmente irresecable

No existe una definición universalmente aceptada sobre lo que se entiende por CR localmente avanzado. Desde el punto de vista de la cirugía se considera como tal aquel tumor que no puede researse sin dejar tejido neoplásico residual, ya sea microscópico o macroscópico, debido a la adherencia o fijación del tumor ⁽¹²⁵⁾.

Los casos de CCR localmente muy avanzado son poco frecuentes, pero representan un auténtico desafío terapéutico. El pronóstico es malo tanto en términos de supervivencia como de calidad de vida. Por ello, es preciso que sean tratados por un equipo multidisciplinar con amplia experiencia diagnóstica y terapéutica.

El primer paso consiste en realizar una meticulosa valoración de la extensión del tumor. Aquí, además de la ECO endorrectal, RM, TC y PET, puede estar indicada la realización de una exploración ginecológica y un examen urológico. Tras completar la estadificación local y el estudio de extensión, debe administrarse QT-RT preoperatoria. Aunque no existen estudios aleatorizados, tradicionalmente se recomienda la administración de RT a dosis de 45-50 Gy, junto con esquemas basados en la infusión continua de 5-FU. Otros fármacos como oxaliplatino, CTP-11 o capecitabina son prometedores, pero todavía no disponemos de estudios suficientes ni de resultados a largo plazo para poder recomendar su empleo en esta situación. No obstante, dada la superioridad de los esquemas que combinan fluoropirimidinas con oxaliplatino o CPT-11 sobre el 5-FU en el cáncer de colon metastásico, cabe pensar que estos esquemas también pueden resultar aquí más activos. Igualmente ocurre con la incorporación de las nuevas

terapias dirigidas como cetuximab o bevacizumab. El CCR localmente avanzado representa una situación muy interesante para estudiar, dentro de ensayos clínicos, la actividad de las nuevas combinaciones de QT. Con la QT-RT neoadyuvante actualmente pueden alcanzarse respuestas en el 50-70% de los pacientes, con tasas de RCp del 10-30% dependiendo de las series, aunque a expensas de una toxicidad grado III-IV del 20-25%. Una vez finalizada la RT, debe esperarse de 4 a 6 semanas para efectuar el tratamiento quirúrgico radical, ya que es el tiempo tras el cual se obtiene la máxima respuesta local sin que se produzca una fibrosis importante. Dado que el requisito imprescindible para que pueda curarse el paciente es la extirpación quirúrgica completa del tumor, es necesario contar con la intervención de cirujanos experimentados que posibiliten la realización de una cirugía R0. Aunque el tratamiento neoadyuvante facilita la resección del tumor, no puede compensar la realización de una técnica quirúrgica deficiente. El tipo de resección (RAB, AAP o exenteración pélvica) dependerá de la localización y extensión de la enfermedad. Debe examinarse la pieza extirpada y el lecho quirúrgico para identificar áreas donde haya podido quedar enfermedad residual, así como la existencia de márgenes microscópicos o macroscópicos positivos. En estos casos, cuando sea posible, debe administrarse RT intraoperatoria (IORT) (10-20 Gy en 10 min) sobre la zona de riesgo de recidiva, lo que mejora el control local del tumor. Posteriormente se completará el tratamiento con cuatro a seis ciclos de QT adyuvante. Aunque carecemos de estudios al respecto, parece aconsejable que la elección del tratamiento adyuvante se realice en función de la respuesta obtenida con la neoadyuvancia.

Los resultados a largo plazo dependen de los ensayos y de los tratamientos utilizados. En una serie de 73 pacientes se comunicaron unas tasas de control local y de SG a los 5 años del 89 y 63%, respectivamente, para los pacientes tratados con resección radical e IORT, del 65 y 47% para los pacientes con enfermedad microscópica residual que recibieron IORT, y del 57 y 14% para aquellos en los que quedó enfermedad macroscópica residual y fueron tratados con IORT ⁽¹²⁵⁾.

2.13.4.- Cáncer de recto localmente recurrente

Los pacientes con CR tratados exclusivamente con cirugía presentan recidivas locales en el 4-33% de los casos. Sin embargo, con los tratamientos actuales cabe esperar que esto ocurra en menos del 10%.

Los factores que se han relacionado con un mayor riesgo de recidiva local pueden clasificarse en tres grupos:

- 1) Preoperatorios: localización distal del tumor, invasión de la pared intestinal/fijación a órganos vecinos y afectación ganglionar;
- 2) Intraoperatorios: perforación yatrógena;
- 3) Postoperatorios: estadio avanzado, tumor pobremente diferenciado, márgenes distales y/o radiales positivos, perforación, invasión perineural y/o venosa ⁽¹²⁶⁾.

Cerca de la mitad de las recidivas se localizan exclusivamente en la pelvis, sin que se acompañen de metástasis a distancia ⁽¹²⁷⁾. En esta situación, el tratamiento dependerá de la terapia utilizada previamente y de la extensión local de la recidiva.

La cirugía de rescate suele ser posible en el 25% de las ocasiones. En los tumores no fijos puede lograrse una resección completa mediante una AAP o una RAB. Sin embargo, lo habitual es que la recidiva invada la pared pélvica, dando lugar a un tumor fijo. Si el tumor invade sólo las estructuras anteriores, puede realizarse una exenteración pélvica. Sin embargo, con frecuencia invaden la zona dorsal o dorsolateral de la pelvis. En estos casos, es posible realizar una resección abdominosacra. Esta cirugía se asocia a una mortalidad del 5% y a una morbilidad del 35%. La SLE a 5 años se sitúa en torno al 25%.

Aunque los datos disponibles son limitados, en aquellos casos en los que no se administró previamente RT debería realizarse un tratamiento inicial con QT-RT con el fin de reducir el tamaño de la lesión y facilitar la cirugía posterior. Si, por el contrario, ya se administró RT con anterioridad, debería realizarse la cirugía de entrada y, si no es posible, debería administrarse QT previa a la cirugía. Está en estudio la administración de QT regional con hipertermia, la reirradiación (15-49 Gy) junto con 5-FU, así como la IORT.

Globalmente, se observan supervivencias a los 5 años del 15-35% y tasas de recidivas locales del 25-60%, dependiendo de las series y del tratamiento realizado ^(124,127).

2.13.5.- Tratamiento paliativo

Los pacientes con tumores diseminados también pueden beneficiarse del tratamiento quirúrgico paliativo para aliviar síntomas como la obstrucción, el sangrado, etc., que pueden deteriorar la calidad de vida del paciente. En el caso de una supuesta obstrucción, si la resección del tumor no es posible, debería realizarse una colostomía de descarga. Otras alternativas a valorar son la ablación del tumor por láser o la colocación de un *stent*. Por el contrario, si presenta una extensa enfermedad metastásica y el tumor

primario es pequeño y no causa complicaciones, lo más probable es que el paciente fallezca antes de producir problemas locales, por lo que no es necesario el tratamiento local.

2.14.- Seguimiento

En la actualidad, está universalmente aceptado que la vigilancia sistemática de los enfermos con cáncer de colon y recto esporádico no metastásico, después de una intervención con finalidad radical, favorece la detección precoz de la recidiva neoplásica y de lesiones metacrónicas en un estadio inicial susceptible de tratamiento y aumenta su supervivencia ⁽¹²⁸⁻¹³¹⁾. Sin embargo, se desconoce cuál es la estrategia de seguimiento más adecuada, tanto en relación con las exploraciones que ésta ha de incluir como con la periodicidad de las mismas.

Tanto la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) como la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), basándose en los resultados de tres metaanálisis de estudios aleatorizados comparando programas de vigilancia de alta y baja densidad ⁽¹³²⁾, consideran que existe evidencia suficiente para recomendar en pacientes de alto riesgo (estadios IIB y III) la monitorización de los niveles séricos de CEA cada 2-3 meses durante un periodo de 2 o más años después de la intervención, así como la realización de una colonoscopia durante el primer año y después cada 3-5 años para detectar lesiones metacrónicas.

Por otra parte, pese a que no hay datos suficientes para recomendarla, el grupo de trabajo define como opción de consenso la realización de controles clínicos (anamnesis y exploración física) y pruebas de imagen abdominal cada 3-6 meses durante los primeros 3 años, y cada año hasta los 5 años.

Finalmente, hay suficiente información para no recomendar la realización periódica de pruebas de función hepática o hemograma, radiografía de tórax o determinación de sangre oculta en heces. Estas exploraciones se consideran opcionales ⁽¹³²⁾.

Los pacientes que pertenecen a determinados grupos de riesgo como el CCHNP, la FAP o la enfermedad inflamatoria intestinal, entre otros, pueden beneficiarse de estrategias de vigilancia más intensivas mediante colonoscopia.

2.14.1.- Anamnesis y exploración clínica

Visitas coordinadas cada 3-6 meses durante los primeros 3 años y cada 6 meses durante el cuarto y quinto año. El clínico, teniendo en cuenta el riesgo inicial del paciente, establecerá una periodicidad en las visitas. A partir del quinto año, las pruebas a realizar y visitas se dejan a criterio del médico y paciente.

No se recomiendan por el hecho de establecer un diagnóstico temprano (ya que se trataría de una enfermedad sintomática y, por lo tanto, con mayores posibilidades de no ser rescatada), sino por la posibilidad de llevar a cabo tareas de medicina preventiva, como consejos dietéticos, información sobre cribado genético (en el caso de aparición de más familiares afectados) o sintomatología derivada del tratamiento quirúrgico y radioterápico.

2.14.2.- Laboratorio

- Antígeno carcinoembrionario: la determinación del CEA postoperatorio debería realizarse cada 3 meses en pacientes con estadio II-III durante al menos 3 años después del diagnóstico, buscando el diagnóstico precoz de la recidiva para que el paciente pueda ser candidato para cirugía o terapia sistémica. Dado que la quimioterapia (QT) basada en 5-FU puede elevar falsamente los niveles de CEA, debe esperarse a la finalización del tratamiento adyuvante para iniciar la vigilancia⁽¹³³⁾.

- Analítica de sangre: no existe evidencia para recomendarla de forma rutinaria.
- SOH: no se recomienda la determinación periódica de sangre oculta en heces.

2.14.3.- Técnicas de imagen

- Tomografía computarizada: los pacientes de alto riesgo y que serían candidatos a cirugía con intención curativa deberían someterse a una TC anual de tórax y abdomen durante 3 años tras la cirugía. Los tres metaanálisis comentados anteriormente mostraron un beneficio en supervivencia para la TC u otra prueba de imagen para valorar hígado. Existe un 25% menos de mortalidad en pacientes sometidos a pruebas de imagen, probablemente debido a la posibilidad de resección de metástasis hepáticas.

- Radiografía de tórax: no se recomienda su realización anual.
- Colonoscopia: todos los pacientes con carcinoma colorrectal deben tener una colonoscopia completa pre o perioperatoria. Tras la resección se recomienda una colonoscopia al año, a los 3 años, y si es normal una cada 5 años. Para aquellos pacientes

con síndromes hereditarios de alto riesgo se pueden seguir las guías publicadas por la AGA (*American Gastroenterology Association*) ⁽¹³⁴⁾.

En la Tabla 14 se representa un posible protocolo de seguimiento del cáncer de colon en estadios II de alto riesgo y III.

Tabla 14. Esquema recomendado de seguimiento			
Años tras diagnóstico	Tipo de paciente	Intervalos	Pruebas complementarias
1° año	Alto riesgo (estadios II-III)	Cada 3 meses	- Consulta/Exploración clínica - CEA - Exploración anastomosis en cáncer de recto y/o - Rectosigmoidoscopia (opcional) y/o - Ecografía endorectal (si hallazgos patológicos)
2° año		Cada 6 meses	- Colonoscopia (si no es completa) y sólo en el 1er año
		Cada 12 meses	- Prueba imagen hepática - TAC tórax-abdomen-pélvis
3° año		Cada 3-6 meses	- Consulta/Exploración clínica - CEA
		Cada 12 meses	- Prueba imagen hepática - Tac toraco-abdomino-pélvico - Colonoscopia
4° año		Cada 6 meses	- Consulta/Exploración clínica - CEA
5° año		Cada 12 meses	- Prueba imagen hepática - Tac toraco-abdomino-pélvico
> 5 años	Cada 12 meses	- Consulta/Exploración clínica - CEA - Colonoscopia (cada 5 años)	
1 año	Bajo riesgo (estadios 0-I)	Cada 12 meses	- Consulta/Exploración clínica - CEA - Colonoscopia (cada 5 años)

2.15.- Tratamiento radioterápico

2.15.1.- Delimitación y contorneo del CTV y patrón de recaídas

Tanto en el ámbito preoperatorio como postoperatorio, el óptimo CTV debería incluir todos los tejidos con riesgo de albergar células tumorales tras una ETM. Para minimizar los efectos secundarios, el CTV debería ser tan pequeño como fuera posible. Su definición debe estar basada en el patrón de recidivas acontecidas y en la afectación ganglionar identificada en el acto quirúrgico o en la anatomía patológica. La mayoría de las series que describen dicho patrón de recaídas son anteriores a la realización protocolizada de ETM y, por lo tanto, los nuevos protocolos están en proceso de adaptar las recomendaciones del diseño del CTV al nuevo conocimiento de patrones de recaída tras una cirugía óptima ^(135,136).

La mayoría de la recidivas locales se detectan en la región presacra, tanto en pacientes irradiados como en aquellos que no lo han sido ⁽¹³⁸⁾, concretamente acontecen en los 2/3 inferiores de la pelvis, entendiéndose como tal el volumen pélvico inferior al espacio S1-S2. Las recidivas motivadas por afectación de los ganglios laterales de la pelvis (iliacos internos, obturadores) son escasas. Todas las recidivas aparecen en la parte dorsal de la pelvis. Estos resultados aconsejan que el borde superior del CTV, clásicamente recomendado en la interlínea L5-S1 para incluir el inicio de los ganglios ilíacos internos, puede ser descendido al promontorio (S1). Se han encontrado células tumorales en el mesorrecto, distantes hasta 4 cm del tumor primario. Anatómicamente el borde inferior del mesorrecto a nivel del músculo puborrectal; por lo tanto, en todos los tumores a menos de 8-9 cm del margen anal se debe incluir la totalidad del mesorrecto. En los tumores proximales, el borde inferior del CTV puede ser algo más conservador.

2.15.2.- Definición y delimitación del CTV/PTV

Son escasos los estudios o las guías publicadas al respecto y la mayoría aportan referencias para el diseño de campos para radioterapia 2D. En el estudio de Roels et al. ⁽¹³⁸⁾ dividen la pelvis en subáreas anatómicas que facilitan la delimitación del CTV y definen las pautas para contornear dichas áreas pélvicas y cadenas ganglionares de mayor riesgo. Recomiendan que el CTV debe abarcar el tumor rectal, el área mesorrectal y la pelvis posterior (espacio presacro) en todos los casos. Además, deben incluirse los ganglios laterales de la pelvis (iliacos internos) en todos los casos y abarcar los ganglios del

obturador en tumores a menos de 10 cm del margen anal. Recomiendan incluir la pelvis inferior (fosas isquiorrectales) cuando está afectado el aparato esfinteriano, cuando se planifica una amputación abdomino-perineal (AAP) o cuando, aún planificada una resección anterior (RA), el tumor se localiza a menos de 6 cm del margen anal. Se incluyen los ganglios iliacos externos cuando el tumor sobrepasa la fascia mesorrectal e invade un órgano que drena a dicho grupo ganglionar (vagina, útero, próstata, vejiga), y los ganglios inguinales si existe afectación del canal anal o del tercio inferior de la vagina. No es necesario extender el campo de irradiación para incluir los ganglios de la arteria mesentérica inferior ni los iliacos primitivos.

La inclusión o no de la fosa isquiorrectal ha sido un gran motivo de debate. Así, Bujko et al. ⁽¹³⁷⁾ apuntan que no se han descrito recidivas en esta localización, y estas recidivas probablemente sean consecuencia de contaminación durante el acto quirúrgico. Parece ser que los músculos elevadores del ano constituyen una barrera efectiva contra la diseminación hacia la fosa isquiorrectal en paciente sometidos a resección anterior, además, no se ha descrito afectación ganglionar en éste área. De esta forma, recomienda que la fosa isquiorrectal sólo se incluya en el CTV en tratamientos postoperatorios y ante RT preoperatoria cuando esté macroscópicamente afecta.

Si la adquisición de imágenes se efectúa con enema de contraste, que da limitado al borde superior del esfínter que corresponde a la porción más distal del mesorrecto y puede utilizarse como referencia para la delimitación del CTV. Un CTV que no incluya el suelo pélvico (elevador del ano, músculo puborrectal) no implica una reducción en la dimensión longitudinal de los haces de irradiación, pero sí conlleva una técnica mucho más conformada.

El margen del PTV no tiene por qué ser simétrico. El movimiento del recto es anisotrópico y se ha estimado de forma global en 1 cm ⁽¹³⁹⁾. Debemos tener en cuenta que entre los errores diarios de posicionamiento son más frecuentes los de lateralización y rotación, y éstos repercuten principalmente en la dirección anteroposterior ⁽¹⁴⁰⁾.

2.15.3.- Posicionamiento e inmovilización del paciente

Se recomienda un posicionamiento que minimice la presencia de intestino delgado en el cono pélvico: decúbito prono, vejiga llena y sistemas de inmovilización con dispositivos o formas que obliguen al desplazamiento del delgado en posición antero-superior, por ejemplo: dispositivos *belly-board*, *alpha cradle* con corcho protusor, etc.

2.15.4.- Dosis de irradiación

Un metaanálisis de pacientes que recibieron RT preoperatoria con diversos niveles de dosis y fraccionamientos, concluye que una dosis equivalente superior a 30 Gy (comparado con dosis < de 30 Gy) reduce el riesgo de recaída local y muerte por cáncer de recto ⁽¹⁴¹⁾. Con fraccionamiento convencional, tanto en el ámbito preoperatorio como postoperatorio, las dosis más frecuentemente utilizadas para controlar la enfermedad microscópica sobre el volumen pélvico están en el rango de 45-50,4 Gy. Dosis superiores se consideran hoy día en el campo de la investigación ⁽¹⁴²⁾. La irradiación postoperatoria ha demostrado ser menos efectiva ⁽¹⁴³⁾, por lo que se recomienda la sobreimpresión del asiento tumoral hasta alcanzar dosis del rango de 54 Gy ante cirugías R0, siempre que se pueda excluir el intestino delgado de éste rango de dosis. Postoperatoriamente y ante cirugías incompletas (R1-2) son necesarias dosis > 60 Gy. La tolerancia de los órganos abdominopélvicos de riesgo limita la administración de éstas dosis con RT externa y los resultados se limitan al campo de la paliación ⁽¹⁴⁴⁾. La RIO puede mejorar estos resultados ⁽¹⁴⁵⁾.

2.15.5.- Escalada de dosis. Relación dosis respuesta en el cáncer rectal

Habitualmente, con el uso de esquemas preoperatorios administrados de forma concomitante con QT (generalmente 5-FU i.v.), se consiguen tasas de pRC en el 10-20% de los casos ⁽¹⁴⁶⁾, con tasas de control local a 5 años del 94% ⁽⁸⁷⁾. Ante este rango de control local, es cuestionable si escalar la dosis beneficiaría la evolución de la enfermedad. Encontramos argumentos a favor al observar mejor pronóstico en los pacientes que obtienen pRC en la neoadyuvancia ^(147,148). Adicionalmente, a mayor tasa de regresión tumoral se potencian las cirugías conservadoras de esfínter, evitando la AAP en los tumores de recto inferior ⁽⁸⁷⁾.

En el cáncer de recto se ha evidenciado una relación dosis respuesta. Una revisión de 3 estudios fase II en el Princess Margaret Hospital encuentra mayor tasas de pRC en pacientes que habían recibido 50 Gy frente a 46 y 40 Gy ⁽¹⁴⁹⁾. El RTOG R-0012, estudio fase II, ha comparado la RT-QT preoperatoria a dosis de 60 Gy (BID 1,2-45,6 Gy, con sobreimpresión de 9,6-14,4 Gy) con un esquema de fraccionamiento convencional de 45 Gy, con boost de 5,4-9 Gy concomitante a 5-FU/Irinotecan. La tasa de pRC ha sido de las más altas publicadas hasta la fecha, similar en ambos brazos (28%). Aunque con alta toxicidad aguda no hematológica (G3-4 38-45% respectivamente) ⁽¹²⁴⁾.

No está claro en la actualidad si escalar dosis por encima de 50 Gy en combinación con 5-FU conseguirá avances clínicos en los pacientes que son tratados con cirugía, y está en estudio si en los pacientes con pRC puede omitirse la resección quirúrgica radical.

2.15.6.- Órganos de riesgo

En el tratamiento radioterápico del cáncer rectal, consideramos órganos a riesgo fundamentalmente el intestino delgado y la vejiga, pero debemos también valorar las cabezas femorales, genitales, piel y médula ósea de huesos pélvicos. Si la cirugía planificada contempla preservar esfínter, debemos minimizar y registrar la dosis en el aparato esfinteriano.

El esfínter y la parte superficial perianal de la fosa isquiorrectal es un punto de riesgo tanto para toxicidad aguda como tardía. La afectación de la función anorrectal potencia el síndrome de resección anterior y causa importante pérdida en la calidad de vida tanto en irradiación preoperatoria como postoperatoria, al igual que potencia el retraso en la cicatrización del periné y es motivo de molestas reacciones agudas en la región perineal.

Los efectos secundarios en el intestino delgado son directamente proporcionales al volumen irradiado. Es un órgano que con frecuencia limita la escalada de dosis.

Se ha identificado una relación directa entre el volumen de intestino delgado irradiado y el grado de toxicidad sufrida ante la irradiación concomitante con 5-FU en el cáncer de recto, aunque ésta asociación ha sido escasamente cuantificada en la literatura. Sin duda, la gran dificultad en el contorneo del intestino delgado, influye notablemente en la gran variabilidad en los criterios y en el modo de su delimitación. Este proceso requiere la ingesta de 300 cc de contraste baritado diluido entre 1,5-2 horas previas a la adquisición de imágenes para la planificación. Se recomienda limitar su delimitación hasta 3 cm en dirección cefálica al PTV. Por lo tanto, y dado que el órgano no está contorneado por completo, la dosis recibida se debe expresar sobre un volumen, no sobre porcentaje de un órgano.

Baglan et al. ⁽¹⁵⁰⁾ identificaron unos volúmenes umbral para cada rango de dosis recibidas en el intestino delgado, por debajo de los cuales la toxicidad grado 3 es nula, y que si son superados, detectaban toxicidad grado 3 en el 50-60% de los pacientes en tratamiento con RT-QT (5-FU). Se aprecia un claro punto de inflexión al nivel de dosis de 15 Gy. Para evitar la toxicidad aguda G-III recomienda que el $V_{15} \leq 150$ cc o el $V_{40} \leq 125$ cc.

2.15.7.- Métodos radioterápicos innovadores para mejorar el índice terapéutico

Aunque la irradiación tiene un papel establecido en el tratamiento del cáncer de recto, todavía se suceden morbilidades asociadas al tratamiento que afectan de forma negativa a la calidad de vida de éstos pacientes. Hoy en día se dispone de tecnología que puede mejorar de forma significativa el índice eficacia-toxicidad. Una máxima conformación de las dosis de irradiación se puede conseguir mediante procedimientos de IMRT y haces de protones, con lo que se obtiene una disminución de la toxicidad en tejidos sanos y, además, permite realizar escalada de dosis en el volumen blanco.

El volumen de intestino delgado en el rango de dosis de tolerancia (45-50 Gy) ha sido reducido con el uso de IMRT sin comprometer la cobertura del volumen blanco ⁽¹⁵¹⁾. Duthoy et al. encontraron una reducción significativa en las dosis al intestino delgado (17 Gy vs 12,4 Gy) entre las planificaciones con IMRT y 3D ⁽¹⁵²⁾. Son varios los investigadores que han confirmado esta mejora en el índice terapéutico ante la irradiación del intestino delgado utilizando técnicas de IMRT potenciadas con la asociación de dispositivos tipo *belly board*, un sistema de movilización que contribuye a la exclusión del intestino delgado del campo de tratamiento.

Son escasas las experiencias publicadas con uso de haces de protones en el tratamiento de tumores rectales, aunque se dispone de varios estudios preclínicos comparando las dosimetrías de protones y fotones. En estos estudios se aprecia una ventajosa exclusión del intestino delgado con la utilización a favor de la utilización de protones.

2.16.- Investigación y desarrollo

Es posible que el abordaje terapéutico multidisciplinar represente el mayor progreso terapéutico que se ha producido en el CCR desde que Miles desarrolló la técnica de la AAP en 1908. Los futuros avances probablemente serán consecuencia de las investigaciones que actualmente están en marcha en el campo de la biología molecular. Esto incluye el desarrollo de nuevos fármacos, el perfeccionamiento del tratamiento neoadyuvante y adyuvante, así como la identificación de biomarcadores que permitan predecir el pronóstico e individualizar el tratamiento.

2.16.1.- Fármacos biológicos anti-diana

Diversos estudios sugieren que los pacientes que obtienen el mayor beneficio del tratamiento neoadyuvante son aquellos en los que se consigue que el tumor disminuya de estadio ^(87,122,153). Por ello, urge optimizar los tratamientos actuales. Gracias a los recientes avances en biología molecular disponemos de terapias dirigidas frente a dianas críticas para el desarrollo y la progresión del cáncer. Éste es el caso de los fármacos dirigidos contra el receptor del factor estimulante del crecimiento epidérmico (EGFR) o el de los antiangiogénicos.

El EGFR es una diana prometedora ante terapias dirigidas, dado que participa tanto en la división celular como en la inhibición de la apoptosis y angiogénesis. Ensayos preclínicos han asociado la expresión de EGFR con radiorresistencia y varios estudios clínicos han establecido la expresión de EGFR como un factor predictivo independiente de mala respuesta al tratamiento RT-QT preoperatorio y peor pronóstico ⁽¹⁵⁶⁾. Hofheinz et al. llevaron a cabo en 2006 un fase I de radioterapia preoperatoria con capecitabina, irinotecan y cetuximab, y demostraron la seguridad de la combinación sin comprometer la seguridad de ambos tratamientos. Machiels et al. en 2007 reportaron la seguridad y eficacia de combinar radioterapia con capecitabina y cetuximab en un estudio fase I/II. Esta combinación está asociada a una importante toxicidad y, sin embargo, sólo un 5% de los pacientes consiguieron una pRC y un 68% de los casos tuvieron una moderada o mínima regresión tumoral. Rodel et al. dirigieron un estudio multicéntrico fase I/II para determinar la eficacia y seguridad de asociar cetuximab a la radioterapia preoperatoria junto a capecitabina y oxaliplatino ⁽¹⁵⁷⁾. De nuevo, exclusivamente sólo 4 de los 45 pacientes operados (9%) obtuvieron pCR y el 53% de los pacientes consiguieron mínima o moderada regresión tumoral. Los resultados de estos ensayos son intrigantes y aconsejan incrementar los estudios preclínicos para establecer la secuencia oportuna de estas triples terapias. En la enfermedad diseminada, la administración de QT combinada con fármacos anti-EGFR ha mejorado las respuestas en segunda línea y la supervivencia libre de progresión. Igualmente interesantes son los resultados obtenidos en la primera línea, habiéndose descrito tasas de respuesta del 60-90%. Por ello, su empleo como tratamiento neoadyuvante es muy prometedor, ya que probablemente permita mejorar la tasa de respuestas locales y aumentar las RCp, lo que puede incrementar la supervivencia.

La sobreexpresión de VEGF se ha asociado con mayor tasa de recidiva y peor supervivencia en pacientes tratados con irradiación ⁽¹⁵⁴⁾. En modelos animales, los

fármacos anti-VEGF incrementan la respuesta a la irradiación. Un estudio fase I de escalada de dosis ha mostrado la seguridad del bevacizumab a dosis de 5 mg/kg en combinación con 5-FU y radioterapia ⁽¹⁵⁵⁾. Son varios los estudios fase II en curso que analizan la eficacia de la combinación de estos tres elementos terapéuticos.

2.16.2.- Marcadores pronósticos

Es necesario identificar marcadores pronósticos que nos permitan identificar a aquellos pacientes que van a beneficiarse del tratamiento neoadyuvante para así optimizar sus beneficios y reducir las toxicidades. En este sentido, cabe señalar que recientemente se ha desarrollado un perfil de expresión génica basado en el análisis de 54 genes que consigue predecir si un paciente va a responder con una especificidad del 86% y una sensibilidad del 78% ⁽¹⁵⁸⁾. Por otra parte, todavía no disponemos de datos sólidos que nos orienten sobre cómo utilizar la respuesta obtenida en la neoadyuvancia para seleccionar el tratamiento adyuvante posterior. Así, por ejemplo, se ha señalado que la sobreexpresión del gen de la timidilato sintetasa y la persistencia de adenopatías tras la neoadyuvancia implicaban un alto riesgo de recaída ⁽¹⁵⁹⁾. Es posible que estos pacientes requieran un tratamiento adyuvante diferente del empleado en la neoadyuvancia.

2.16.3.- Tipo de cirugía y localización temporal

También queda por definir cuál es el momento más adecuado para administrar la RT o para realizar la cirugía. En principio, la cirugía debería demorarse hasta que se alcance la máxima respuesta al tratamiento. Aunque actualmente se recomienda esperar 4-6 semanas tras la RT, algunos estudios sugieren que la máxima reducción del tumor se alcanza a las semanas 12-16.

Otro aspecto de suma importancia que deberá resolverse en los próximos años es el tipo de cirugía que debe realizarse en los pacientes cuyos tumores presentan una regresión importante tras el tratamiento neoadyuvante, especialmente cuando está en juego una colostomía permanente. Los resultados actuales indican que los pacientes que alcanzan una RCp (ypT0) presentan un riesgo de enfermedad residual en el mesorrecto del 0-15%, y si es casi completa (ypT1), del 0-24%, lo cual es claramente inferior al 25-67% del riesgo que presentan los casos en los que la respuesta no fue tan favorable (ypT2-4) ⁽¹⁶⁰⁾. Algunos autores han comunicado que en pacientes seleccionados con ypT0 e ypT1, en los que se realizó una escisión local, la tasa de recidivas fue del 0-13%. Igualmente, en una serie de

26 pacientes con una respuesta importante al tratamiento neoadyuvante en los que se realizó una escisión local tras haber rechazado la cirugía radical, se observó una tasa de recidivas locales del 6% a los 5 años ⁽¹⁶¹⁾. Todavía más provocativos son los resultados de un estudio en el que se administró tratamiento prequirúrgico con 5-FU-RT a 265 pacientes con tumores T2-4. Los 71 pacientes que alcanzaron una respuesta completa tras la QT-RT fueron seguidos sin cirugía. El resto, fueron operados y, entre ellos, hubo 22 en los que había una RCp (ypT0N0). Tras una mediana de seguimiento de 54 meses, la evolución de ambos grupos fue similar, con una SLE del 92 y 83%, respectivamente. Sólo hubo dos recidivas endoluminales en el grupo no operado, y en ambos casos pudo realizarse un tratamiento local de rescate ⁽¹⁶²⁾. Aunque estos resultados son muy esperanzadores, antes de generalizar este planteamiento deberían confirmarse en series más amplias.

2.16.4.- Radioterapia de curso corto vs. curso largo

Actualmente no se dispone de un estudio que contemple como objetivo primario la comparación de los dos esquemas radioterápicos más utilizados. La comunidad oncológica se ha decantado en nuestro medio por los esquemas largos, argumentando la ausencia de reducción de la carga tumoral apreciada con el esquema corto así como el no permitir la concomitancia con fármacos o el aumento de toxicidad. En un ensayo randomizado se ha demostrado que las nuevas técnicas de RT conformada disminuyen notablemente la toxicidad ⁽¹²¹⁾. La reducción del volumen tumoral parece estar asociada al periodo de tiempo entre la irradiación y la cirugía, y hoy en día está claramente documentado que es factible realizar cirugía diferida con este esquema y que igualmente consigue reducir el volumen tumoral prequirúrgico ⁽¹⁶³⁾.

La respuesta definitiva a este debate nos la proporcionará el Stockholm III trial, estudio actualmente en curso, puramente radioterápico, constituido por tres brazos: 5 fracciones de 5 Gy con cirugía inmediata; 5 fracciones de 5 Gy con cirugía diferida; 50 Gy en fraccionamiento convencional con cirugía diferida.

2.16.5.- Intensificación del tratamiento

Una forma de intensificar la terapia pasa por la incorporación de nuevos agentes radiosensibilizadores a los esquemas de RT-QT preoperatoria. Tres ensayos randomizados están evaluando nuevos fármacos en la concomitancia y su posterior incorporación en la terapia adyuvante: CAO/ARO/AIO-04 en Alemania, PETACC 6 en Europa y NSABP R-

04 en EE.UU. Los tres estudian la aportación del oxaliplatino asociado al 5-FU (CAO/ARO/AIO-04) o a la capecitabina (PETACC 6). En NSABP R-04 compara la capecitabina con el 5-FU en un diseño factorial 2 x 2 con o sin oxaliplatino.

Igualmente, se están evaluando esquemas de irradiación más intensos. Un ensayo italiano (INTERACT-LEADER) está comparando un esquema de hiperfraccionamiento acelerado con boost concomitante y capecitabina frente a radioterapia convencional con oxaliplatino y capecitabina. Este ensayo que recluta exclusivamente cT3N0-1 evalúa, además, omitir la cirugía radical en aquellos pacientes con pRC en la escisión local.

Se desconoce la aportación de la QT adyuvante al esquema 5 x 5 Gy, y está siendo evaluada en la actualidad en el SCRIPT trial (*simply capecitabine in rectal cancer after irradiation plus TME*).

Aunque la RT preoperatoria representa el estándar actual de tratamiento, existe la hipótesis de cambiarla por QT neoadyuvante o incluir esta de forma adicional en los esquemas de RT-QT preoperatoria con el fin de mejorar el control local, favorecer la regresión tumoral y potenciar las cirugías conservadoras de esfínter. Varios ensayos fase II están evaluando dicho planteamiento.

2.17.- Capecitabina

2.17.1.- Estructura química y mecanismo de acción

La capecitabina (N4-pentiloxicarbonil-5'-deoxi-5-fluorocitidina) es el primer carbamato de fluoropirimidina por vía oral (Fig. 3).

Gracias a que posee una estructura carbamato en su molécula, capecitabina tras su administración oral se absorbe en el intestino con rapidez como molécula intacta, impidiendo la liberación de 5-FU directamente en el tubo digestivo; esto reduce potencialmente el riesgo de experimentar los efectos tóxicos digestivos observados tras la administración oral de otras fluoropirimidinas que liberan directamente el 5-FU en el intestino.

En la primera etapa, capecitabina se hidroliza por la carboxilesterasa en el hígado y se convierte en el producto intermedio 5'-desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR). La siguiente etapa está dirigida por la citidina-desaminasa, que es muy activa en el hígado y el tejido tumoral y convierte la 5'-DFCR en el segundo producto intermedio, la 5'-desoxi-5-fluoruridina (5'-DFUR) que tampoco es citotóxica. La timidina-fosforilasa, que muestra una actividad significativamente mayor en el tejido tumoral que en el tejido normal,

convierte la 5'-DFUR en 5-FU en la etapa de conversión final, que culmina en la liberación selectiva de 5FU en el tejido tumoral, lo que reduce al mínimo la exposición general al 5-FU (Fig. 4) ^(164,165).

La medición de las concentraciones de la timidina-fosforilasa (TP) en las células tumorales puede ser un indicador de la sensibilidad del tumor a capecitabina. Además, la actividad antitumoral de capecitabina se potencia si aumentan las concentraciones de TP en las células tumorales, lo cual se ha conseguido en xenoinjertos de cánceres humanos de mama y de colon tras la exposición previa a diversos citotóxicos como los taxanos, mitomicina C, cisplatino, ciclofosfamida, alcaloides de la vinca, gemcitabina, etc., y a la radioterapia ⁽¹⁶⁶⁻¹⁷⁰⁾ dando como resultado una actividad mucho mayor o sinérgica (esto constituye el fundamento preclínico para desarrollar regímenes que combinen estos medicamentos con capecitabina). Por último, la alta expresión y actividad de la TP en las células tumorales de los cánceres de mama y colorrectal se correlaciona con un aumento de la angiogénesis e inhibición de la apoptosis tumoral ⁽¹⁷¹⁾, lo que se traduce en un crecimiento tumoral más rápido y agresivo y a un pronóstico más desfavorable. Por tanto, capecitabina actuaría potencialmente contra las células más agresivas y, en consecuencia, ejercería su mayor actividad sobre todo en los pacientes con tumores de pronóstico más desfavorable.

Tras la administración de capecitabina y la generación de 5-FU preferentemente en la zona del tumor, este último requiere la activación intracelular convirtiéndose en fluoridín-monofosfato (FUMP) para ejercer su actividad citotóxica ⁽¹⁷²⁾. Se han descrito, al menos, 3 vías diferentes por las que el 5-FU puede ejercer sus efectos antineoplásicos: a) inhibición de la timidilato sintetasa, enzima esencial para la síntesis de la mayoría de los nucleótidos de timidina, precursor necesario en la síntesis de ADN; b) inhibición de la función del ARN y síntesis proteica; y c) incorporación al ADN provocando su ruptura.

Dado que tanto el ADN como el ARN son esenciales para la división y el crecimiento celular, el efecto del 5-FU provoca un crecimiento desequilibrado y la muerte celular.

El 5-FU se cataboliza en hígado y otros tejidos por la acción de la dihidropirimidindeshidrogenasa (DPD), la enzima de degradación limitadora, dando como metabolito final la α -fluoro- β -alanina (FBAL) sin actividad antiproliferativa. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de capecitabina.

Figura 3. Estructura química de la capecitabina.

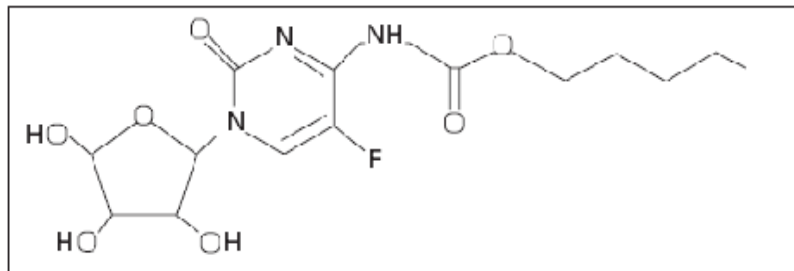
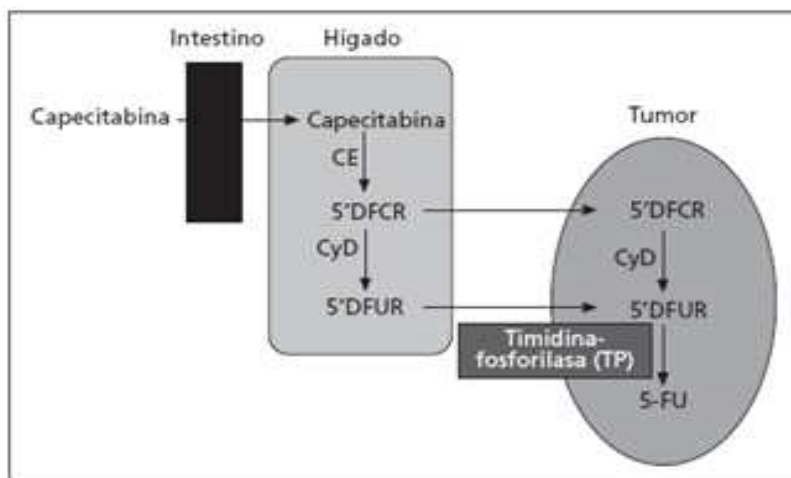


Figura 4. Conversión enzimática de capecitabina en 5-FU.



2.17.2.- Farmacocinética

Los estudios farmacocinéticos ⁽¹⁷³⁻¹⁷⁷⁾ han demostrado que la capecitabina, al administrarse oralmente tras la ingesta alimenticia, se absorbe en el intestino de forma rápida y casi completa, sin metabolizarse.

Después de la toma oral, el tiempo que tardan los metabolitos de la capecitabina 5'-DFCR, 5'-DFUR y 5FU en alcanzar concentraciones plasmáticas máximas es aproximadamente de 2 horas, lo que indica que la capecitabina se metaboliza con gran rapidez hacia 5-FU, aunque las concentraciones plasmáticas alcanzadas de 5-FU sean bajas. Las concentraciones descienden exponencialmente con semividas ($t_{1/2}$) de 0,6-0,8 horas y como consecuencia de esta breve $t_{1/2}$ no hay indicios de acumulación plasmática tras la administración de dosis múltiples cada 12 h.

A las dosis máximas toleradas de capecitabina, la media de las concentraciones plasmáticas de 5-FU son equiparables a las que se obtienen con infusiones continuas de 5-FU a dosis bajas de 300 mg/m².

La capecitabina se une relativamente poco a las proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina, y dicha unión no depende de la concentración. Esta escasa unión hace que las posibilidades de desplazamiento de moléculas unidas a las proteínas por efecto de la capecitabina sean mínimas y, de esta forma, se favorece la penetración en los tejidos.

El 96% de la dosis administrada de capecitabina se recoge en orina siendo la excreción fecal mínima. El principal metabolito excretado por vía urinaria es la FBAL. En humanos ⁽¹⁷⁸⁾, la concentración de 5-FU que alcanza la capecitabina en tejido tumoral es, en promedio, 3 veces superior a la que se detecta en tejidos sanos y aproximadamente 20 veces superior a las del plasma. Sin embargo, cuando se administra 5-FU en bolo o infusión continua, su distribución no muestra estas diferencias ⁽¹⁷⁹⁾, lo que refleja la ausencia de selectividad por el tumor.

No se han advertido diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de los metabolitos fundamentales 5'-DFUR, 5FU y FBAL en pacientes con insuficiencia hepática basal leve o moderada causada por metástasis hepáticas en comparación con los pacientes con función hepática normal ⁽¹⁸⁰⁾, por lo que no es necesario ajustar previamente la dosis en esta población de enfermos. No se disponen de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En base a un estudio de farmacocinética en pacientes neoplásicos con insuficiencia renal leve a grave en el momento inicial ⁽¹⁸¹⁾, la capecitabina se contraindica en insuficiencia renal basal grave (ClCr < 30 ml/min) y, además, en los enfermos con insuficiencia renal basal moderada (ClCr 30-50 ml/min) se recomienda reducir la dosis inicial al 75% de la dosis habitual. La edad, ajustado el aclaramiento de creatinina (ClCr), no tiene un efecto adicional significativo sobre la farmacocinética de la capecitabina ni de sus metabolitos.

2.18.- Raltitrexed

Es un antineoplásico del grupo antimetabolito ⁽¹⁸²⁾. Su mecanismo de acción fundamental es la inhibición directa y específica de la timidilato sintetasa, lo que deriva en la fragmentación del ADN y, por consiguiente, a la muerte celular. En este mecanismo se basa uno de los agentes terapéuticos más utilizados, el 5-FU.

Diferentes niveles de la enzima timidilato sintasa (TS) afectan directamente la efectividad de dicho agente, y se ha comprobado en diferentes estudios una relación inversa entre los niveles de RNAm 13, 14 o de enzima 15 y la respuesta obtenida al tratamiento.

Las contraindicaciones principales en el uso del raltitrexed son: insuficiencia hepática leve-moderada-grave, insuficiencia renal y pacientes con función deprimida de médula ósea. En cuanto a la insuficiencia renal, está indicada una reducción de dosis al 75% en pacientes con ClCr de 50-65 ml/min; y en pacientes con ClCr de 25-50 ml/min, la reducción debe hacerse al 50%.

En diferentes estudios, se ha demostrado su interacción sinérgica con otros con otros agentes, como el leucovorin, ácido fólico o preparaciones vitamínicas, ya que éstos se unen a un punto distinto de la TS, estableciéndose un complejo que aumenta la inhibición de la TS.

Actualmente la indicación principal del raltitrexed es el tratamiento paliativo del CCR metastásico cuando la terapia con 5-FU-LV resulta ineficaz ^(183,184).

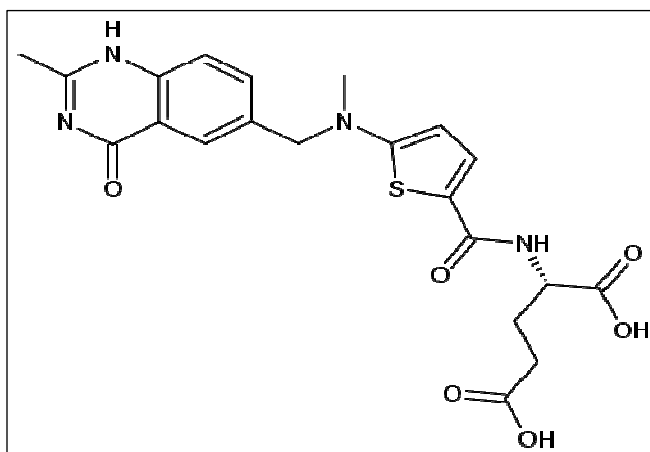


Figura 5. Estructura química del raltitrexed.

3. Objetivos y justificación clínica

3.- OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN CLÍNICA

Basándonos en resultados de múltiples ensayos fase II y en conclusiones preliminares de ensayos fase III recientes, parecería que la capecitabina oral es más activa que el bolo de 5-FU en términos de respuesta tumoral y se obtendrían resultados similares en cuanto a SLE y SG, disminuyendo las toxicidades aguda y crónica.

También existen diversos ensayos fase II que valoran el tratamiento preoperatorio con raltitrexed y radioterapia, pero en la literatura médica, no hay ensayos concluyentes que comparen los resultados obtenidos con capecitabina oral asociada a radioterapia preoperatoria con el tratamiento neoadyuvante basado en raltitrexed.

Por estos motivos, parecería del mayor interés comparar la eficacia en términos de mayor supervivencia y menor toxicidad de las diferentes modalidades de tratamiento propuestas. En este trabajo hacemos un estudio retrospectivo de 108 pacientes diagnosticados de cáncer de recto localmente avanzado (T3-4/TxN1-2), tratados en la Unidad Clínica de Oncología del HCU San Cecilio entre los años 2000 y 2009, que han recibido tratamiento neoadyuvante con RT y QT, tanto con capecitabina como con raltitrexed, seguido de cirugía en todos los casos.

El protocolo de trabajo diseñado en este análisis retrospectivo se ha realizado teniendo en cuenta las limitaciones propias de dicho tipo de estudios, en los que existen sesgos fundamentalmente de información y seguimiento.

Gracias a la inestimable colaboración del Servicio de Anatomía Patológica del HCU San Cecilio, hemos podido completar datos histopatológicos de los pacientes cuyo tratamiento se encontraba más alejado en el tiempo, dado que las determinaciones protocolizadas en las muestras han ido actualizándose y sufriendo variaciones con el paso del tiempo, y algunas de ellas no se encontraban disponibles en pacientes tratados en fechas cercanas al inicio del estudio.

El presente trabajo de investigación se llevó a cabo para dar respuesta a los siguientes objetivos:

1.- Objetivos principales:

- Evaluar la tasa de respuestas anatómo-patológicas, tanto parciales como completas.
- Determinar los niveles de infraestadificación tras el tratamiento preoperatorio con radioterapia asociada a capecitabina oral o a raltitrexed.
- Analizar las tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en ambas ramas de tratamiento.

2.- Objetivos secundarios:

- Valorar la toxicidad de los tratamientos.
- Determinar el porcentaje de cirugía conservadora de esfínter en función de la terapia neoadyuvante.
- Constatar la influencia del estadio TNM clínico inicial en la SLE y SG.
- Evaluar de forma indirecta el impacto de los programas preoperatorios.
- Comparar los resultados obtenidos en nuestro centro.

4. Material y métodos

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

4.1.- Recogida de datos

Se ha realizado un estudio de retrospectivo sobre las historias clínicas de una cohorte de 108 pacientes procedentes, fundamentalmente, del área sur de la provincia de Granada, tratados en la Unidad Clínica de Oncología del Hospital Clínico San Cecilio entre los años 2001 y 2009, los cuales han recibido tratamiento neoadyuvante con radioterapia y quimioterapia, tanto con capecitabina como con raltitrexed, seguido de cirugía en todos los casos, comparando el estadio clínico prequirúrgico y el estadio anatomopatológico postquirúrgico, con su correspondiente grado de regresión.

Los datos de los pacientes se han recogido en fichas estándar predeterminadas, en las que constan los aspectos más representativos del diagnóstico, tratamiento, estadio, histología, recidivas y supervivencia.

Dado que este registro es retrospectivo en su seguimiento y se ha desarrollado exclusivamente a partir de los datos recogidos en la historia clínica, no es necesario el consentimiento informado de los pacientes al quedar garantizada en todo momento la confidencialidad de la información. En la recogida de datos se han seguido las directrices establecidas en la “Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de datos de Carácter Personal”.

4.1.1.- Antecedentes personales

En este apartado se recogen datos concernientes a la edad, sexo, hábitos tóxicos como tabaco y alcohol, además de antecedentes familiares de cáncer colorrectal. También se constata la fecha de inicio y tipo de sintomatología de la patología a estudio, principalmente alteraciones del hábito intestinal, rectorragia, dolor y tenesmo, entre otros.

4.1.2.- Diagnóstico inicial

En este apartado se reflejan datos relativos al examen digital inicial, además de localización y características endoscópicas de la lesión, así como resultados histopatológicos de biopsia.

4.1.3.- Pruebas de imagen locales

Se distingue entre realización de ecografía transrectal o resonancia magnética nuclear a nivel pélvico, lo que nos aporta información acerca de la extensión del tumor a través de la pared rectal, además de afectación ganglionar mesorrectal y periférica. Tras dichos hallazgos podemos realizar una primera clasificación tumoral mediante la T y la N.

4.1.4.- Estudio de extensión

Se recogen datos analíticos acerca de marcadores tumorales, fundamentalmente antígeno carcinoembrionario, además de pruebas de imagen, principalmente radiografía de tórax y TAC o ecografía abdominal, con las cuales descartamos afectación metastásica macroscópica.

4.1.5.- Técnica de radioterapia

En este apartado se analizan datos relativos a energía utilizada, volumen de tratamiento, esquema de fraccionamiento aplicado, técnica de irradiación, duración del tratamiento e interrupciones durante el mismo. También se recogen eventos tóxicos y grado de los mismos, fundamentalmente a nivel digestivo, hematológico, urinario y cutáneo.

4.1.6.- Esquema de quimioterapia

Se constatan las dosis y la duración del tratamiento con cada uno de los fármacos a estudio, tanto de raltitrexed como de capecitabina.

4.1.7.- Toxicidad

Los eventos tóxicos recogidos han sido evaluados mediante la escala “Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)”, publicada en Agosto de 2006 por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos.

4.1.8.- Cirugía

Se tiene en cuenta el intervalo de tiempo transcurrido desde la finalización del tratamiento neoadyuvante hasta la intervención quirúrgica, medido en semanas. También se recogen datos acerca del tipo de cirugía realizada.

4.1.9.- Anatomía patológica

Nos aporta datos concernientes al estadio patológico presente tras el tratamiento neoadyuvante, fundamentalmente acerca del tamaño y extensión local del tumor, además de la afectación ganglionar en caso de que exista.

4.1.10.- Quimioterapia adyuvante

En caso de haber realizado tratamiento adyuvante, se recoge el tipo de esquema administrado y la duración del mismo.

4.1.11.- Evolución

En este apartado se reseñan datos relativos a la situación actual del paciente, teniendo en cuenta la mortalidad y la presencia o ausencia de recidiva, tanto local como a distancia, especificando los meses de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global. Los parámetros en cuestión son: vivo sin enfermedad, vivo con enfermedad (recidiva local o a distancia); éxitus por tumor, éxitus por otra causa, sin evidencia de enfermedad, presencia de recidiva local, metástasis a distancia.

4.1.12.- Ficha modelo de recogida de datos

A continuación se expone el modelo estándar de ficha de recogida de datos.

PROGRAMA DE RADIOQUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA EN CÁNCER DE RECTO

- **PACIENTE:** Edad: Sexo: N° Historia:

Antecedentes: Tabaco si/no, Alcohol si/no, Familiares 1º grado con C. Colorrectal si/no

Comienzo síntomas: Fecha diagnóstico: Intervalo (meses) 1º síntoma-diagnóstico:

1º síntoma: Estreñimiento si/no, Rectorragia si/no, Dolor si/no, Otros si/no

- DIAGNÓSTICO INICIAL:

Examen digital. Hallazgos:

Endoscopia e Histopatología. Hallazgos:

- ECOGRAFÍA EXTERNA O INTERNA / RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Tamaño: Afectación del tumor: mucosa/submucosa/muscular/grasa/estructuras adyacentes

Nº ganglios linfáticos en grasa mesorrectal:

- **ESTUDIO DE EXTENSIÓN:** Hb CEA Ca 19.9 Rx tórax: +/- Eco/TAC abdominal: +/-

- **ESTADIO CLÍNICO:** T N M

- **RADIOTERAPIA:** Foton 18 MV/1,25 Volumen y tamaño: Dosis: Gy; Fx: 5/w,

Técnica: Duración: Interrupción si/no.

Diarrea no/ si (Grado), Náuseas no/ si (Grado), Leucopenia no/si (Grado),
Plaquetopenia no/ si (Grado), Anemia no/ si (Grado), Radioepitelitis no/ si (Grado)

- **QUIMIOTERAPIA:** Raltitrexed (Tomudex) Dosis: n° pulsos:

Capecitabina: Dosis: ,Duración tratamiento:

- INTERVALO RT-Cirugía (semanas):

- **CIRUGÍA:** Resección anterior y anastomosis T-T, Resección anterior + Hartman, Resección Abd-.Perineal.

- RESULTADO HISTOPATOLÓGICO:

Estadio Patológico: pT pN en su caso N +:

- **QT POSOPERATORIA** (subrayar el tipo u añadir n° de ciclos):

MACHOVER FOLFOX CAPECITABINA FOLFIRI XELOX OTROS

- **EVOLUCIÓN** (Se señala lo que proceda y la supervivencia en meses considerada desde el diagnóstico hasta la fecha fin de análisis [vivos], o éxitus y/o pérdida de pista):

VIVO: Sin enfermedad , con RL ,con M1 con RL + M1 SLE: SG:

FALLECIDO: Por enfermedad Toxicidad Otras causas SLE: SG:

4.2.- Técnica de radioterapia

Todos los pacientes han sido tratados en un Acelerador Lineal de Electrones *Siemens Mevatron KVS*, instalado en la Unidad de Radioterapia en 1993.

La técnica de tratamiento radioterápico ha sido común para todos los casos:

1.- *TAC de simulación:* Todos los pacientes se sitúan en decúbito prono, utilizando sistemas de inmovilización para evitar las rotaciones en planos laterales (Belly-board y reposador de pies), con los brazos por encima de la cabeza. Se realiza colocación de sistema de coordenadas de alineación mediante láseres antero-posteriores y laterales. El estudio se realiza con contraste rectal y vesical introducido por sondaje. Los cortes de TAC se realizan cada 0.5 cm desde L2 hasta 5 cm por debajo de esfínter anal.

2.- *Dosis de RT*

· Ciclo largo: 45-50,4 Gy a 1,8 Gy por fracción, 5 fracciones semanales.

3.- *Volúmenes irradiados:*

- Mesorrecto: tejido adiposo con estructuras neurales y linfo-vasculares encapsulado por la fascia mesorrectal.
- Área pélvica posterior: espacio presacro, plexo hipogástrico inferior.
- Área pélvica lateral y zona lateral más allá de la fascia mesorrectal.
- Área pélvica inferior: triángulo anal del periné, esfínter anal, espacio perianal, y fosa isquiorrectal. (si afectación dentro de los 6 cms del margen anal e intención de preservar esfínter; invasión del esfínter anal).
- Área pélvica anterior: órganos pélvicos anteriores al mesorrecto (si afectación)
- Nódulos linfáticos:
 - Mesorrectales y los que rodean arteria rectal superior.
 - Superiores que rodean la arteria mesentérica inferior.
 - Laterales: nódulos arteria rectal media, medio rectales, obturadores (si tumor a < 10 cm. del margen anal) e iliacos internos.
 - Iliacos externos (si afectación órganos pélvicos anteriores).
 - Inguinales (si afectación tercio inferior vagina, extensión mayor en esfínter anal interno y externo).

4.- Determinación de volúmenes:

· GTV:

- a. GTV-1: tumor + adenopatías.
- b. GTV-2: tumor y mesorrecto.

· CTV:

- a. CTV-1: incluye áreas de enfermedad macroscópica (GTV) y localizaciones de enfermedad subclínica (tejido blando mesorrectal, anastomosis o cicatriz perianal en caso de RT postoperatoria, pared pélvica- espacio que va desde espacio presacro hasta promontorio sacro- y cadenas de drenaje de recto). Si el tumor afecta esfínter, ano, o infiltra estructuras pélvicas se irradian también las cadenas ilíacas externas. Para cubrir bien el mesorrecto se da un margen de 2 cm en sentido craneal y caudal a la enfermedad macroscópica y para cubrir bien los linfáticos es suficiente seguir el trayecto de los grandes vasos con un margen de 7 mm.

CTV1: GTV-1 + mesorrecto + áreas ganglionares + grasa perirectal.

- b. CTV-2: recto y mesorrecto a nivel de la enfermedad macroscópica con margen de seguridad de 2-3 cm en sentido craneocaudal y al menos 1 cm en sentido circunferencial.

· PTV: Volumen generado a partir del CTV para asegurar que la dosis prescrita se administra realmente a ese volumen. Tiene en cuenta: movimientos fisiológicos y variaciones en tamaño, localización, forma de órganos y tejidos que están contenidos o adyacentes al CTV. Esto corresponde al Margen Interno (IM).

En los estudios publicados (Nuyttens y cols. ¹⁴⁰) se concluye que en tumores de recto superior todos los bordes del CTV son estables ya que están determinados por el hueso, músculo y grandes vasos, mientras que en la pelvis inferior, próximo a vejiga, es donde más variaciones hay en el desplazamiento anterior del CTV (desviación estándar de 1 cm). El PTV se obtiene expandiendo el CTV 1 cm de manera uniforme en todos los niveles pélvicos excepto en aquellos en que coincidan con la vejiga, donde se aumentará el margen a 2 cm.

Podemos definir dos volúmenes PTV:

- a. PTV-1: se genera a partir del CTV-1 + 1 cm. de margen y recibe una dosis de 45 Gy a un fraccionamiento de 180 cGy en 5 fracciones semanales, hasta alcanzar un total de 25 fracciones.
- b. PTV-2: a partir del CTV-2 se administra una dosis de 5.4 Gy.

5.- Órganos de riesgo:

- Intestino delgado: Siguiendo las tablas de Emami ⁽¹⁸⁵⁾, se recomienda que no más de 150 cc reciban una dosis mayor a 40 Gy (V40 < 150 cc), aunque debido a la heterogeneidad de este órgano, dichos valores son aproximados.
- Vejiga urinaria: Se delimita en toda su circunferencia, con volumen máximo (V50 < 50 Gy).
- Cabezas femorales: Se delimita la cabeza femoral y el cuello anatómico del fémur hasta el trocánter menor (V10 < 50 Gy).

4.3.- Esquema de administración de quimioterapia

Como ya se ha comentado anteriormente, la quimioterapia se ha administrado en dos modalidades diferentes:

a. Capecitabina: administrada por vía oral, en dosis de 825 mg/m², dos veces al día durante los siete días de la semana, desde el primer al último día de tratamiento con radioterapia. La separación entre las tomas es de un mínimo de 12 horas, durante los 30 minutos siguientes a la terminación de una ingesta, y si es posible, aproximadamente 2 horas antes de la radioterapia.

b. Raltitrexed: administrado por vía i.v., en dosis de 3 mg/m² cada 18 días. Cada vial contiene 2 mg de Raltitrexed, y debe ser reconstituido con 4 ml de agua estéril para preparar la infusión, con la finalidad de proporcionar una solución de 0,5 mg/ml de Raltitrexed. La dosis apropiada de la solución se prepara diluyendo en 50-250 ml de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5% (dextrosa) y se administra por infusión intravenosa corta durante un período de 15 minutos.

4.4.- Análisis estadístico

En el caso de las variables categóricas se obtuvo la proporción de cada categoría con respecto al total de pacientes. Para las variables continuas se calcularon la media, la mediana, las desviaciones estándar aritméticas y los valores mínimo y máximo.

El tratamiento de datos incluye la obtención de una tabla de supervivencia en la que los pacientes son seguidos durante un periodo de tiempo variable, en función de la fecha de ingreso en la serie y de su tiempo vital según comportamiento de la enfermedad. El tiempo de observación de cada uno de ellos es naturalmente distinto. Al final del estudio tendremos elementos censurados según dichas situaciones.

La supervivencia global (SG) se considera como el intervalo de tiempo en meses transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de éxitus por cualquier causa o último seguimiento.

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

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) se considera como el intervalo de tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de recaída o último seguimiento. Los pacientes que hayan fallecido antes de experimentar una recaída serán censurados en la fecha de muerte.

Dichos parámetros (SG, SECR, SLE) se estiman usando el *método de Kaplan-Meier*. Este método divide el tiempo total de estudio en intervalos irregulares definidos por los propios fallecimientos o eventos sucesivos. Así, si un paciente muere en su mes 11 y le sigue el fallecimiento de un nuevo paciente en su mes 14, el intervalo automáticamente definido será el 11-14, de esta forma habrá al menos una muerte en cada intervalo. El método utiliza el concepto de probabilidad condicionada, calculando la probabilidad de que habiendo llegado vivo al final del intervalo K, sobreviva al final del K+1. El producto de estas probabilidades condicionadas sucesivas de cada intervalo va proporcionando las tasas acumuladas de supervivencia, desde el comienzo del estudio hasta el final de cada uno de ellos. En definitiva, la obtención de datos relativos a la probabilidad de sobrevivir a lo largo del tiempo ante la presencia del cáncer de mama con tratamiento conservador nos proporciona las tasas de supervivencia global y libre de enfermedad.

La significación estadística de la diferencia entre los tiempos de supervivencia se ha determinado con el *Test de log-rank* en el análisis univariante. Las variables dividen la población en grupos, y mediante el test de Log-Rank comparamos la supervivencia de los diferentes grupos. El nivel de significación utilizado fue del 5%. Mediante un análisis univariante se identifican diferencias entre grupos, que podrían estar influidas a su vez por otras variables, con lo cual, para resolver este fenómeno se desarrolló el análisis multivariante o de regresión múltiple, que evita los problemas de confusión e interacción entre variables.

El análisis multivariante se ha realizado mediante la *evaluación de los riesgos proporcionales de Cox* para identificar las variables que influyen en la supervivencia global, libre de enfermedad, libre de recidiva local y libre de enfermedad a distancia. El modelo asume que el riesgo de muerte o de fallo en cada instante es proporcional a la exponencial de una suma de factores pronósticos independientes.

En líneas generales, un resultado se considera estadísticamente significativo cuando $p < 0.05$. El intervalo de confianza (IC) que usaremos será del 95%. En todos los casos en los que se evidenció una significación estadística se llevó a cabo el *test de comparaciones múltiples o "post-hoc"*.

El análisis estadístico anteriormente descrito fue realizado con el programa estadístico SPSS V.17 para Windows.

5. Resultados

5.- RESULTADOS

5.1.- Datos descriptivos de la población de estudio

5.1.1.- Datos epidemiológicos

5.1.1.1.- Edad

La edad de presentación oscila desde los 30 hasta los 80 años, obteniendo un valor medio de 60.34 años, con una desviación típica de 10.070 (Tabla 15).

Tabla 15. Edad				
Tamaño muestral	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
108	30	80	60.34	10.070

5.1.1.2.- Sexo

Se observa un claro predominio de la prevalencia de cáncer colorrectal en el sexo masculino con un 72.2% de los casos, frente al 28.8 % observado en el sexo femenino (Tabla 16).

Tabla 16. Sexo		
	Frecuencia	Porcentaje
Varón	78	72,2
Mujer	30	28,8
Total	108	100

5.1.1.3.- Hábitos tóxicos

La mayoría de los pacientes (62 %) tenían antecedentes de hábitos tóxicos, de entre los cuales aparece el tabaco como el más prevalente, tanto de forma individual (29.6 %), con en combinación con hábito enólico (26.9 %). El porcentaje de pacientes con antecedentes exclusivos de alcoholismo es escaso, con un 5.6 %. En toda la serie, 41 pacientes no presentan ningún tipo de antecedente tóxico, lo que supone un 38 % (Tabla 17).

Tabla 17. Hábitos tóxicos			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Tabaco	32	29,6	29,6
Alcohol	6	5,6	35,2
Ambos	29	26,9	62
Ninguno	41	38	100
Total	108	100	

5.1.1.4.- Antecedentes familiares de CCR

Solamente 10 pacientes presentan antecedentes familiares de cáncer colorrectal, lo que equivale a un 9.3 %, frente a un 90.7 % sin eventos familiares reseñables (Tabla 18).

Tabla 18. Antecedentes familiares		
	Frecuencia	Porcentaje
Sí	10	9.3
No	98	90,7
Total	108	100

5.1.2.- Datos diagnósticos y características tumorales

5.1.2.1.- Primer signo o síntoma

La mayoría de los pacientes no refieren una única forma de manifestación de la enfermedad, sino que sufren una sintomatología variada (50 %), en la cual destaca siempre la rectorragia. De forma individual, la rectorragia es la forma de presentación más frecuente, con un 38 % de los casos. Cinco pacientes presentan alteraciones del hábito intestinal, lo que supone un 4.6%, ya sea en forma de estreñimiento (3.7 %) o de diarrea (0.9%). El 5.6 % de los pacientes refieren tenesmo. Solamente el 1.9 % presentan dolor (Tabla 19).

Tabla 19. Primer signo o síntoma			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Estreñimiento	4	3,7	3,7
Rectorragia	41	38,0	41,7
Tenesmo	6	5,6	47,2
Diarrea	1	0,9	48,1
Dolor	2	1,9	50
Varios	54	50,0	100,0
Total	108	100,0	

5.1.2.2.- Intervalo primer síntoma – diagnóstico

La mayor parte de los pacientes acudieron a la consulta del Aparato Digestivo en un período de tiempo breve desde la manifestación de los síntomas, con una media de 3.65 meses y una mediana de 2 meses (Tabla 20). Ocho pacientes fueron diagnosticados dentro de la primera semana de presentación de síntomas, lo que se toma como intervalo “0 meses”. Tan solo dos pacientes superan un período de 12 meses desde el inicio de la clínica, uno de ellos con 19 y otro con 60 meses (Tabla 21). En ambos casos se trata de pacientes procedentes de ámbito rural, con mínima o nula asistencia médica.

Tabla 20. Intervalo primer síntoma – diagnóstico en meses					
Tamaño muestral	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desviación típica
108	0	60	3,65	2	6,278

Tabla 21. Intervalo primer síntoma – diagnóstico en meses			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0	8	7,4	7,4
1	26	24,1	31,5
2	25	23,1	54,6
3	16	14,8	69,4
4	14	13,0	82,4
5	1	0,9	83,3
6	9	8,3	91,7
7	1	0,9	92,6
9	1	0,9	93,5
12	5	4,6	98,1
19	1	0,9	99,1
60	1	0,9	100,0
Total	108	100,0	

5.1.2.3.- Diagnóstico por imagen

Las técnicas de diagnóstico por imagen han evolucionado con el paso de los años. De esta forma podemos decir que la ecografía transrectal ha sido la técnica más utilizada en los primeros años del estudio, siendo complementada de forma progresiva por la resonancia magnética nuclear (RMN) pélvica. En nuestra serie, el 21.3 % de los pacientes fueron estadiados localmente mediante ecografía de forma exclusiva. A su vez, un 61.1 % de los pacientes fueron estudiados únicamente mediante RMN. El 17.6 % fueron sometidos a ambas pruebas (Tabla 22).

Tabla 22. Radiodiagnóstico			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Ecografía	23	21,3	21,3
RMN	66	61,1	82,4
Ambos	19	17,6	100,0
Total	108	100,0	

5.1.2.4.- Localización tumoral

La mayoría de los pacientes presentan tumores localizados en tercio inferior de recto, con un 41.7 %. La segunda localización en frecuencia es el tercio medio, con un 37%. En 23 casos se observaron lesiones situadas en tercio superior, lo que supone un 21.3% (Tabla 23).

Tabla 23. Localización tumoral			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0 - 5 cm	45	41.7	41.7
5 - 10 cm	40	37	78.7
> 10 cm	23	21.3	100
Total	108	100	

5.1.2.5.- Tamaño tumoral

El tamaño oscila entre 1.5 y 14 cm, obteniendo una media y una mediana de 5 cm, con una desviación típica de 2.48 (Tabla 24).

Tabla 24. Tamaño tumoral					
Tamaño muestral	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desviación típica
108	1,50	14	4,9352	5	2,483

5.1.2.6.- Extensión transmural inicial

El nivel de infiltración tumoral a través de la pared rectal se clasifica mediante el parámetro T de la clasificación TNM. En 93 pacientes se ha observado que el tumor invade la grasa perirrectal (T3), lo que constituye un 86.1 % de los casos. El 12 % de los pacientes presentan lesiones T2 debido a invasión limitada a la *muscularis propria*. Solamente dos pacientes han presentado tumores T1 o T4, uno perteneciente a cada parámetro, lo que le confiere un 0.9% del global a cada uno de los mismos (Tabla 25).

Tabla 25. Afectación transmural			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
T 1	1	0,9	0,9
T 2	13	12	13,0
T 3	93	86,1	99,1
T 4	1	0,9	100,0
Total	108	100,0	

5.1.2.7.- Afectación ganglionar inicial

La invasión linfática se clasifica mediante el parámetro N de la clasificación TNM. El 42.6 % de los pacientes fueron clasificados como N0, es decir, sin evidencia clínica ni radiológica de afectación ganglionar. En el 52.8 % de los casos se observaron menos de tres adenomegalias consideradas como positivas. Solamente 5 pacientes fueron clasificados como N2, es decir, con más de 3 adenomegalias clínica o radiológicamente positivas, lo que constituye un 4.6 % (Tabla 26).

Tabla 26. Afectación ganglionar			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
N 0	46	42,6	42,6
N 1	57	52,8	95,4
N 2	5	4,6	100,0
Total	108	100,0	

5.1.2.8.- Estudio de extensión

En todos los pacientes se ha completado el estudio con radiografía simple de tórax y ecografía o tomografía axial abdominal. Dichos estudios resultaron negativos en todos los casos, salvo en uno, en el que se evidenció una lesión metastásica única a nivel hepático, la cual fue resecada de inicio (Tabla 28).

Tabla 28. Ecografía/TAC abdominal			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Positivo	1	0,9	0,9
Negativo	107	99,1	100,0
Total	108	100,0	

5.1.2.9.- Marcadores tumorales

En el momento del diagnóstico se realizó analítica sanguínea con antígeno carcinoembrionario incluido en el 100% de los pacientes, de los cuales, resultó patológico en el 44% de los casos (Tabla 29).

Tabla 29. CEA			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Normal	64	59,3	59,3
Patológico	44	40,7	100,0
Total	108	100,0	

En lo relativo al Ca 19.9, hay 22 casos en los que no se solicitó dicho parámetro en la analítica de sangre realizada en el momento de diagnóstico. Entre los 86 pacientes restantes, solamente en el 20.9 % se obtuvo un resultado patológico (Tabla 30).

Tabla 30. Ca 19.9			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Normal	68	63,0	79,1
Patológico	18	16,7	20,9
Perdidos	22	20,4	
Total	108	100	100,0

5.1.2.10.- Estadio inicial

La mayor parte de los pacientes manifiestan afectación ganglionar clínica de inicio, de los cuales el 45 % se clasifican en estadio III-b, el 13 % en III-a y solamente un 4 % en estadio III-c.

En relación a los pacientes sin afectación ganglionar inicial, mayoritariamente se clasifican en estadio II-a, lo que equivale a un 41 %. Únicamente el 2 % de pacientes presentan estadio II-b, la misma tasa que encontramos en estadio I-b.

Sólo un paciente fue clasificado inicialmente como estadio IV, debido a afectación metastásica única a nivel hepático, la cual fue resecada previamente al tratamiento neoadyuvante (Tabla 31).

Tabla 31. Estadio inicial			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
I-b	2	1,9	1,9
II-a	41	38,0	39,8
II-b	2	1,9	41,7
III-a	13	12,0	53,7
III-b	45	41,7	95,4
III-c	4	3,7	99,1
IV	1	0,9	100,0
Total	108	100,0	

5.1.3.- Tratamiento

5.1.3.1.- Tipo de esquema de radioterapia externa

Todos los pacientes fueron tratados siguiendo un esquema estándar de radioterapia externa en “*BOX technique*”, alcanzando una dosis total de 45 Gy sobre toda la pelvis y añadiendo una sobreimpresión de 5.4 Gy sobre el tumor primario. El tratamiento se ha administrado con fotones de 18 MeV en todos los casos.

El 98,1 % de los pacientes finalizaron el tratamiento neoadyuvante con radioterapia externa asociada a quimioterapia radiosensibilizadora, incluidas las dosis de sobreimpresión.

Tan solo dos pacientes interrumpieron el tratamiento sin alcanzar la dosis total, en ambos casos debido a toxicidad digestiva G-III-IV en forma de diarrea , lo que equivale a un 1,9 % del total de la serie (Tabla 32). Uno de ellos abandona tratamiento en 6 Gy y el otro no supera los 41,4 Gy.

Tabla 32. Tratamiento con radioterapia externa y sobreimpresión			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Completo	106	98,1	98,1
Incompleto	2	1,9	100
Total	108	100	

5.1.3.2.- Duración del tratamiento neoadyuvante

En las historias clínicas no se han podido analizar de forma adecuada las causas e incidencias de las interrupciones sufridas por los pacientes, pero sí sabemos que mayoritariamente han sido ocasionadas por problemas técnicos y no por la toxicidad secundaria a los tratamientos.

El número de casos que han presentado interrupciones ha sido de 16, lo que equivale a un 14.81 % (Tabla 33).

Tabla 33. Interrupciones durante el tratamiento neoadyuvante			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Interrupción	16	14,81	14,81
No Interrupción	92	85,19	100
Total	108	100	

La duración mínima y máxima del tratamiento es de 3 y 57 días respectivamente, lo que deriva en una valor medio de 42.44 días, con una mediana de 42 días y una desviación típica de 5.815 (Tabla 34).

Tabla 34. Duración del tratamiento neoadyuvante					
Tamaño muestral	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desviación típica
108	3	57	42,44	42	5,815

5.1.3.3.- Esquema de quimioterapia

Se han administrado dos tipos de quimioterapia concomitante a dosis radiosensibilizadoras, raltitrexed y capecitabina. La primera fue administrada a todos los pacientes tratados entre Febrero de 2002 y Febrero de 2006. La capecitabina fue recibida por todos los pacientes tratados desde Febrero de 2006 hasta el fin del estudio en Mayo de 2009.

De los 108 pacientes en estudio, 59 recibieron raltitrexed, lo que equivale a un 54.6%. Los 49 pacientes restantes fueron tratados con capecitabina, lo que supone un 45.4% del total (Tabla 35).

Tabla 35. Esquema de quimioterapia			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Capecitabina	49	45,4	45,4
Raltitrexed	59	54,6	100,0
Total	108	100,0	

5.1.4.- Toxicidad

5.1.4.1.- Tipo de toxicidad en toda la serie

La toxicidad más predominante se manifiesta a nivel digestivo, fundamentalmente en forma de diarrea, con un 38.9 % de pacientes afectados (Tabla 36).

El segundo tipo de toxicidad en frecuencia es la radioepitelitis, ya que se observa en 42 pacientes, lo que equivale a un 38 %. Hemos observado que los casos de radioepitelitis se han recogido mayoritariamente en la primera mitad del estudio, entre los años 2001 y 2005, lo cual puede deberse a un sesgo de tratamiento, ya que en dichas fechas las técnicas de conformación de dosis eran más limitadas que en la segunda mitad del estudio (2D).

En 14 pacientes no se ha recogido ningún evento de toxicidad secundaria al tratamiento, cifra equivalente a un 13 % del total.

En cuanto a otros tipo de toxicidad, se han evidenciado dos casos de vómitos, dos pacientes con anemia y otros dos casos de neutropenia, lo que equivale a un 1.8 % para cada tipo de evento. Cabe señalar que los dos casos de anemia que se han recogido han alcanzado grado III de toxicidad, pero ambos finalizaron el tratamiento sin interrupciones.

Tabla 36. Tipo de toxicidad en toda la serie			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Diarrea	42	38,9	38,9
Vómitos	2	1,8	40,7
Anemia	2	1,8	42,5
Radiodermatitis	41	38,0	80,5
Urinaria	5	4,6	85,1
Neutropenia	2	1,8	87,9
No toxicidad	14	13,0	100
Total	108	100,0	

5.1.4.2.- Grados de toxicidad en toda la serie

Recordando los datos referidos en el apartado anterior, vemos que hay 92 pacientes que han manifestado algún tipo de evento tóxico. Entre ellos, la inmensa mayoría sufre toxicidad de carácter leve o moderado, de los cuales, el 48.1 % presenta toxicidad grado I y el 25 % no excede el grado II. En el resto de la serie, observamos 11 pacientes con toxicidad grado III, lo que equivale a un 10.2 %; y solamente se recogen dos eventos de toxicidad grado IV, lo que supone un 1.9 % del total (Tabla 37).

Tabla 37. Grado de toxicidad en toda la serie				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
Grado I	52	48,1	56,5	56,5
Grado II	27	25,0	29,3	85,9
Grado III	11	10,2	12,0	97,8
Grado IV	2	1,9	2,2	100,0
Total	92	85,2	100,0	

Seguidamente se analizan los parámetros descriptivos de cada uno de los tipos de toxicidad observados en el estudio.

Nuevamente evidenciamos que la diarrea es la manifestación tóxica más frecuente, con 43 casos, pero en su mayor parte es grado I (18.5 %) y grado II (17.6 %). Sólo 2 pacientes manifiestan toxicidad grado III, lo que equivale al 1.85 % del total de la serie. La misma tasa observamos en pacientes con toxicidad grado IV (Tabla 38).

Tabla 38. Diarrea en toda la serie				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
Grado I	20	18,5	46,5	46,5
Grado II	19	17,6	44,2	90,7
Grado III	2	1,8	4,7	95,3
Grado IV	2	1,8	4,7	100
Total	43	39,8	100	

En lo relativo a la toxicidad digestiva en forma de vómitos exclusivamente, solamente dos pacientes han manifestado dicho evento, uno de los cuales sufrió toxicidad grado I y el otro toxicidad grado II, lo que supone el 0,92 % del total de la serie en cada uno de los casos (Tabla 39).

Tabla 39. Vómitos en toda la serie				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
Grado I	1	0,9	50	50
Grado II	1	0,9	50	100
Grado III	0	0	0	
Grado IV	0	0	0	
Total	2	1,8	100	

Únicamente dos pacientes han presentado anemia, en ambos casos de grado III (Tabla 40).

Tabla 40. Anemia en toda la serie				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Grado I	0	0	0	0
Grado II	0	0	0	0
Grado III	2	1,8	100	100
Grado IV	0	0	0	
Total	2	1,8	100	

En cuanto a la toxicidad cutánea, se ha detectado en un amplio número de pacientes, aunque fundamentalmente es de grado I (29,6 %). Tanto en grado II como en grado III, encontramos cinco pacientes, lo que supone el 4,6 % del total. No se han evidenciado radiodermis grado IV en ningún caso (Tabla 41).

Tabla 41. Radiodermatitis en toda la serie				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Grado I	32	29,6	76,2	76,2
Grado II	5	4,6	11,9	88,1
Grado III	5	4,6	11,9	100
Grado IV	0	0	0	
Total	42	38,8	100	

La toxicidad a nivel urinario ha sido poco representativa, con un paciente que ha sufrido grado I (0,9 %), dos pacientes con toxicidad grado II (1,8 %) e, igualmente, dos pacientes que han manifestado grado III de toxicidad (1,8 %) (Tabla 42).

Tabla 42. Toxicidad urinaria en toda la serie				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Grado I	1	0,9	20	20
Grado II	2	1,8	40	60
Grado III	2	1,8	40	100
Grado IV	0	0	0	
Total	5	4,6	100	

La toxicidad hematológica en forma de neutropenia se ha manifestado en dos pacientes uno de los cuales presentó toxicidad grado I (0.9 %), y el otro sufrió toxicidad grado III (0.9 %). En ningún caso supuso interrupción del tratamiento (Tabla 43).

Tabla 43. Neutropenia en toda la serie				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Grado I	1	0,9	50	50
Grado II	0	0	0	50
Grado III	1	0,9	50	100
Grado IV	0	0	0	
Total	2	1,8	100	

5.1.4.3.- Tipo de toxicidad en grupo de pacientes tratados con raltitrexed

Entre los pacientes que han recibido tratamiento con raltitrexed de forma concomitante con radioterapia, observamos 53 casos que han presentado algún tipo de evento tóxico.

Fundamentalmente se han evidenciado casos de radioepitelitis, apareciendo en un 25.9 % de los pacientes. Cabe destacar que, como ya se indicó anteriormente, la mayoría de dichos eventos se han recogido en la primera mitad del estudio, entre los años 2001 y 2005, y dado que en dichas fechas las técnicas de conformación de dosis de radioterapia tenían numerosas limitaciones, las cuales han sido sometidas a importantes mejoras de forma progresiva hasta la actualidad, podríamos afirmar que nos encontramos ante la influencia de un sesgo de tratamiento.

También se ha observado un significativo porcentaje de toxicidad digestiva en forma de diarrea, con un 19.4 % de casos con respecto del total.

Ningún paciente ha sufrido efectos secundarios a nivel digestivo en forma de vómitos.

Se han evidenciado dos casos de toxicidad hematológica, uno en forma de anemia y otro en forma de neutropenia, lo que equivale a un 0.9 % en cada caso.

Tres pacientes han presentado toxicidad a nivel urinario, lo que supone el 2,8 %.

En seis casos no se ha detectado ninguna toxicidad reseñable (5,6%) (Tabla 44).

Tabla 44. Tipo de toxicidad en grupo de raltitrexed				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Diarrea	21	19,4	35,6	35,6
Anemia	1	0,9	1,7	37,3
Riodermatitis	26	24	44,1	81,4
Urinaria	3	2,8	5,1	86,5
Neutropenia	2	1,8	3,4	89,9
No toxicidad	6	5,6	10,2	100
Total	59	54,6	100,0	

5.1.4.4.- Grados de toxicidad en grupo de pacientes tratados con raltitrexed

Como ya se ha indicado en el apartado anterior, dentro de los pacientes que han sido tratados con raltitrexed concurrente a la radioterapia, 53 han presentado algún tipo de evento tóxico. Dichos hallazgos son mayoritariamente de grado I y grado II, con un 48.1% y un 25 % respectivamente. Se han evidenciado nueve casos de toxicidad grado III, lo que supone un 8.3 % del total; y solamente dos pacientes han alcanzado toxicidad grado IV (1.8 %) (Tabla 45).

Tabla 45. Grado de toxicidad en grupo de raltitrexed				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
Grado I	26	24,1	49,1	49,1
Grado II	16	14,9	30,2	79,3
Grado III	9	8,3	17,0	96,3
Grado IV	2	1,8	3,8	100,0
Total	53	49,1	100,0	

Seguidamente analizamos los parámetros descriptivos de cada uno de los tipos de toxicidad recogidos en el grupo de pacientes tratados con raltitrexed.

Aunque la diarrea no es la manifestación mayoritaria, se ha observado en el 19,4 % de los pacientes, siendo la mayor parte grado I (6.5 %) y grado II (10.2 %). Un paciente sufrió toxicidad grado III, lo que supone el 0.9 %, y dos pacientes han alcanzado grado IV, equivalente a un 1.8 % del total (Tabla 46).

Tabla 46. Diarrea en grupo de raltitrexed				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
Grado I	7	6,5	33,3	33,3
Grado II	11	10,2	52,4	85,7
Grado III	1	0,9	4,8	90,5
Grado IV	2	1,8	9,5	100
Total	21	19,4	100	

Solamente un paciente ha sufrido efectos secundarios a nivel hematológico en forma de anemia, la cual ha alcanzado grado III (Tabla 47).

Tabla 47. Anemia en grupo de raltitrexed				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Grado I	0	0	0	0
Grado II	0	0	0	0
Grado III	1	0,9	100	100
Grado IV	0	0	0	
Total	1	0,9	100	

Como ya se ha indicado con anterioridad, la toxicidad más prevalente en este grupo de pacientes ha sido la radiodermatitis; aunque nuevamente, debemos tener en cuenta el posible sesgo de tratamiento que puede influir en dichos hallazgos, como ya hemos comentado previamente. La mayoría de los pacientes no han excedido el grado I, con un 16.7 %. Se han observado cuatro pacientes con toxicidad grado II (3.7 %), y el mismo número con toxicidad grado III (3.7 %) (Tabla 48).

Tabla 48. Radiodermatitis en grupo de raltitrexed				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Grado I	18	16,7	69,2	71,4
Grado II	4	3,7	15,4	84,6
Grado III	4	3,7	15,4	100
Grado IV	0	0	0	
Total	26	25,9	100	

En lo concerniente a la toxicidad urinaria, un paciente ha presentado grado II, lo que equivale a un 0.9 % del total, y dos pacientes han manifestado toxicidad grado III, lo que equivale a un 1.8 % (Tabla 49).

Tabla 49. Toxicidad urinaria en grupo de raltitrexed				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Grado I	0	0	0	0
Grado II	1	0,9	33,3	33,3
Grado III	2	1,8	66,7	100
Grado IV	0	0	0	
Total	3	2,8	100	

Los dos únicos casos de neutropenia que se han constatado en nuestra serie pertenecen al subgrupo de pacientes que han recibido tratamiento con raltitrexed. Uno de ellos ha sufrido toxicidad grado I y el otro ha alcanzado grado III, lo que supone un 0.9 % del total en cada uno de los casos (Tabla 50).

Tabla 50. Neutropenia en grupo de raltitrexed				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Grado I	1	0,9	50	50
Grado II	0	0	0	50
Grado III	1	0,9	50	100
Grado IV	0	0	0	
Total	2	1,8	100	

5.1.4.5.- Tipo de toxicidad en grupo de pacientes tratados con capecitabina

En el grupo de pacientes que han sido tratados con capecitabina concomitante a la radioterapia, se han observado 41 casos que han sufrido algún evento tóxico.

Entre dichos pacientes, mayoritariamente se ha constatado toxicidad digestiva en forma de diarrea, con un 38.9 % de toda la serie.

Dos pacientes han sufrido vómitos, lo que supone el 1.8 % del total.

Solamente un paciente ha manifestado toxicidad hematológica en forma de anemia, lo que equivale a un 2 %.

El 28.6 % de los pacientes han presentado radiodermatitis, una cifra notablemente menor que en el grupo de pacientes tratados con raltitrexed.

En cuanto a la toxicidad urinaria, solamente dos pacientes han presentado algún efecto secundario a dicho nivel, lo que supone un 4.1 % (Tabla 51).

En ningún caso se ha evidenciado toxicidad hematológica en forma de neutropenia en este grupo de pacientes.

Tabla 51. Tipo de toxicidad en grupo de capecitabina			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Diarrea	22	44,9	44,9
Vómitos	2	4,1	49
Anemia	1	2,0	51
Radiodermatitis	14	28,6	79,6
Urinaria	2	4,1	83,7
No toxicidad	8	16,3	100
Total	49	100	

5.1.4.6.- Grados de toxicidad en grupo de pacientes tratados con capecitabina

Del total de pacientes que han sido tratados con capecitabina concurrente a la radioterapia y, a su vez, han sufrido efectos secundarios, 27 casos han presentado toxicidad grado I, lo que equivale al 25 % del total; 11 pacientes han manifestado toxicidad grado II (10.2 %), y tres pacientes han alcanzado el grado III (2.8 %). No se ha recogido ningún caso de toxicidad grado IV (Tabla 52).

Tabla 52. Grado de toxicidad en grupo de capecitabina				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
Grado I	27	25,0	65,9	65,9
Grado II	11	10,2	26,8	92,7
Grado III	3	2,8	7,3	100
Grado IV	0	0	0	
Total	41	38,5	100,0	

Nuevamente observamos que la toxicidad digestiva en forma de diarrea es el efecto secundario más prevalente, aunque fundamentalmente se presenta en grado leve (12.1 %) o moderado (7.4 %). Únicamente aparece un paciente con toxicidad grado III (0.9 %) (Tabla 53).

Tabla 53. Diarrea en grupo de capecitabina				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
Grado I	13	12,1	59,1	59,1
Grado II	8	7,4	36,4	95,5
Grado III	1	0,9	4,0	100
Grado IV	0	0	0	0
Total	22	19,4	100	

Los dos únicos casos de efectos secundarios en forma de vómitos se presentan en el grupo de capecitabina y constituyen el 1.8 % del total de la serie, aunque son de carácter leve y moderado respectivamente (Tabla 54).

Tabla 54. Vómitos en grupo de capecitabina				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
Grado I	1	0,9	50	50
Grado II	1	0,9	50	100
Grado III	0	0	0	
Grado IV	0	0	0	
Total	2	1,8	100	

Entre los pacientes que han recibido tratamiento con capecitabina sólo se ha evidenciado un caso de toxicidad hematológica en forma de anemia (0.9 %), al igual que en el grupo tratado con raltitrexed, aunque en este caso la toxicidad ha sido de grado III (Tabla 55).

Tabla 55. Anemia en grupo de capecitabina				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
Grado I	0	0	0	0
Grado II	0	0	0	0
Grado III	1	0,9	100	100
Grado IV	0	0	0	
Total	1	0,9	100	

La prevalencia de los efectos secundarios a nivel cutáneo ha sido menor que en el grupo de pacientes tratados con raltitrexed, y en su mayoría, la toxicidad ha sido de carácter leve, con un 11.1 % de casos. Un paciente ha sufrido toxicidad grado II, lo que supone un 0.9 %, la misma tasa de pacientes que han alcanzado grado III (Tabla 56).

Tabla 56. Radiodermatitis en grupo de capecitabina				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
Grado I	12	11,1	85,7	85,7
Grado II	1	0,9	7,1	92,8
Grado III	1	0,9	7,1	100
Grado IV	0	0	0	
Total	14	13,0	100	

Solamente dos pacientes han sufrido efectos secundarios a nivel del aparato urinario en este grupo de pacientes, uno de los cuales ha presentado grado I y otro ha alcanzado grado II, lo que supone un 0.9 % en cada caso con respecto al total de la serie (Tabla 57).

Tabla 57. Toxicidad urinaria en grupo de capecitabina				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
Grado I	1	0,9	50	50
Grado II	1	0,9	50	100
Grado III	0	0	0	
Grado IV	0	0	0	
Total	2	1,8	100	

5.1.5.- Cirugía

5.1.5.1.- Intervalo neoadyuvancia – cirugía en toda la serie

El tiempo transcurrido entre la finalización del tratamiento neoadyuvante y la intervención quirúrgica se ha medido en semanas. Como término medio los pacientes se han sometido a cirugía transcurridas 5.12 semanas desde la finalización de la radioquimioterapia, con una mediana de 5 semanas (Tabla 58).

Tabla 58. Intervalo neoadyuvancia – cirugía en toda la serie					
Tamaño muestral	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desviación típica
108	0	8	5,12	5	0,934

Un paciente abandonó el tratamiento neoadyuvante tras haberse administrado tres sesiones de radioterapia, debido a toxicidad digestiva grado IV en forma de diarrea. Dicho paciente fue intervenido en menos de una semana desde el evento anteriormente reseñado, con lo cual se ha determinado como “intervalo 0 semanas”. La inmensa mayoría de los pacientes son sometidos a cirugía entre cuatro y seis semanas tras haber finalizado la neoadyuvancia. Solamente cuatro pacientes superaron las seis semanas de espera, tres alcanzaron siete semanas y otro paciente llegó a la octava semana, aunque en todos los casos se debió a un aumento de la lista de espera quirúrgica (Tabla 59).

Tabla 59. Intervalo neoadyuvancia – cirugía en toda la serie			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0	1	0,9	0,9
4	20	18,5	19,4
5	54	50,0	69,4
6	29	26,9	96,3
7	3	2,8	99,1
8	1	0,9	100
Total	108	100,0	

5.1.5.2.- Tipo de cirugía en toda la serie

En líneas generales, la mayoría de los pacientes han sido sometidos a cirugía conservadora de esfínter, ya sea mediante la realización de una resección anterior baja con anastomosis término-terminal, en un 65.7 % de los casos; o de una resección anterior + Hartman, solamente en tres pacientes.

El 31.5 % de los pacientes han sufrido amputación abdomino-perineal (AAP) (34 casos) (Tabla 60).

Tabla 60. Tipo de cirugía en toda la serie			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
RAB	71	65,7	65,7
Hartman	3	2,8	68,5
AAP	34	31,5	100
Total	108	100	

5.1.5.3.- Intervalo neoadyuvancia-cirugía en grupo de pacientes tratados con raltitrexed

El intervalo de tiempo entre el tratamiento neoadyuvante y la cirugía en el grupo de pacientes tratados con raltitrexed mantiene unos parámetros muy similares al global de la serie, con una media de 4,9 y una mediana de 5 semanas (Tabla 61).

Tabla 61. Intervalo neoadyuvancia – cirugía en grupo de raltitrexed					
Tamaño muestral	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desviación típica
59	0	6	4,9	5	0,923

El tiempo de espera más habitual son 5 semanas, donde encontramos a 33 pacientes, lo que supone el 30.5 % del total. El 12.04 % (13) esperaron 4 semanas y el 11.1% (12) lo hicieron 6 semanas (Tabla 62). Como ya se ha indicado anteriormente, un paciente abandonó el tratamiento neoadyuvante cuando solamente se había administrado tres sesiones de radioterapia.

Tabla 62. Intervalo neoadyuvancia – cirugía en grupo de raltitrexed				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
0	1	0,9	1,7	1,7
4	13	12,04	22	23,7
5	33	30,5	55,9	79,7
6	12	11,1	20,3	100
Total	59	54,6	100,0	

5.1.5.4.- Tipo de cirugía en grupo de raltitrexed

En el grupo de pacientes que han recibido tratamiento con raltitrexed se observa una mayoría de pacientes que han sido sometidos a cirugía conservadora de esfínter. En el 36.1 % de los casos se llevó a cabo una resección anterior baja; en el 18 % se realizó amputación abdomino-perineal; tan solo dos pacientes fueron sometidos a resección anterior + Hartman, lo que supone un 1.8 %.

Tabla 63. Tipo de cirugía en grupo de raltitrexed				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
RAB	39	36,1	66,1	66,1
Hartman	2	1,8	3,4	69,5
AAP	18	16,7	30,5	100
Total	59	54,6	100	

5.1.5.5.- Intervalo neoadyuvancia-cirugía en grupo de pacientes tratados con capecitabina

El tiempo transcurrido entre la finalización del tratamiento neoadyuvante y la intervención quirúrgica es levemente superior en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con capecitabina. Como término medio los pacientes se sometieron a cirugía transcurridas 5.39 semanas tras finalizar la radioquimioterapia, con una mediana de 5 semanas (Tabla 58).

Tabla 64. Intervalo neoadyuvancia – cirugía en grupo de capecitabina					
Tamaño muestral	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desviación típica
59	4	8	5,39	5	0,885

El mayor porcentaje de pacientes se localiza entre las cinco y seis semanas de espera, con un 19.4 % y 15.7 % respectivamente. Siete pacientes fueron sometidos a cirugía tras cuatro semanas, lo que supone un 6.5 %; tres pacientes esperaron siete semanas (2.8 %) y tan solo en un caso se retrasó la cirugía hasta las 8 semanas (Tabla 65).

Tabla 65. Intervalo primer síntoma – diagnóstico en grupo de capecitabina				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
4	7	6,5	14,3	14,3
5	21	19,4	42,9	57,1
6	17	15,7	34,7	91,8
7	3	2,8	6,1	98,0
8	1	0,9	2,0	100
Total	49	45,4	100	

5.1.5.6.- Tipo de cirugía en grupo de capecitabina

La mayoría de pacientes tratados con capecitabina concomitante fueron sometidos a cirugía conservadora de esfínter. En el 29.6 % de los casos se llevó a cabo una resección anterior baja; en el 14.8 % se realizó amputación abdomino-perineal; tan solo un paciente fue intervenido mediante resección anterior + Hartman, lo que supone un 0.9 %. Vemos que dichos porcentajes son similares en ambos grupos de tratamiento.

Tabla 66. Tipo de cirugía en grupo de capecitabina				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
RAB	32	29,6	65,3	65,3
Hartman	1	0,9	2,0	67,3
AAP	16	14,8	32,7	100
Total	49	45,4	100	

5.1.6.- Anatomía patológica

Una vez que el paciente es intervenido quirúrgicamente, se realizan cortes histológicos de la pieza de resección y de los ganglios locorreionales extirpados, y sobre los mismos se analiza la extensión transmural, la afectación ganglionar, el grado de regresión de Dworak y el grado histológico.

5.1.6.1.- Extensión transmural patológica en toda la serie

En lo relativo al nivel de extensión transmural, correspondiente al parámetro “T” en la clasificación TNM, la mayor parte de los pacientes presentan afectación de la capa muscular (21.3%) o de la grasa perirrectal (64 %). En 6 casos no se encontraron restos tumorales, lo que quiere decir que presentan respuesta completa al tratamiento neoadyuvante (pT0). El 6.5 % de los pacientes presentan pT1, y el 7.4 % llegan a afectar estructuras adyacentes (pT4) (Tabla 67).

Tabla 67. Extensión transmural patológica en toda la serie			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
pT0	6	5,6	5,6
pT1	7	6,5	12,1
pT2	23	21,3	33,4
pT3	64	59,3	92,7
pT4	8	7,4	100
Total	108	100,0	

5.1.6.2.- Extensión transmural patológica en grupo de pacientes tratados con raltitrexed

En el grupo de pacientes que han recibido tratamiento con raltitrexed encontramos un 29.6% de casos con afectación de la grasa perirrectal (pT3), un 12,03 % con afectación de la capa muscular (pT2) y un 5,5 % de pacientes que presentan afectación submucosa (pT1), la misma tasa que encontramos con afectación de estructuras adyacentes (pT4).

En cinco pacientes no se ha evidenciado tumor residual en la pieza quirúrgica, con lo que se puede afirmar que han manifestado respuesta completa patológica (RCp) al tratamiento neoadyuvante con radioterapia y raltitrexed concomitante (Tabla 68).

Tabla 68. Extensión transmural patológica en grupo de raltitrexed				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
pT0	5	4,6	8,5	8,5
pT1	6	5,5	10,2	18,7
pT2	13	12,03	22,0	40,7
pT3	32	29,6	54,2	94,9
pT4	6	5,5	5,1	100
Total	59	54,6	100,0	

5.1.6.3.- Extensión transmural patológica en grupo de pacientes tratados con capecitabina

En el grupo de pacientes que han sido tratados con capecitabina, se observa una gran mayoría con afectación de la grasa perirrectal (29.6 %), seguido en número por los pacientes que presentan afectación de capa muscular (9.3 %). Cinco pacientes han alcanzado pT4, lo que equivale al 4,6 %. Únicamente un paciente presenta pT1 (0.9 %).

En este grupo, sólo encontramos un paciente con respuesta completa patológica (RCp), lo que supone el 0,9 % de toda la serie, un porcentaje notablemente menor en comparación con el grupo de pacientes que han recibido tratamiento con raltitrexed (Tabla 69).

Tabla 69. Extensión transmural patológica en grupo de capecitabina				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
pT0	1	0,9	2,0	2,0
pT1	1	0,9	2,0	4,0
pT2	10	9,3	20,4	24,4
pT3	32	29,6	65,3	89,7
pT4	5	4,6	10,2	100
Total	49	45,4	100,0	

5.1.6.4.- Afectación ganglionar patológica en toda la serie

En el análisis histológico de los ganglios extirpados, se observa que en la mayoría de los casos resultan negativos (pN0), con un 63.9 %. El 25.9 % de pacientes presentan menos de tres ganglios afectados (pN1). Once paciente presentan más de tres ganglios positivos (pN2), lo que equivale al 10.2 % (Tabla 70).

Tabla 70. Afectación ganglionar patológica en toda la serie			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
pN0	69	63,9	63,9
pN1	28	25,9	89,8
pN2	11	10,2	100,0
Total	108	100,0	

5.1.6.5.- *Afectación ganglionar patológica en grupo de pacientes tratados con raltitrexed*

En el grupo de pacientes que han recibido tratamiento con raltitrexed, vemos que el porcentaje de pN0 continua siendo muy elevado, con un 36.1 % con respecto al global. Doce pacientes han presentado menos de tres ganglios afectados (pN1), lo que equivale al 11.1 %. Ocho pacientes tienen más de tres ganglios positivos (pN2), lo que supone un 7.4 % (Tabla 71).

Tabla 71. Afectación ganglionar patológica en grupo de raltitrexed				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
pN0	39	36,1	66,1	66,1
pN1	12	11,1	20,3	86,4
pN2	8	7,4	13,6	100
Total	59	54,6	100,0	

5.1.6.6.- *Afectación ganglionar patológica en grupo de pacientes tratados con capecitabina*

Entre los pacientes que han sido tratados con capecitabina, el 27.8 % no presentan afectación ganglionar; el 14.8 % tienen menos de tres ganglios afectados (pN1) y, solamente, el 2.8 % presentan más de tres ganglios positivos (pN2) (Tabla 72).

Tabla 72. Afectación ganglionar patológica en grupo de capecitabina				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
pN0	30	27,8	61,2	66,1
pN1	16	14,8	36,7	93,9
pN2	3	2,8	6,1	100
Total	49	45,4	100,0	

5.1.6.7.- *Estadio patológico en toda la serie*

En el global de la serie, encontramos una mayoría de pacientes sin afectación ganglionar, porcentaje que asciende al 58.3 %. Vemos siete pacientes con estadio I b, cuando en el momento del diagnóstico inicial no se había determinado ninguno.

Igualmente, se observan seis pacientes con respuesta completa patológica (RCp), lo que equivale al 5.6 % del total.

El estadio patológico más prevalente es el II a, con una tasa global del 28.7 %. Por orden de frecuencia le sigue el estadio III b, cuya diferencia principal con el anterior radica en la presencia de ganglios positivos en número inferior a tres, con un porcentaje de 22.3 %. El 19.4 % de casos se sitúan en estadio I b tras el tratamiento neoadyuvante. Seguidamente encontramos a los pacientes con estadio III c, que suponen el 10.2 % del total de la serie. Cuatro pacientes se localizan respectivamente en el estadio II b y en el III a, lo que equivale a un 3.7 % en cada caso (Tabla 73).

Tabla 73. Estadio patológico en toda la serie			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
I a	7	6,5	6,5
I b	21	19,4	25,9
II a	31	28,7	54,6
II b	4	3,7	58,3
III a	4	3,7	62,0
III b	24	22,2	84,2
III c	11	10,2	94,4
RCp	6	5,6	100
Total	108	100,0	

5.1.6.8.- Estadio patológico en el grupo de pacientes tratados con raltitrexed

En cuanto al estadio final en los pacientes tratados con raltitrexed, vemos que en este grupo se encuentran la mayoría de pacientes con respuesta completa patológica (RCp), cuyo número asciende a cinco; al igual que los pacientes que han reducido su estadio hasta I a, que equivalen a una tasa del 5.6 % con respecto al total de la serie.

Observamos doce pacientes en estadio I b, y catorce en estadio II a, lo que equivale a 11.1% y 13 % respectivamente. Veinte pacientes se encuentran en estadio III, de los cuales tres presentan estadio III a, nueve en estadio III b y los ocho restantes presentan estadio III c (Tabla 74).

Tabla 74. Estadio patológico en grupo de raltitrexed				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
I a	6	5,6	10,2	10,2
I b	12	11,1	20,3	30,5
II a	14	13,0	23,7	54,2
II b	2	1,8	3,5	57,7
III a	3	2,8	5,1	62,8
III b	9	8,3	15,3	78,1
III c	8	7,4	13,6	91,7
RCp	5	4,6	8,5	100
Total	59	54,6	100,0	

5.1.6.9.- Estadio patológico en el grupo de pacientes tratados con capecitabina

En el grupo de pacientes tratados con capecitabina, continúan prevaleciendo los casos sin afectación ganglionar patológica, entre los que mayoritariamente sobresale el estadio II a con un 15.7 %. Solamente un paciente se encuentra en estadio I a, el mismo número de casos que podemos encontrar con respuesta completa patológica (RCp), lo que equivale al 0,9 % en cada caso.

Encontramos nueve pacientes en estadio I b, un paciente en estadio III a, quince pacientes en estadio III b y tres en estadio III c (Tabla 75).

Tabla 75. Estadio patológico en grupo de capecitabina				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
I a	1	0,9	2,0	2,0
I b	9	8,3	18,4	20,4
II a	17	15,7	34,7	55,2
II b	2	1,8	4,1	59,3
III a	1	0,9	2,0	61,3
III b	15	13,9	30,6	91,9
III c	3	2,8	6,1	98,0
RCp	1	0,9	2,0	100
Total	49	45,4	100,0	

5.1.6.10.- Grado histológico en toda la serie

En toda nuestra serie de pacientes, el grado histológico analizado sobre la pieza quirúrgica tras el tratamiento neoadyuvante nos muestra que la mayoría de los pacientes presentan tumores moderadamente diferenciados, con un 81.5 %.

Hay cinco pacientes que se han clasificado como “grado 0” debido a que han respondido completamente al tratamiento, es decir, no presentan tumor residual.

En el 11.1 % de los casos se evidencian tumores bien diferenciados. Dos pacientes han tenido tumores con bajo grado de diferenciación. Tan solo en un caso se ha objetivado una tumoración de grado indiferenciado (Tabla 76).

Tabla 76. Grado histológico en toda la serie			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0	5	4,6	4,6
1	12	11,1	15,7
2	88	81,5	97,2
3	2	1,9	99,1
4	1	0,9	100,0
Total	108	100,0	

5.1.6.11.- Grado histológico en el grupo de pacientes tratados con raltitrexed

En este grupo de pacientes, los tumores moderadamente diferenciados continúan siendo los más prevalentes, con un 13 % con respecto al total. El siguiente tipo en frecuencia, aunque notablemente alejados, son los tumores bien diferenciados, que suponen un 6.5 %.

Como ya se ha comentado anteriormente, hay cuatro pacientes con respuesta completa patológica, en los cuales no se han encontrado restos tumorales.

En cuanto a los tumores poco diferenciados e indiferenciados, encontramos a un paciente en cada grupo, con un 0.9 % con respecto al total (Tabla 77).

Tabla 77. Grado histológico en grupo de raltitrexed				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
0	4	3,7	6,8	6,9
1	7	6,5	11,9	18,6
2	46	42,6	78,0	96,6
3	1	0,9	1,7	98,3
4	1	0,9	1,7	100
Total	59	54,6	100,0	

5.1.6.12.- Grado histológico en el grupo de pacientes tratados con capecitabina

Entre los paciente que han sido tratados con capecitabina, vemos que, nuevamente, los tumores moderadamente diferenciados tienen la tasa más alta, con un 38.9 % del total.

Como ya se vio anteriormente, en este grupo solo aparece un paciente con respuesta completa patológica, es decir, clasificado como grado 0.

El 4.6 % de los pacientes presentan tumores bien diferenciados. Solamente un caso se clasifica como poco diferenciado. En este grupo no hay ningún caso de tumoración indiferenciada (Tabla 78).

Tabla 78. Grado histológico en grupo de capecitabina				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
0	1	0,9	2,0	2,0
1	5	4,6	10,2	12,2
2	42	38,9	85,7	98,0
3	1	0,9	2,0	100
4	0	0	0	
Total	49	45,4	100,0	

5.1.6.13.- Grado de regresión de Dworak en toda la serie

En toda nuestra serie hay diez casos en los que no se ha podido determinar el grado de regresión, todos ellos son pacientes intervenidos en otros hospitales, en los cuales no existe la infraestructura logística necesaria para poder recuperar cortes histológicos en los que poder analizar el parámetro en cuestión.

La mayor parte de los pacientes presentan un grado 2 de regresión, con un 52.8 %. Vemos un 18.5 % de pacientes con grado 1. El 13.9 % presentan grado 3. El 21.4 % presentan mínima enfermedad residual o ausencia total de la misma.

Se observan 6 pacientes con grado 4 de regresión, es decir, ausencia de tumor, que se corresponden con los pacientes que presentan respuesta completa patológica (Tabla 79).

Tabla 79. Grado de regresión de Dworak en toda la serie				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
Grado 1	20	18,5	20,4	20,4
Grado 2	57	52,8	58,2	78,6
Grado 3	15	13,9	15,3	93,9
Grado 4	6	5,6	6,1	100,0
Perdidos	10	9,3		
Total	108	100,0	100,0	

5.1.6.14.- Grado de regresión de Dworak en grupo de pacientes tratados con raltitrexed

En el grupo de pacientes que han sido tratados con raltitrexed, el grado 2 de regresión ha sido el más prevalente, con un 27.8 %. De nuevo se confirman cinco casos con grado 4 de regresión, es decir, respuesta completa patológica.

El 9.2 % de casos presentan grado 1 y 9 pacientes alcanzan grado 3 de regresión. En cinco casos no se ha podido constatar el grado de regresión debido a los problemas comentados en el apartado anterior.

El 25.9 % presentan mínima enfermedad residual o ausencia total de la misma (Tabla 80).

Tabla 80. Grado de regresión de Dworak en grupo de raltitrexed				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
Grado 1	10	9,2	16,9	16,9
Grado 2	30	27,8	50,8	67,7
Grado 3	9	8,3	15,3	83,0
Grado 4	5	4,6	8,5	91,5
Perdidos	5	4,6	8,5	100
Total	59	54,6	100,0	

5.1.6.15.- Grado de regresión de Dworak en grupo de pacientes tratados con capecitabina

En este grupo se mantiene la mayoritaria prevalencia del grado 2 de regresión, con un 25 % con respecto al total.

Nuevamente encontramos cinco casos en los que no se ha podido determinar el grado de regresión, debido a las inconveniencias anteriormente mencionadas.

El 9,2 % de los pacientes manifiestan un grado 1 de regresión. Seis pacientes presentan grado 3, y tan solo un caso alcanza el grado 4 de regresión.

El 15.9 % de los pacientes presentan mínima enfermedad residual o ausencia total de la misma (Tabla 81).

Tabla 81. Grado de regresión de Dworak en grupo de capecitabina				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
Grado 1	10	9,2	20,4	20,4
Grado 2	27	25,0	55,1	75,5
Grado 3	6	5,5	12,2	87,7
Grado 4	1	0,9	2	89,7
Perdidos	5	4,6	10,2	100
Total	59	54,6	100,0	

5.1.7.- Quimioterapia adyuvante

5.1.7.1.- Quimioterapia adyuvante en toda la serie

La mayoría de los pacientes han completado el tratamiento con quimioterapia posterior a la cirugía (72.2 %). Los diferentes esquemas han variado con el paso del tiempo, siendo el Machover (15.7 %) el régimen más usado en la primera mitad del estudio. El Folfox (26.9 %) ha sido el esquema más prevalente en el global de la serie.

También se han administrado otros tipos de quimioterapia, como la capecitabina en monoterapia (15.7 %), el Xelox (3.7 %) o el raltitrexed en monoterapia (10.2 %) (Tabla 82).

Tabla 82. Quimioterapia adyuvante en toda la serie				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
Machover	17	15,7	21,8	15,7
Folfox	29	26,9	37,2	42,6
Capecitabina	17	15,7	21,8	58,3
Xelox	4	3,7	5,1	62,0
Tomudex	11	10,2	14,1	72,2
No QT	30	27,8		100
Total	108	100,0	100	

5.1.7.2.- *Quimioterapia adyuvante en el grupo de pacientes tratados con raltitrexed*

En este subgrupo la mayor parte de los pacientes han recibido quimioterapia adyuvante. Nuevamente, el régimen más común ha sido el Machover, con un 14.8 % de casos, seguido por Folfox con un 12 %, y por último Tomudex, administrado en el 9.3 % de casos.

El 18.5 % de casos no recibieron tratamiento adyuvante (Tabla 83).

Tabla 83. Quimioterapia adyuvante en grupo de raltitrexed				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
Machover	16	14,8	27,1	27,1
Folfox	13	12,0	22	49,2
Tomudex	10	9,3	16,9	83,1
No QT	20	18,5	33,9	100
Total	59	56,4	100	

5.1.7.3.- *Quimioterapia adyuvante en el grupo de pacientes tratados con capecitabina*

En el grupo de pacientes tratados con capecitabina concomitante a la radioterapia neoadyuvante, se ha usado este mismo fármaco en monoterapia como tratamiento adyuvante a la cirugía (15.7 %). El segundo esquema en frecuencia es el Folfox, con un 14.8 % de casos. Cuatro pacientes recibieron Xelox (3.7 %); un paciente se administró Machover y, por último, un paciente recibió Tomudex en monoterapia, lo que equivale al 0.9 % en cada caso (Tabla 84).

Tabla 84. Quimioterapia adyuvante en grupo de capecitabina				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
Machover	1	0,9	2,0	2,0
Folfox	16	14,8	32,7	34,7
Capecitabina	17	15,7	34,7	69,4
Xelox	4	3,7	8,2	77,7
Tomudex	1	0,9	2,0	79,7
No QT	10	9,3	20,4	100
Total	49	45,6	100	

5.1.8.- Toxicidad tardía

5.1.8.1.- Toxicidad tardía en toda la serie

La toxicidad tardía no ha sido especialmente relevante en nuestra serie. El 70.4 % del total de los pacientes no presentan ningún tipo de toxicidad secundaria al tratamiento.

En 8 casos la toxicidad se ha considerado “no valorable” debido a que el tiempo de seguimiento no ha sido suficiente, debido principalmente a éxitus próximo a la fecha de fin de tratamiento. El 22.4 % de los pacientes han sufrido toxicidad en forma de rectitis actínica, toxicidad a nivel del aparato urinario, sintomatología digestiva en forma de diarrea o incontinencia fecal (Tabla 85).

Tabla 85. Toxicidad tardía en toda la serie				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
No toxicidad	76	70,4	76,0	76,0
Rectitis	6	5,6	6,0	82,0
Miccional	6	5,6	6,0	88,0
Diarrea	6	5,6	6,0	94,0
Incontinencia	6	5,6	6,0	79,7
No valorable	8	7,4		100
Total	108	100,0	100	

5.1.8.2.- Toxicidad tardía en grupo de pacientes tratados con raltitrexed

Nuevamente podemos observar que los eventos de toxicidad tardía no son muy numerosos. Se han manifestado tres casos de rectitis actínica (2.8 %), tres casos de toxicidad a nivel urinario (2.8 %), dos pacientes han presentado diarrea (1.8 %), tres pacientes han sufrido incontinencia fecal (2.8 %). En cuatro pacientes no se ha considerado toxicidad valorable (Tabla 86).

Tabla 86. Toxicidad tardía en grupo de raltitrexed				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
No toxicidad	44	40,7	74,6	74,6
Rectitis	3	2,8	5,1	79,7
Miccional	3	2,8	5,1	84,8
Diarrea	2	1,8	3,4	88,2
Incontinencia	3	2,8	5,1	93,3
No valorable	4	3,7	6,8	100
Total	59	56,4	100	

5.1.8.3.- Toxicidad tardía en grupo de pacientes tratados con capecitabina

En el grupo de pacientes que han recibido tratamiento con capecitabina seguimos sin encontrar un número llamativo de eventos tóxicos tardíos, ya que en el 29.6 % de casos no se ha reflejado ningún tipo de toxicidad.

De entre los pacientes que han manifestado algún efecto secundario, tres han presentado rectitis actínica, tres han sufrido sintomatología a nivel urinario, cuatro presentan diarrea crónica y tres refieren incontinencia fecal.

En cuatro casos se ha considerado toxicidad no valorable (Tabla 87).

Tabla 87. Toxicidad tardía en grupo de capecitabina				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
No toxicidad	32	29,6	65,3	65,3
Rectitis	3	2,8	6,1	71,4
Miccional	3	2,8	6,1	77,6
Diarrea	4	3,7	8,2	85,7
Incontinencia	3	2,8	6,1	91,8
No valorable	4	3,7	8,2	100
Total	59	45,6	100	

5.1.9.- Mortalidad y recaídas

5.1.9.1.- Mortalidad global en toda la serie

La mediana de seguimiento en todo el grupo es de 47.5 meses.

Analizando el total de la serie podemos observar una supervivencia global de 75 %, es decir, 81 pacientes continúan vivos a fecha de fin de estudio (Tabla 88).

Tabla 88. Mortalidad global en toda la serie			
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje acumulado
Vivos	81	75,0	75,0
Fallecidos	27	25,0	100,0
Total	108	100,0	

5.1.9.2.- Mortalidad global en grupo de pacientes tratados con raltitrexed

En este grupo de pacientes se observan unas tasas de supervivencia similares, con un 71.2% de pacientes vivos al finalizar el estudio. La mediana de seguimiento es de 69 meses (Tabla 89).

Tabla 89. Mortalidad global en grupo de raltitrexed			
	Frecuencia	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
Vivos	42	71,2	71,2
Fallecidos	17	28,8	100,0
Total	59	100,0	

5.1.9.3.- Mortalidad global en grupo de pacientes tratados con capecitabina

Entre los pacientes que recibieron tratamiento con capecitabina, se evidencia un 79.6% de supervivencia global al finalizar el estudio. Debemos tener en cuenta que los pacientes pertenecientes a este grupo tienen un tiempo de seguimiento menor, con una mediana de 33 meses (Tabla 90).

Tabla 90. Mortalidad global en grupo de capecitabina			
	Frecuencia	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
Vivos	39	79,6	79,6
Fallecidos	10	20,4	100,0
Total	49	100,0	

5.1.9.4.- Tasa de recidivas en toda la serie

Al finalizar el estudio, podemos observar que la mayoría de los pacientes (69.4 %) no han presentado recaídas de la enfermedad.

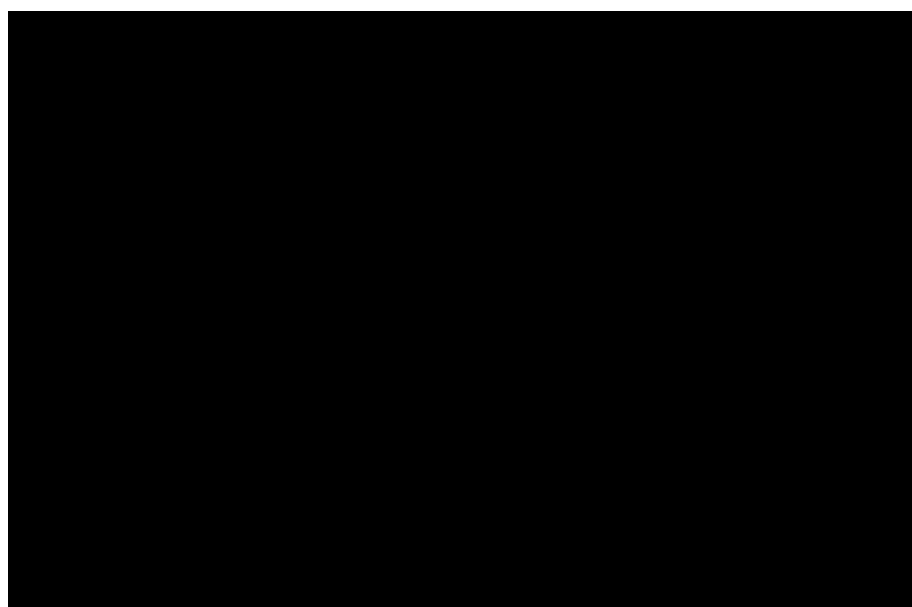
De entre los que sí han sufrido recidivas, el 25.6 % lo ha hecho a distancia y el 4.6% se ha manifestado a nivel local (Tabla 91).

Tabla 91. Tasa de recidivas en toda la serie			
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje acumulado
Local	5	4,6	4,6
A distancia	28	25,9	25,9
No	75	69,4	69,4
Total	108	100,0	100,0

5.1.9.5.- Tasa de recidivas en grupo de pacientes tratados con raltitrexed

En los pacientes que han recibido tratamiento con raltitrexed se observa una tasa de recidiva del 18.5 % con respecto al total de la serie. Cuatro pacientes han manifestado recaídas a nivel locorregional y 16 lo han hecho a distancia (Tabla 92) (Fig. 6).

Tabla 92. Tasa de recidivas en grupo de raltitrexed				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
Local	4	3,7	6,8	6,8
A distancia	16	14,8	27,1	33,9
No	39	36,1	66,1	100,0
Total	59	54,6	100,0	

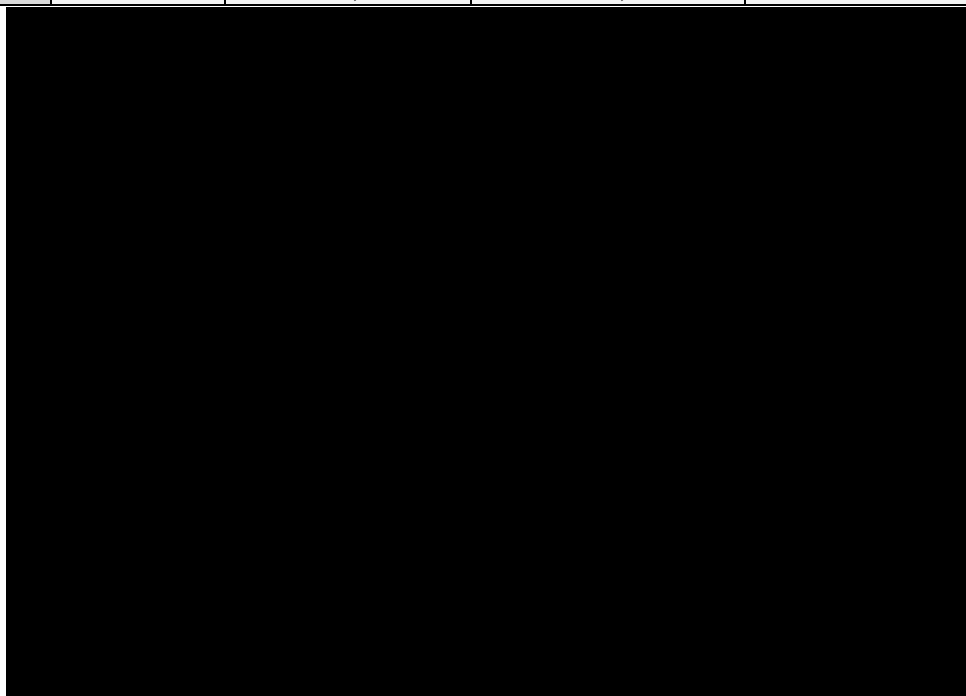


5.1.9.6.- Tasa de recidivas en grupo de pacientes tratados con capecitabina

En este grupo de pacientes el número de recidivas es menor, aunque debemos tener en cuenta que el tamaño muestral es más reducido que en el grupo anterior.

El 0.9 % de recaídas han sucedido a nivel local, mientras que el 11.1 % se han manifestado a distancia. La mayor parte de los pacientes no han presentado recaída de la enfermedad (33.3 %). (Tabla 93) (Fig. 7).

Tabla 93. Tasa de recidivas en grupo de capecitabina				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
Local	1	0,9	2,0	2,0
A distancia	12	11,1	24,5	26,5
No	36	33,3	73,5	100,0
Total	49	45,4	100,0	



5.1.9.7.- Mortalidad específica por cáncer en toda la serie

El 19.4 % de pacientes han fallecido como consecuencia directa de la enfermedad neoplásica, en todos los casos con enfermedad metastásica.

La tasa de supervivencia libre de enfermedad al finalizar el estudio es de 65.7 % del total (Tabla 94).

Tabla 94. Mortalidad específica en toda la serie			
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje acumulado
Vivos sin enfermedad	71	65,7	65,7
Vivos con enfermedad	10	9,3	75,0
Éxito por tumor	21	19,4	94,4
Éxito por otra causa	6	5,6	100,0
Total	108	100,0	

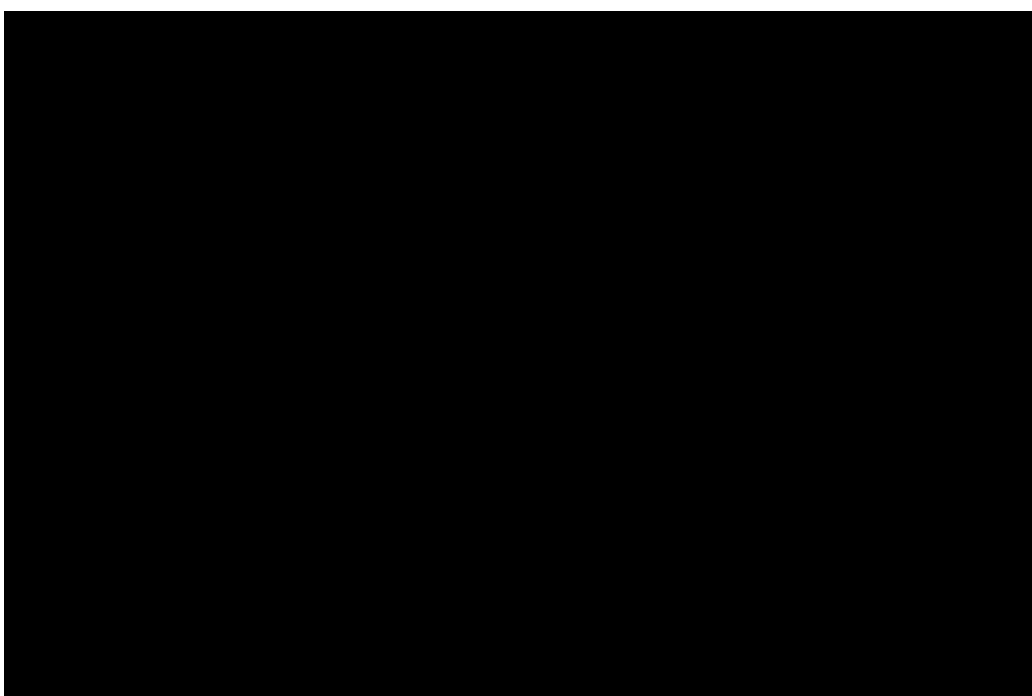
5.1.9.8.- *Mortalidad específica por cáncer en grupo de pacientes tratados con raltitrexed*

En el grupo de pacientes que han recibido tratamiento con raltitrexed, se observa un 12 % de casos que han fallecido como consecuencia directa de la enfermedad neoplásica.

Al finalizar el estudio, el 4.6 % de pacientes permanecían vivos con enfermedad.

Entre los pacientes que fallecieron por otras causas, un caso se debió a insuficiencia cardiaca, hubo un caso de éxitus por toxicidad secundaria a la quimioterapia adyuvante (Machover), un paciente falleció debido a una fístula entero-vesical complicada y, por último, hubo un éxitus secundario a carcinoma broncogénico (Tabla 95) (Fig. 8).

Tabla 95. Mortalidad específica en grupo de raltitrexed				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
Vivos sin enfermedad	37	34,3	62,7	62,7
Vivos con enfermedad	5	4,6	8,5	71,2
Éxitus por tumor	13	12,0	22,0	93,2
Éxitus por otra causa	4	3,7	6,8	100,0
Total	59	54,6	100,0	



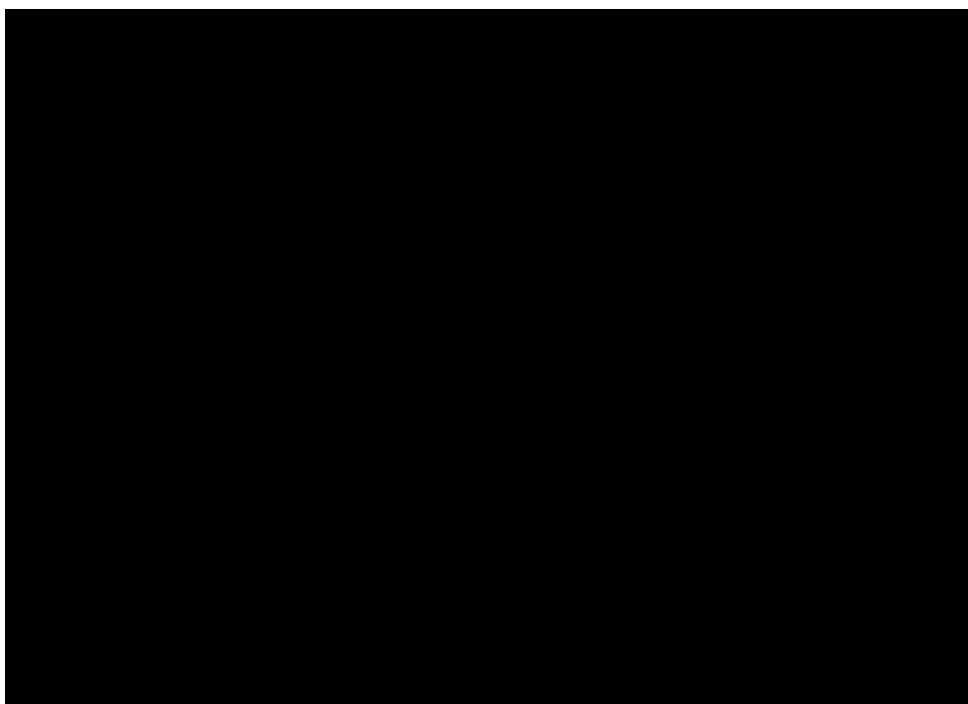
5.1.9.9.- *Mortalidad específica por cáncer en grupo de pacientes tratados con capecitabina*

En este grupo de pacientes se han recogido 8 casos de fallecimientos debido a la enfermedad neoplásica (7.4 %).

Igual que en el grupo de pacientes tratados con raltitrexed, el 4.6 % permanecen vivos con evidencia de enfermedad.

En cuanto a los casos de éxitus por otras causas, un paciente falleció debido a complicaciones quirúrgicas, y otro secundariamente a toxicidad digestiva derivada de la quimioterapia adyuvante (Xelox) (Tabla 96) (Fig. 9).

Tabla 96. Mortalidad específica en grupo de capecitabina				
	Frecuencia	Porcentaje total	Porcentaje relativo	Porcentaje acumulado
Vivos sin enfermedad	34	31,5	69,4	69,4
Vivos con enfermedad	5	4,6	10,2	79,6
Éxitus por tumor	8	7,4	16,3	95,9
Éxitus por otra causa	2	1,8	4,1	100,0
Total	49	45,4	100,0	



5.2.- Análisis multivariante para variables relacionadas con el tratamiento neoadyuvante

5.2.1.- Resultados estadísticos para la toxicidad secundaria al tratamiento neoadyuvante

En cuanto a los efectos secundarios de cada uno de los esquemas de radioquimioterapia concomitante, los porcentajes de los mismos han sido notablemente similares en ambos grupos, sin haber encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p=0.278$).

La radiodermatitis ha sido notablemente más prevalente en el grupo de pacientes que ha recibido tratamiento con raltitrexed (28 vs. 14 casos); aunque, como ya se ha indicado en apartados anteriores, la mayoría de dichos eventos se han recogido en la primera mitad del estudio, entre los años 2001 y 2005, y dado que en dichas fechas las técnicas de conformación de dosis de radioterapia tenían numerosas limitaciones que han mejorado de forma progresiva hasta la actualidad, podríamos afirmar que nos encontramos ante la influencia de un sesgo de tratamiento (Tabla 97).

		Diarrea	Vómitos	Anemia	Radiodermatitis	No
Capecitabina	Recuento	22	2	1	14	8
	% del total	20,4%	1,9%	0,9%	13,0%	7,4%
Raltitrexed	Recuento	21	0	1	28	6
	% del total	19,4%	0,0%	0,9%	25,9%	5,6%
Total	Recuento	43	2	2	42	14
	% del total	39,8%	1,9%	1,9%	38,9%	13,0%

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el grado de toxicidad manifestado en ambos grupos ($p=0.237$).

A su vez, se observa que las toxicidades grado III y IV se han presentado mayoritariamente en el grupo de pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante con raltitrexed (10 vs. 3 casos) (Tabla 98).

Tabla 98. Grado de toxicidad en función del esquema de quimioterapia						
		Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV	Total
Capecitabina	Recuento	27	11	3	0	41
	% del total	29,3%	12,0%	2,8%	0,0%	44,6%
Raltitrexed	Recuento	25	16	8	2	51
	% del total	27,2%	17,4%	8,7%	2,2%	55,4%
Total	Recuento	52	27	11	2	92
	% del total	56,5%	29,3%	12,0%	2,2%	100,0%

5.2.2.- Resultados estadísticos para el tipo de cirugía realizado en función de la localización tumoral

Con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$), se observa una asociación entre el tipo de cirugía realizado en función de la localización del tumor.

Como dato más significativo, vemos que de los 45 casos de tumores de tercio inferior, 16 han sido intervenidos realizándose cirugía conservadora (Tabla 99).

Tabla 99. Tipo de cirugía en función de la localización tumoral					
		RA	RA+H	AAP	Total
Tercio inferior	Recuento	15	1	29	45
	% del total	13,9%	0,9%	26,9%	41,7%
Tercio medio	Recuento	37	1	2	40
	% del total	34,3%	0,9%	1,9%	37,0%
Tercio superior	Recuento	19	1	3	23
	% del total	17,6%	0,9%	2,8%	21,3%
Total	Recuento	71	3	34	108
	% del total	65,7%	2,8%	31,5%	100,0%

RA: Resección anterior y anastomosis termino-terminal.

RA+H: Resección anterior + Hartman

AAP: Amputación abdomino-perineal

5.2.3.- Resultados estadísticos para el tipo de cirugía realizado en función del esquema de quimioterapia neoadyuvante

No se han evidenciado diferencias estadísticamente significativas ($p=0.897$) entre el tipo de cirugía realizado en el grupo de pacientes que han recibido tratamiento con capecitabina y los pacientes tratados con raltitrexed (Tabla 100).

Tabla 100. Tipo de cirugía en función de la localización tumoral					
		RA	RA+H	AAP	Total
Capecitabina	Recuento	32	1	16	49
	% del total	29,6%	0,9%	14,8%	45,4%
Raltitrexed	Recuento	39	2	18	59
	% del total	36,1%	1,9%	16,7%	54,6%
Total	Recuento	71	3	34	108
	% del total	65,7%	2,8%	31,5%	100,0%

RA: Resección anterior y anastomosis termino-terminal.

RA+H: Resección anterior + Hartman

AAP: Amputación abdomino-perineal

5.2.4.- Resultados estadísticos para la infraestadificación después del tratamiento neoadyuvante

5.2.4.1.- Infraestadificación en toda la serie

No se ha encontrado una relación estadísticamente significativa ($p=0.224$) en el análisis del “*Down-staging*” de toda la serie como respuesta al tratamiento neoadyuvante.

Sí podemos observar que en la mayoría de los casos el estadio final se ha mantenido o ha disminuido con respecto al diagnóstico clínico y radiológico inicial.

En muy pocos pacientes se ha detectado en la pieza quirúrgica un estadio superior al inicial, y en los casos en los que así ha sucedido, podemos asociarlo a una mala estadificación inicial, es decir, a un sesgo de tipo diagnóstico.

Si nos fijamos únicamente en el estadio III, inicialmente había 62 pacientes en este grupo, sin embargo, tras el tratamiento neoadyuvante la cifra disminuye hasta 39. En total 57 pacientes han manifestado disminución de su estadio (Tabla 101).

Tabla 101. "Down-staging" tras el tratamiento neoadyuvante										
<i>Final</i>		<i>Inicial</i>								
		I a	I b	II a	II b	III a	III b	III c	RCp	Total
I b	Recuento	1	1	0	0	0	0	0	0	2
	% en EI	50,0	50,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100
	% en EF	14,3	4,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,9
II a	Recuento	3	7	13	1	1	10	3	3	41
	% en EI	7,3	17,1	31,7	2,4	2,4	24,4	7,3	7,3	100
	% en EF	42,9	33,3	41,9	25,0	25,0	41,7	27,3	50,0	38,0
II b	Recuento	1	0	0	0	0	1	0	0	2
	% en EI	50,0	0,0	0,0	0,0	0,0	50,0	0,0	0,0	100
	% en EF	14,3	0,0	0,0	0,0	0,0	4,2	0,0	0,0	1,9
III a	Recuento	1	6	2	0	1	1	0	2	13
	% en EI	7,7	46,2	15,4	0,0	7,7	7,7	0,0	15,4	100
	% en EF	14,3	28,6	6,5	0,0	25,0	4,2	0,0	33,3	12,0
III b	Recuento	1	7	13	3	2	12	6	1	45
	% en EI	2,2	15,6	28,9	6,7	4,4	26,7	13,3	2,2	100
	% en EF	14,3	33,3	41,9	75,0	50,0	50,0	54,5	16,7	41,7
III c	Recuento	0	0	3	0	0	0	1	0	4
	% en EI	0,0	0,0	75,0	0,0	0,0	0,0	25,0	0,0	100
	% en EF	0,0	0,0	9,7	0,0	0,0	0,0	9,1	0,0	3,7
IV	Recuento	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	% en EI	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	100
	% en EF	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	9,1	0,0	0,9
Total	Recuento	7	21	31	4	4	24	11	6	108
	% en EI	6,5	19,4	28,7	3,7	3,7	22,2	10,2	5,6	100
	% en EF	100	100	100	100	100	100	100	100	100

EI: Estadio inicial

EF: Estadio final

5.2.4.2.- Infraestadificación en el grupo de pacientes tratados con raltitrexed

En cuanto a la infraestadificación secundaria al tratamiento neoadyuvante con raltitrexed concomitante, seguimos sin observar una asociación estadísticamente significativa ($p=0.788$). Si analizamos de nuevo los pacientes que inicialmente presentaban estadio III de enfermedad, vemos que su cifra ascendía a 29 casos, que tras realizar el

tratamiento neoadyuvante desciende hasta 21. Además, podemos encontrar 5 casos con respuesta completa patológica. En total 31 pacientes han presentado una disminución de estadio tras el tratamiento neoadyuvante, lo que equivale al 52.5 % dentro de este grupo. (Tabla 102).

Tabla 102. "Down-staging" tras el tratamiento neoadyuvante con raltitrexed										
<i>Final</i>		I a	I b	II a	II b	III a	III b	III c	RCp	Total
<i>Inicial</i>										
I b	Recuento	1	1	0	0	0	0	0	0	2
	% en EI	50,0	50,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100
	% en EF	16,7	8,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,4
II a	Recuento	2	5	7	1	1	4	3	2	25
	% en EI	8,0	20,0	28,0	4,0	4,0	16,0	12,0	8,0	100
	% en EF	33,3	41,7	50,0	50,0	33,3	44,4	37,5	40,0	42,4
II b	Recuento	1	0	0	0	0	1	0	0	2
	% en EI	50,0	0,0	0,0	0,0	0,0	50,0	0,0	0,0	100
	% en EF	16,7	0,0	0,0	0,0	0,0	11,1	0,0	0,0	3,4
III a	Recuento	1	5	1	0	1	1	0	2	11
	% en EI	9,1	45,5	9,1	0,0	9,1	9,1	0,0	18,2	100
	% en EF	16,7	41,7	7,1	0,0	33,3	11,1	0,0	40,0	18,6
III b	Recuento	1	1	4	1	1	3	3	1	15
	% en EI	6,7	6,7	26,7	6,7	6,7	20,0	20,0	6,7	100
	% en EF	16,7	8,3	28,6	50,0	33,3	33,3	37,5	20,0	25,4
III c	Recuento	0	0	2	0	0	0	1	0	3
	% en EI	0,0	0,0	66,7	0,0	0,0	0,0	33,3	0,0	100
	% en EF	0,0	0,0	14,3	0,0	0,0	0,0	12,5	0,0	5,1
IV	Recuento	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	% en EI	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	100
	% en EF	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	12,5	0,0	1,7
Total	Recuento	6	12	14	2	3	9	8	5	59
	% en EI	10,2	20,3	23,7	3,4	5,1	15,3	13,6	8,5	100
	% en EF	100	100	100	100	100	100	100	100	100

EI: Estadio inicial

EF: Estadio final

5.2.4.3.- Infraestadificación en el grupo de pacientes tratados con capecitabina

En este subgrupo de pacientes sigue sin evidenciarse significación estadística ($p=0.931$); sin embargo, podemos observar que tras la realización de tratamiento neoadyuvante, se aprecia una importante reducción en el número de pacientes que inicialmente se clasificaban como estadio III, con 33 y 19 casos respectivamente, a pesar de que el número de respuestas completas patológicas alcanzadas en este grupo es menor, con un único caso. En total, el 53.1 % de los pacientes pertenecientes a este grupo han presentado infraestadificación tras el tratamiento neoadyuvante.

Proporcionalmente, estos resultados son de mayor magnitud en comparación con el grupo de pacientes que recibieron tratamiento concomitante con raltitrexed (Tabla 103).

Tabla 103. "Down-staging" tras el tratamiento neoadyuvante con capecitabina										
<i>Final</i>		I a	I b	II a	II b	III a	III b	III c	RCp	Total
<i>Inicial</i>										
II a	Recuento	1	2	6	0	0	6	0	1	16
	% en EI	6,3	12,5	37,5	0,0	0,0	37,5	0,0	6,3	100
	% en EF	100	22,2	35,3	0,0	0,0	40,0	0,0	100,0	32,7
III a	Recuento	0	1	1	0	0	0	0	0	2
	% en EI	0,0	50,0	50,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100
	% en EF	0,0	11,1	5,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	4,1
III b	Recuento	0	6	9	2	1	9	3	0	30
	% en EI	0,0	20,0	30,0	6,7	3,3	30,0	10,0	0,0	100
	% en EF	0,0	66,7	52,9	100,0	100,0	60,0	100,0	0,0	61,2
III c	Recuento	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	% en EI	0,0	0,0	100	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100
	% en EF	0,0	0,0	5,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0
Total	Recuento	1	9	17	2	1	15	3	1	49
	% en EI	2,0	18,4	34,7	4,1	2,0	30,6	6,1	2,0	100
	% en EF	100	100	100	100	100	100	100	100	100

EI: Estadio inicial

EF: Estadio final

5.3.- Análisis estadístico del riesgo de recidiva

5.3.1.- Supervivencia libre de enfermedad (SLE) en toda la serie

Al analizar el global de la serie, vemos que la mayoría de las recidivas se producen en los 3 primeros años tras finalizar el tratamiento, con una mediana de seguimiento de 47.5 meses.

La estimación de supervivencia libre de enfermedad de todo el grupo a los 2 años es del 80.6 %, y a los 5 años la tasa desciende discretamente el 65.1 %, con una media general de 72.4 meses (Fig. 10).

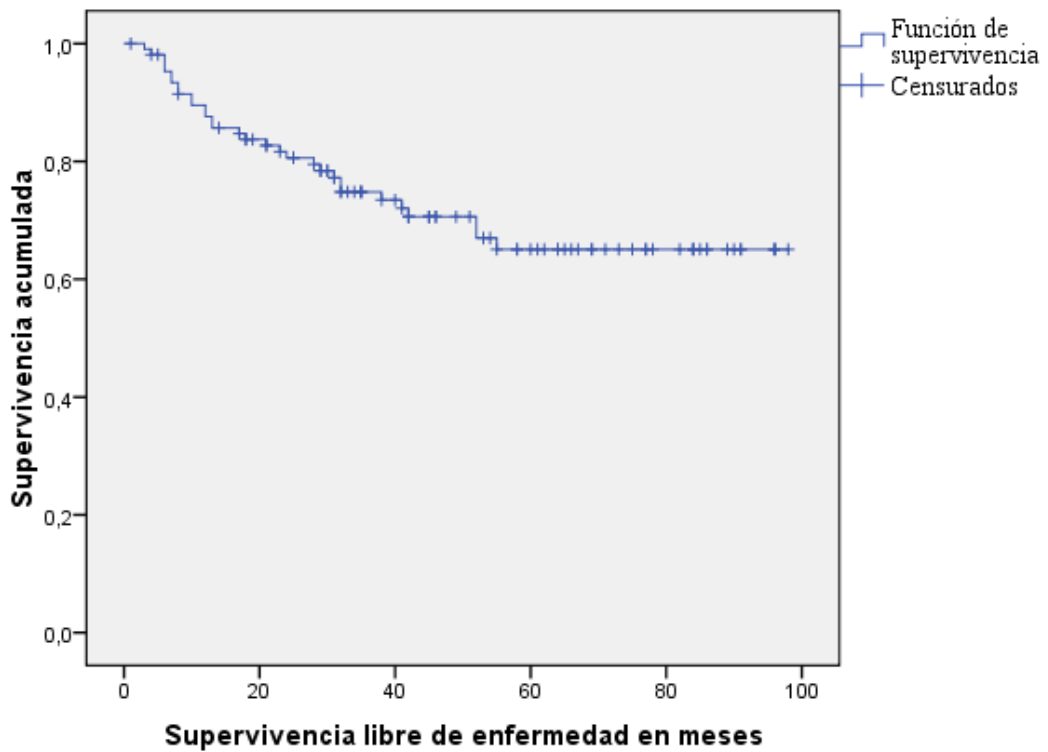


Figura 10. *Función de supervivencia libre de enfermedad.*

5.3.2.- Supervivencia libre de enfermedad en función del tipo de quimioterapia neoadyuvante combinada con radioterapia

Al establecer el riesgo de recidiva en función del tipo de fármaco administrado en combinación con la radioterapia neoadyuvante, no observamos diferencias estadísticamente significativas ($p=0.38$).

La estimación de supervivencia libre de enfermedad a 2 años en el grupo de raltitrexed es del 84.4 %, y a los 4 años es del 73.6 %.

En el grupo de capecitabina, la supervivencia libre de enfermedad a 2 años se estima en el 75.8 %, cifra que desciende hasta el 66.2 % a los 4 años (Fig. 11).

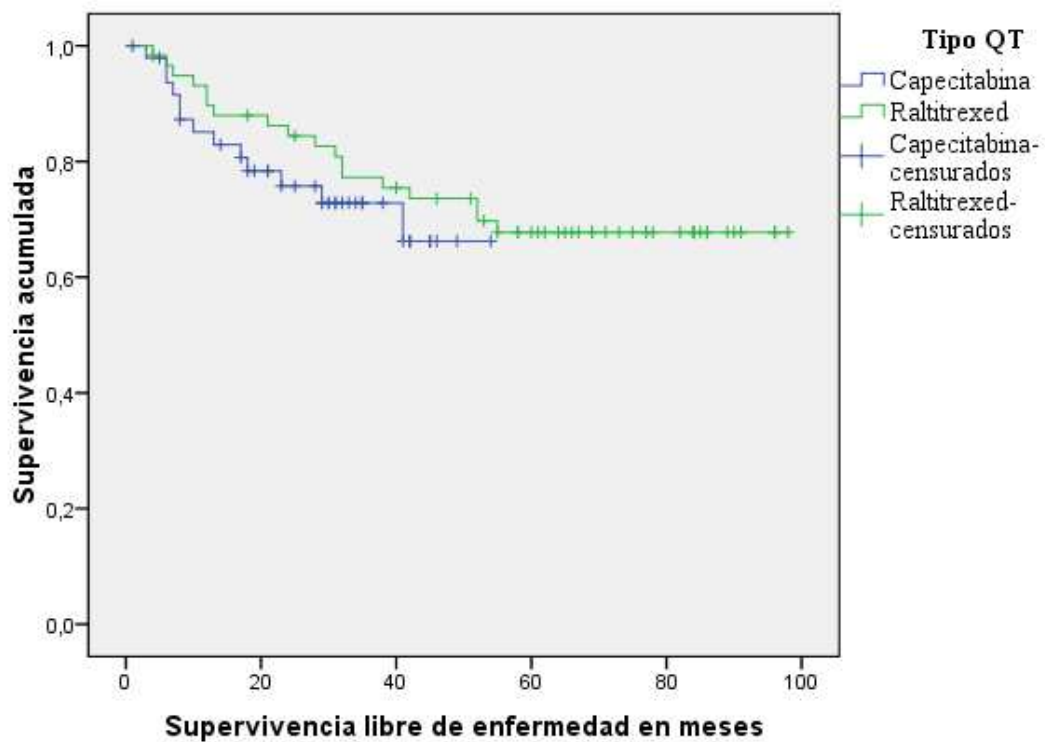


Figura 11. Función de SLE en función del tipo de quimioterapia neoadyuvante.

5.3.3.- Supervivencia libre de enfermedad en función del sexo

5.3.3.1.- Supervivencia libre de enfermedad en función del sexo en toda la serie

Al analizar la supervivencia libre de recaída en función del sexo, no se evidencia una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.09$), a pesar de que la tasa de recidivas es menor en el sexo femenino (Fig. 12).

La estimación de supervivencia libre de enfermedad en el sexo femenino es del 89.9 % y del 75 % a los 2 y 5 años respectivamente.

En el sexo masculino, la supervivencia libre de enfermedad estimada a los dos años es del 76.8 %, mientras que desciende hasta el 61.1 % a los 5 años.

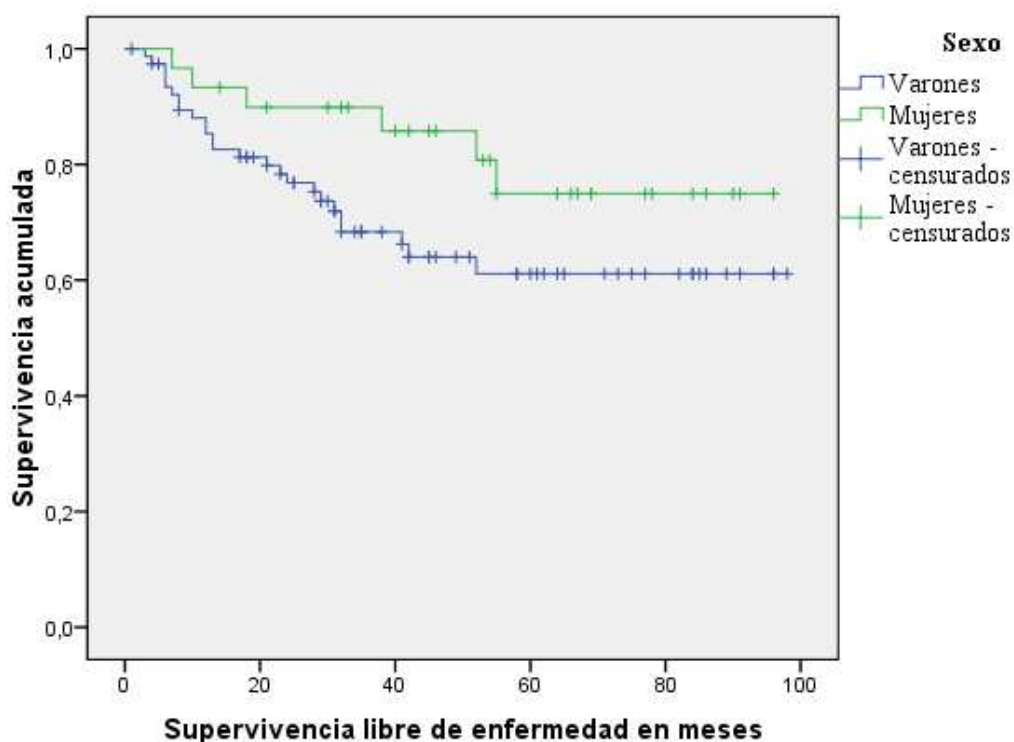


Figura 12. SLE en función del sexo en toda la serie.

5.3.3.2.- Supervivencia libre de enfermedad en función del sexo en el grupo de pacientes tratados con raltitrexed

En este grupo de pacientes tampoco observamos diferencias estadísticamente significativas en función del sexo ($p=0.18$), aunque persiste la mayor tasa de recidivas en el sexo masculino (Fig. 13).

La estimación de supervivencia libre de enfermedad en el sexo femenino es del 93% y del 89.5 % a los 2 y 4 años respectivamente.

En el sexo masculino, la supervivencia libre de enfermedad estimada a los 2 años es del 79.4 %, y a los 4 años desciende hasta el 75.7 %.

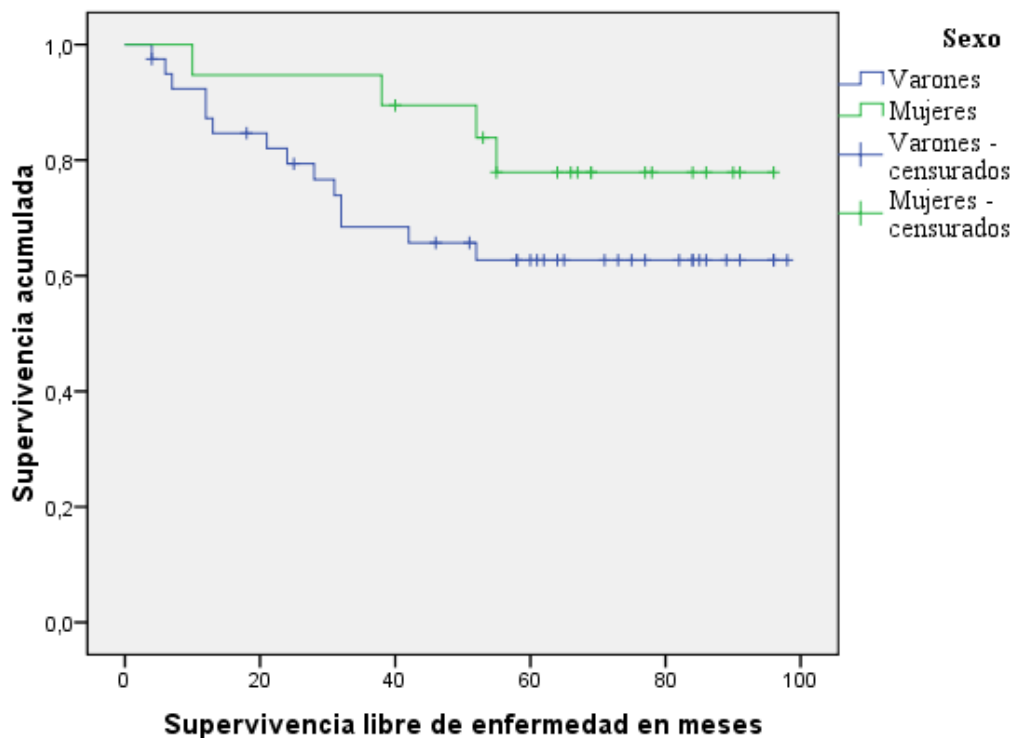


Figura 13. SLE en función del sexo en grupo de raltitrexed.

5.3.3.3.- Supervivencia libre de enfermedad en función del sexo en el grupo de pacientes tratados con capecitabina

En el grupo de pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante con capecitabina, la diferencia en la supervivencia libre de enfermedad en ambos sexos es sustancialmente menor que en el grupo de raltitrexed, evidentemente sin alcanzar la significación estadística ($p=0.4$).

La estimación de supervivencia libre de enfermedad a los 2 años en el sexo femenino es del 80.8 %, cifra que se mantiene a los 4 años.

En el sexo masculino, la supervivencia libre de enfermedad estimada a 2 y a 4 años es del 74.2 % y 60.2 % respectivamente (Fig. 14).

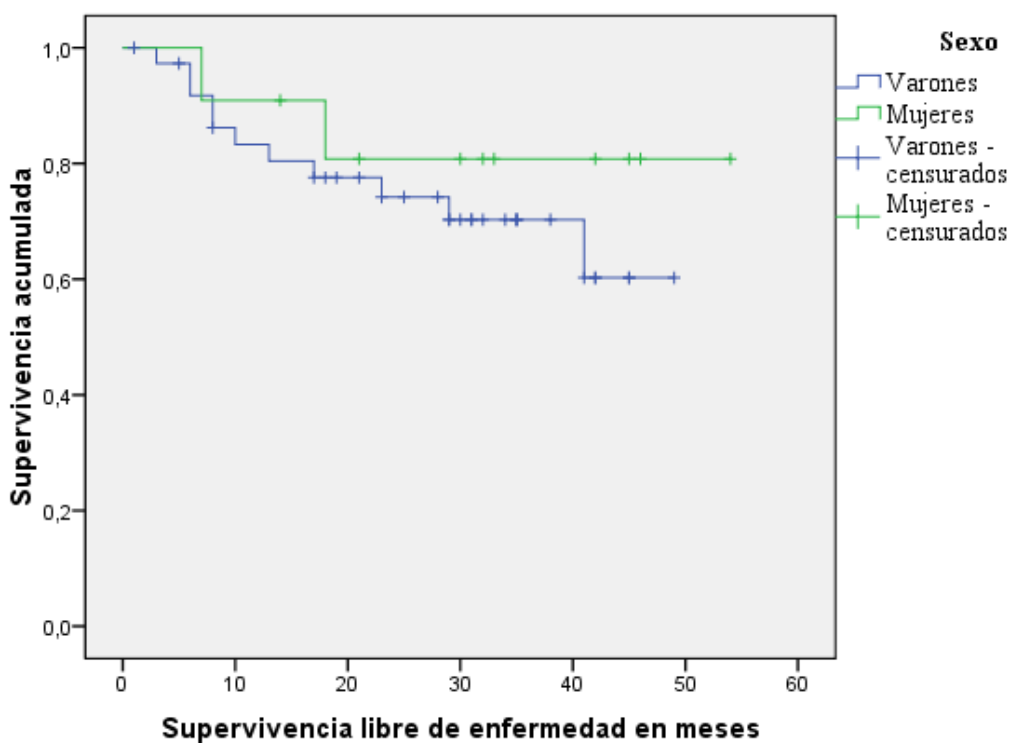


Figura 14. SLE en función del sexo en el grupo de capecitabina.

5.3.4.- Supervivencia libre de enfermedad en función de la localización del tumor

5.3.4.1.- Supervivencia libre de enfermedad en función de la localización del tumor en toda la serie

La localización tumoral inicial se puede considerar un factor importante para establecer el riesgo de recidiva, estando cerca de la significación estadística, aunque sin llegar a alcanzarla ($p=0.111$) (Fig. 15).

La estimación de supervivencia libre de enfermedad a 2 y a 5 años, se sitúa respectivamente en el 89.5 % y 78.9 % en tumores de tercio medio, 77.2 % y 62.9 % en tumores de tercio superior, y 77.3 % y 54.3 % en tumores de tercio inferior (Fig. 15).

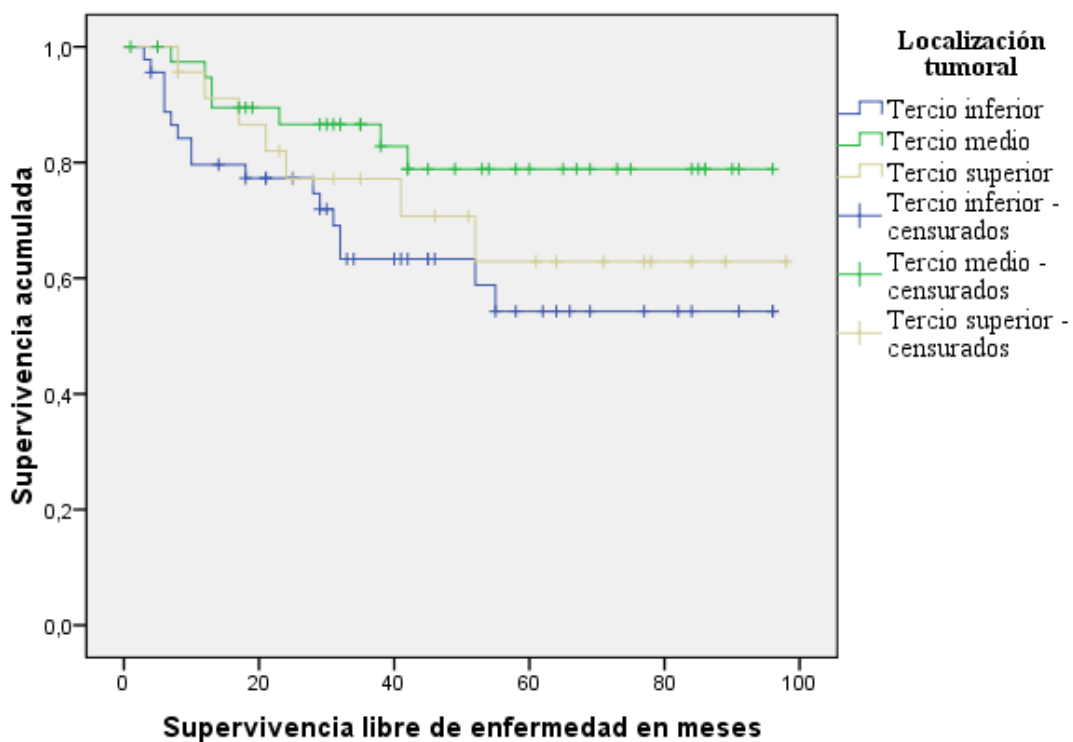


Figura 15. SLE en función de la localización tumoral en toda la serie.

5.3.4.2.- Supervivencia libre de enfermedad en función de la localización del tumor en el grupo de raltitrexed

En este grupo de pacientes se mantienen unas tasas de supervivencia libre de enfermedad muy similares al global del grupo, sin alcanzar la significación estadística ($p=0.475$).

La estimación de supervivencia libre a 2 y a 4 años, se sitúa respectivamente en el 85.7 % y 75.6 % en tumores de tercio medio, 85.7 % y 69.8 % en tumores de tercio superior y 87.1 % y 59 % en tumores de tercio inferior (Fig. 16).

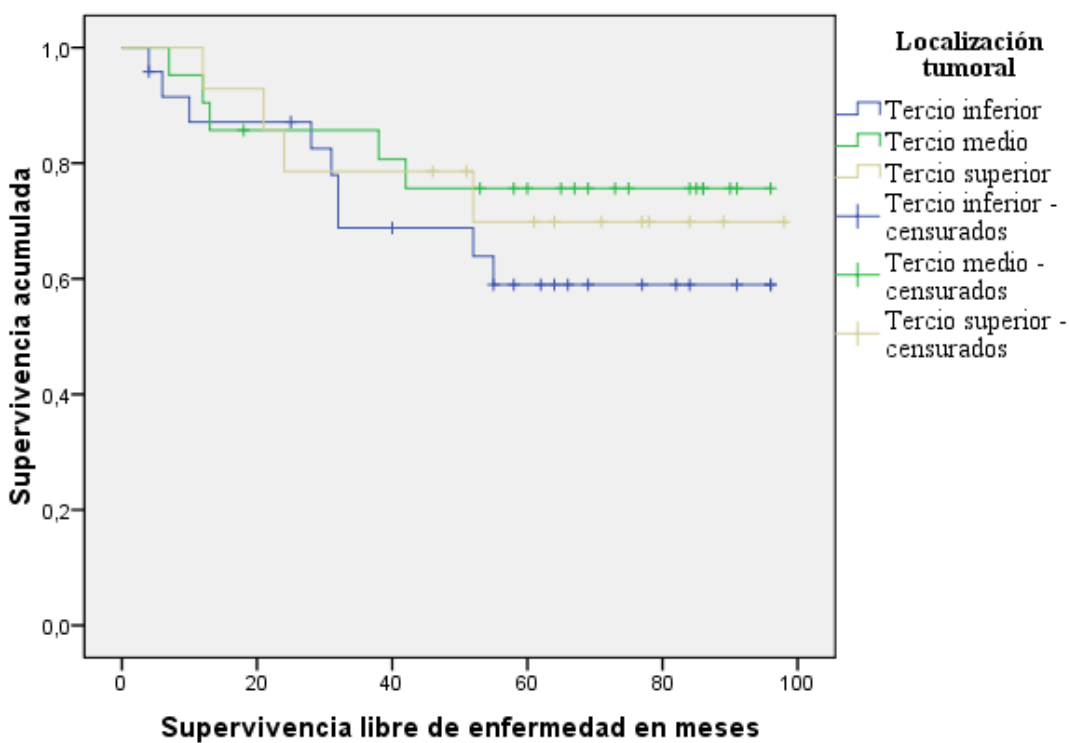


Figura 16. SLE en función de la localización tumoral en grupo de raltitrexed.

5.3.4.3.- *Supervivencia libre de enfermedad en función de la localización del tumor en el grupo de capecitabina*

Entre los pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante con capecitabina tampoco se aprecian diferencias estadísticamente significativas de supervivencia libre en función de la localización tumoral ($p=0.14$).

La estimación de supervivencia libre a 2 y 5 años, se sitúa respectivamente en el 94.1% y 87.4 % en tumores de tercio medio, 66.3 % y 59.7 % en tumores de tercio inferior y (Fig. 17). En tercio superior la tasa a 2 años es del 76.2 %, y no hay ningún evento censurado a partir de los 41 meses.

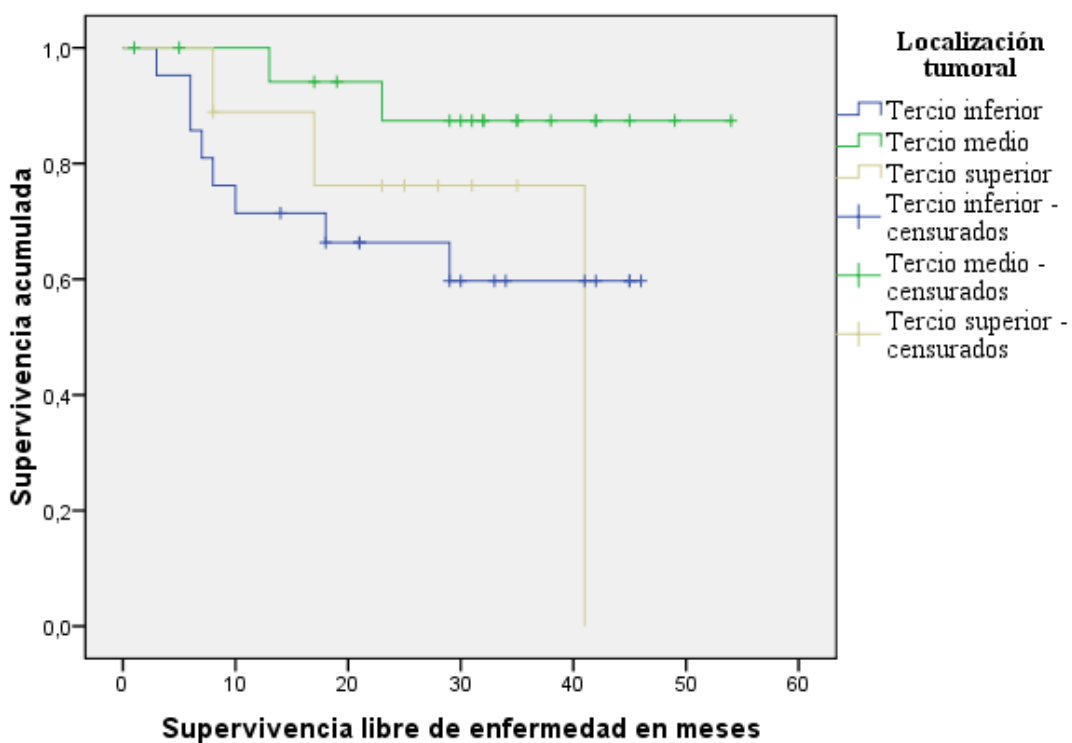


Figura 17. *SLE en función de la localización tumoral en el grupo de capecitabina.*

5.3.5.- Supervivencia libre de enfermedad en función del antígeno carcinoembrionario (CEA)

5.3.5.1.- Supervivencia libre de enfermedad en función del CEA en toda la serie

Los niveles patológicos de CEA (> 5 ng/ml) al diagnóstico se establecen como una variable de impacto estadísticamente significativo en la supervivencia libre de recidiva ($p < 0.007$).

La supervivencia libre de enfermedad estimada a 2 y a 5 años en función de los niveles de CEA es, respectivamente, del 86.5 % y 74.3 % para cifras normales, y del 70.2% y 48.3 % para cifras patológicas (Fig. 18).

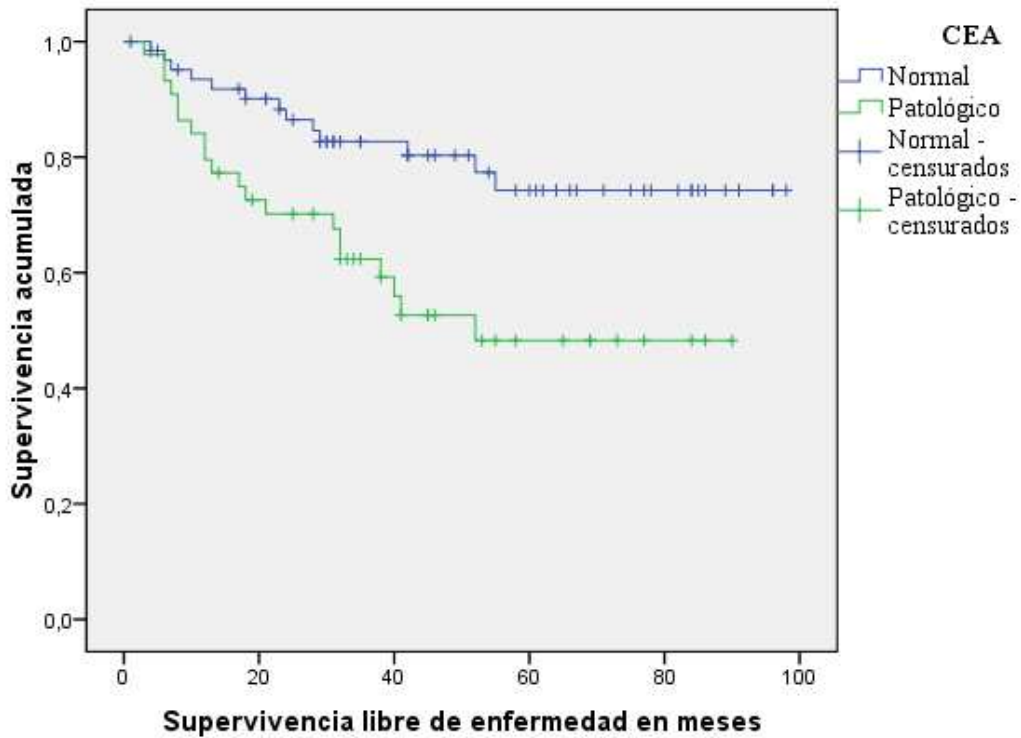


Figura 18. SLE en función del CEA en toda la serie.

5.3.5.2.- Supervivencia libre de enfermedad en función del CEA en grupo de raltitrexed

En el grupo de pacientes que han recibido tratamiento con raltitrexed, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p=0.089$) en las tasas de recidiva entre aquellos pacientes que han manifestado niveles patológicos de CEA y los que han presentado niveles normales, aunque si se evidencian peores cifras de supervivencia libre en los primeros.

La supervivencia libre de recidiva estimada a 2 y a 4 años es, respectivamente, del 85.8 % y 73.7 % en pacientes con niveles normales de CEA, y del 76 % y 51.8 % en pacientes con cifras patológicas (Fig. 19).

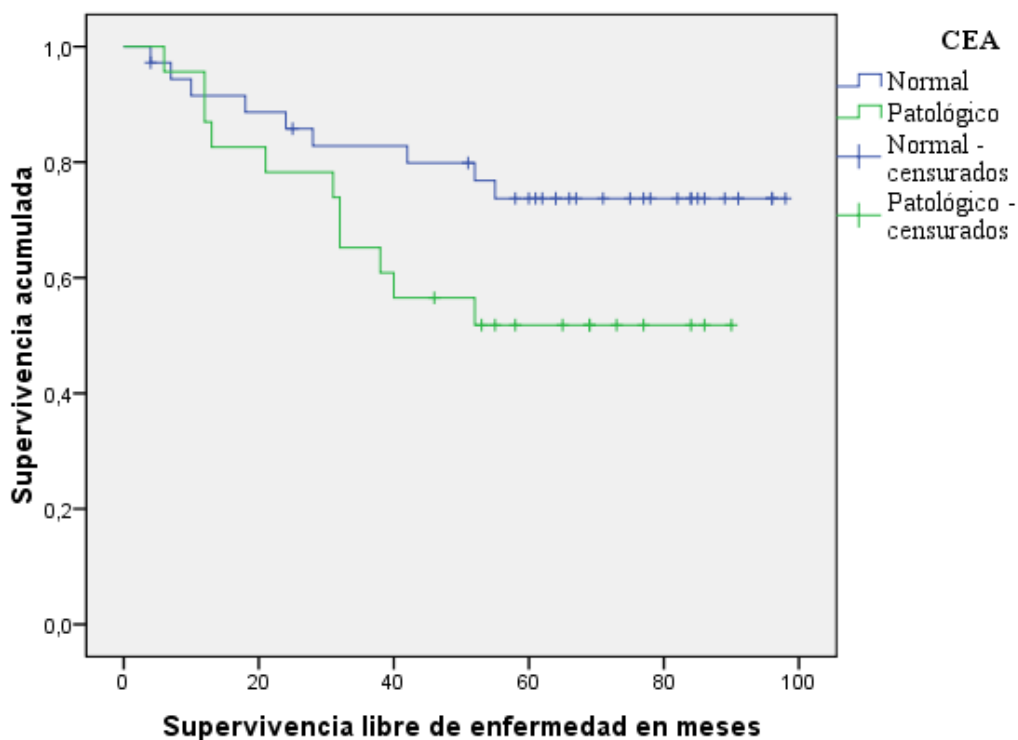


Figura 19. SLE en función del CEA en grupo de raltitrexed.

5.3.5.3.- Supervivencia libre de enfermedad en función del CEA en grupo de capecitabina

Si analizamos la supervivencia libre de enfermedad teniendo en cuenta los niveles de CEA en los pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante con capecitabina, vemos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.03$) a favor de aquellos pacientes con cifras normales.

La supervivencia libre de recidiva estimada a 2 y 4 años es del 87.3 % y 82.2 %, respectivamente, en pacientes con niveles normales de CEA, cifra que desciende hasta el del 61.2 % y 45.9 % en pacientes con cifras patológicas (Fig. 20).

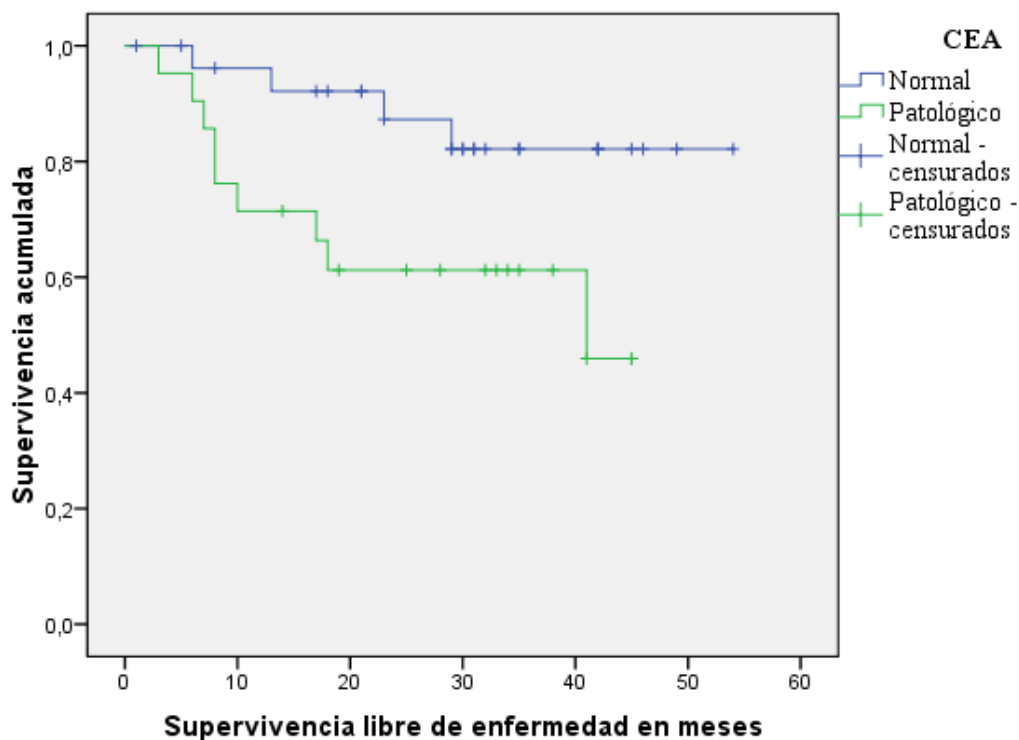


Figura 20. SLE en función del CEA en grupo de capecitabina.

5.3.6.- Supervivencia libre de enfermedad en función del grado de regresión de Dworak

5.3.6.1.- Supervivencia libre de enfermedad en función del grado de regresión de Dworak en toda la serie

Los pacientes que presentan una regresión tumoral de grado 3 – 4, es decir, con ausencia o mínima enfermedad residual, presentan unas cifras de supervivencia libre de progresión mayores que en aquellos casos en los que la respuesta al tratamiento neoadyuvante no ha sido tan evidente, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

La estimación a 2 y 5 años es del 100 % en los pacientes con respuesta completa patológica, y del 95.2 % y 89.9 %, respectivamente, en aquellos pacientes que manifiestan una mínima enfermedad residual. En el resto de casos, las estimaciones son del 85.6 % y 66.7%, respectivamente, en caso de regresión moderada (Grado 2); y del 55 % y 33 % si la respuesta ha sido mínima (Grado 1) (Fig. 21).

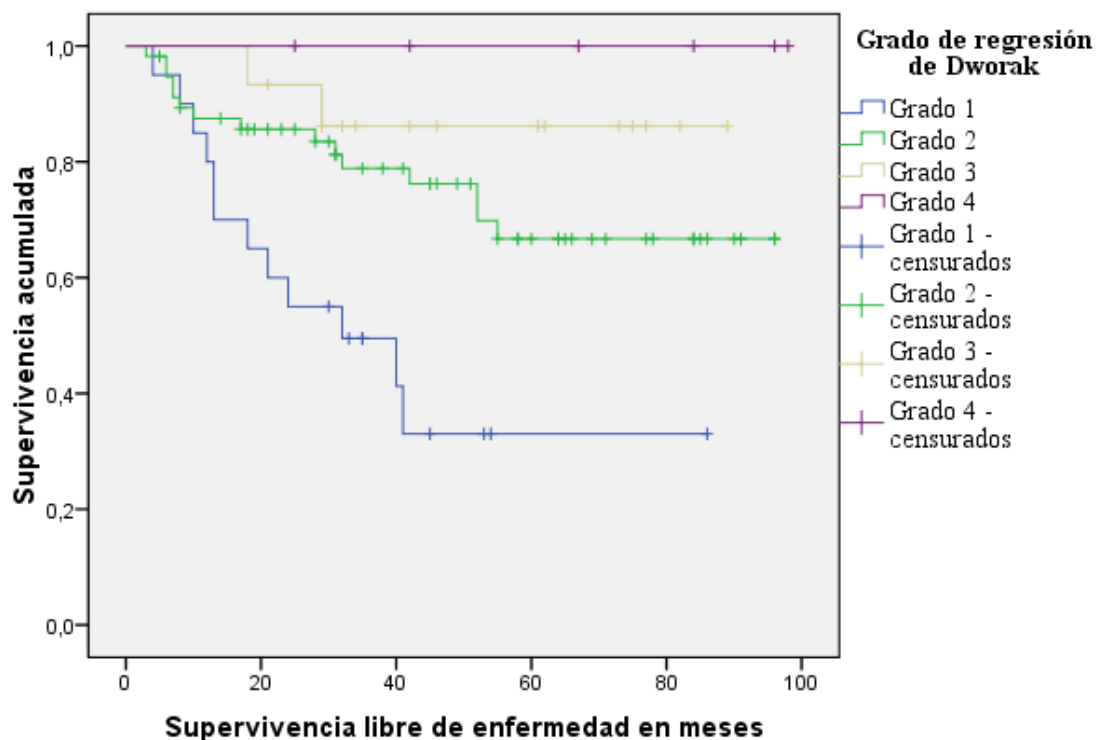


Figura 21. SLE en función del grado de regresión tumoral en toda la serie.

5.3.6.2.- Supervivencia libre de enfermedad en función del grado de regresión de Dworak en grupo de raltitrexed

Al analizar la supervivencia libre en función de la regresión tumoral por grupos, vemos que los pacientes que han recibido tratamiento con raltitrexed presentan una perfecta significación estadística a favor de la respuesta patológica completa o mínima enfermedad residual ($p < 0.0001$).

Los pacientes sin evidencia de enfermedad residual, presentan una supervivencia libre de recidiva a los 2 años del 100 %, cifra que se mantiene a los 4 años. La estimación en pacientes con regresión grado 3 es del 88.9 %, porcentaje mantenido a 2 y 4 años. En los casos con grado 2 la tasa de supervivencia libre es del 92 % y 83.3 %, respectivamente, a cifra que desciende hasta el 40 % y 20 % en pacientes con mínima respuesta (Fig. 22).

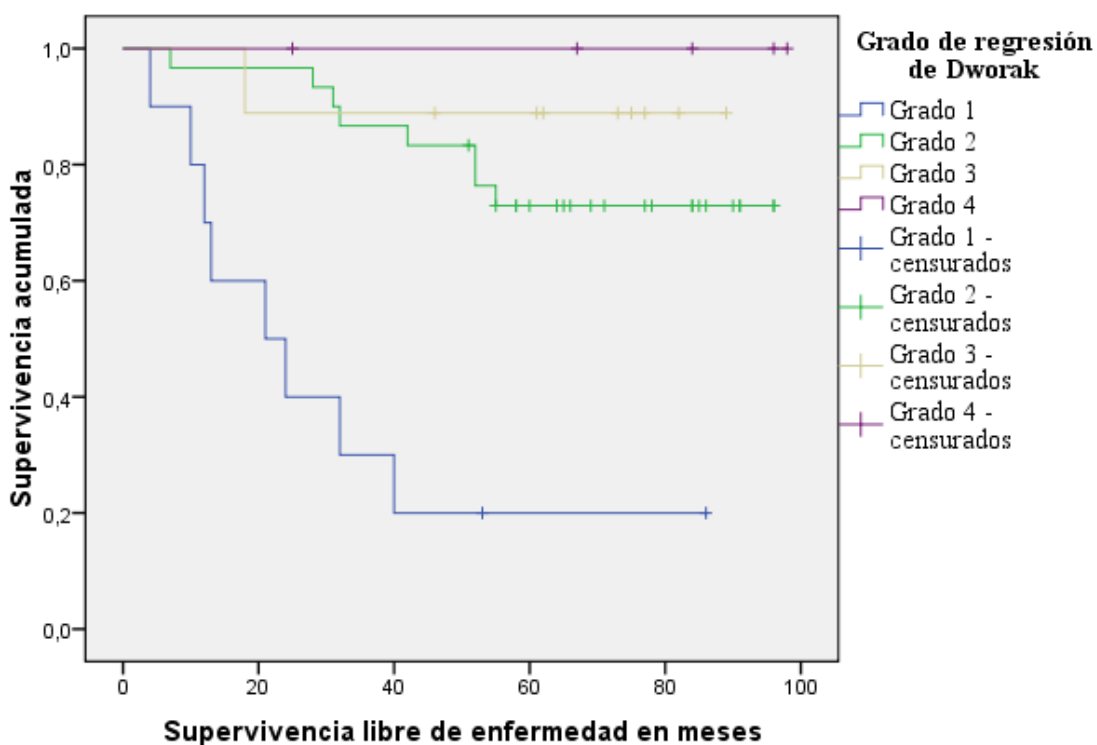


Figura 22. SLE en función del grado de regresión tumoral en grupo de raltitrexed.

5.3.6.3.- Supervivencia libre de enfermedad en función del grado de regresión de Dworak en grupo de capecitabina

En el grupo de pacientes que han sido tratados con capecitabina se mantienen las diferencias en supervivencia libre a favor de los casos que han manifestado respuesta completa patológica o presentan enfermedad residual mínima, aunque en este caso no se alcanza la significación estadística ($p=0.76$).

Los pacientes con regresión grado 3 - 4, presentan una supervivencia libre de recidiva a los 2 años del 100 %, cifra que desciende hasta el 80 % a los 4 años en pacientes con grado 3. La estimación en pacientes con regresión grado 2 es del 72.6 % a 2 y 4 años, y en los casos con mínima respuesta es, respectivamente, del 70 % y 46.7 % (Fig. 23).

A pesar de no alcanzar la significación estadística y de la menor mediana de seguimiento en este grupo, los pacientes que tras el tratamiento neoadyuvante manifiestan una respuesta pobre desde el punto de vista de la regresión tumoral, presentan unas tasas de supervivencia mayores que en los casos tratados con raltitrexed (40-35 % vs. 70-46.7%).

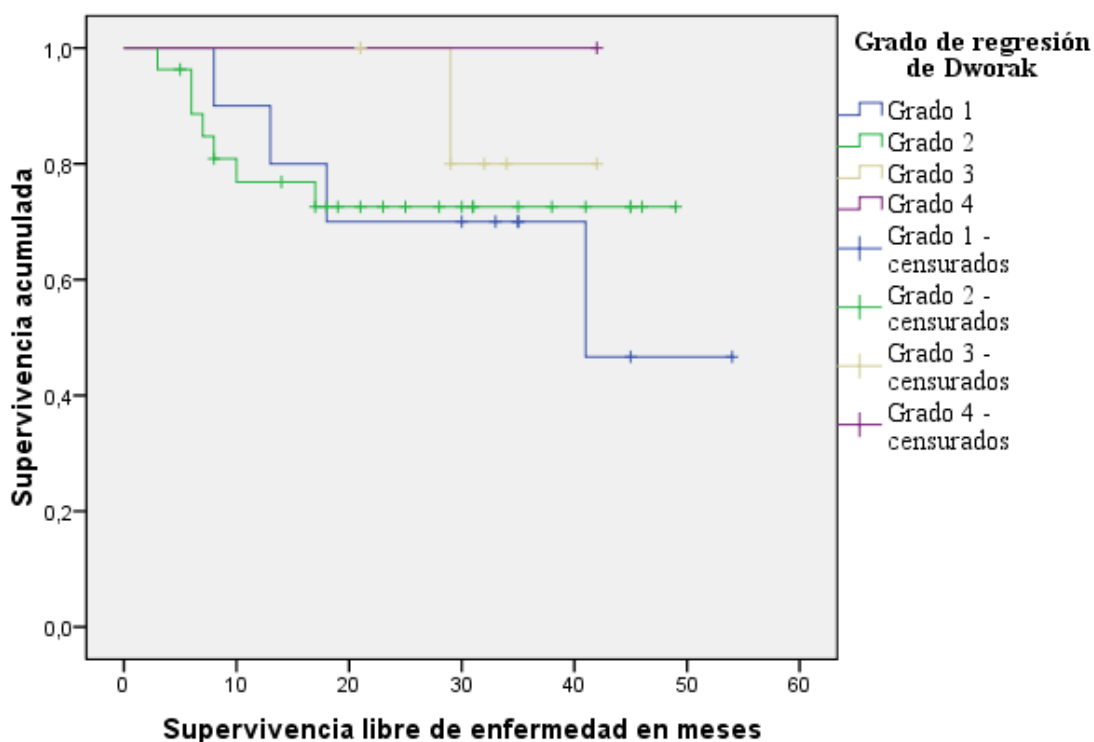


Figura 23. SLE en función del grado de regresión tumoral en grupo de capecitabina.

5.3.7.- Supervivencia libre de enfermedad en función de la afectación ganglionar patológica (pN)

5.3.7.1.- Supervivencia libre de enfermedad en función de la afectación ganglionar patológica en toda la serie

Analizando el global de la serie, observamos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.034$) en la supervivencia libre de los pacientes que no presentan afectación ganglionar patológica tras el tratamiento neoadyuvante.

La supervivencia libre de recidiva estimada a 2 y 5 años es, respectivamente, del 89.5 % y 69.7 % en los casos de pN0, del 69.3 % y 49 % en pacientes pN1, y del 54.5 % (mantenido en ambos intervalos) en los pacientes que presentan pN2 (Fig. 24).

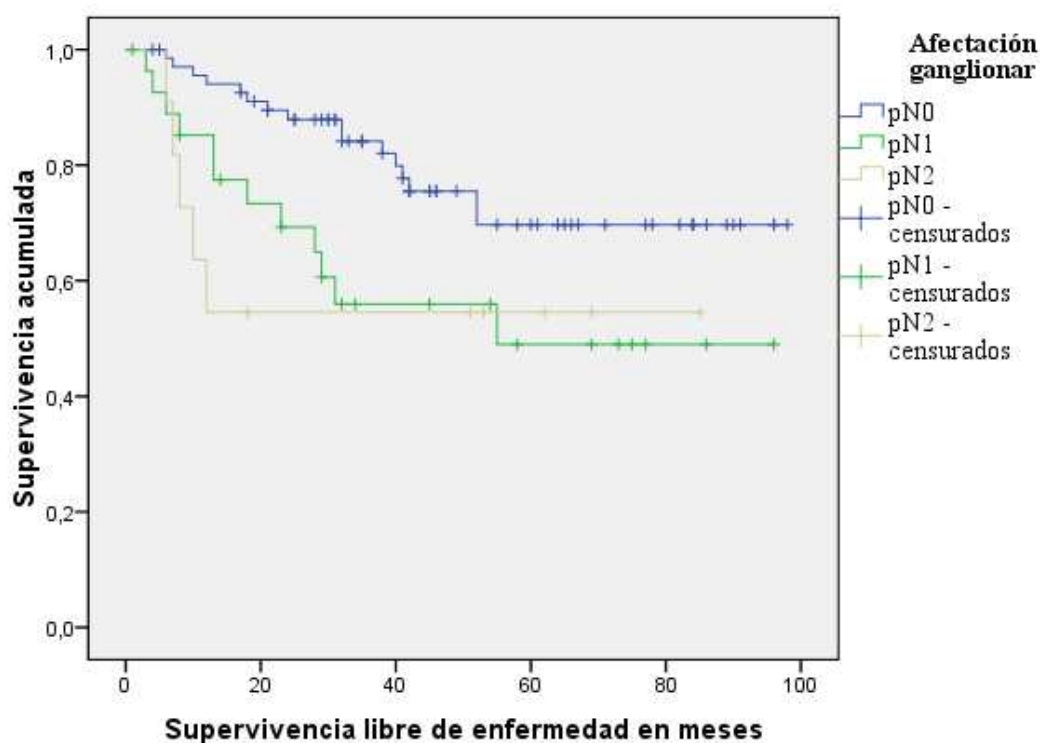


Figura 24. SLE en función de la afectación ganglionar en toda la serie.

5.3.7.2.- *Supervivencia libre de enfermedad en función de la afectación ganglionar patológica en grupo de raltitrexed*

En este grupo de pacientes no se aprecian diferencias estadísticamente significativas ($p=0.69$) en la supervivencia libre en función de los ganglios afectos, aunque persisten las mejores tasas de supervivencia a favor de los pacientes sin afectación ganglionar, la cual disminuye a medida que aumenta el número de ganglios afectados.

La estimación de supervivencia libre de enfermedad a 2 y 4 años es, respectivamente, del 86.8 % y 73.3 % en los casos sin afectación ganglionar, del 75 % y 65% en pacientes pN1, y del 62.5 % (mantenido en ambos intervalos) en los pacientes que presentan pN2 (Fig. 25).

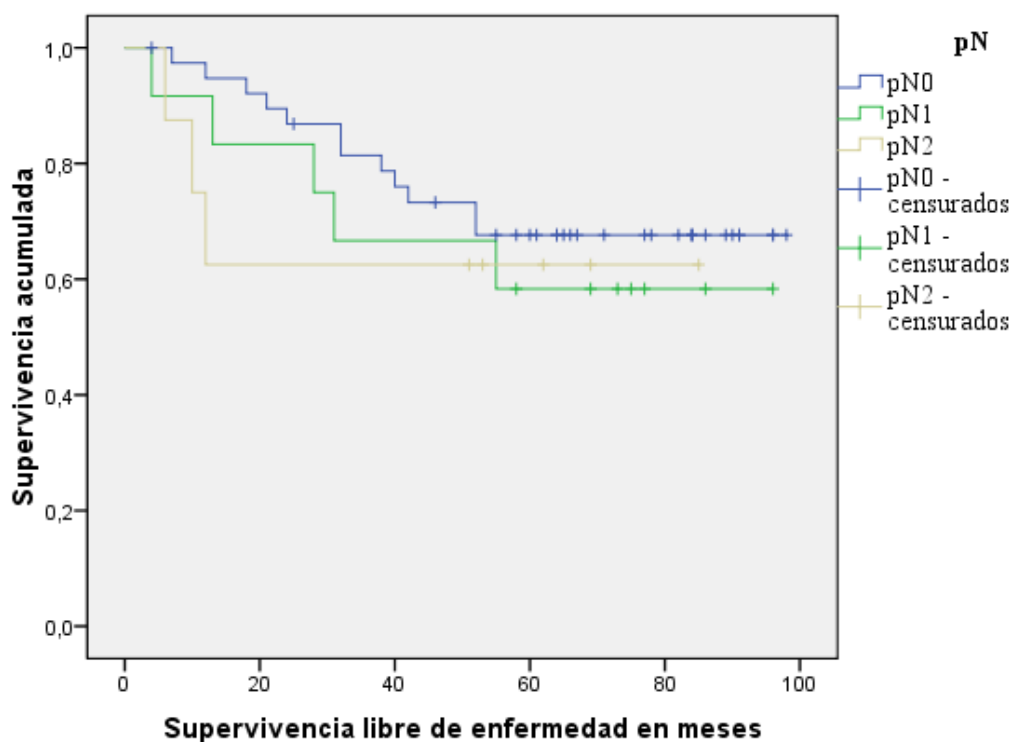


Figura 25. *SLE en función de la afectación ganglionar en el grupo de raltitrexed.*

5.3.7.3.- Supervivencia libre de enfermedad en función de la afectación ganglionar patológica en grupo de capecitabina

Entre los pacientes que han recibido tratamiento con capecitabina se evidencian diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.003$), en la supervivencia libre, a favor de los pacientes con ausencia de afectación ganglionar patológica.

La supervivencia libre estimada a 2 y 4 años es del 89.7 % y 79.7 % en los casos sin afectación ganglionar, y del 56.6 % y 47.1 %, respectivamente, en pacientes pN1 (Fig. 26).

En los pacientes pN2 no se ha recogido ningún evento más allá de 19 meses, con lo que la supervivencia estimada en dicho momento es del 33.3 %.

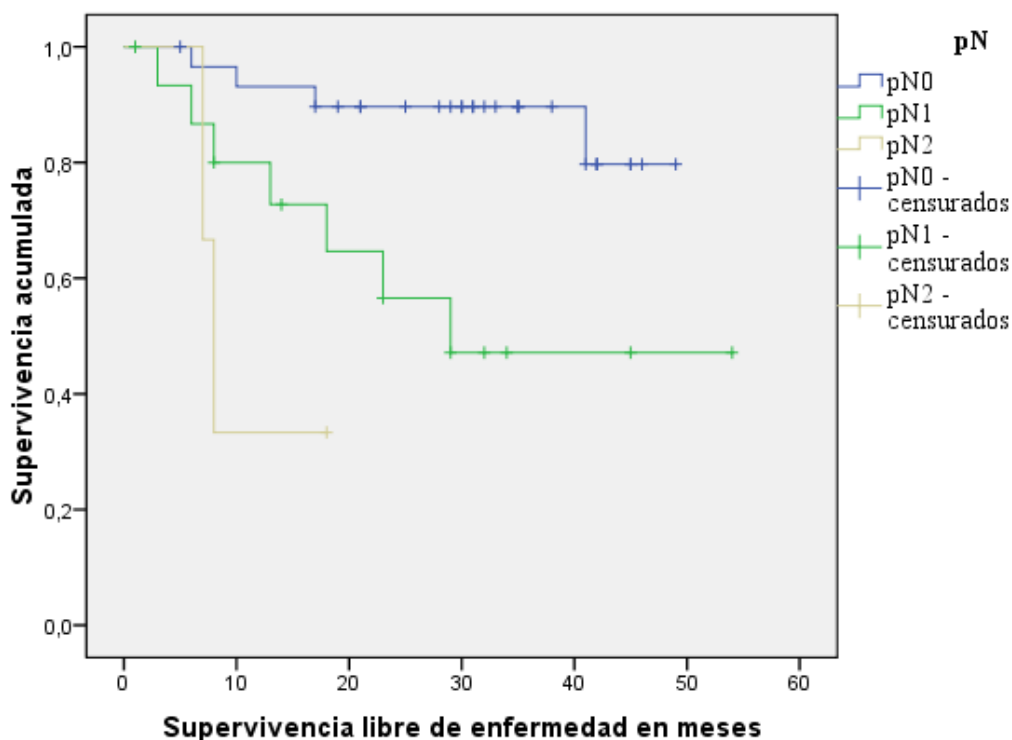


Figura 26. SLE en función de la afectación ganglionar en el grupo de capecitabina.

5.3.8.- Supervivencia libre de enfermedad en función de la afectación transmural patológica (pT)

5.3.8.1.- Supervivencia libre de enfermedad en función de la afectación transmural patológica en toda la serie

En cuanto a la afectación transmural patológica, es una variable que impacta de forma significativa ($p < 0.003$) en la supervivencia libre de enfermedad.

Aquellos pacientes que presentan una respuesta patológica completa tras el tratamiento neoadyuvante, es decir, no se evidencian restos tumorales, mantienen unas tasas de supervivencia libre, tanto a 2 como a 5 años, del 100 %.

En aquellos pacientes clasificados como pT4, no se ha recogido ningún evento con seguimiento posterior a los 3 años. La tasa de supervivencia libre estimada en dicho instante es del 23.4 % (Fig. 27).

Podríamos afirmar que a mayor índice de afectación transmural, menor tasa de supervivencia.

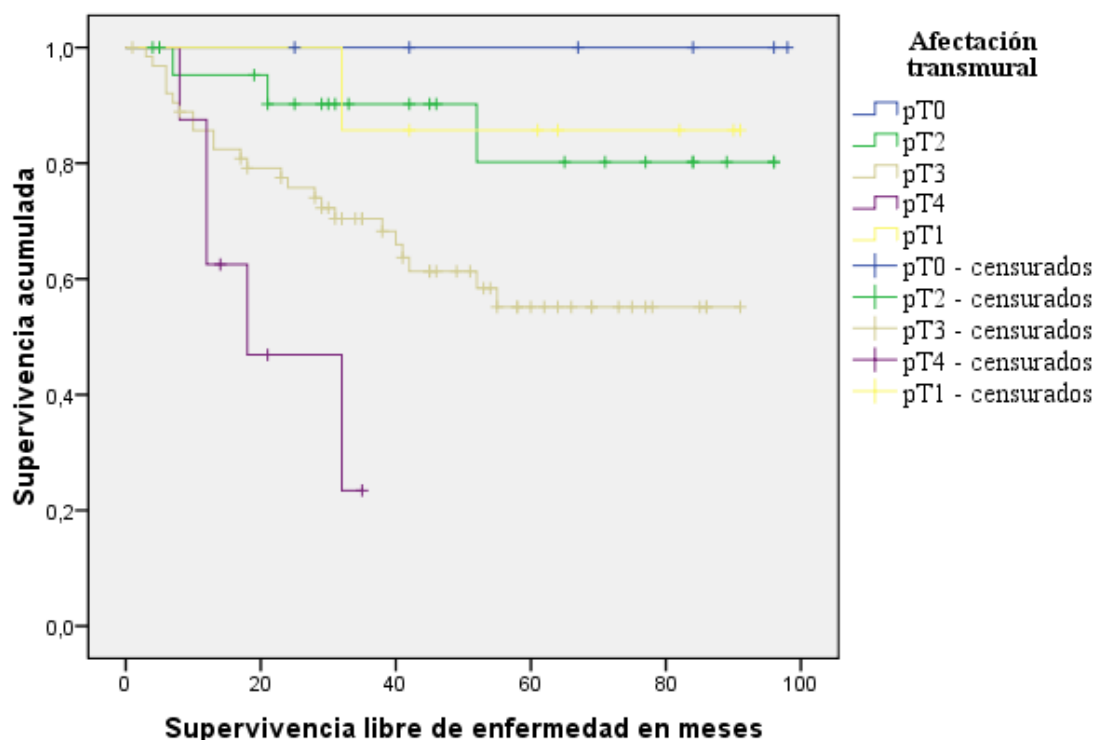


Figura 27. SLE en función de la afectación transmural en toda la serie.

5.3.8.2.- *Supervivencia libre de enfermedad en función de la afectación transmural patológica en grupo de raltitrexed*

En este grupo la afectación transmural mantiene una relación estadísticamente significativa ($p < 0.002$) con la supervivencia libre de enfermedad, a favor de los casos con ausencia tumoral después del tratamiento neoadyuvante. En estos casos, dichas tasas de supervivencia se mantienen en el 100 %, tanto a 2 como a 4 años.

No se evidencian diferencias en las cifras de supervivencia estimadas a 2 años en los pacientes pT1y pT2, ambas situadas en el 83.3 %, aunque a los 4 años la tasa en pT2 desciende hasta el 74.1 %.

En este grupo no se ha observado ningún paciente clasificado como pT4 con supervivencia mayor de 33 meses (Fig. 28).

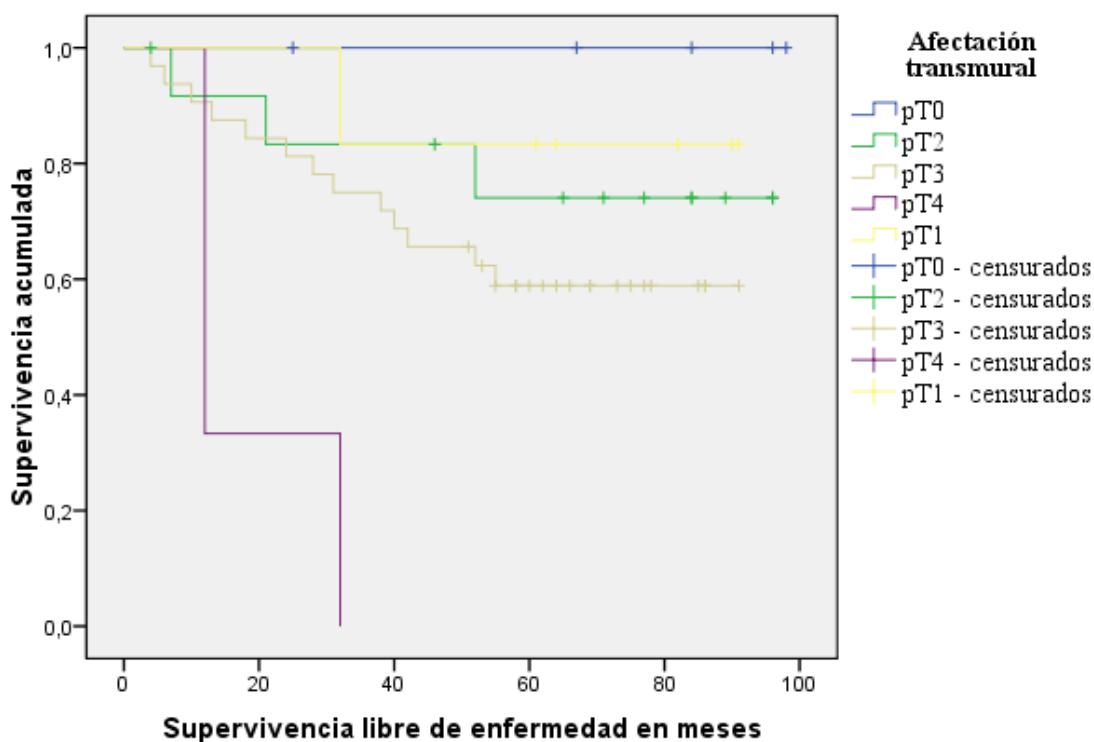


Figura 28. *SLE en función de la afectación transmural en el grupo de raltitrexed.*

5.3.8.3.- Supervivencia libre de enfermedad en función de la afectación transmural patológica en grupo de capecitabina

En este grupo de pacientes no se ha evidenciado un impacto estadísticamente significativo de la afectación transmural sobre las tasas de recidiva ($p=0.25$), aunque se mantiene la supervivencia libre del 100 % en los pacientes con respuesta completa patológica.

En los pacientes que presentan pT1 y pT2 las tasas de supervivencia libre de enfermedad son mayores que en el grupo de pacientes tratados con raltitrexed, con una estimación a 2 y a 4 años del 100 %, situándose en 70 % y 53.3 %, respectivamente, en pacientes pT3.

No se han recogido casos de pacientes pT4 con seguimiento mayor de 3 años, cuya tasa estimada en dicha fecha es del 53.3 % (Fig. 29).

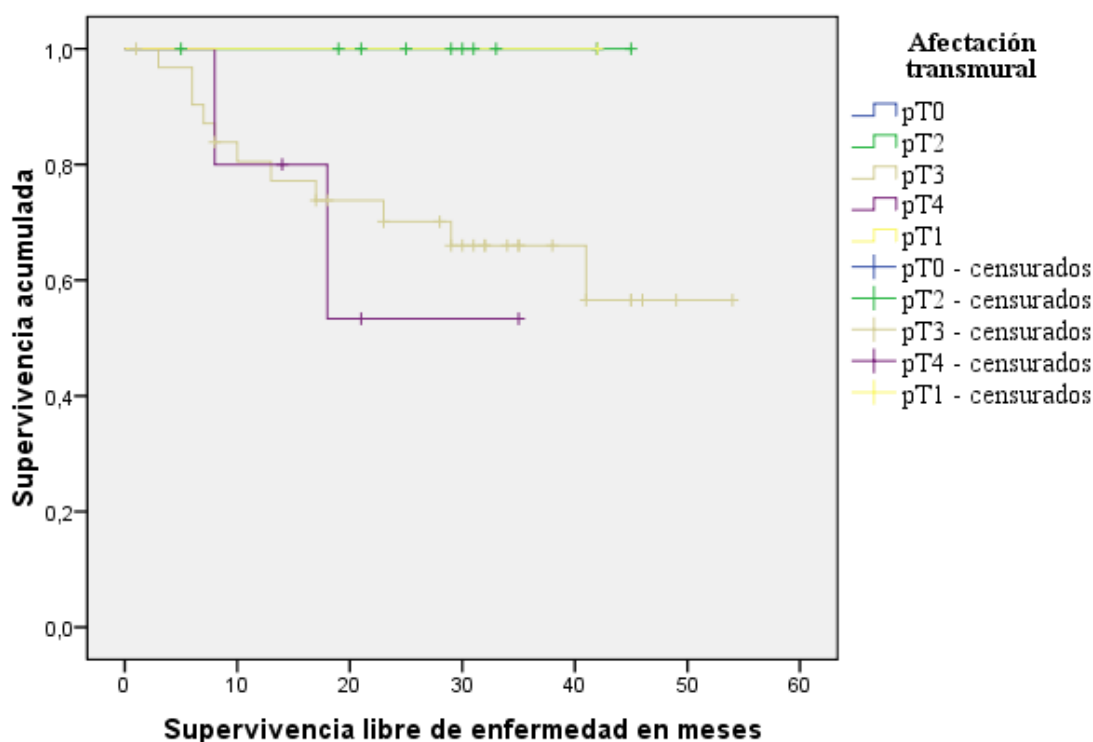


Figura 29. SLE en función de la afectación transmural en grupo de capecitabina.

5.3.9.- Supervivencia libre de enfermedad en función de la administración de quimioterapia adyuvante

5.3.9.1.- Supervivencia libre de enfermedad en función de la administración de quimioterapia adyuvante en toda la serie

El 72.2 % de los pacientes de nuestra serie han recibido quimioterapia adyuvante.

La supervivencia libre de enfermedad a 2 y a 5 años es del 76.4 % y 53.7 % respectivamente en los pacientes que han recibido tratamiento postoperatorio, frente al 96.4 % y 86.7 % en aquellos casos que no han sido tratados, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.003$) (Fig. 30).

Dichos hallazgos se deben a que los pacientes que reciben tratamiento adyuvante tienen factores de peor pronóstico que aquellos en los que se obvia el tratamiento.

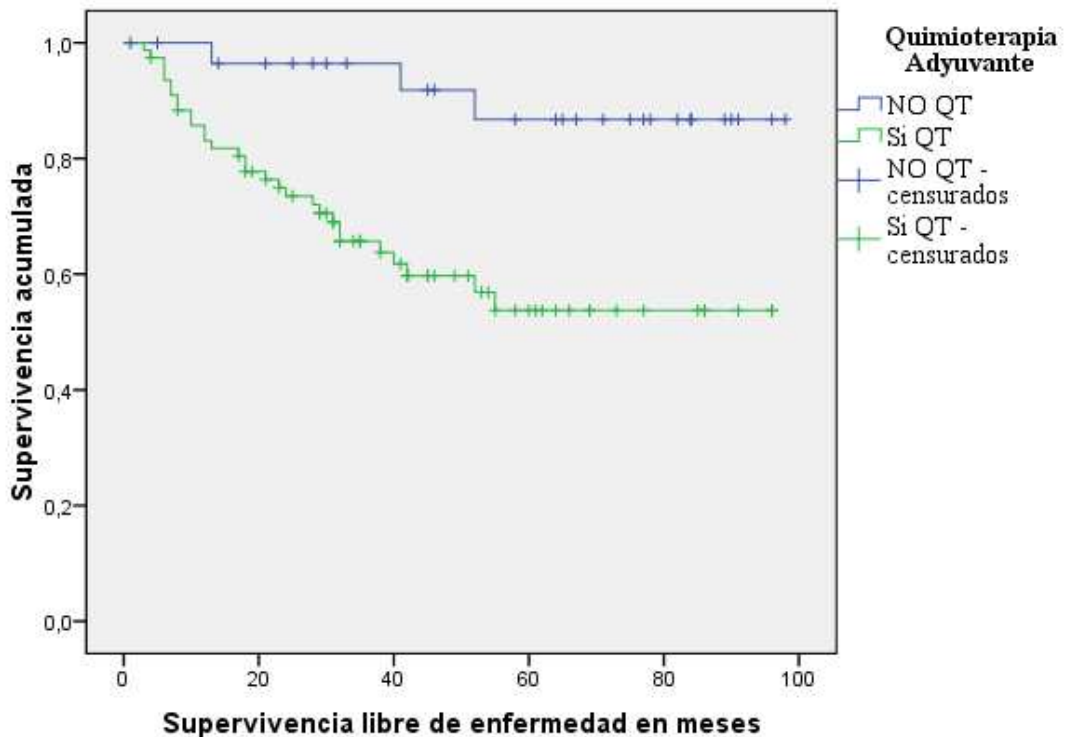


Figura 30. SLE en función de la administración de QT adyuvante en toda la serie.

5.3.9.2.- Supervivencia libre de enfermedad en función de la administración de quimioterapia adyuvante en grupo de raltitrexed

En este grupo de pacientes se observa una tasa de supervivencia libre a 2 y a 4 años del 100 % y 94.4 %, respectivamente, en el grupo que no ha recibido quimioterapia adyuvante, y del 62 % y 49.6 % en los pacientes que sí han recibido tratamiento, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) (Fig. 31).

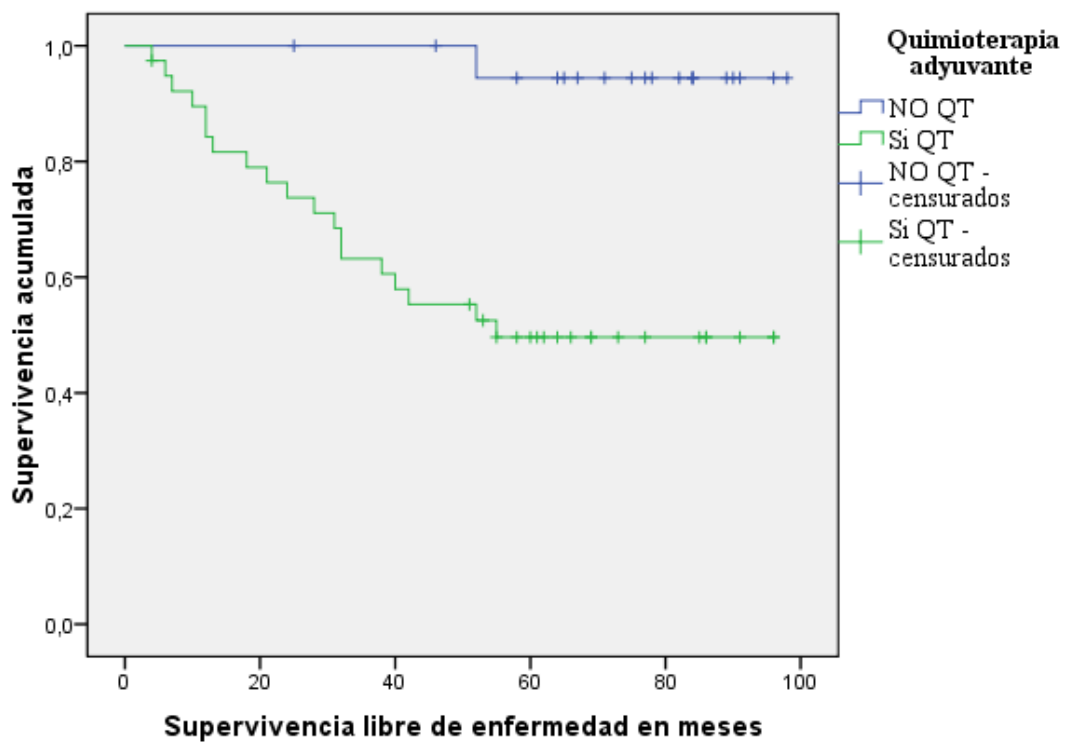


Figura 31. SLE en función de la administración de QT adyuvante en el grupo de raltitrexed.

5.3.9.3.- Supervivencia libre de enfermedad en función de la administración de quimioterapia adyuvante en grupo de capecitabina

En este grupo de pacientes no se observan diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre a 2 y 4 años entre los pacientes que reciben tratamiento adyuvante y los que no lo reciben ($p=0.81$) (Fig. 32).

La supervivencia libre estimada a 2 y a 4 años es del 73.5 % y 70.2 %, respectivamente, en los pacientes que han recibido tratamiento postoperatorio, frente al 87.5 % y 43.8 % en aquellos casos que no han sido tratados.

Dicho resultados se deben a la presencia de una recidiva tardía entre los pacientes de buen pronóstico.

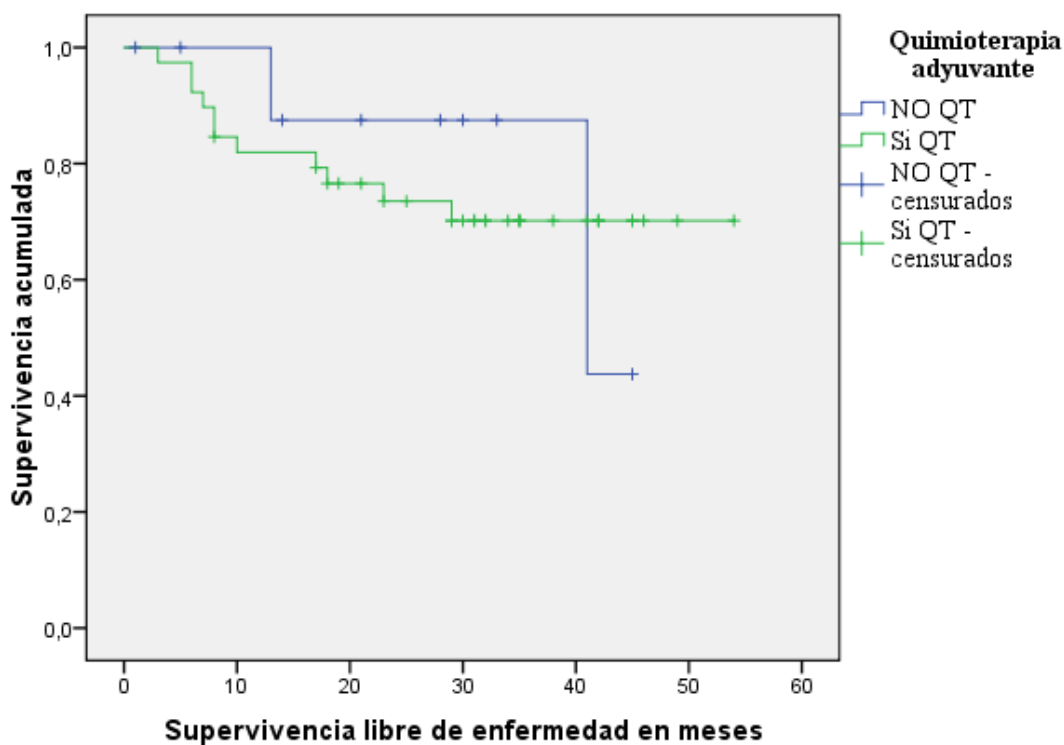


Figura 32. SLE en función de la administración de QT en grupo de capecitabina.

5.4.- Análisis estadístico de la supervivencia global y específica por cáncer

5.4.1.- Supervivencia global

Con una mediana de seguimiento de 40.7 meses, las tasas de supervivencia global, en todo el grupo, estimadas a 2 y a 5 años, son del 80.5 % y 73.5 % respectivamente (Fig. 33).

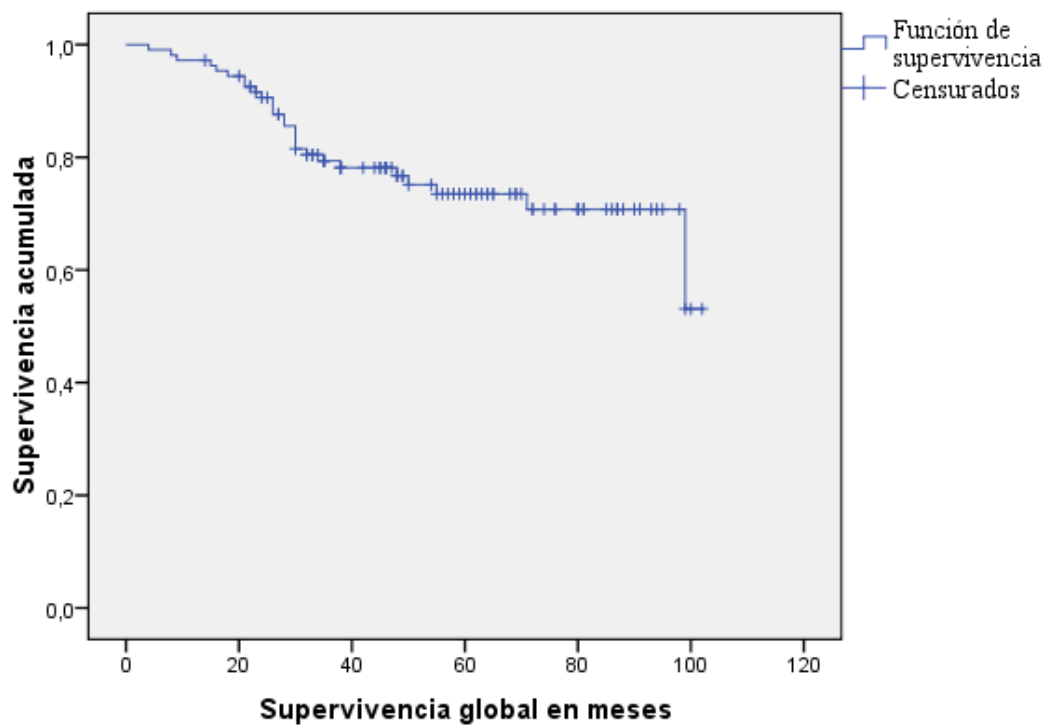


Figura 33. Supervivencia global en todo el grupo.

5.4.2.- Supervivencia global en función del tipo de quimioterapia neoadyuvante

Sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas ($p=0.65$), las tasas de supervivencia global estimadas a 2 y 4 años son, respectivamente, del 90 % y 76.3 % en el grupo de raltitrexed, y del 82.5 % y 77.4 % en el grupo de pacientes tratados con capecitabina (Fig. 34).

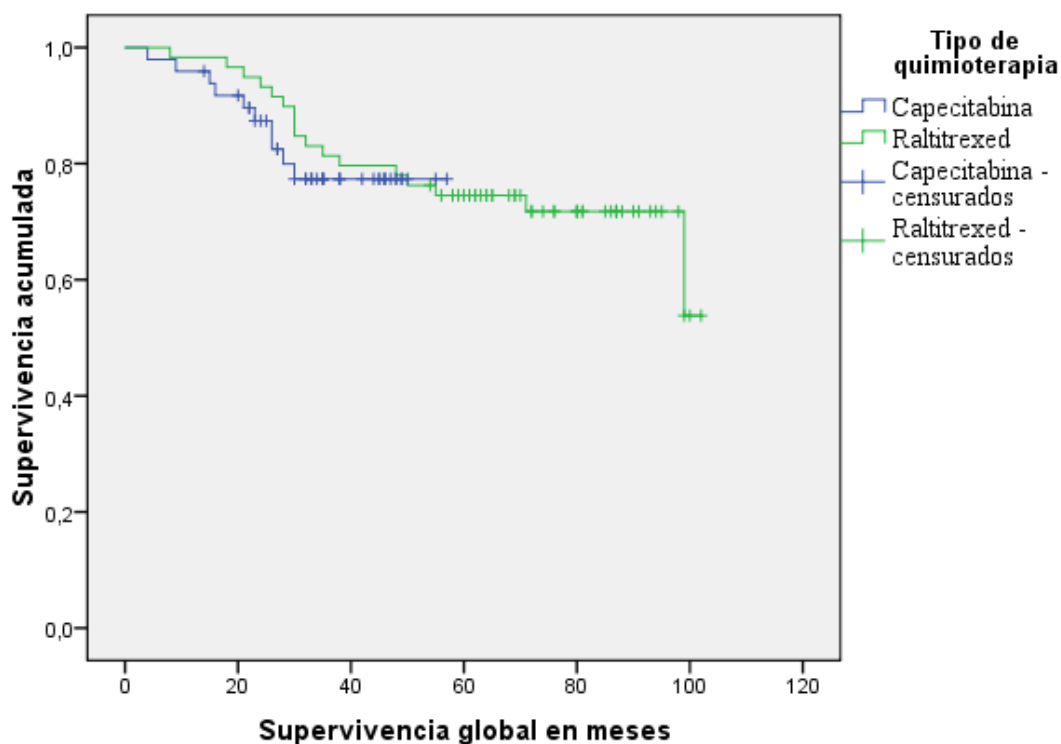


Figura 34. Supervivencia global en función del tipo de quimioterapia neoadyuvante

5.4.3.- Supervivencia específica por cáncer (SEC) en toda la serie

Las tasas de supervivencia específica por cáncer, en todo el grupo, estimadas a 2 y a 5 años, son del 84.8 % y 78.1 % respectivamente (Fig. 35).

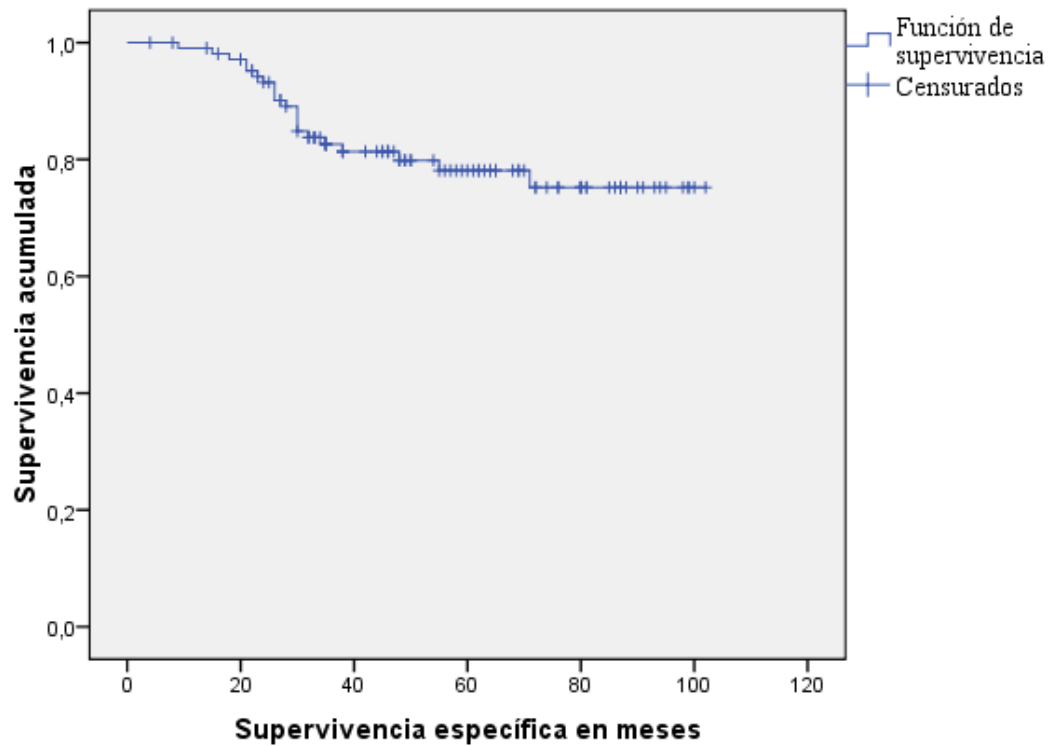


Figura 35. SEC en toda la serie.

5.4.4.- Supervivencia específica por cáncer en función del tipo de quimioterapia neoadyuvante

No se han evidenciado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia específica por cáncer cuando se realiza el análisis en función del tipo de quimioterapia neoadyuvante ($p=0.69$).

Las tasas de supervivencia estimadas a 2 y 4 años son, respectivamente, del 93.1 % y 79 % en el grupo de raltitrexed, y del 91.2 % y 80.8 % en el grupo de pacientes tratados con capecitabina (Fig. 36).

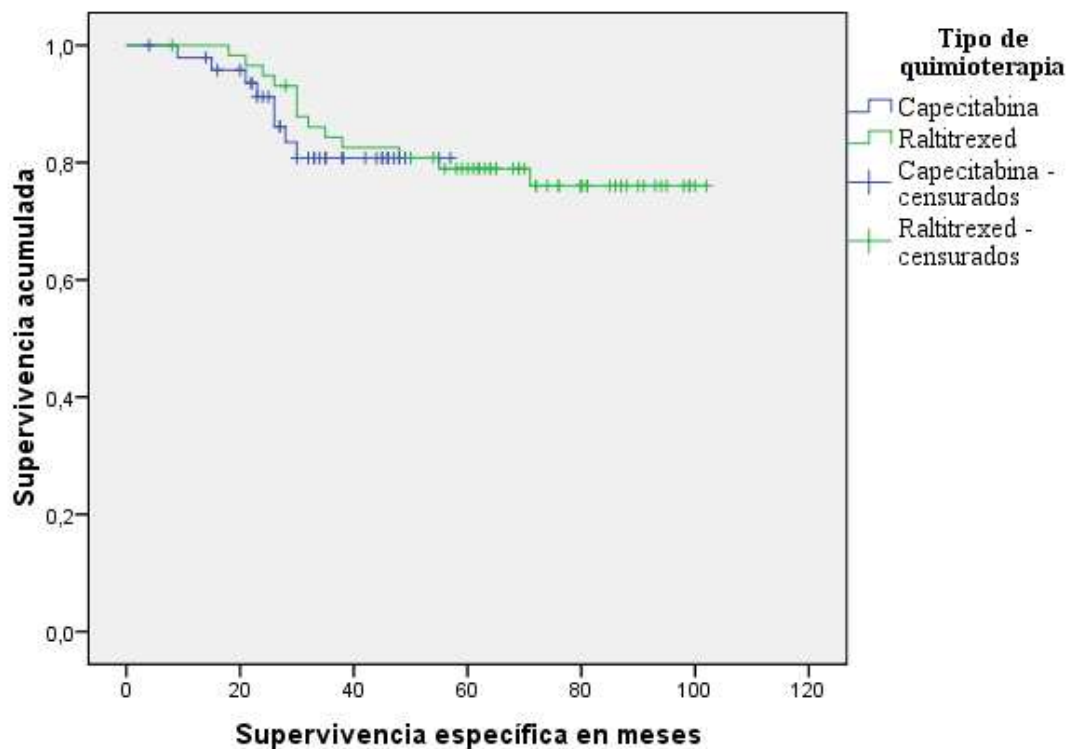


Figura 36. SEC en función del tipo de quimioterapia neoadyuvante.

5.4.5.- Supervivencia específica por cáncer en función del sexo

5.4.5.1.- Supervivencia específica por cáncer en función del sexo en toda la serie

No se evidencian diferencias estadísticamente significativas al analizar el impacto del sexo en la supervivencia específica ($p=0.21$), aunque si se observan cifras mayores en el sexo femenino.

Las tasa estimadas de supervivencia específica, en todo el grupo, a 2 y 5 años, respectivamente, son del 89.4 % y 86 % en el sexo femenino, y del 87.5 % y 75.5 % en el sexo masculino (Fig. 37).

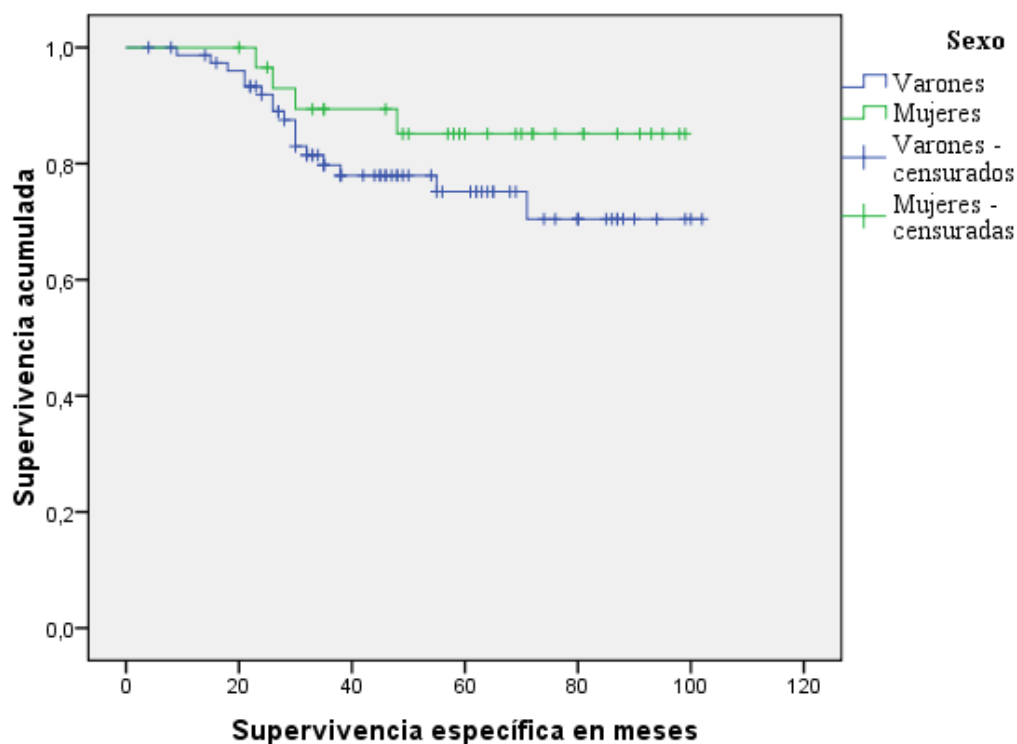


Figura 37. SEC en función del sexo en toda la serie.

5.4.5.2.- Supervivencia específica por cáncer en función del sexo en grupo de raltitrexed

No se evidencia significación estadística ($p=0.12$) en el impacto del sexo en la supervivencia específica en el grupo de pacientes tratados con raltitrexed, sin embargo, se sigue observando una mayor tasa de supervivencia a favor del sexo femenino.

En el sexo femenino la estimación de supervivencia específica a 2 y 4 años, respectivamente, es del 100 % y 89.5 %; mientras que en el sexo masculino dichas tasas son del 89.7 % y 73.7 % (Fig. 38).

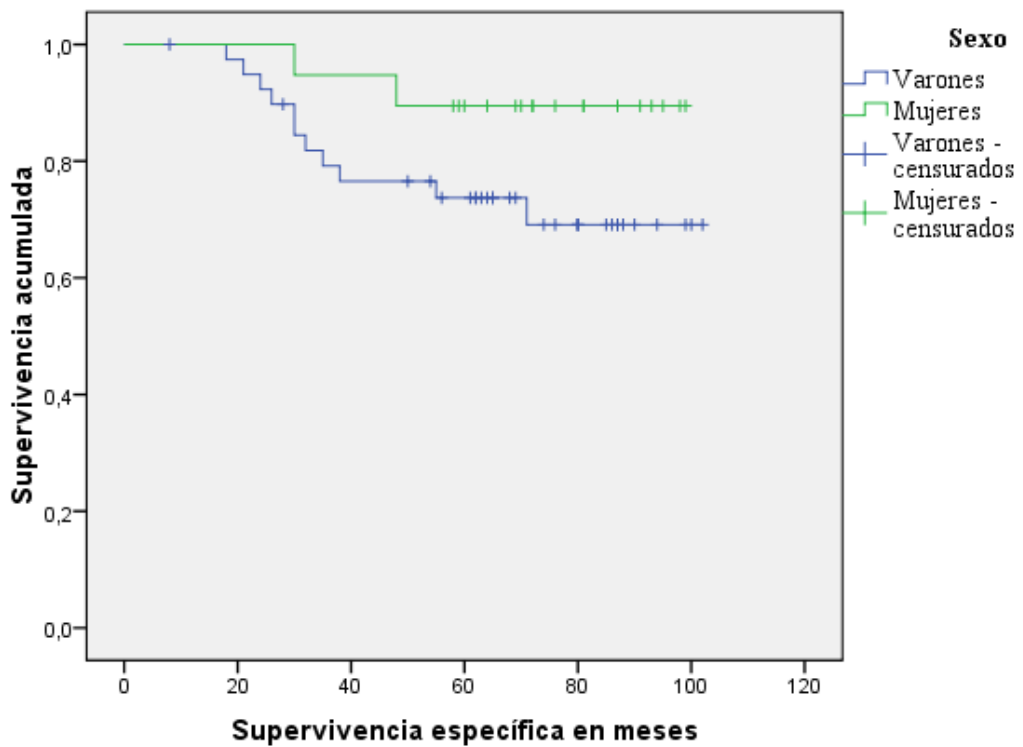


Figura 38. SEC en función del sexo en grupo de raltitrexed.

5.4.5.3.- Supervivencia específica por cáncer en función del sexo en grupo de capecitabina

No hay diferencias estadísticamente significativas ($p=0.89$) en la supervivencia específica en función del sexo entre los pacientes tratados con raltitrexed.

Las tasa estimadas son del 90 % y 81.3 % en el sexo femenino, y del 88.4 % y 77.8% en el sexo masculino, respectivamente a 2 y a 4 años (Fig. 39).

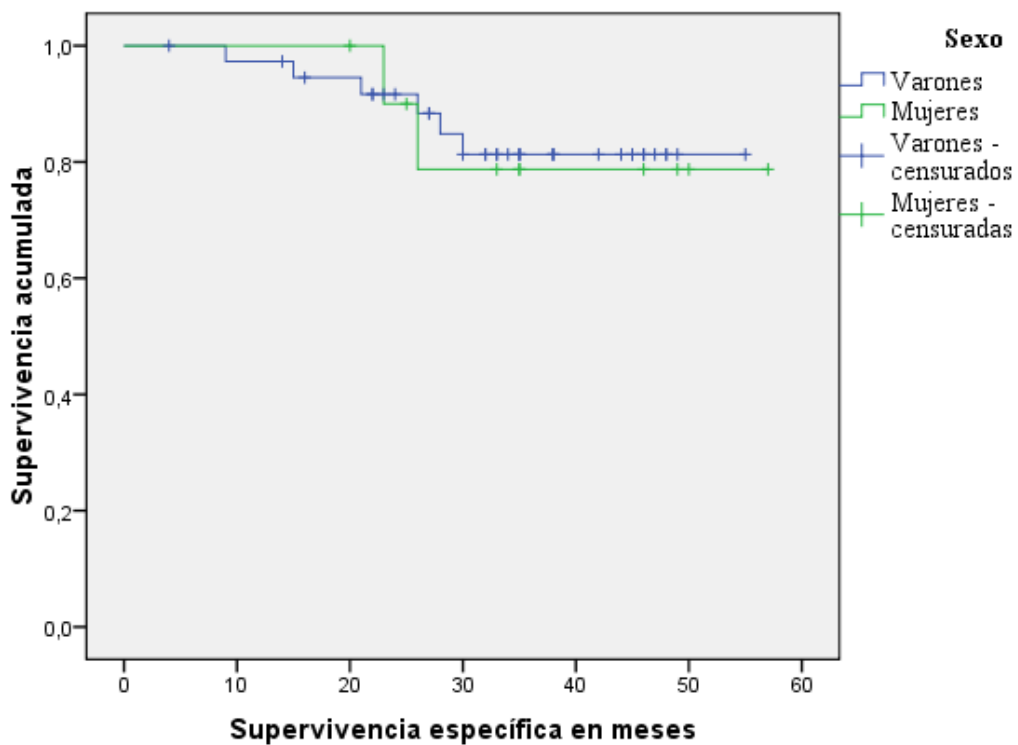


Figura 39. SEC en función del sexo en grupo de capecitabina.

5.4.6.- Supervivencia específica por cáncer en función de la localización tumoral

5.4.6.1.- Supervivencia específica por cáncer en función de la localización tumoral en toda la serie

La localización tumoral impacta de forma significativa en la supervivencia específica ($p < 0.05$) a favor de los tumores situados en tercio medio.

La estimación de supervivencia específica, a 2 y 5 años, es respectivamente del 97.4 % y 87.6 % en tumores de tercio medio, 84.6 % y 76.1 % en tumores de tercio superior, y del 72.8 % y 69.9 % en tumores de tercio inferior (Fig. 40).

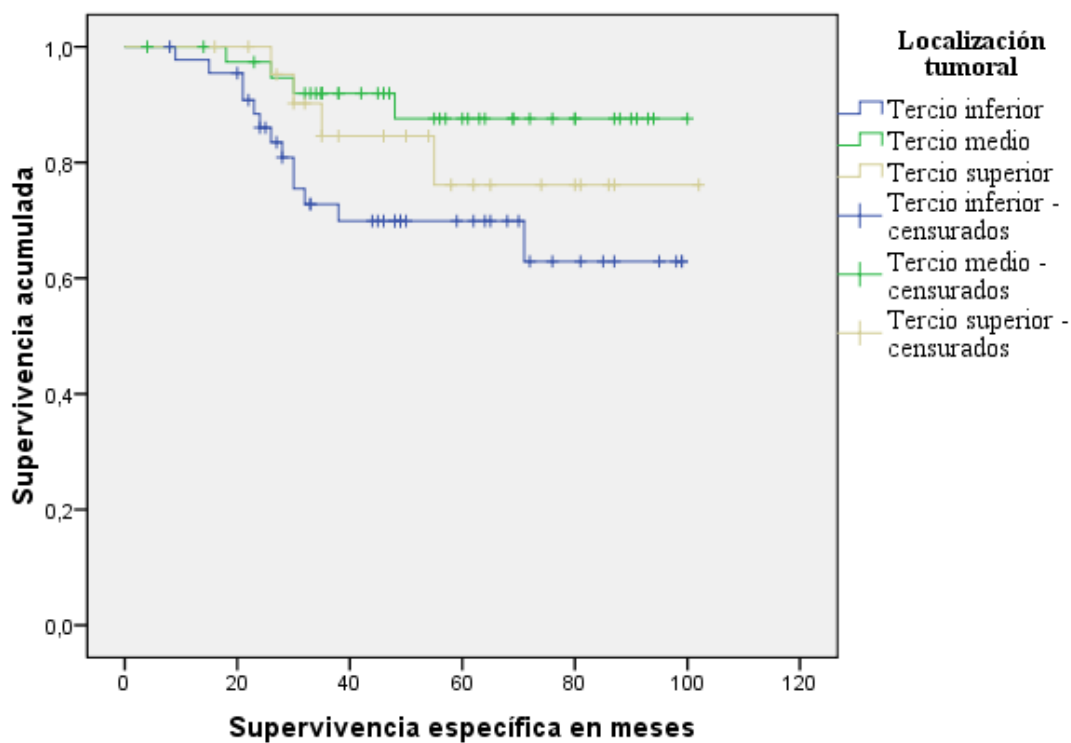


Figura 40. SEC en función de la localización tumoral en toda la serie.

5.4.6.2.- Supervivencia específica por cáncer en función de la localización tumoral en grupo de raltitrexed

No hay un impacto estadísticamente significativo ($p=0.42$) de la localización tumoral en la supervivencia específica de los pacientes que ha recibido tratamiento con raltitrexed, aunque se mantienen los porcentajes favorables a los tumores situados en el tercio medio.

La estimación de supervivencia específica, a 2 y 4 años, es respectivamente del 91% y 85.7 % en tumores de tercio medio, 85.7 % y 77.1 % en tumores de tercio superior, y del 80 % y 73 % en tumores de tercio inferior (Fig. 41).

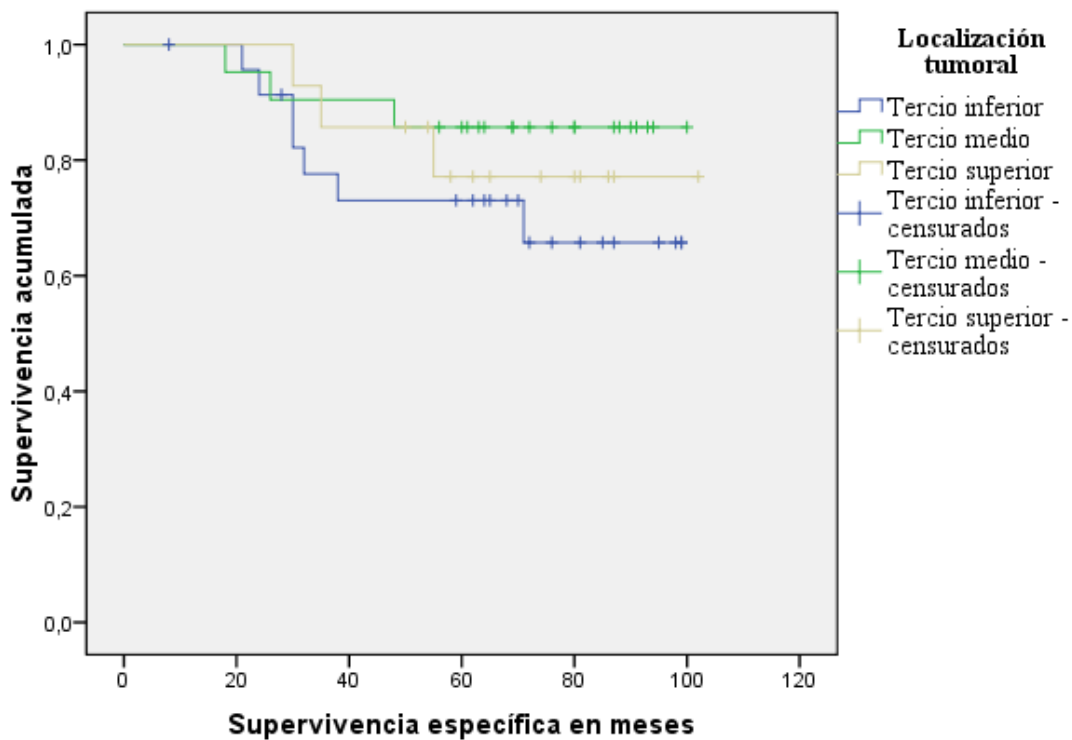


Figura 41. SEC en función de la localización tumoral en grupo de raltitrexed.

5.4.6.3.- *Supervivencia específica por cáncer en función de la localización tumoral en grupo de capecitabina*

En este grupo de pacientes, tampoco hay diferencias estadísticamente significativas ($p=0.93$) en la supervivencia específica en función de la localización tumoral.

Las tasas de supervivencia específica, estimadas a 2 y 4 años, son discretamente mayores que en el grupo anterior, situándose respectivamente en el 100 % y 93.8 % en tumores de tercio medio, en el 85.7 % en tumores de tercio superior (mantenido en ambos intervalos) y en el 80.1 % y 67.2 % en tumores de tercio inferior (Fig. 42).

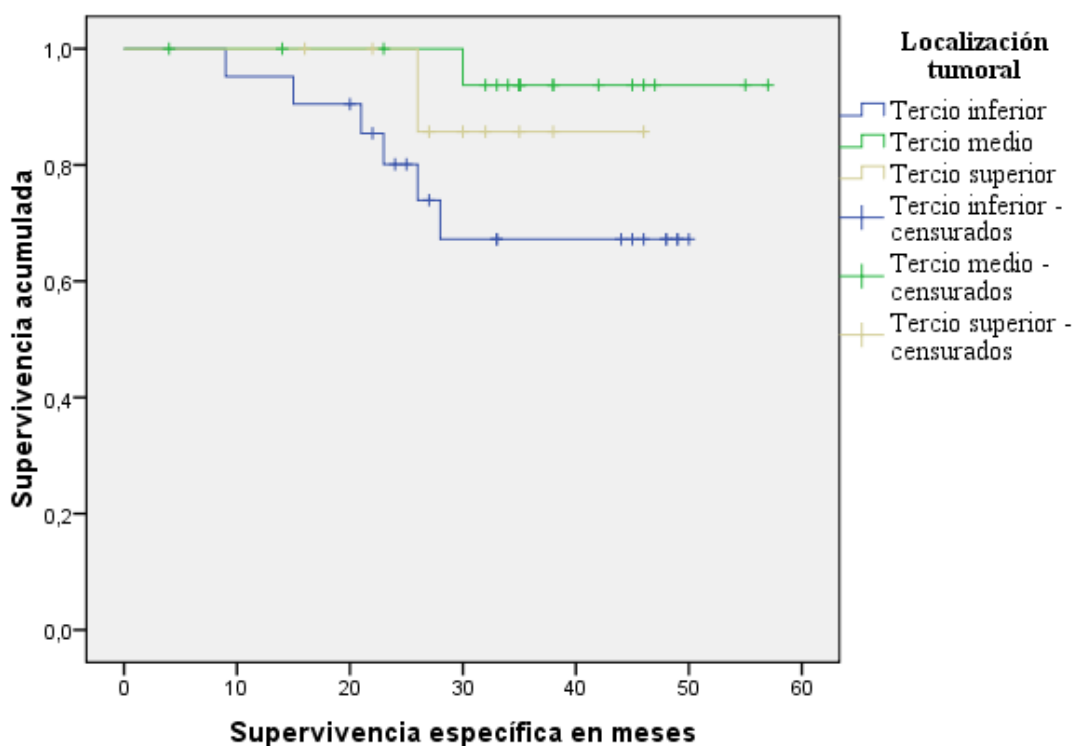


Figura 42. *SEC en función de la localización tumoral en el grupo de capecitabina.*

5.4.7.- Supervivencia específica por cáncer en función del antígeno carcinoembrionario (CEA)

5.4.7.1.- Supervivencia específica por cáncer en función del CEA en toda la serie

Los niveles de CEA impactan de forma significativa ($p < 0.009$) en la supervivencia específica por cáncer.

La supervivencia estimada en pacientes con niveles normales, a 2 y 5 años, es del 94.9 % y 88 % respectivamente, frente al 75.8 % y 79.6 % en pacientes con niveles patológicos (Fig. 43).

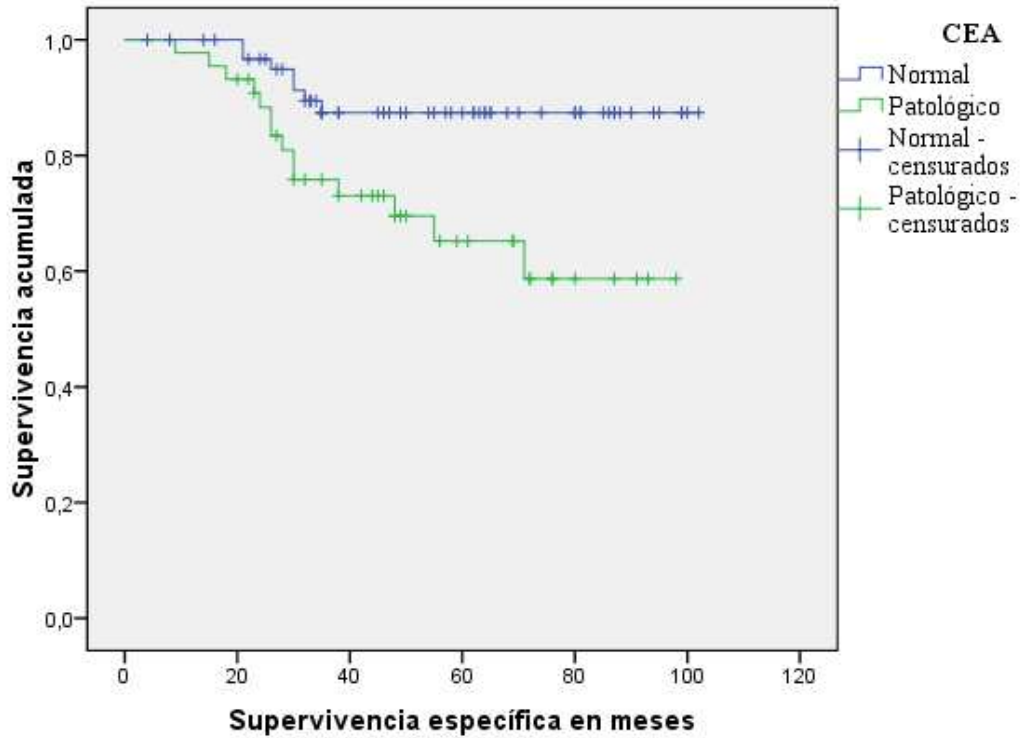


Figura 43. SEC en función del CEA en toda la serie.

5.4.7.2.- *Supervivencia específica por cáncer en función del CEA en grupo de raltitrexed*

En este grupo de pacientes no observamos significación estadística ($p=0.09$) al analizar la influencia del CEA en la supervivencia específica por cáncer, aunque persisten las diferencias favorables a los pacientes con niveles normales.

Las tasas estimadas de supervivencia específica en pacientes con niveles normales, a 2 y 4 años, son del 94.3 % y 85.4 % respectivamente, frente al 82 % y 69.3 % en pacientes con niveles patológicos (Fig. 44).

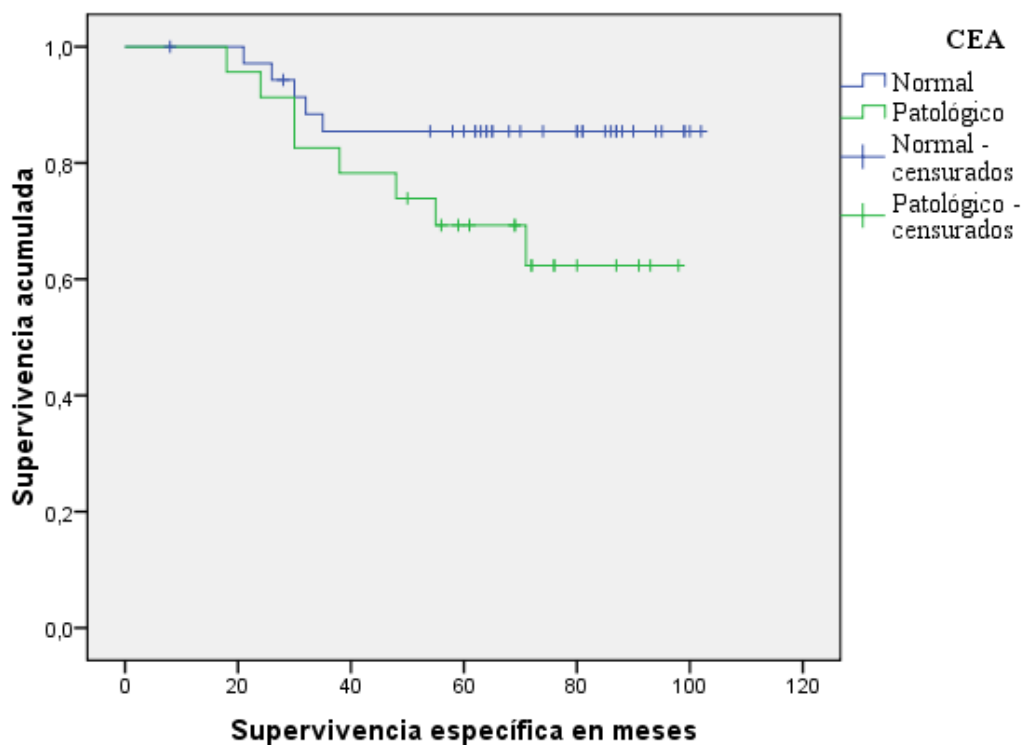


Figura 44. SEC en función del CEA en grupo de raltitrexed.

5.4.7.3.- Supervivencia específica por cáncer en función del CEA en grupo de capecitabina

En el grupo de pacientes tratados con capecitabina se evidencian diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.049$) al analizar la supervivencia específica en función del CEA.

La supervivencia estimada en pacientes con niveles normales, a 2 y 4 años, es del 96 % y 91.2 % respectivamente, frente al 85.2 % y 67.7 % en pacientes con niveles patológicos (Fig. 45).

Dichas tasas son discretamente mayores que en el grupo anterior.

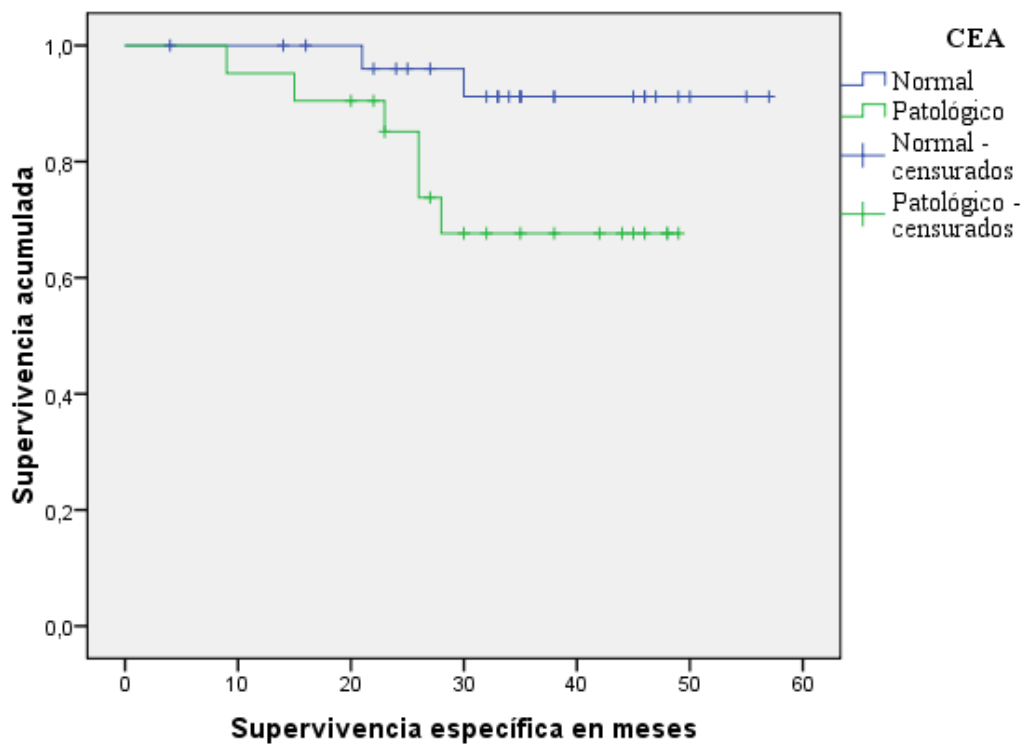


Figura 45. SEC en función del CEA en grupo de capecitabina.

5.4.8.- Supervivencia específica por cáncer en función del grado de regresión de Dworak

5.4.8.1.- Supervivencia específica por cáncer en función del grado de regresión de Dworak en toda la serie

Los pacientes que tras el tratamiento neoadyuvante presentan un alto grado de regresión tumoral, es decir, con ausencia o mínima presencia de enfermedad residual, manifiestan una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia específica por cáncer ($p < 0.003$).

La estimación de supervivencia específica a 2 y 5 años es del 100 % en aquellos pacientes que manifiestan respuesta completa patológica al tratamiento neoadyuvante o presentan una mínima enfermedad residual. En el resto de casos, las estimaciones son del 88.3 % y 83.8 %, respectivamente, en caso de regresión moderada (Grado 2); y del 65 % y 49.7 % si la respuesta ha sido mínima (Grado 1) (Fig. 46).

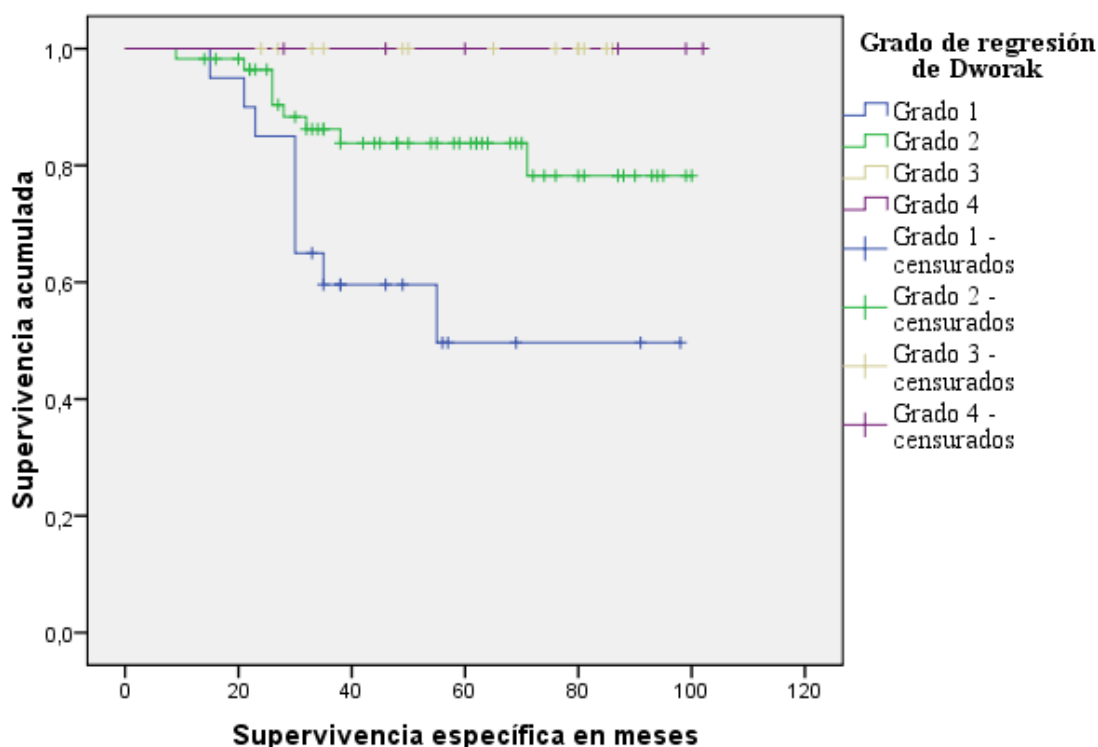


Figura 46. SEC en función del grado de regresión tumoral en toda la serie.

5.4.8.2.- Supervivencia específica por cáncer en función del grado de regresión de Dworak en grupo de raltitrexed

Al analizar la supervivencia libre en función de la regresión en el grupo de pacientes que han recibido tratamiento con raltitrexed, se observa una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia específica de los pacientes que manifiestan una respuesta patológica completa o mínima enfermedad residual ($p < 0.0001$).

Los pacientes con regresión grado 3 – 4, presentan una supervivencia específica a los 2 años del 100 %, cifra que se mantiene a los 4 años. La estimación en pacientes con regresión grado 2 es del 98 % y 90 % a 2 y 4 años respectivamente, y en los casos con mínima respuesta al tratamiento neoadyuvante la tasa de supervivencia libre es del 60 % y 40 %, respectivamente a 2 y 4 años (Fig. 47).

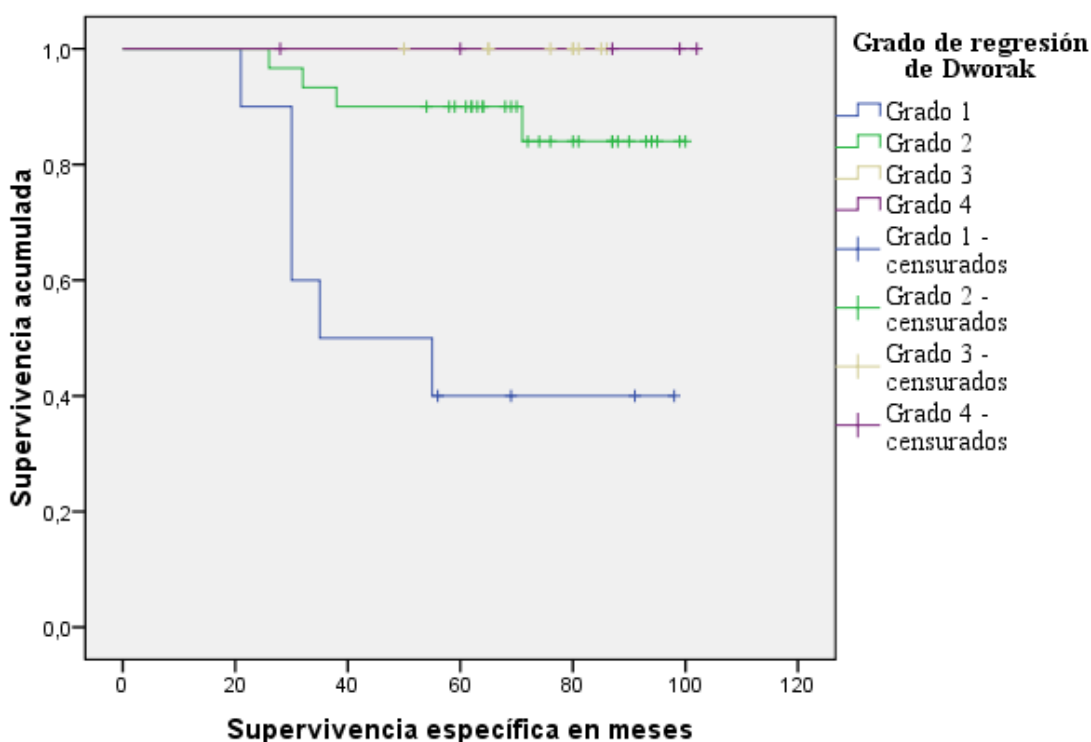


Figura 47. SEC en función del grado de regresión tumoral en grupo de raltitrexed.

5.4.8.3.- Supervivencia específica por cáncer en función del grado de regresión de Dworak en grupo de capecitabina

En el grupo de pacientes que han recibido tratamiento con capecitabina se mantienen las diferencias en supervivencia libre a favor de los casos que han manifestado respuesta completa patológica o presentan enfermedad residual mínima, aunque sin alcanzar la significación estadística ($p=0.58$).

Los pacientes con regresión de alto grado, presentan una supervivencia específica a los 2 años del 100 %, cifra que se mantiene a los 4 años. Las tasas estimadas en pacientes con regresión moderada son del 92.1 % y 76.4 % a 2 y 4 años respectivamente, y en los casos con mínima respuesta descienden hasta el 76.4 % y 70 % (Fig. 48).

Al igual que sucedía al analizar la SLE, los pacientes que tras el tratamiento neoadyuvante manifiestan una respuesta pobre desde el punto de vista de la regresión tumoral, presentan unas tasas de supervivencia mayores que en los casos tratados con raltitrexed (60-40 % vs. 76.4-70 %).

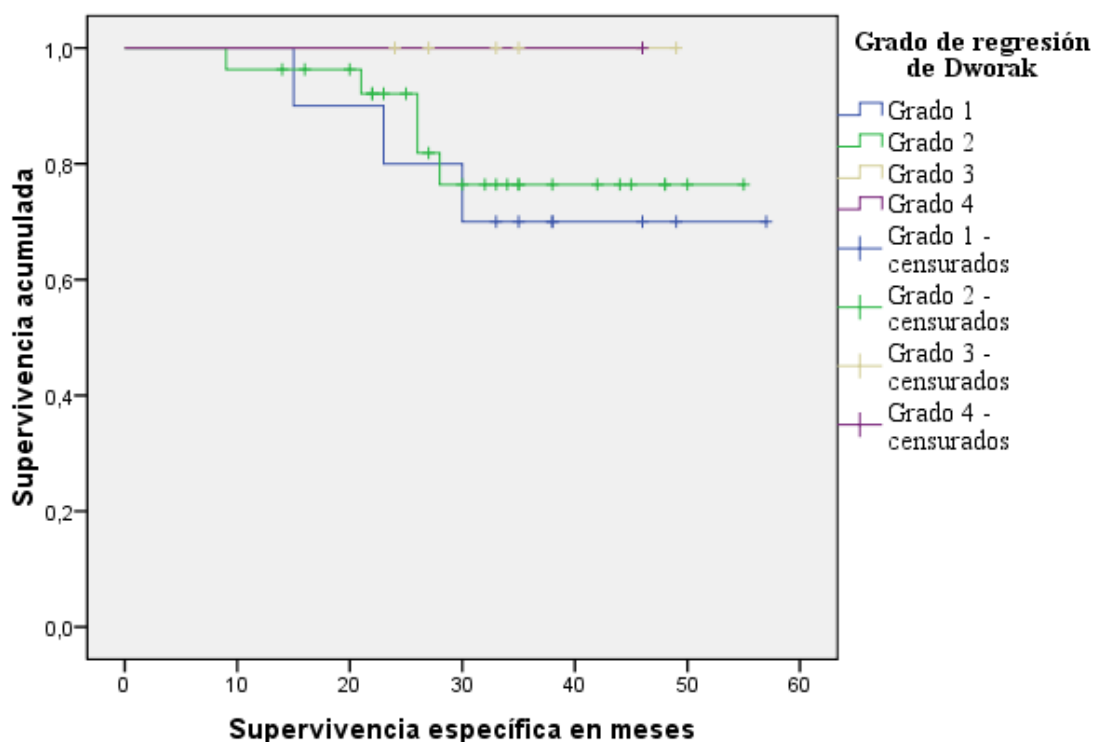


Figura 48. SEC en función del grado de regresión tumoral en grupo de capecitabina.

5.4.9.- Supervivencia específica por cáncer en función de la afectación ganglionar patológica (pN)

5.4.9.1.- Supervivencia específica por cáncer en función de la afectación ganglionar patológica en toda la serie

La afectación ganglionar patológica impacta de forma estadísticamente significativa ($p < 0.003$) en la supervivencia específica por cáncer.

La supervivencia específica estimada a 2 y 5 años es, respectivamente, del 93.6 % y 84.6 % en los casos de pN0, del 80.2 % y 71.3 % en pacientes pN1, y del 61 % y 51.1 % en los pacientes que presentan pN2 (Fig. 49).

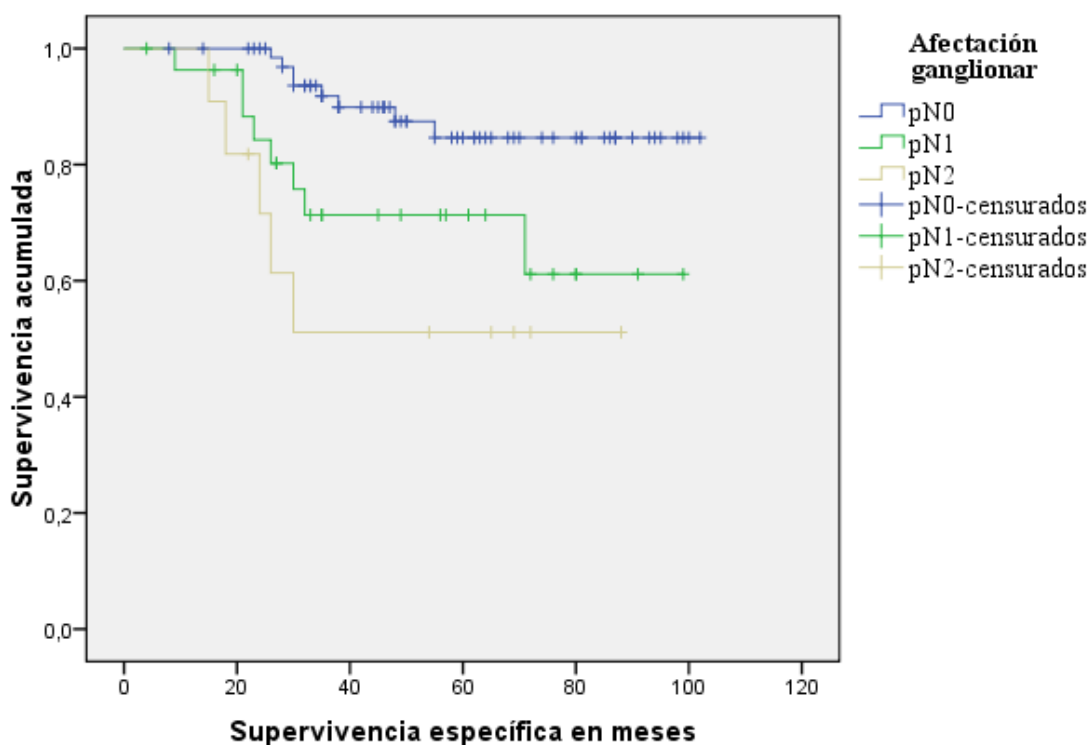


Figura 49. SEC en función de la afectación ganglionar en toda la serie.

5.4.9.2.- Supervivencia específica por cáncer en función de la afectación ganglionar patológica en grupo de raltitrexed

Entre los pacientes que han recibido tratamiento con raltitrexed, no se observa un impacto estadísticamente significativo ($p=0.33$) de la afectación ganglionar sobre la supervivencia específica.

Las tasas estimadas a 2 y 4 años son, respectivamente, del 97.4 % y 83.8 % en los casos sin afectación ganglionar, del 91 % y 83.3 % en pacientes pN1, y del 74 % y 62.5 % en los pacientes que presentan pN2 (Fig. 50).

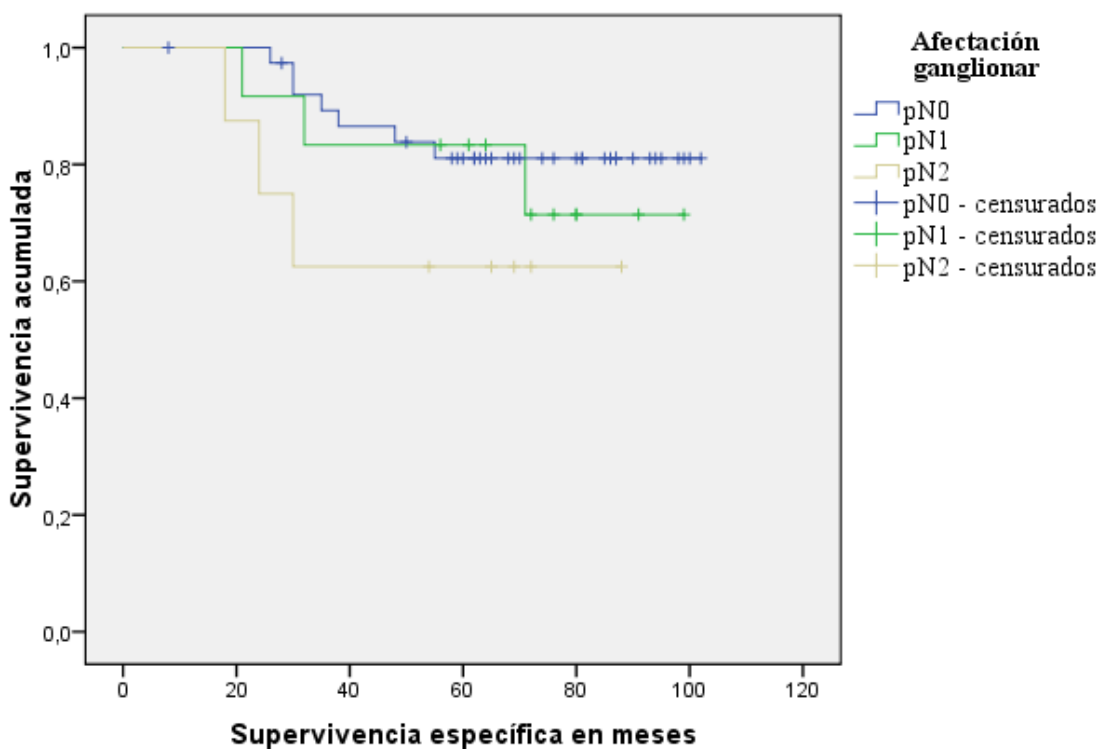


Figura 50. SEC en función de la afectación ganglionar en grupo de raltitrexed.

5.4.9.3.- Supervivencia específica por cáncer en función de la afectación ganglionar patológica en grupo de capecitabina

Entre los pacientes que han recibido tratamiento con capecitabina se evidencian diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.0001$), en supervivencia específica, a favor de los pacientes con ausencia de afectación ganglionar patológica.

La supervivencia libre estimada a 2 y 4 años es, respectivamente, del 100 % y 96 % en los casos sin afectación ganglionar (mantenido en ambos intervalos); y del 84 % y 60 % en pacientes pN1 (Fig. 51).

En los pacientes clasificados como pN2 no se ha recogido ningún superviviente más allá de 26 meses.

Las tasas en pacientes sin afectación ganglionar son notablemente superiores al grupo anterior, sin embargo, en el resto de casos se alcanzan tasas de supervivencia menores.

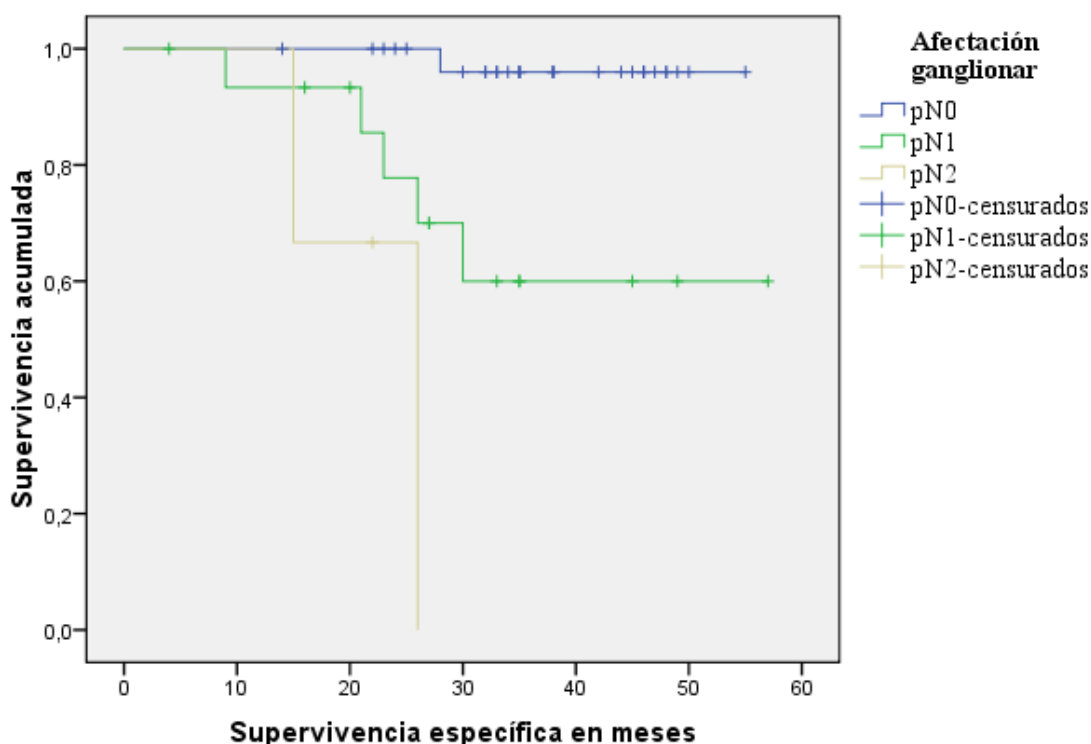


Figura 51. SEC en función de la afectación ganglionar en grupo de capecitabina.

5.4.10.- Supervivencia específica por cáncer en función de la afectación transmural (pT)

5.4.10.1.- Supervivencia específica por cáncer en función de la afectación transmural en toda la serie

Al analizar la influencia de la afectación transmural sobre la supervivencia específica, vemos que ésta impacta de forma significativa ($p < 0.0001$)

Aquellos pacientes que presentan una respuesta patológica completa tras el tratamiento neoadyuvante, es decir, no se evidencian restos tumorales, mantienen unas tasas de supervivencia libre, tanto a 2 como a 4 años, del 100 % (Fig. 52).

En aquellos pacientes clasificados como pT4, no se ha recogido ningún caso de supervivencia posterior a los 55 meses.

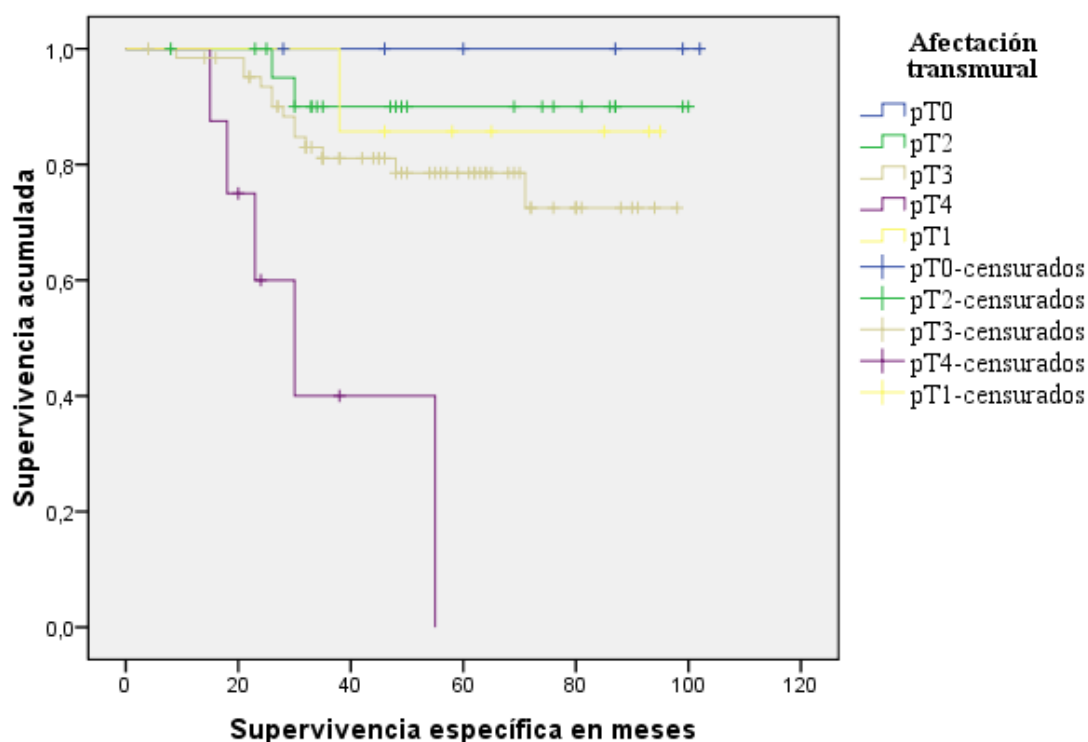


Figura 52. SEC en función de la afectación transmural en toda la serie.

5.4.10.2.- Supervivencia específica por cáncer en función de la afectación transmural en grupo de raltitrexed

En este grupo la afectación transmural mantiene una relación estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) con la supervivencia específica, a favor de los casos con ausencia tumoral después del tratamiento neoadyuvante. En estos casos las cifras de supervivencia se fijan en el 100 %, tanto a los 2 como a los 4 años.

No se evidencian diferencias en las cifras de supervivencia estimadas a 2 y 4 años en los pacientes pN1 y pN2, ambas mantenidas en el 83.3 % (Fig. 53).

En este grupo no se ha observado ningún paciente clasificado como pT4 con supervivencia mayor de 56 meses.

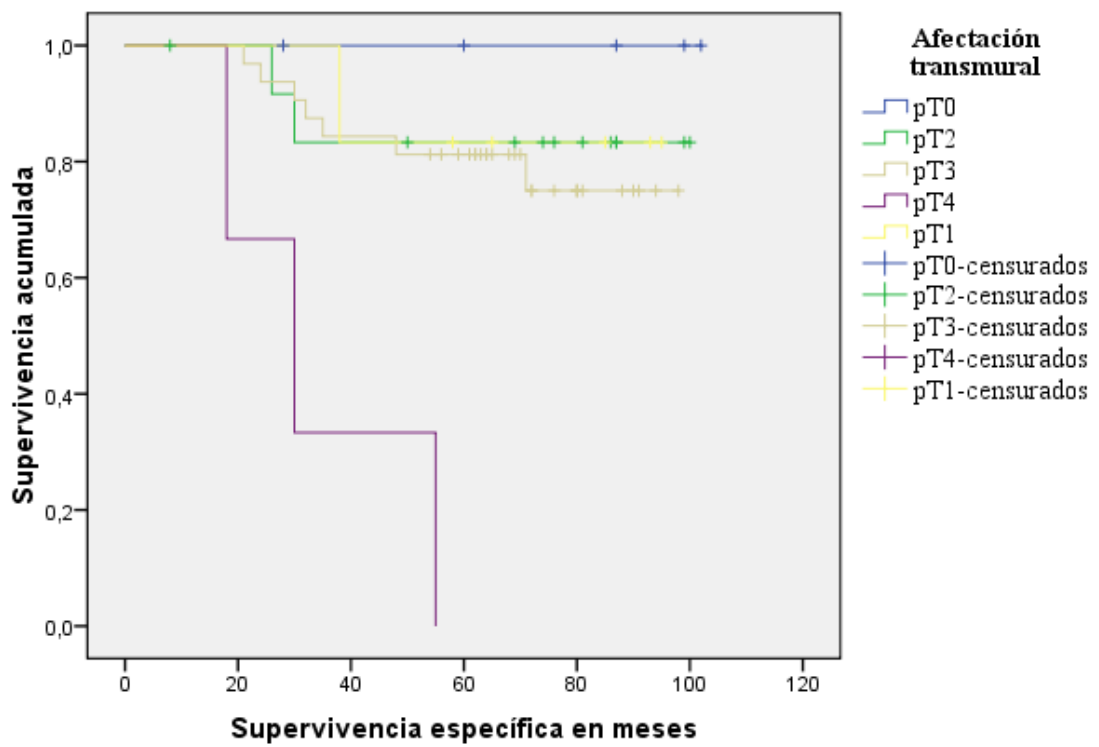


Figura 53. SEC en función de la afectación transmural en grupo de raltitrexed.

5.4.10.3.- Supervivencia específica por cáncer en función de la afectación transmural en grupo de capecitabina

En el grupo de pacientes que ha recibido tratamiento con capecitabina no se ha evidenciado un impacto estadísticamente significativo de la afectación transmural sobre las tasas de recidiva ($p=0.12$), aunque se mantienen las diferencias en supervivencia específica a favor de los pacientes con respuesta completa patológica (100 %).

En los pacientes clasificados como pT1 y pT2 las tasas de supervivencia específica son mayores que en el grupo de pacientes tratados con raltitrexed, con una estimación a 2 y a 4 años del 100 % (Fig. 54).

No se han recogido casos de paciente pT4 supervivientes más allá de 38 meses. La tasa de supervivencia específica en dicha fecha es del 53.3 %.

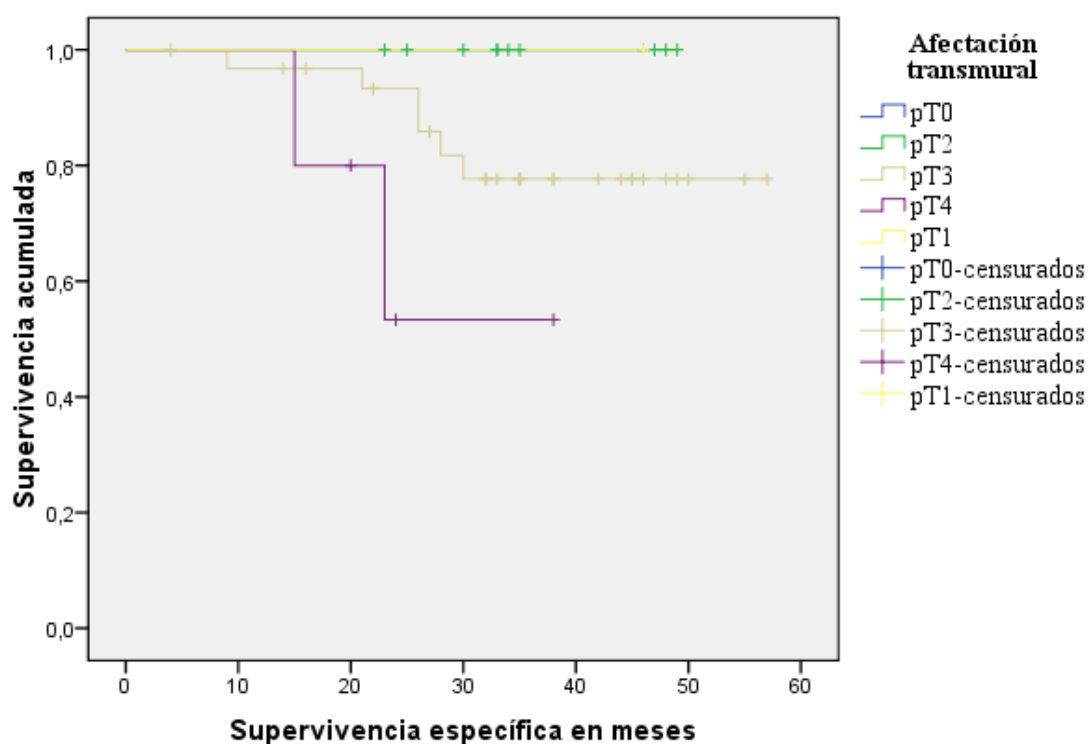


Figura 54. SEC en función de la afectación transmural en grupo de capecitabina.

5.4.11.- Supervivencia específica por cáncer en función de la administración de quimioterapia adyuvante

5.4.11.1.- Supervivencia específica por cáncer en función de la administración de quimioterapia adyuvante en toda la serie

Al analizar el global de nuestra serie, se observan diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia postoperatoria y los que no la reciben ($p < 0.007$).

La supervivencia estimada a 2 y a 5 años es, respectivamente, del 100 % y 96.2 % en los pacientes que no ha sido tratados de forma adyuvante, y del 79 % y 70.8 % en aquellos que si han recibido quimioterapia postoperatoria (Fig. 55).

Ya se indicó anteriormente que dichas diferencias se deben a que los pacientes que reciben tratamiento adyuvante tienen factores de peor pronóstico que aquellos en los que no se administra.

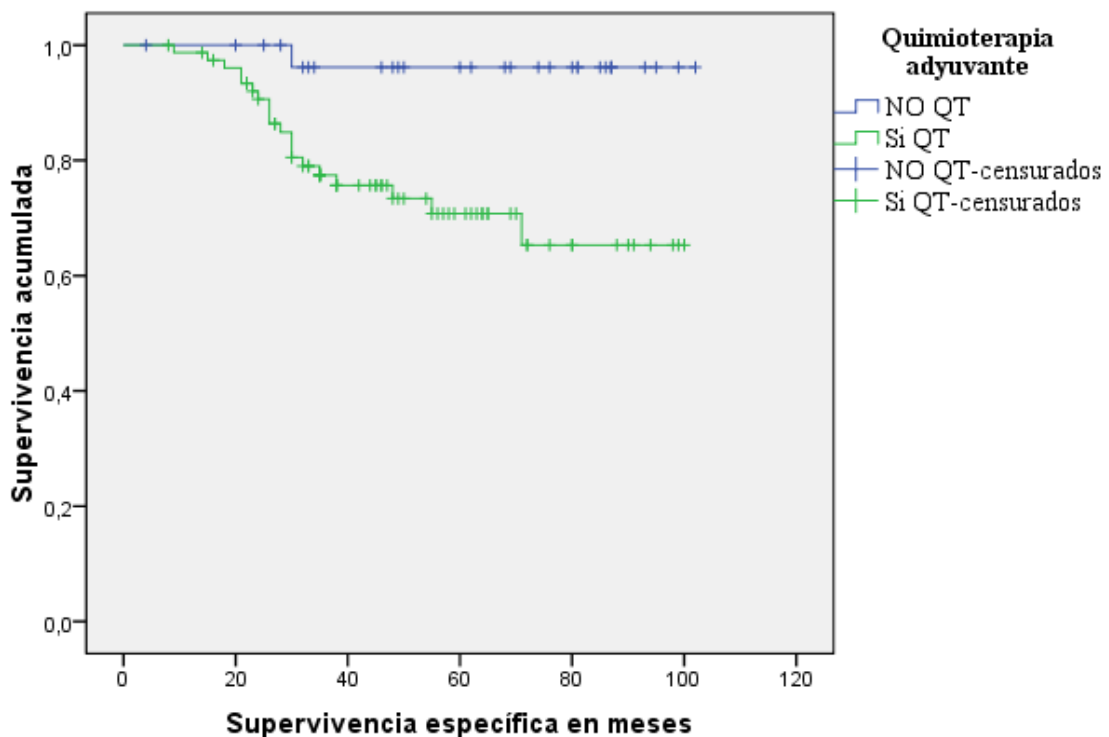


Figura 55. SEC en función de la administración de QT en toda la serie.

5.4.11.2.- Supervivencia específica por cáncer en función de la administración de quimioterapia adyuvante en grupo de raltitrexed

En este grupo de pacientes se observan diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia específica entre aquellos que han recibido tratamiento quimioterápico adyuvante y los que no han sido tratados ($p < 0.004$), con unas tasas a 2 y 4 años, respectivamente, del 75 % y 68.3 % en el primer caso, y del 100 % (mantenida en ambos intervalos) en el segundo caso (Fig. 56).

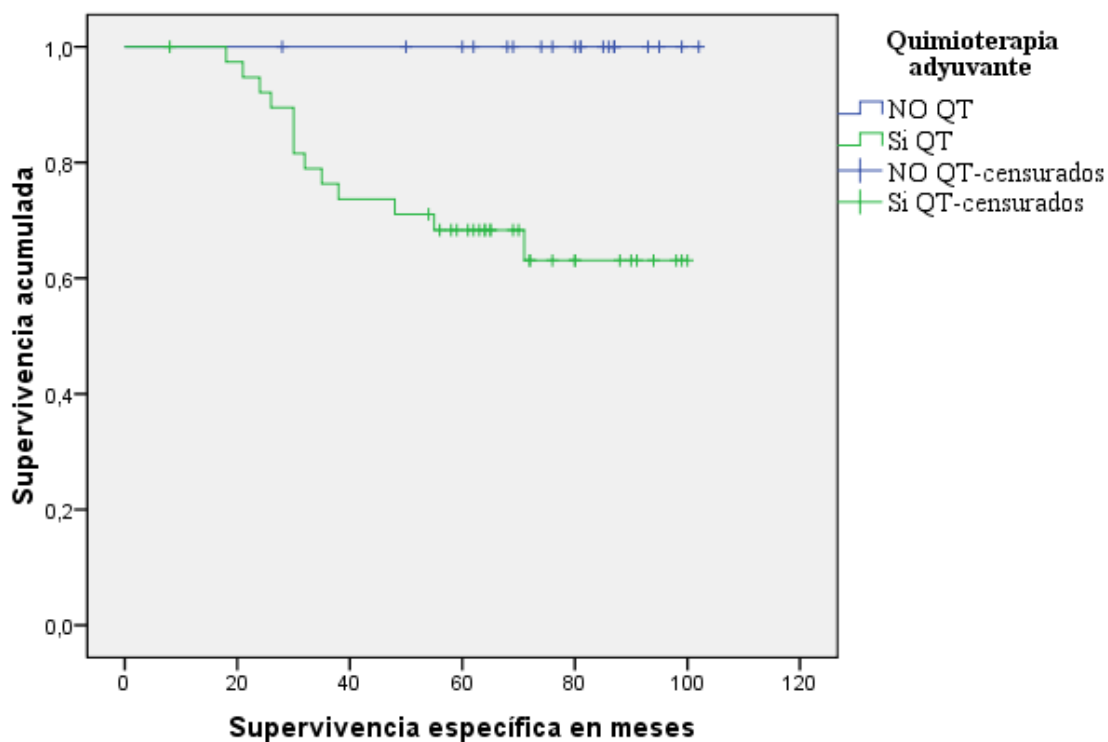


Figura 56. SEC en función de la administración de QT adyuvante en grupo de raltitrexed.

5.4.11.3.- Supervivencia específica por cáncer en función de la administración de quimioterapia adyuvante en grupo de capecitabina

En este grupo de pacientes se observa una tasa de supervivencia libre a 2 y a 4 años del 100 % y 85.7 % en el grupo que no ha recibido quimioterapia adyuvante, y del 89.2 % y 79.7 % en los pacientes que sí han recibido tratamiento, sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa ($p=0.59$) (Fig. 57).

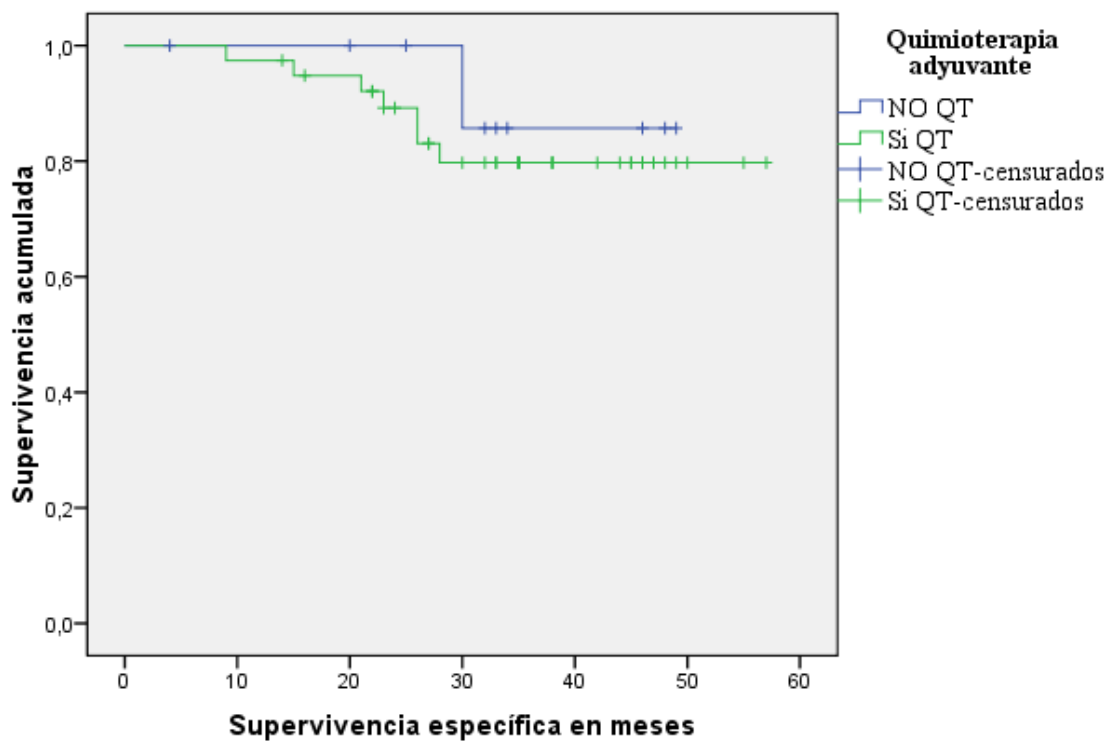


Figura 57. SEC en función de la administración de QT adyuvante en grupo de capecitabina.

6. Discusión

6.- DISCUSIÓN

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

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

La amputación abdomino-perineal (AAP) ha sido el estándar terapéutico para los tumores de tercio inferior durante largo tiempo. A pesar de que esta técnica obtiene buenos resultados en términos de control local y supervivencia, no podemos obviar el hecho de que dicho procedimiento conlleva una colostomía permanente, además de altas tasas de disfunción sexual y alteraciones urinarias.

Las terapias encaminadas a preservar el esfínter anal han evolucionado, en los últimos años, hacia dos caminos diferentes. En pacientes con tumores inicialmente clasificados como T1 ó T2, es decir, confinados a la pared rectal, las técnicas de escisión local consiguen tasas de control local y supervivencia global comparables a las obtenidas por la amputación abdomino-perineal (AAP), y, además, mantienen intacta la función esfinteriana. En pacientes con tumores de mayor tamaño o con mayor invasión transmural, se ha extendido la realización de un programa neoadyuvante con radioterapia y quimioterapia en combinación con la finalidad de lograr una regresión tumoral, en un intento de transformar aquellos casos en los que inicialmente se plantea una amputación abdomino-perineal (AAP), en pacientes candidatos a cirugía con preservación de esfínter.

En la actualidad, la única indicación absoluta para realizar radioquimioterapia neoadyuvante son los casos en los que se diagnostican tumores clasificados de inicio como T3 / T4, sustentada en ensayos clínicos randomizados. Estos pacientes, si fueran sometidos inicialmente a intervención quirúrgica, serían susceptibles de recibir radioterapia adyuvante. El programa de tratamiento preoperatorio ha sido analizado en varios ensayos que sugieren un perfil de toxicidad aceptable, así como un menor número de recurrencias locales.

El manejo óptimo de los tumores inicialmente clasificados como T3N0 no está claro. Algunas guías consideran que dichos pacientes tienen factores pronósticos favorables en cuantía suficiente como para obviar el tratamiento adyuvante tras la realización de terapia preoperatoria seguida de escisión mesorrectal total. Por otra parte, debemos tener en cuenta que hasta el 50 % de estos pacientes están infraestadiados de inicio. En una revisión de 188 pacientes estadiados como T3N0 mediante ecografía transrectal y resonancia magnética nuclear, sometidos a tratamiento neoadyuvante y cirugía posterior, se evidenciaron 41 casos (22 %) de ganglios linfáticos mesorrectales positivos en el análisis patológico de la pieza quirúrgica ⁽²⁵⁰⁾. Teniendo en cuenta el efecto de la radioquimioterapia preoperatoria, podríamos afirmar que el número de pacientes susceptibles de presentar ganglios positivos podría ser incluso mayor. Basándose en dichos factores, se puede considerar que los pacientes T3N0 deberían recibir tratamiento neoadyuvante.

Las indicaciones relativas para el tratamiento preoperatorio incluyen a los tumores T1-2 con ganglios positivos mediante técnicas de imagen, las lesiones en tercio inferior de recto que son susceptibles de sufrir una amputación abdomino-perineal y los tumores que parecen invadir la fascia mesorrectal en las pruebas de imagen, debido a la baja probabilidad de conseguir márgenes circunferenciales de resección libres de enfermedad.

Concretamente, en los pacientes T1-2 con sospecha de afectación linfática por pruebas de imagen debería considerarse la radioquimioterapia neoadyuvante como una opción muy válida, aunque en el cáncer de recto muchos de los ganglios afectados miden menos de 1 cm de diámetro, y no todos los ganglios positivos en pruebas de imagen son debidos a enfermedad metastásica.

Para los pacientes con tumores que afectan al tercio distal del recto, el objetivo principal del tratamiento neoadyuvante es preservar la función esfinteriana, es decir, transformar la indicación inicial de amputación abdomino-perineal en cirugía conservadora. Como veremos posteriormente, existe evidencia suficiente para recomendar el tratamiento en este tipo de pacientes.

La afectación radiológica de la fascia mesorrectal es una indicación aceptada para el tratamiento preoperatorio. Los datos del ensayo *MERCURY* ⁽²⁵¹⁾ indican que dichos hallazgos son sugerentes de altos índices de tumor residual en el margen circunferencial, lo que supone una disminución en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Por todo lo comentado anteriormente, la estadificación inicial es de vital importancia para planificar la estrategia terapéutica óptima en cada caso. En general, la resonancia magnética nuclear y la ecografía transrectal son las pruebas más aceptadas para determinar la invasión local del tumor.

El ensayo *MERCURY*⁽²⁵¹⁾ determinó que la resonancia magnética de alta resolución es la mejor prueba diagnóstica para determinar la afectación de circunferencia y mesorrectal del tumor, lo que nos sirve para realizar una predicción fidedigna de la amplitud del margen de resección al realizar la cirugía. En el 92 % de casos se obtuvo una correlación, según la presencia o ausencia de afectación mesorrectal, entre la prueba de imagen y el análisis patológico. Debemos tener en cuenta que estos resultados no han sido obtenidos por ningún otro ensayo.

La reestadificación con pruebas de imagen tras el tratamiento neoadyuvante no está sistemáticamente indicada dado que no todos los pacientes que manifiestan una respuesta clínica completa tienen ausencia de tumor en el análisis patológico. Existe un ensayo retrospectivo de 488 pacientes diagnosticados de cáncer de recto, sometidos a tratamiento neoadyuvante, y con reevaluación mediante endoscopia previa a la cirugía. El 19 % presentaba respuesta clínica completa, pero sólo el 10 % presenta ausencia patológica de tumor⁽²⁵²⁾. Dichos hallazgos son similares a los publicados por Guillem y cols.⁽²⁵³⁾, quienes analizaron los datos de 98 pacientes sometidos a reevaluación posterior al tratamiento preoperatorio. Se infraestimaron el 78 % de las respuestas completas, y sólo fueron detectadas el 21 % de respuestas completas patológicas.

6.1.- Radioquimioterapia neoadyuvante

El éxito obtenido por la combinación de radioterapia y quimioterapia como tratamiento adyuvante, ha conseguido que se plantee su uso como esquema preoperatorio.

Los ensayos clínicos al respecto se han focalizado en dos cuestiones principales: el beneficio del tratamiento neoadyuvante frente al postoperatorio, y el esquema óptimo de quimioterapia concomitante.

El esquema combinado de radioterapia y quimioterapia en adyuvancia era considerado el estándar de tratamiento hasta que se publicó en 2004 el ensayo llevado a cabo por el “*German Rectal Cancer Group*”⁽⁸⁷⁾. Dicho ensayo randomizó a 823 pacientes con tumores rectales clasificados como T3 / T4 o con ganglios positivos a recibir el mismo esquema de radioquimioterapia concomitante administrado de forma pre o postoperatoria:

45 Gy en 25 fracciones diarias sobre el tumor primario y los ganglios pélvicos, con sobreimpresión de 5.4 Gy sobre el tumor primario con el mismo fraccionamiento, y de forma concurrente 5-FU en infusión (1000 mg/m² durante 5 días en las semanas 1^a y 5^a del tratamiento radioterápico). Todos los pacientes fueron intervenidos realizándose escisión total del mesorrecto (ETM) y posteriormente recibieron cuatro ciclos de 5-FU (500 mg/m² administrado diariamente durante 5 días cada 4 semanas). Como dato añadido, sólo cinco pacientes en cada grupo presentaban tumores T1 / T2 con ganglios positivos.

Con una mediana de seguimiento de 46 meses, los pacientes tratados con el esquema neoadyuvante mostraban un beneficio significativo en el control local frente a los que recibieron terapia adyuvante (6 vs. 13 %). La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años (68 vs. 65 %) y la supervivencia global (76 vs. 74%) fueron similares en ambos brazos de tratamiento, respectivamente. Al analizar el estadio patológico sobre la pieza quirúrgica se evidenció una notable infraestadificación en los pacientes que habían recibido tratamiento neoadyuvante. La distribución de estadios de la “*American Joint Committee of cancer*” (AJCC/UICC), de I a IV, fue 25, 29, 25 y 6 % en el grupo de tratamiento preoperatorio y 18, 29, 40 y 7 % en el brazo de tratamiento postoperatorio. Entre los 194 pacientes en los que inicialmente se planteó la realización de amputación abdomino-perineal (AAP), aquellos que recibieron radioquimioterapia preoperatoria tuvieron una tasa de cirugía conservadora de esfínter dos veces mayor que los sometidos a radioquimioterapia adyuvante (39 vs. 19), aunque en el global del grupo no se alcanzó la significación estadística.

Un informe posterior ⁽¹⁸⁶⁾ del estudio alemán afirmó que entre los factores pronósticos más importantes en estos pacientes se encontraba el grado de regresión tumoral tras el tratamiento neoadyuvante y, por consiguiente, el estadio observado en la pieza quirúrgica, además de la afectación linfática patológica evidenciada en dicha pieza. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 86, 95, 81, 65 y 42 % en tumores pT0, pT1, pT2, pT3 y pT4 respectivamente. En cuanto a la afectación linfática, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en tumores pN0, pN1 y pN2, fue del 85, 65 y 18 % respectivamente. Las pobres tasas de supervivencia obtenidas en pacientes con ganglios patológicos positivos hacen que sean candidatos a completar tratamiento con quimioterapia adyuvante.

Otro ensayo, el NSABP R-03 ⁽¹⁸⁷⁾ randomizó a 267 pacientes a recibir tratamiento preoperatorio o postoperatorio. El esquema neoadyuvante consistía en un ciclo de 5-FU y leucovorin seguido de radioterapia pélvica concomitante con dos ciclos de 5-FU y

leucovorin, y posteriormente cirugía y quimioterapia adyuvante con 5-FU y leucovorin administrada en cuatro ciclos. El esquema postoperatorio se basaba en un ciclo de 5-FU y leucovorin seguido de radioterapia pélvica concomitante con dos ciclos de 5-FU y leucovorin, y posteriormente se completaba tratamiento con cuatro ciclos de 5-FU y leucovorin. El ensayo fue cerrado precozmente debido a problemas económicos. En el análisis de resultados se observó un 15 % de respuestas completas patológicas en pacientes que habían recibido tratamiento neoadyuvante. La tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue significativamente mayor en el brazo de terapia preoperatoria (65 vs. 53 %), y se observó una tendencia al aumento de la supervivencia global (75 vs. 66 %, con $p=0.065$)

En nuestra serie la mediana de seguimiento es de 47.5 meses, muy similar al ensayo pivotal del grupo alemán. Al analizar el global del estudio, obtenemos unas tasas de supervivencia global y libre de enfermedad a los 5 años del 73.5 % y 65.1 %, similar a las cifras anteriores, aunque debemos tener en cuenta que el porcentaje de pacientes clasificados inicialmente como T1 / T2 con ganglios positivos es mayor en nuestro grupo. Si analizamos la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en función del estadio tumoral patológico sobre la pieza quirúrgica, obtenemos tasas del 100, 85, 81 y 55 % en tumores pT0, pT1, pT2 y pT3 respectivamente, y del 69.3, 49 y 54.5 % en tumores pN0, pN1 y pN2 respectivamente, comparable en todos los casos a las cifras obtenidas por el ensayo del grupo alemán.

6.2.- Radioquimioterapia vs. radioterapia exclusiva

Varios ensayos randomizados y un metaanálisis han estudiado el beneficio de la adición de quimioterapia al fraccionamiento estándar de radioterapia ^(112, 113, 121, 188-190).

El ensayo más importante es el EORTC 22921, en el cual se analizaba la combinación de 5-FU y leucovorin (en bolo diario durante las semanas 1ª y 5ª del tratamiento radioterápico) frente a radioterapia sola (45 Gy en 25 fracciones), además de la contribución de la quimioterapia adyuvante (4 ciclos de 5-FU y leucovorin). Para diseñar el estudio se realizó un esquema factorial 2 x 2. Los pacientes que recibieron quimioterapia concomitante a la radioterapia manifestaron una mayor tasa de respuestas completas patológicas (14 vs. 5 %), además de un mayor porcentaje de infraestadificación, y menor tasa de invasión vascular, perineural y linfática ⁽¹⁸⁸⁾.

Posteriormente se comunicaron resultados relativos al control local y la tasa de preservación de esfínter en los cuatro brazos de tratamiento ⁽¹¹²⁾. El porcentaje de recidivas locales fue significativamente menor en los tres brazos que recibieron tratamiento con quimioterapia, ya fuera antes o después de la cirugía. Con una mediana de seguimiento de 5.4 años, la supervivencia global fue comparable en los cuatro grupos. No se evidenciaron diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años comparando los pacientes que recibieron radioquimioterapia concomitante frente a los que fueron tratados con radioterapia exclusiva (56 vs. 54 %), y tampoco se encontró un beneficio significativo en aquellos casos que recibieron quimioterapia adyuvante frente a los que no fueron tratados (58 vs. 52 %, con $p=0.13$).

Tabla 104. Ensayo EORTC 22921				
	RT preoperatoria	RT preoperatoria + QT adyuvante	RT-QT preoperatoria + QT adyuvante	RT-QT preoperatoria
Nº de pacientes	252	253	253	253
Diarrea > grado 2	17.3	17.3	37.6	37.6
Tasa de preservación de esfínter	50.5	50.5	52.8	52.8
Tasa de recidiva local a 5 años	17.1	9.6	7.6	8.7

En adición, el ensayo randomizado de Gérard y cols. ⁽¹¹³⁾ comparando radioquimioterapia con 5-FU y leucovorin frente a radioterapia exclusiva; el ensayo de Bujko y cols. ⁽¹²¹⁾ comparando radioterapia de curso corto (5 Gy en 5 fracciones) frente a radioquimioterapia en fraccionamiento convencional (50.4 Gy en combinación con bolus de 5-FU y leucovorin administrados las semanas 1ª y 5ª del tratamiento radioterápico), además de otro ensayo más antiguo, el de Bouliis y cols. ⁽¹⁸⁹⁾, derivan en conclusiones muy similares al estudio EORTC 22921.

El metaanálisis más importante al respecto, llevado a cabo por Ceelen y cols. ⁽¹⁹⁰⁾, confirma que la adición de quimioterapia a la radioterapia neoadyuvante aumenta el porcentaje de respuestas completas patológicas (11.8 vs. 3.5 %) e incrementa el control local (16.5 vs. 9.4%). Sin embargo, las cifras de toxicidad grado 3 y 4 fueron mayores en

los tratamientos de radioterapia y quimioterapia en combinación (15 vs. 5 %). Por último, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las tasas de preservación de esfínter, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Dada la relación entre el estadio patológico después del tratamiento neoadyuvante y la supervivencia, la razón por la cual la manifestación de respuesta completa patológica no se tradujo en un impacto en la supervivencia global no está clara. A pesar de ello, la adición de quimioterapia a la radioterapia en esquema convencional se puede considerar un estándar en los esquemas actuales de tratamiento neoadyuvante.

6.3.- Complicaciones del tratamiento neoadyuvante

En varios ensayos se ha demostrado que la radioquimioterapia neoadyuvante no parece aumentar la tasa de complicaciones quirúrgicas ^(191, 192).

En el estudio del “*German Rectal Cancer Group*” ⁽⁸⁷⁾ descrito anteriormente, los índices de toxicidad gastrointestinal grados 3 y 4 fueron similares entre aquellos pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante y los que fueron tratados postoperatoriamente (28.8 vs. 31.7 %). Sin embargo, el brazo de tratamiento neoadyuvante manifestó una tasas de dehiscencia de sutura anastomótica significativamente menor (2.7 vs. 8.5 %).

Las fracturas sacras o del área pélvica son una rara complicación tardía en pacientes que han recibido radioterapia en la pelvis ^(193, 194).

En el estudio de Herman y cols. ⁽¹⁹³⁾, las tasas de fractura sacra a los 3 años ascienden al 3 %, observando, a su vez, una mayor porcentaje en el sexo femenino (5.8 vs. 1.6 %).

En nuestra serie, cuando analizamos la toxicidad de forma global podemos observar que el 13.1 % de pacientes han presentado toxicidad de grado 3 ó 4. Entre los pacientes que han presentado diarrea, el 3.6 % de casos han alcanzado grado 3 ó 4.

En cuanto a la toxicidad tardía, el 22.4 % de los pacientes de nuestro estudio han referido alteraciones del hábito intestinal, alteraciones urinarias, incontinencia fecal o rectitis actínica; no se ha recogido ningún caso de fractura pélvica.

6.4.- Quimioterapia concomitante

A pesar de que las dosis y el fraccionamiento utilizado en los diferentes ensayos de tratamiento neoadyuvante en cáncer de recto son bastante similares, hay una notable variabilidad en el tipo de quimioterapia usado de forma concomitante.

Algunos estudios utilizan bolos de 5-FU en monoterapia, mientras que en otros casos se usa el 5-FU modulado con leucovorin durante cinco días consecutivos en la primera y última semana de tratamiento radioterápico.

Ciertos ensayos retrospectivos sugieren que la administración de 5-FU en infusión continua incrementa las tasas de respuesta completa patológica frente a la administración en bolo en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado ⁽¹⁹⁵⁾.

La mayoría de los estudios al respecto se han centrado en analizar la eficacia de las fluoropirimidinas orales frente al 5-fluorouracilo intravenoso.

El UFT es un fármaco antineoplásico compuesto por tegafur y uracilo en una relación molar fija de 1:4. Tegafur es un profármaco para la administración oral del 5-fluorouracilo (5-FU) y el uracilo es un inhibidor reversible de la enzima catabólica primaria del 5-FU, la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). La administración concomitante del uracilo con tegafur permite concentraciones mayores de 5-FU en la circulación sistémica y el tejido tumoral. En el ensayo no randomizado de Fernández-Martos y cols. ⁽¹⁹⁶⁾ se analizaron los datos de 94 pacientes tratados con radioterapia neoadyuvante (45 Gy en 5 semanas) en combinación con UFT (cinco días por semana hasta la finalización de la radioterapia). El 14 % de los pacientes presentaron toxicidad gastrointestinal en forma de diarrea, al menos, de grado 3. La tasa de respuestas completas patológicas fue del 9 %, sin embargo, el 23 % de los pacientes presentaban únicamente focos microscópicos residuales al analizar la pieza quirúrgica.

La capecitabina, uno de los fármacos utilizados en nuestro estudio, ha demostrado resultados favorables en los ensayos realizados, aunque dichos datos necesitan confirmación con un mayor número de ensayos prospectivos.

El mayor ensayo fase II es el realizado por Kim y cols. ⁽¹⁹⁸⁾ en el cual se analizaron los datos de 95 pacientes diagnosticados de cáncer de recto T3/4 o con afectación ganglionar, potencialmente resecable, que recibieron capecitabina (825 mg/m² dos veces al día) concomitante con radioterapia (50.4 Gy) y seguido de cirugía con escisión total del mesorrecto en todos los casos. Durante el tratamiento se observaron muy bajos porcentajes de toxicidad grado 3 ó 4 (3 % de diarrea y 4 % de neutropenia). El 12 % de los pacientes manifestaron respuesta completa patológica, muy similar a la tasa esperada con infusión de 5-FU. En 92 pacientes se realizó resección completa del tumor.

Un ensayo fase III del grupo alemán ⁽¹⁹⁷⁾ compare directamente el esquema de radioterapia (50.4 Gy) concomitante con capecitabina (825 mg/m² dos veces al día desde el día 1 al 38) frente a 5-FU en infusión (1000 mg/m² en infusión continua los días 1 a 5 y 29

a 33) en 161 pacientes diagnosticados de cáncer de recto localmente avanzado sometidos a tratamiento neoadyuvante. Los resultados preliminares presentados en la reunión de la ASCO 2009, los pacientes tratados con capecitabina tenían un mayor porcentaje de síndrome mano-pie, pero menores tasas de neutropenia. El objetivo principal, la supervivencia global, no fue comunicado, pero objetivos secundarios como la infraestadificación (52 vs. 39 %, $p=0.16$) o las cifras de pN0 (71 vs. 56, $p=0.09$) favorecieron al grupo de pacientes tratados con capecitabina.

En el ensayo de Wong y cols.⁽²⁰⁰⁾, la tasa de respuesta completa patológica fue del 12 %, la misma que en caso de enfermedad microscópica residual. La infraestadificación de tumor primario y ganglios linfáticos se evidenció en el 29 % y 86 % de los pacientes, respectivamente. La infraestadificación global alcanzó el 53 % de los casos, y la tasa de preservación de esfínter fue del 38 %. En cuanto a la toxicidad, 2 pacientes sufrieron diarrea grado 3, y no hubo ningún caso de toxicidad hematológica relevante, además, en 5 casos se observaron fenómenos de radiodermatitis grado 2 en pliegue interglúteo.

A pesar de que los resultados preliminares parecen favorecer a la capecitabina, no hay estudios que hayan demostrado una equivalencia terapéutica a largo plazo entre dicho fármaco y la infusión continua de 5-FU durante la radioterapia, tanto neoadyuvante como adyuvante. Estas cuestiones serán resueltas con los resultados de seguimiento a largo plazo del ensayo alemán descrito anteriormente, así como por el ensayo *NSABP R-04*, actualmente en curso, el cual compara la administración de capecitabina frente a la infusión continua de 5-FU como terapia radiosensibilizante en pacientes susceptibles de tratamiento con radioquimioterapia neoadyuvante.

En nuestra serie, los pacientes tratados con capecitabina han recibido las mismas dosis que los ensayos anteriores (825 mg/m^2 dos veces al día desde el día 1 al 38). La supervivencia libre de enfermedad estimada a 2 y a 4 años es del 75.8 % y 66.2 %, respectivamente. La inmensa mayoría de los pacientes no superaron el grado 2 de toxicidad. En total tres pacientes han presentado toxicidad grado 3 ó 4, un caso de diarrea, un caso de radioepitelitis y un paciente que manifestó anemia. A su vez, hubo dos casos de vómitos que no superaron el grado 2, y doce casos de radioepitelitis perianal grado 1. El 53.1 % de los pacientes han manifestado una disminución de estadio tras el tratamiento neoadyuvante con capecitabina, cifra muy similar a las presentadas en los estudios anteriormente comentados. La tasa de respuestas completas patológicas es del 2 %.

Tabla 105. Comparativa con otros ensayos relevantes con capecitabina				
Publicación	Nº pacientes	Dosis RT	RCp	Diarrea G 3/4
Kim y cols. ⁽²⁰¹⁾	97	50.4/28	20 (21%)	10 (11%)
Sefr y cols. ⁽²⁰⁵⁾	74	50.4/28	13 (18%)	No informado
Kim y cols. ⁽¹⁹⁸⁾	95	50/25	11 (12%)	3 (3%)
De Paoli y cols. ⁽²⁰²⁾	53	50.4/28	12 (23%)	1 (2%)
Dunst y cols. ⁽²⁰³⁾	49	50.4/28	2 (4%)	2 (4%)
Krishnan y cols. ⁽²⁰⁴⁾	54	52.5/30	9 (18%)	9 (18%)
GERCOR ⁽²⁰⁶⁾	51	45/25	10 (20%)	3 (6%)
Nuestra serie	49	50.4/28	1 (2%)	1 (2%)

La combinación de 5-FU o capecitabina con otros agentes para el tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto aun no está clarificada.

La eficacia del leucovorin fue demostrada en un ensayo retrospectivo de 297 pacientes diagnosticados de tumores rectales T 3/4 o N+ tratados en el Sloan Kettering Cancer Centre de forma neoadyuvante con 5-FU y radioterapia (50.4 Gy) durante un período de 14 años⁽²⁰⁸⁾. El régimen de quimioterapia más comúnmente administrado fue el 5-FU en bolo (325 mg/m² diario) con leucovorin (20 mg/m² diario), en las semanas 1 y 5 del tratamiento radioterápico. Posteriormente se llevó a cabo escisión total del mesorrecto en todos los pacientes. El 71 % fueron susceptibles de realizar cirugía conservadora de esfínter. El 15 % manifestó respuesta completa patológica al tratamiento neoadyuvante, y un 6 % presentaba mínimos focos de enfermedad residual. Con una mediana de seguimiento de 44 meses, sólo 12 pacientes desarrollaron una recidiva local (5 %), y la supervivencia global y libre de enfermedad estimada a 10 años fue del 58 % y 62 % respectivamente. En el análisis multivariante, las respuestas completas patológicas o la presencia de mínimos focos tumorales fueron significativos de mayor tasa de SG y SLE.

El 5-FU en infusión también ha sido combinado con leucovorin en un intento de demostrar su sinergia frente a la administración en bolo. En un estudio de 22 pacientes con carcinoma de recto localmente avanzado se usó este esquema combinado con radioterapia neoadyuvante, y no se evidenciaron tasas importantes de toxicidad hematológica ni gastrointestinal. El índice de respuestas completas patológicas fue del 14 %, el 82 % de los pacientes fueron sometidos a cirugía conservadora, y la SLE a 3 años fue del 69 %⁽²⁰⁹⁾.

El oxaliplatino es otro de los fármacos que ha demostrado eficacia en combinación con 5-FU en el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado. Varios ensayos no randomizados han demostrado un pequeño beneficio en supervivencia al realizar esquemas de radioquimioterapia que contienen el régimen anteriormente mencionado, pero los resultados de dos grandes ensayos randomizados demuestran gran aumento de toxicidad sin incremento de control local.

En el ensayo italiano *START-01* ⁽²¹⁰⁾, 747 pacientes con tumores de recto localmente avanzados fueron randomizados a recibir esquema preoperatorio de 5-FU (225 mg/m² en infusión continua) con radioterapia (50.4 Gy) con o sin oxaliplatino (60 mg/m² semanal), seguido en todos los casos de escisión total del mesorrecto. Los resultados preliminares sugieren que el oxaliplatino semanal incrementa de forma notable la toxicidad grado 3-4 (24 vs. 8 %) sin aumentar las tasas de respuestas completas patológicas (16 vs. 15%) o de cirugía conservadora (18 vs. 19%).

El ensayo multicéntrico *ACCORD 12/0405 PRODIGE* ⁽²¹¹⁾ randomizó a 598 pacientes a recibir radioterapia preoperatoria (45 Gy en 25 fracciones) con capecitabina (800 mg/m² dos veces al día cada 5 ó 7 días), con ó sin oxaliplatino (50 mg/m² semanal). La adición de platino incrementó la toxicidad grado 3-4 (25 vs. 11%), y no impactó de forma significativa en las tasas de respuesta completa patológica (19 vs. 14%) o cirugía conservadora (78 vs. 75 %). Tras dichos hallazgos no se considera la combinación de oxaliplatino en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto.

En cuanto al irinotecan, existen ensayos no randomizados que demuestran un leve beneficio con su uso en esquemas de radioquimioterapia neoadyuvante ^(212,213), sin embargo, dichos hallazgos no fueron confirmados por el ensayo de la RTOG ⁽¹²⁴⁾ en el cual se randomizó a 106 pacientes a recibir 5-FU (225 mg/m² en infusión continua) combinado con radioterapia hiperfraccionada (55.2 Gy a 60 Gy en fracciones de 1.2), con ó sin irinotecan (50 mg/m² semanal). La tasa de respuestas completas patológicas fue similar en ambos brazos (28 %), así como las toxicidades aguda y tardía.

El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado frente al VEGF-R, así como el cetuximab, un anticuerpo monoclonal frente al EGF-R, han sido combinados con 5-FU evidenciando un aumento en la tasa de respuestas completas patológicas si incrementar la toxicidad ^(155, 214-216), aunque estos hallazgos necesitan ser confirmados por ensayos prospectivos fase III randomizados.

El raltitrexed, uno de los dos fármacos utilizados en nuestra serie, es un inhibidor de la timidilato-sintasa que se ha estudiado en combinación con radioterapia neoadyuvante

en cáncer de recto localmente avanzado, tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes. Su uso en monoterapia ha sido analizado por varios ensayos fase I-II ⁽²¹⁷⁻²²⁰⁾.

El estudio más reciente es el llevado a cabo por Leonardi y cols. ⁽²¹⁷⁾, un fase II que analizaba los resultados de 18 pacientes diagnosticados de carcinoma de recto localmente avanzado, sometidos a tratamiento neoadyuvante con radioterapia (50.4 Gy) en combinación con raltitrexed (3 mg/m² los días 1, 19 y 38 del tratamiento radioterápico). No se evidenciaron altas tasas de toxicidad aguda grado 3-4, y en cuanto a los eventos tardíos, sucedieron prevalentemente a nivel genitourinario. Se observaron respuestas completas patológicas en el 6 % de los pacientes, respuestas parciales en el 47 %, enfermedad estable en el 41 % y sólo se notificó un caso de progresión. La supervivencia libre de enfermedad y global a 3 años fue del 37 % y 87.5 % respectivamente.

En el ensayo fase II de Gambacorta y cols. ⁽²¹⁸⁾, se analizaron los datos de 54 pacientes diagnosticados de carcinoma de recto localmente avanzado resecable, sometidos a tratamiento preoperatorio con radioterapia (50 Gy) en combinación con raltitrexed (3 mg/m² los días 1, 19 y 38 del tratamiento radioterápico). No se evidenciaron eventos de toxicidad grado 4, pero sí de grado 3 (16.6 %, hematológica en 6 casos y gastrointestinal en 2). En el 5.5 % de los pacientes se notificaron respuestas completas clínicas, parciales en el 83.3 % y enfermedad estable en el 9.2 %. El 83.3 % de los pacientes fueron sometidos a cirugía conservadora, en la que el 13 % estaban inicialmente previstos para amputación abdomino-perineal. En 13 pacientes no se evidenció tumor residual en el análisis patológico (24 %), y 10 (18.5 %) tenían mínimos focos residuales. La regresión tumoral fue medida según la clasificación de Mandard.

El raltitrexed también ha sido estudiado en combinación con otros fármacos en el tratamiento preoperatorio de los tumores rectales ^(221, 222, 223). El recientemente publicado ensayo fase II de Avallone y cols. ⁽²²¹⁾ analiza los datos de 63 pacientes diagnosticados de tumores de recto T 3-4 o ganglios positivos que reciben tratamiento quimioterápico con oxaliplatino (100 mg/m²) + raltitrexed (2.5 mg/m² en el día 1) + 5-FU (900 mg/m² en 31 casos y 800 mg/m² en 28 casos) + leucovorin (250 mg/m² en el día 2) en combinación con radioterapia pélvica (45 Gy). Se evidenciaron grados de toxicidad grado 3-4, en concreto, neutropenia en el 40 % de los pacientes y diarrea en el 13 %. La tolerabilidad fue mejor con las dosis reducidas de 5-FU. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en las respuestas completas (39 %) y enfermedad mínima residual (32 %). La supervivencia libre de enfermedad estimada a los 5 años fue del 80 %, alcanzando el 90 %

en los casos de RCp, frente a un 56 % en aquellos pacientes en los que la respuesta al tratamiento fue menor.

En nuestra serie, los pacientes tratados con tratados con raltitrexed han recibido las mismas dosis que los ensayos en monoterapia (3 mg/m² los días 1, 19 y 38 del tratamiento radioterápico). La supervivencia libre de enfermedad estimada a 2 y a 4 años es del 84.4 % y 73.6 %, y la global asciende hasta el 93.1 % y 79 %, respectivamente. Se han evidenciado nueve casos de toxicidad grado III, lo que supone un 8.3 % del total (1 diarrea, 4 radiodermitis, 1 anemia, 1 neutropenia, 2 alteraciones urinarias); y solamente dos pacientes han alcanzado toxicidad grado IV (1.8%), ambos manifestando diarrea. El 52.5 % de los pacientes han manifestado una disminución de estadio tras el tratamiento neoadyuvante con raltitrexed, cifra muy similar a las presentadas en los estudios anteriormente comentados y al grupo de pacientes tratados con capecitabina en nuestra serie. El 8.4 % de los casos presentaron respuesta completa patológica, comparable a los estudios publicados.

6.5.- Grado de regresión de Dworak

Hasta el momento no se han publicado muchos artículos que analicen el impacto del grado de regresión tumoral en la supervivencia.

En el ensayo de Losi y cols. ⁽²²⁴⁾ se revisaron retrospectivamente los datos de 106 pacientes diagnosticados de carcinoma de recto locorregionalmente avanzado que habían sido sometidos a tratamiento neoadyuvante con radioquimioterapia concomitante. Los grados de regresión se distribuyeron de la siguiente manera: 16 pacientes grado 4 (15 %), 25 pacientes grado 3 (23.6 %), 30 pacientes grado 2 (28.4 %), 32 pacientes grado 1 (30.2%). La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 100 %, 85 %, 82 % y 66 % respectivamente, con diferencia estadísticamente significativa.

En el estudio de Diavoli y cols. ⁽²²⁵⁾ se analizaron los datos de 139 pacientes con tumores localmente avanzados de recto previamente sometidos a tratamiento neoadyuvante con radioterapia y quimioterapia en combinación. En 65 pacientes (46.7 %) se evidencia una disminución de estadio tras el tratamiento, incluyendo 25 casos (17.9 %) de respuesta completa patológica y 24 con mínima enfermedad residual (17.2 %). Con una mediana de seguimiento de 30 meses, ningún paciente sin enfermedad residual manifiesta recidiva de la enfermedad. Entre los pacientes con mínima enfermedad residual hubo dos casos de recurrencia a distancia (8.3 %). En los pacientes con mínima regresión (grados 1 y 2), el

porcentaje total de recurrencia local fue del 8.8 %, y del 13.3 % a distancia, con diferencias estadísticamente significativas.

En nuestra serie de 108 pacientes los grados de regresión se dividen de la siguiente manera: 20 pacientes grado 1 (18.5 %), 57 pacientes grado 2 (52.8 %), 15 pacientes grado 3 (13.9 %) y 6 pacientes grado 4 (5.6 %), datos comparables a los estudios anteriores. Teniendo en cuenta el tipo de quimioterapia concomitante administrado, los pacientes que han recibido raltitrexed presentan 5 casos de respuesta completa patológica (4.6 %), frente a los que han sido tratados con capecitabina, donde se presenta un solo caso (0.9 %), aunque debemos tener en cuenta la diferencia en el tamaño muestral en ambos grupos. La estimación de supervivencia libre de enfermedad a 2 y 5 años es del 100 % en aquellos pacientes que manifiestan respuesta completa patológica al tratamiento neoadyuvante. En los pacientes con mínima enfermedad residual los porcentajes se sitúan en 95.2 y 89.9 %, respectivamente. En el resto, las estimaciones son del 85.6 % y 66.7 %, en caso de regresión moderada (Grado 2); y del 55 y 33 % si la respuesta ha sido mínima (Grado 1), con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$). Estos datos son comparables a los estudios publicados.

Los pacientes que han recibido tratamiento con raltitrexed y presentan regresión tumoral grado 4, presentan una supervivencia libre de recidiva a los 2 años del 100 %, cifra que se mantiene a los 4 años. La estimación en pacientes con grado 3 es del 88.9 %, mantenida en ambos intervalos. En los casos con grado 2 de regresión la supervivencia se sitúa en el 92 % y 83.3 %, respectivamente a 2 y 4 años. En los pacientes cuya respuesta ha sido mínima el porcentaje desciende hasta el 40 % y 20 %. Dichas diferencias han alcanzado la significación estadística ($p < 0.0001$).

Los pacientes que han sido tratados con capecitabina y, a su vez, presentan regresión grado 3 - 4, presentan una supervivencia libre de recidiva a los 2 años del 100 %, cifra que desciende hasta el 80 % a los 4 años en pacientes con grado 3. La estimación en pacientes con grado 2 de regresión es del 72.6 % a 2 y 4 años, y en los casos con mínima respuesta es, respectivamente, del 70 % y 46.7 %, sin llegar a alcanzar la significación estadística ($p=0.358$).

6.6.- Técnica y fraccionamiento de radioterapia

En el tratamiento de todos los tumores de la región abdominopélvica se debe prestar especial atención a la técnica de tratamiento radioterápico. En general, en los

tumores de recto no se deben utilizar únicamente dos campos antero-posteriores, ya que suponen un importante incremento de toxicidad sin aportar beneficio en control local. La técnica de tratamiento más comúnmente aceptada es la aplicación de cuatro campos conformados en caja según planificación 3D, aunque la utilización de 3 campos, dos laterales y uno posterior también es una actuación razonable. El uso de campos laterales permite excluir gran parte de la vejiga urinaria y del intestino delgado.

Los pacientes suelen recibir el tratamiento en posición de decúbito prono. En general, las dosis de radioterapia suelen alcanzar 45 Gy sobre el tumor primario y los ganglios pélvicos, administrando una sobreimpresión de 5.4 Gy sobre el tumor primario.

En nuestra serie, el tratamiento radioterápico se ha administrado usando dos campos laterales y uno posterior, estando el paciente en decúbito prono con sistema de inmovilización “belly-board”. En todos los pacientes se han prescrito dosis de 45 Gy sobre el tumor primario y ganglios pélvicos, y posteriormente un “boost” de 5.4 Gy sobre el tumores primario, utilizando energía de fotones de 18 MeV. La fracciones administradas han sido de 1.8 Gy, tanto en el tratamiento base como en la sobreimpresión.

Existen varios ensayos que analizan diferentes fraccionamientos de radioterapia preoperatoria, comparados con cirugía exclusiva ⁽²²⁶⁻²³⁰⁾.

Tabla 106. Resumen de ensayos de radioterapia preoperatoria vs. cirugía exclusiva					
Publicación	Dosis	Control local		Supervivencia a 5 años	
		Cx	RT	Cx	RT
Princess Margaret ⁽²²⁶⁾	5 Gy	-	-	35 %	40 %
Medical Research Council ⁽²²⁷⁾	5/20 Gy	-	-	39 %	40 %
EORTC ⁽²²⁸⁾	34.5 Gy	70 %	85 %	59 %	69 %
Swedish Rectal Cancer ⁽²²⁹⁾	25 Gy	73 %	89 %	48 %	58 %
MRC/NCIC trial ⁽²³⁰⁾	25 Gy	89 %	95 %	79 % (3 años)	81 % (3 años)

Cx: Cirugía; RT: Radioterapia

Para los pacientes que reciben bajas dosis de radioterapia, no parece haber incremento en el control local frente a los sometidos a cirugía exclusiva ⁽²²⁷⁾.

Los pacientes que reciben dosis moderadas de radioterapia (34.5 Gy en 15 fracciones de 2.3 Gy), la tasa de fallos locales es más reducida, pero no se evidencia un beneficio en la supervivencia comparando con el brazo de cirugía exclusiva ⁽²²⁸⁾.

Sin embargo, sí se observa beneficio en la supervivencia al administrar altas dosis de radioterapia en ciclo corto, confirmado por dos ensayos randomizados, el ensayo sueco ⁽²²⁹⁾ y el ensayo MRC/NCIC ⁽²³⁰⁾.

El ensayo sueco randomizó a 1168 pacientes a recibir ó no radioterapia a dosis de 25 Gy en 5 fracciones, seguido de cirugía. Tras 5 años de seguimiento, el brazo de radioterapia obtiene mejores índices de control local (89 vs. 73 %) y supervivencia global (58 vs. 48 %).

En el ensayo MRC/NCIC se randomizaron 1350 pacientes con carcinoma de recto operable estadios I a III a recibir radioterapia preoperatoria (25 Gy en 5 fracciones) frente a cirugía exclusiva. En el grupo control se recomendaba radioquimioterapia postoperatoria (45 Gy con 5-FU en combinación) si los márgenes quirúrgicos resultaban positivos (77 de 676 pacientes). En ambos grupos se administró quimioterapia adyuvante si aparecían ganglios positivos. Con una mediana de seguimiento de cuatro años, la tasa de recurrencia local fue significativamente menor en el brazo de radioterapia (4.4 vs. 11 %), así como la supervivencia libre de enfermedad a 3 años (78 vs. 72 %), pero las tasas de supervivencia global fueron similares (80 vs. 79 %). En un informe posterior se indicó que los hombres que habían recibido radioterapia preoperatoria presentaban mayor índice de disfunción sexual que los tratados con cirugía exclusiva.

Este ensayo fue criticado por incluir un alto número de pacientes que habitualmente no tienen indicación de radioterapia neoadyuvante (315 pacientes estadio I), además de que solamente la mitad de los pacientes fueron sometidos a escisión total del mesorrecto.

El esquema de radioterapia en ciclo corto también ha sido comparado directamente con esquema de radioquimioterapia concomitante usando fraccionamiento convencional (50.4 Gy en combinación con 5-FU y leucovorin en las semanas 1ª y 5ª) en el ensayo del Grupo Polaco ⁽¹²¹⁾, el cual randomizó a 316 pacientes. La tasa de respuestas completas patológicas fue significativamente mayor en el brazo de radioquimioterapia (16 vs. 1%), con un menor porcentaje de márgenes quirúrgicos positivos (4 vs. 13 %), a pesar de que la tasa de cirugía conservadora fue similar en ambos grupos (58 vs. 61 %).

Permanecemos a la espera de los resultados del ensayo “*Trans-Tasman Radiation Oncology Group 01.04*”, el cual ha finalizado el reclutamiento.

6.7.- Beneficio de la quimioterapia adyuvante

En la actualidad todavía no está claro el beneficio de la quimioterapia adyuvante basada en 5-FU en pacientes que han recibido radioquimioterapia preoperatoria.

Esta cuestión ha sido analizada en dos grandes ensayos randomizados.

El primer ensayo es el EORTC 22921 ⁽¹⁸⁸⁾, ya comentado anteriormente, en el cual los pacientes que previamente habían sido randomizados a recibir radioterapia en combinación no con quimioterapia, llevaron a cabo una segunda aleatorización a recibir ó no cuatro ciclos de 5-FU y leucovorin. La adición de quimioterapia, tanto antes como después de la cirugía, incrementó el control local. Se evidencia una tendencia al aumento de la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (58 vs. 52 %) y supervivencia global a 5 años (67 vs. 63 %) a favor de la administración de quimioterapia adyuvante, pero estos hallazgos no alcanzaron la significación estadística.

Un análisis posterior de 785 pacientes que presentaban resección completa (R0), y además no tenían evidencia de enfermedad metastásica en el acto quirúrgico, reveló que la adición de quimioterapia adyuvante incrementaba significativamente la supervivencia global en aquellos tumores que tras el tratamiento neoadyuvante disminuían su estadio a pT0-2, pero no en los tumores clasificados como pT3-4 ⁽²³¹⁾. Estos datos pueden suponer la posibilidad de que la respuesta al tratamiento neoadyuvante sirva como marcador de respuesta a la terapia adyuvante ⁽²³²⁾. Sin embargo, hay estudios que no demuestran beneficio en la adición de quimioterapia adyuvante en pacientes que han presentado una respuesta importante al tratamiento neoadyuvante ⁽²³³⁾. Es posible que el estadio patológico analizado sobre la pieza quirúrgica suponga un factor pronóstico en lugar de predictivo, aunque no hay suficientes datos para aclarar esta cuestión ⁽²³⁴⁾.

Un ensayo del grupo italiano randomizó a 635 pacientes que habían sido tratados con radioquimioterapia neoadyuvante, a recibir quimioterapia adyuvante con seis ciclos de 5-FU y ácido folínico frente a observación. Los últimos resultados fueron presentados en el congreso de la ESTRO 2010, y no demostraron diferencia en términos de control local ni supervivencia global a 5 años entre la administración de tratamiento adyuvante y la observación (68 vs. 70 %). Cuando el análisis fue limitado a los pacientes con disminución de estadio a pT0-2, la supervivencia global alcanzó el 80 % en ambos brazos del ensayo.

Con los datos disponibles en la actualidad, no existe evidencia suficiente para concluir el beneficio de la quimioterapia adyuvante. Las principales guías especializadas no emiten un consenso general al respecto. La NCCN recomienda la administración de

quimioterapia adyuvante en todos los pacientes, incluso en los que presentan respuesta completa patológica a la terapia neoadyuvante ⁽²³⁵⁾. La ESMO (European Society of Medical Oncology) recomienda la quimioterapia postoperatoria en términos similares al cáncer de colon, es decir, en pacientes con estadios II de alto riesgo y III ⁽²³⁶⁾. Sin embargo, expertos reunidos en la conferencia europea sobre cáncer de recto concluyen que no hay evidencia suficiente para recomendar la administración de quimioterapia adyuvante en pacientes que han recibido radioquimioterapia preoperatoria ⁽²³⁷⁾.

En cuanto al tipo de quimioterapia adyuvante que se debe administrar, en la actualidad no existe un consenso generalizado. Un esquema comúnmente utilizado es la administración semanal de 5-FU y leucovorin (500 mg/m² durante seis u ocho semanas) ⁽²³⁸⁾, aunque en muchos centros continua utilizando 5-FU en monoterapia.

El uso de nuevos agentes, como el oxaliplatino o irinotecan, todavía no ha sido esclarecido por ensayos randomizados. Sin embargo, el esquema FOLFOX (oxaliplatino 100 mg/m² día 1 + leucovorin 400 mg/m² día 1 + 5-FU 400 mg/m² día 1) durante seis meses está siendo ampliamente utilizado, con base en los resultados de incremento de supervivencia frente al 5-FU con leucovorin, revelados por el ensayo *MOSAIC*, el cual se llevó a cabo en pacientes con cáncer de colon. Algunas instituciones usan dicho esquema en pacientes con factores pronósticos de riesgo ⁽²³⁹⁾. Sin embargo, no hay suficiente evidencia sobre el incremento de supervivencia de éste régimen frente al uso de fluoropirimidinas en monoterapia.

El ensayo europeo *GERCOR* ⁽²⁰⁶⁾ randomizó a 340 pacientes que había recibido tratamiento preoperatorio con radioquimioterapia a recibir quimioterapia adyuvante con 5-FU + leucovorin con ó sin irinotecan. Los resultados preliminares no indican beneficio de la adición de irinotecan.

Actualmente el grupo *ECOG* está llevando a cabo un ensayo fase III para analizar el tratamiento adyuvante con oxaliplatino, leucovorin y 5-FU (FOLFOX) con ó sin bevacizumab en pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante (capecitabina, 5-FU +/- leucovorin) ⁽²⁴⁰⁾. Permanecemos a la espera de resultados.

Los datos disponibles parecen evidenciar que los regímenes que contienen oxaliplatino manifiestan más toxicidad a nivel hematológico, fundamentalmente neutropenia, que aquellos que no contienen dicho agente, aunque no se han realizado ensayos randomizados para analizar la toxicidad de los posibles esquemas de adyuvancia.

Algunos estudios se han enfocado a analizar la eficacia de la quimioterapia de inducción ^(241,242), y aunque los resultados preliminares parecen demostrar un perfil de

toxicidad tolerable, no se ha determinado el impacto en el control local ni en la supervivencia.

En nuestra serie el 72.2 % de los pacientes han completado el tratamiento con quimioterapia adyuvante. Los diferentes esquemas han variado con el paso del tiempo, siendo el Machover (15.7 %) el régimen más usado en la primera mitad del estudio. El Folfox (26.9 %) ha sido el esquema más prevalente en el global de la serie. También se han administrado otros tipos de quimioterapia, como la capecitabina en monoterapia (15.7 %), el Xelox (3.7 %) o el raltitrexed en monoterapia (10.2 %). Las tasas de supervivencia libre (86.7 vs. 53.7 %) y específica (96.2 vs. 70.8 %) a los 5 años son favorables al grupo de pacientes en los que se ha excluido el tratamiento adyuvante, cuya explicación es que los pacientes que sí reciben tratamiento son portadores de factores pronósticos desfavorables.

6.8.- Estrategias alternativas

Una de las cuestiones más importantes que se está intentando discernir en la actualidad es la exclusión de la cirugía radical en pacientes que manifiestan respuesta completa al tratamiento neoadyuvante. En la mayoría de las series, la radioquimioterapia concomitante preoperatoria puede obtener hasta un 25 % de respuestas completas.

No disponemos de datos de ensayos randomizados en los que los pacientes sin presencia de enfermedad después del tratamiento neoadyuvante se hayan asignado a cirugía u observación. Sin embargo, los resultados preliminares de un ensayo del grupo brasileño ⁽²⁴³⁾ que analizó los datos de 265 pacientes con tumores de tercio distal de recto tratados con radioquimioterapia preoperatoria (50.4 Gy a 1.8 Gy/fracción, concomitante con 5-FU 425 mg/m²/día y leucovorin 20 mg/m²/día durante los tres primeros y tres últimos días del tratamiento radioterápico) son prometedores. Todos los pacientes fueron reevaluados mediante TAC y/o ecografía transrectal a las ocho semanas de finalizar la neoadyuvancia. Aquellos casos en los que no se observaba tumor residual fueron asignados a observación, mientras que los pacientes que no tenían respuesta completa fueron referidos para resección quirúrgica. En el grupo de observación había 78 pacientes (27 %). Con una mediana de seguimiento de 57 meses, únicamente se han evidenciado dos recidivas locales (resueltas quirúrgicamente con éxito), y tres progresiones a distancia. Las tasas de recurrencia local y supervivencia específica, estimadas a 5 años, fueron de 7 % y 92 % respectivamente. Entre los pacientes que fueron sometidos a resección quirúrgica hubo un 8 % de respuestas completas patológicas, ninguna recurrencia local, y un

porcentaje de supervivencia específica del 83 %, con una mediana de seguimiento del 83%. Los resultados se han mantenido en informes posteriores ⁽²⁴⁴⁾.

La interpretación de los resultados anteriormente referidos está limitada por su naturaleza retrospectiva y por la falta de nuevas técnicas de imagen como herramienta de reevaluación, como la resonancia magnética nuclear; además de por el hecho de que el 20% de los pacientes están clasificados inicialmente como T2N0, lo que proporciona mejores índices de supervivencia.

En una recopilación de siete estudios que analizan la escisión local en pacientes sometidos a tratamiento preoperatorio con radioquimioterapia concomitante en tumores de recto T2-3, no se observan recidivas locales en 53 pacientes con respuesta completa patológica, y entre los pacientes clasificados como pT1 hubo un 2 % de recurrencias ⁽²⁴⁵⁾.

Otra importante cuestión que necesita ser resuelta es el uso de radioterapia exclusiva a dosis radicales. En el tratamiento del cáncer de recto es necesario realizar escalada de dosis para aumentar el control local de la enfermedad. A la hora de evaluar la toxicidad sobre los tejidos sanos, los estudios se han encaminado a validar el uso de braquiterapia endocavitaria o intersticial, radioterapia externa o combinación de varias técnicas ⁽²⁴⁶⁻²⁴⁹⁾.

La serie más amplia consta de 199 pacientes con tumores rectales clasificados como T1-3 N0-1, tratados con braquiterapia endocavitaria con ó sin radioterapia externa. Las tasas de control local fueron favorables a los pacientes sometidos a escisión quirúrgica (81 vs. 71 %) frente a los tratados con radioterapia exclusiva ⁽²⁴⁷⁾. Tras la cirugía de rescate las tasas de control local para tumores T1 y T2 fueron respectivamente de 100 % y 85 %, así como del 56 % para otras lesiones. El índice de supervivencia libre de enfermedad estimada a 5 años fue respectivamente del 100 %, 90 % y 67 %.

Estos resultados deben ser interpretados con cautela debido al alto número de pacientes incluidos con estadios precoces. Por el momento, la escisión local con o sin terapia adyuvante se reserva para tumores distales clasificados como T1-2.

7. Conclusiones

7.- CONCLUSIONES

El análisis y estudio de los resultados obtenidos en nuestra serie de 108 pacientes con diagnóstico de cáncer de recto localmente avanzado, sometidos a tratamiento neoadyuvante basado en radioterapia en combinación con raltitrexed ó capecitabina, seguido de cirugía, y su comparación con los datos existentes en la literatura nos han permitido establecer las siguientes conclusiones:

1. En pacientes diagnosticados de tumores rectales localmente avanzados T3-4 ó N1-2 el tratamiento preoperatorio con radioterapia y quimioterapia es efectivo en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, con unos porcentajes estimados a 5 años de 65.1 % y 73.5 %. Al comparar los dos fármacos administrados de forma neoadyuvante en nuestra serie, el raltitrexed y la capecitabina, se observa que las tasas de supervivencia global y libre de enfermedad estimadas a 2 años son del 90 % y 82.5 % respectivamente, mientras que a 4 años el porcentaje desciende hasta el 76.3 % en el grupo de raltitrexed, y se sitúa en el 77.4% en el grupo de capecitabina, sin alcanzar la significación estadística ($p=0.6$).
2. La toxicidad del tratamiento preoperatorio ha sido aceptable en términos generales, con un 10.2 % de pacientes que han manifestado eventos de grado 3 y un 1.9 % que han alcanzado el grado 4. Entre los pacientes que han recibido tratamiento con raltitrexed, se ha evidenciado una mayor tasa de toxicidades grado 3 que en el grupo de pacientes tratados con capecitabina (17 vs. 7.3 %), así como eventos tóxicos que han alcanzado grado 4 (7.3 vs. 0%).
3. El tratamiento neoadyuvante ha conseguido disminuir el estadio tumoral inicial en el 53.7 % de los pacientes. En los casos en los que se ha administrado tratamiento con raltitrexed se han evidenciado 31 casos de infraestadificación, lo que equivale al 52.5 % dentro de dicho grupo. Al analizar los pacientes que han recibido capecitabina se constata un porcentaje de infraestadificación del 53.1 %. En total se han observado 6 casos de respuesta completa patológica, 5 pertenecientes al grupo de raltitrexed y 1 al grupo de capecitabina.

4. El grado de regresión de Dworak se ha establecido como una variable de gran impacto en la supervivencia. En total, el 21.4 % de los pacientes en toda la serie presentan enfermedad residual mínima o ausencia total de la misma, porcentaje que se sitúa en el 25.9 % en el grupo de raltitrexed y en el 15.9 % entre los pacientes tratados con capecitabina. La estimación de supervivencia libre de enfermedad y específica por cáncer a 5 años es del 100 % en los casos de respuesta completa patológica, independientemente de que hayan recibido tratamiento con raltitrexed o con capecitabina. La significación estadística se ha alcanzado al analizar el global de la serie ($p < 0.01$), así como en el grupo de tratamiento con raltitrexed ($p < 0.001$), pero no así entre los pacientes que han recibido capecitabina ($p = 0.37$). A pesar de ello, los pacientes que tras el tratamiento neoadyuvante manifiestan una respuesta pobre desde el punto de vista de la regresión tumoral, presentan una tasa de supervivencia libre estimada a 2 y 4 años, mayor que en los casos tratados con raltitrexed (40-35 % vs. 70-46.7 %), al igual que sucede con la supervivencia específica a 2 y 4 años (60-40 % vs. 76.4-70 %). En consecuencia, parece que el objetivo de la consecución de RCp tras el esquema neoadyuvante es de vital importancia debido a su impacto en la curación del paciente.
5. En cuanto a la cirugía, el 68.5 % de pacientes han sido sometidos a cirugía conservadora de esfínter tras el tratamiento neoadyuvante. Analizando el grupo de pacientes que han recibido tratamiento con raltitrexed, en el 69.5 % de casos pudo evitarse la amputación abdomino-perineal, así como en el 67.3 % en el grupo de tratamiento con capecitabina, sin que se hayan alcanzado diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.897$).
6. Al analizar el estadio patológico tras el tratamiento neoadyuvante, vemos que los porcentajes de afectación ganglionar son similares en ambos grupos de tratamiento, situándose en el 18.5 % entre los pacientes tratados con raltitrexed y en el 17.6 % en el grupo de capecitabina. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad y específica estimadas a 2 y 5 años son, respectivamente, del 89.5 % y 69.7 % en los casos de pN0, del 69.3 % y 49 % en pacientes pN1, y del 54.5 % (mantenido en ambos intervalos) en los pacientes que presentan pN2, alcanzando la significación estadística ($p < 0.03$ y $p < 0.003$, respectivamente). Lo mismo sucede con la afectación transmural, en la que se evidencian diferencias estadísticamente

significativas en la supervivencia, tanto libre como específica, a favor de los pacientes que presentan tumores de menor tamaño.

7. Se ha observado una tendencia a mayor supervivencia a 5 años a favor del sexo femenino, independientemente de la modalidad de tratamiento neoadyuvante, tanto libre de enfermedad (75 vs. 61.1 %) como específica (86 vs. 75.5 %), sin alcanzar la significación estadística ($p=0.09$ / $p=0.2$).
8. Los pacientes que en el momento del diagnóstico presentan niveles significativamente elevados de CEA tienen menores porcentajes de supervivencia estimada a 5 años, tanto libre de enfermedad (74.3 vs. 48.3 %, $p<0.007$) como específica (88 vs. 79.6 %, $p<0.009$).

8. Bibliografía

BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data. Parkin DM, Muir CS. IARC Sci Publ. 1992; (120):45-173.
2. [Http://cne.iscii.es/htdocs/cancer/cancer1.htm](http://cne.iscii.es/htdocs/cancer/cancer1.htm). Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro Nacional de Epidemiología.
3. Red Cell Distribution Width and Mortality in Older Adults: A Meta-analysis. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, Newman AB, Fried LP, Wallace RB, Bandinelli S, Phillips CS, Yu B, Connelly S, Shlipak MG, Chaves PH, Launer LJ, Ershler WB, Harris TB, Longo DL, Guralnik JM. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009 Oct 30.
4. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990;323:1664-72.
5. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA*. 2005;293:172-82.
6. Norat T, Bingham S, Ferrari P, et al. Meat fish, and colorectal cancer risk: The European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:906-16.
7. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1993;9:138-41.
8. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*. 1996;87:159-70.
9. Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. *Trends Genet*. 1993;9:138-41.
10. Gumbiner BM. et al. Signal transduction of β -catenin. *Curr Opin Cell Biol*. 1995;7:634-40.
11. Behrens J, Von Kries JP, Kuhl M, et al. Functional interaction of β -catenin with LEF-1. *Nature*. 1996;382: 638-42.
12. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC, et al. p53 mutations in human cancers. *Science*. 1991;253:49-53.
13. Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, et al. Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. *Science*. 1990;247:49-56.
14. Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. *Hum Mol Genet*. 2001;10:721-33.
15. Yoo LI, Chung DC, Yuan J. LKB1: a master tumour suppressor of the small intestine and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:529-35.
16. Zhou XP, Woodford-Richens K, Lehtonen R, et al. Germline mutations in BMPR1A/ALK3 cause a subset of cases of juvenile polyposis syndrome and of Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes. *Am J Hum Genet*. 2001;69:704-11.

17. Shia J, Ellis NA, Paty PB, et al. Value of histopathology in predicting microsatellite instability in hereditary non-polyposis colorectal cancer and sporadic colorectal cancer. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27:1407-17.
18. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology*. 1999;116:1453-6.
19. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:261-8.
20. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer*. 1999;81:214-8.
21. Caldes T, Godino J, De la Hoya M, et al. Prevalence of germline mutations of MLH1 and MSH2 in hereditary non-polyposis colorectal cancer families from Spain. *Int J Cancer*. 2002;98:774-9.
22. Perucho M. Cancer of the microsatellite mutator phenotype. *Biol Chem*. 1996;377:675-84.
23. Colon and rectum. American Joint Committee on cancer. *AJCC Cancer Staging manual*. Nueva York: Springer; 2002. p. 113-24.
24. O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Ko CY. Are survival rates different or young and older patients with rectal cancer? *Dis Colon Rectum*. 2004;47:2064-9.
25. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer*. 1986;57:1866-70.
26. Pescatori M, Maria G, Beltrani B, Mattana C. Site, emergency, and duration of symptoms in the prognosis of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1982;25:33-40.
27. Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. *Surgery*. 2000;127:370-6.
28. Elsaleh H, Joseph D, Grieu F, Zeps N, Spry N, Iacopetta B. Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet*. 2000;355:1745-50.
29. Gorlick R, Metzger R, Danenberg KD, et al. Higher levels of thymidylate synthase gene expression are observed in pulmonary as compared with hepatic metastases of colorectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 1998;16:1465-9.
30. Duffy MJ, Van Dalen A, Haglund C, et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer*. 2007;43:1348-60.
31. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol*. 2003;16:376-88.

32. Jass JR, Do KA, Simms LA, et al. Morphology of sporadic colorectal cancer with DNA replication errors. *Gut*. 1998;42:673-9.
33. Armitage NC, Ballantyne KC, Evans DF, Clarke P, Sheffield J, Hardcastle JD. The influence of tumour cell DNA content on survival in colorectal cancer: a detailed analysis. *Br J Cancer*. 1990;62: 852-6.
34. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin*. 2004;54:295-308.
35. Gallego MG, Acenero MJ, Ortega S, Delgado AA, Cantero JL. Prognostic influence of p53 nuclear overexpression in colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:971-5.
36. Elsaleh H, Powell B, McCaul K, et al. p53 alteration and microsatellite instability have predictive value for survival benefit from chemotherapy in stage III colorectal carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2001;7:1343-9.
37. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the 'RASCAL II' study. *Br J Cancer*. 2001;85:692-6.
38. Graziano F, Cascinu S. Prognostic molecular markers for planning adjuvant chemotherapy trials in Dukes' B colorectal cancer patients: how much evidence is enough? *Ann Oncol*. 2003;14: 1026-38.
39. Popat S, Matakidou A, Houlston RS. Thymidylate synthase expression and prognosis in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2004;22:529-36.
40. Aschele C, Debernardis D, Tunesi G, et al. Schedule-dependent correlation between the level of thymidylate synthase (TS) protein expression and the clinical response to different 5-FU regimens in advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000; 19 [abstract 972].
41. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:247-57.
42. Salonga D, Danenberg KD, Johnson M, et al. Colorectal tumors responding to 5-FU have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidylate synthase, and thymidine phosphorylase. *Clin Cancer Res*. 2000;6:1322-7.
43. Ciaparrone M, Quirino M, Schinzari G, et al. Predictive role of thymidylate synthase, dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidine phosphorylase expression in colorectal cancer patients receiving adjuvant 5-FU. *Oncology*. 2006;70:366-77.
44. Stoehmacher J, Ghaderi V, Iobal S, et al. A polymorphism of the XRCC1 gene predicts for response to platinum based treatment in advanced colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2001;21:3075-9.

45. Viguier J, Boige V, Miquel C, et al. ERCC1 codon 118 polymorphism is a predictive factor for the tumor response to oxaliplatin/5-FU combination chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;11:6212-7.
46. Stoehlmacher J, Park DJ, Zhang W, et al. A multivariate analysis of genomic polymorphisms: prediction of clinical outcome to 5-FU/oxaliplatin combination chemotherapy in refractory colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2004;91:344-54.
47. Ando Y, Saka H, Ando M, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res*. 2000;60:6921-6.
48. Marcuello E, Altés A, Menoyo A, Del Río E, Gómez-Pardo M, Baiget M. UGT1A1 gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2004;91:678-82.
49. Colon and rectum. In: American Joint Committee on Cancer.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 113-124.
50. Davila RE, Rajan E, Adler D, Hirota WK, Jacobson BC, Leighton JA, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis, staging, and management of colorectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2005;61(1):1-7.
51. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology* 2004;232(3):773-83.
52. Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D, Naidich DP. Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. *AJR Am J Roentgenol* 1988;150(2):301-6.
53. Royal College of Radiologists. *Making the best use of a Department of Clinical Radiology: Guidelines for Doctors*. 4th ed. London, 1998.
54. Megibow AJ, Balthazar EJ, Cho KC, Medwid SW, Birnbaum BA, Noz ME. Bowel obstruction: evaluation with CT. *Radiology* 1991;180(2):313-8.
55. Taourel P, Kessler N, Lesnik A, Pujol J, Morcos L, Bruel JM. Helical CT of large bowel obstruction. *Abdom Imaging* 2003;28(2):267-75.
56. American College of Radiology. *Appropriateness Criteria for imaging and Treatment Decisions*. Reston, VA: American College of Radiology, 1995.
57. Sopena R, Vilar J, Martí-Bonmatí L. *Algoritmos en Diagnóstico por la Imagen*. Barcelona: Masson; 1996.
58. Freeny PC, Marks WM, Ryan JA, Bolen JW. Colorectal carcinoma evaluation with CT: preoperative staging and detection of postoperative recurrence. *Radiology* 1986;158(2):347-53.
59. Gunven P, Makuuchi M, Takayasu K, Moriyama N, Yamasaki S, Hasegawa H. Preoperative imaging of liver metastases. Comparison of angiography, CT scan, and ultrasonography. *Ann Surg* 1985;202(5):573-9.

60. Robinson PJ. Imaging liver metastases: current limitations and future prospects. *Br J Radiol* 2000;73(867):234-41.
61. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002;224(3):748-56.
62. Miao YM, Amin Z, Healy J, et al. A prospective single centre study comparing computed tomography pneumocolon against colonoscopy in the detection of colorectal neoplasms. *Gut*. 2000;47: 832-7.
63. Rappeport ED, Loft A, Berthelsen AK, et al. Contrast-enhanced FDG-PET/CT vs. SPIO-enhanced MRI vs. FDG-PET vs. CT in patients with liver metastases from colorectal cancer: a prospective study with intraoperative confirmation. *Acta Radiol*. 2007;48:369-78.
64. Guillem JG, Puig-La Calle J Jr, Akhurst T, Tickoo S, Ruo L, Minsky BD, Gollub MJ, Klimstra DS, Mazumdar M, Paty PB, Macapinlac H, Yeung H, Saltz L, Finn RD, Erdi Y, Humm J, Cohen AM, Larson S. Prospective assessment of primary rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy using 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Dis Colon Rectum*. 2000 Jan;43(1):18-24.
65. Bingham S. The fibre-folate debate in colorectal cancer. *Proc Nutr Soc*. 2006;65:19-23.
66. Schatzkin A, Lanza E, Corle D, et al. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342:1149-55.
67. Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, Rath U, Faivre J. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. European Cancer Prevention Organisation Study Group. *Lancet*. 2000;356: 1300-6.
68. McCullough ML, Robertson AS, Rodríguez C, et al. Calcium, vitamin D, dairy products, and risk of colorectal cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort (United States). *Cancer Causes Control*. 2003;14:1-1
69. Labayle D, Fischer D, Vielh P, et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*. 1991;101:635-9.
70. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med*. 2003;348:891-9.
71. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:883-90.
72. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*. 2005;352:1071-80.

73. Moayyedi P, Achkar E. Does fecal occult blood testing really reduce mortality? A reanalysis of systematic review data. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:380-4.
74. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med*. 2000;342:1766-72.
75. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1992;326:653-7. 63.
76. Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Surawicz TS, Marcus PM. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst*. 1992;84:1572-5.
77. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med*. 2000;343:169-74.
78. Rosman AS, Korsten MA. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. *Am J Med*. 2007;120:203-10.
79. Nagtegaal, ID, Quirke, P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer?. *J Clin Oncol* 2008; 26:303.
80. Mellgren A, et al. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? *Dis Colon Rectum*. 2000;43:1064-71.
81. Paty PB, et al. Long-term result of local excision for rectal cancer. *Ann Surg*. 2002;236:522-9.
82. Kosciński T, et al. Local excision of rectal carcinoma not-exceeding the muscularis layer. *Colorectal Dis*. 2003;5:159-63.
83. Endreth BH, et al. Transanal excision vs. major surgery for T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1380-8.
84. Madbouly KM, et al. Recurrence after transanal excision of T1 rectal cancer: should we be concerned? *Dis Colon Rectum*. 2005;48:711-9.
85. Segupta S, Tjandra JJ. Local excision of rectal cancer: what is the evidence? *Dis Colon Rectum*. 2001;44:1345-61.
86. Weiser MR, et al. Surgical salvage of recurrent rectal cancer after transanal excision. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1169-75.
87. Sauer R, et al. Preoperative vs. postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1731-40.
88. Wibe A, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. 2002;89:327-34.
89. Nelson H, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:583-96.

90. Kauer WK, et al. The value of endosonographic rectal carcinoma staging in routine diagnostics: a 10-year analysis. *Surgical Endoscopy*. 2004;18:1075-8.
91. Balch GC, De Meo A, Guillén JG. Modern management of rectal cancer: a 2006 update. *World J Gastroenterol*. 2006;12:3186-95.
92. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Compton C, Benson AB 3rd, Cummings B, Gunderson L, Macdonald JS, Mayer RJ. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 1;19(1):157-63.
93. Martling AL, et al. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet*. 2000;365:93-6.
94. Hodgson DC, et al. Relation of hospital volume to colostomy rates and survival for patients with rectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:708-16.
95. Colorectal Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomized trials. *Lancet*. 2001;358:1291-304.
96. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease free interval in surgical treated rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1985;312:1465-72.
97. Krook JE, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1991;324:709-15.
98. Fisher B, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst*. 1998;80:21-9.
99. NIH Consensus Conference adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA*. 1990;264:1444-50.
100. Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. *J Clin Oncol*. 1992;10:549-57.
101. O'Connell MJ, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion 5-FU with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med*. 1994;331:502-7.
102. Smalley SR, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol*. 2006;24:3542-7.
103. Tepper JE, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control-final report of Intergroup 0114. *J Clin Oncol*. 2002;20:1744-50.
104. Wolmark S, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:388-96.

105. Benson AB, et al. ECOG E3201: Intergroup randomized phase III study of postoperative irinotecan, 5-fluorouracil (FU), leucovorin (LV) (FOLFIRI) vs. oxaliplatin, 5-FU/LV (FOLFOX) vs. 5-FU/ LV for patients with stage II/III rectal cancer receiving either preoperative or postoperative radiation (RT)/FU. *Proc ASCO*. 2006;24:152.
106. Lee JH, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: a preliminary report. *J Clin Oncol*. 2002;20:1751-8.
107. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiotherapy. *Int J Colorectal Dis*. 1997;12:19-23.
108. Nissan A, et al. Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone. *J Clin Oncol*. 2006;24:4078-84.
109. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 1997;336:980-7.
110. Kapiteijn E, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:638-46.
111. Quirke P, et al. Local recurrence after rectal cancer resection is strongly related to the plane of surgical dissection and is further reduced by pre-operative short-course radiotherapy. Preliminary results of the Medical Research Council (MRC) CR07 trial. *Proc ASCO*. 2006;24:149.
112. Bosset JF, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:114-23.
113. Gerard JP, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 2006;24:4620-5.
114. Aschele C, et al. A phase I-II study of weekly oxaliplatin, 5-fluorouracil continuous infusion and preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol*. 2006;17:1140-6.
115. Ryan DP, et al. Phase I-II study of preoperative oxaliplatin, fluorouracil and external beam radiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: Cancer and Leukemia Group B 89901. *J Clin Oncol*. 2006;24:2557-62.
116. Calvo FA, et al. Improved incidence of pT0 downstaged surgical specimens in locally rectal cancer (LARC) treated with induction oxaliplatin plus 5-fluorouracil and preoperative chemoradiation. *Ann Oncol*. 2006;17:1103-10.
117. Chau I, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:668-74.
118. Rodell C, et al. Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:110-7.

119. Navarro M, et al. A phase II study of preoperative radiotherapy and concomitant weekly irinotecan in combination with protracted venous infusion 5-fluorouracil for respectable locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:201-5.
120. Willeke F, et al. A phase II study of capecitabine and irinotecan in combination with concurrent pelvic radiotherapy (capiri-RT) as neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer.* 2007;96:912-7.
121. Bujko K, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg.* 2006;93:1215-23.
122. Roh MS, et al. Phase III randomized trial of preoperative vs. postoperative multimodality therapy in patients with carcinoma of the rectum (NSABP R-03). *Proc ASCO.* 2001;20:123[abstract 490].
123. Roh MS, et al. Response to preoperative multimodality therapy predicts survival in patients with carcinoma of the rectum. *Proc ASCO.* 2004;22:246[abstract 3505].
124. Mohiuddin M, et al. Randomized phase II study of neoadjuvant combined- modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. *J Clin Oncol.* 2006; 24:650-5.
125. Nakfoor BM, et al. The impact of 5-fluorouracil and intraoperative electron beam radiation therapy on the outcome of patients with locally advanced primary rectal and rectosigmoid cancer. *Ann Surg.* 1988;228:194-200.
126. Caricato M, et al. Prognostic factors after surgery for locally recurrent rectal cancer: an overview. *EJSO.* 2006;32:126-32.
127. Moriya Y. Treatment strategy for locally recurrent rectal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2006;36:127-31.
128. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow-up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2002;324:813.
129. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, Van Houwelingen HC, Habbema JD, Van de Velde CJ. Follow-up of patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg.* 1994;219:174-82.
130. Virgo KS, Vernava AM, Longo WE, McKirgan LW, Johnson FE. Cost of patient follow-up after potentially curative colorectal cancer treatment. *JAMA.* 1995;273:1837-41.
131. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:583-96.
132. Desch CE, Benson AB 3rd, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol.* 2005;23:8512-9.

133. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen C. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA*. 1993;270:943-7.
134. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology*. 2003;124:544-60.
135. Syk E, Torkzad MR, Blomquist L, et al. Local recurrence in rectal cancer: anatomic localization and effect on radiation target. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(3):658-64.
136. Syk E, Torkzad MR, Blomquist L, et al. Radiological findings do not support lateral residual tumor as a major cause of local recurrence of rectal cancer. *BR J Surg*. 2006;93(1):113-19.
137. Bujko K, et al. Clinical target volume for rectal cancer: in regard to Roels et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(1): 313.
138. Roels S, et al. Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(4):1129-42.
139. Langen KM, Jones DT. Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(1):265-78.
140. Nuyttens JJ, et al. The variability of the clinical target volume for rectal cancer due to internal organ motion during adjuvant treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(2):728-34.
141. Colorrectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8.507 patients from 22 randomised trials. *Lancet*. 2001;358(9290):1291-304.
142. De Ridder M, et al. Phase II study of preoperative helical tomotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(3):728-34.
143. Pahlman L, Glimelius B. Pre or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicentre trial. *Ann Surg*. 1990;211(2):187-95.
144. Marijnen CA, et al. Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients: report of a multicentre randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(5):1311-20.
145. Calvo FA, Gómez Espí M, Díaz González JA, Alvarado A, Cantalapiedra R, Marcos M. Intraoperative presacral electron boost following preoperative chemoradiation in T3-4Nx rectal cancer: initial local effects and clinical outcome analysis. *Radiother Oncol*. 2002;62(2):201-6.
146. Hartley A, et al. Pathological complete response following preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. *Br J Radiol*. 2005;78(934):934-8.

147. Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A, Kerner BA, Taylor CW, Aquilar PS, et al. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(7):895-903.
148. Valentini V, Coco C, Picciocchi A, Morganti AJ, Trodella L, Ciabattini A, et al. Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(3):664-74.
149. Wiltshire KL, Ward IG, Swallow G, Oza AM, Cummings B, Pond GR, et al. Preoperative radiation with concurrent chemotherapy for resectable rectal cancer: effect of dose escalation on pathologic complete response, local recurrence free survival, disease-free survival and overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(3):709-16.
150. Baglan KL, Frazier RC, Yan D, Huang RR, Martínez AA, Robertson JM. The dose-volume relationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5-FU-based chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52(1):176-83.
151. Guerrero Urbano MT, Henrys AJ, Adams EJ, Norman AR, Bedford JL, Harrington KJ, et al. Intensity-modulated radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer reduces volume of bowel treated to high dose levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(3):907-16.
152. Duthoy W, De Gerssem W, Vergote K, Boterberg T, Derie C, Smeets P, et al. Clinical implementation of intensity modulated arc therapy (IMAT) for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(3):794-806.
153. Johnston PG. Prognostic markers of local relapse in rectal cancer: are we any further forward? *J Clin Oncol*. 2006;24:4049-50.
154. Giralt J, Navalpotro B, Hermsilla E, de Torres I, Espin E, Reyes V. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor and cyclooxygenase-2 in patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy. *Oncology*. 2006;71(5-6):312-9.
155. Willet CG, Kozin SV, Duda DG, di Tomaso E, Kozak KR, Boucher Y, et al. Combined vascular endothelial growth factor targeted therapy and radiotherapy for rectal cancer; theory and clinical practice. *Semin Oncol*. 2006; 33(5 Suppl.10):S35-40.
156. Giralt J, et al. The expression of epidermal growth factor receptor results in a worse prognosis for patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy: a multicenter retrospective analysis. *Radiother Oncol*. 2005;74(2):101-8.
157. Rodel C, Arnold D, Hipp M, Liersch T, Dellas K, Iesalnieks I, et al. Phase I/II trial of cetuximab, capecitabine, oxaliplatin and radiotherapy as preoperative treatment in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(4):1081-6.

158. Ghadimi BM, et al. Effectiveness of gene expression profiling for response prediction of rectal adenocarcinomas to preoperative chemoradiotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:1826-38.
159. Lersch T, et al. Lymph node status and TS gene expression are prognostic markers in stage II/III rectal cancer after neoadjuvant fluorouracil- based chemoradiotherapy. *J Clin Oncol.* 2006;24:4062-8.
160. Zamora O, et al. Does rectal wall tumor eradication with preoperative chemoradiation permit a change in the operative strategy? *Dis Colon Rectum.* 2004;47:1607-12.
161. Bonnen M, et al. Long-term results using local excision after preoperative chemoradiation among selected T3 rectal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:1098-105.
162. Habr-Gama A, et al. Operative vs. non-operative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg.* 2004;240:711-7.
163. Glynne-Jones R, Wallace M, Livingstone JJ, Meyrick-Thomas J. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a "wait and see" policy justified?. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(1):10-9.
164. Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K, et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1274-81.
165. Ishikawa T, Utoh M, Sawada N, Nishida M, Fukase Y, Sekiguchi F, et al. Tumor selective delivery of 5-fluorouracil by capecitabine, a new oral fluoropyrimidine carbamate, in human cancer xenografts. *Biochem Pharmacol* 1998; 55: 1091-7.
166. Sawada N, Ishikawa T, Fukase Y, Nishida M, Yoshikubo T, Ishituka H. Induction of thymidine phosphorylase activity and enhancement of capecitabine efficacy by Taxol/Taxotere in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1013-9.
167. Endo M, Shinbori N, Fukase Y, Sawada N, Ishitsuka H, Tanaka Y. Induction of thymidine phosphorylase expression and enhancement of efficacy of capecitabine or 5'-deoxy-5-fluorouridine by cyclophosphamide in mammary tumor models. *Int J Cancer* 1999; 83: 127-34.
168. Ishitsuka H. Capecitabine: preclinical pharmacology studies. *Invest New Drugs* 2000; 18: 343-54.
169. Sawada N, Fujimoto-Ouchi K, Ishikawa T, Tanaka Y, Ishituka H. Antitumour activity of combination therapy with capecitabine plus vinorelbine, and capecitabine plus gemcitabine in human tumor xenograft models. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2002 (Abstract 5388).
170. Sawada N, Ishikawa T, Sekiguchi F, Tanaka Y, Ishitsuka H. X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2948-53.

171. Matura T, Kuratate I, Teramachi K, Osaki M, Fukuda Y, Ito H. Thymidine phosphorylase expression is associated with both increase of intratumoral microvessels and decrease of apoptosis in human colorectal carcinomas. *Cancer Res* 1999; 59: 5037-40.
172. Chu E, Mota AC, Fogarasi MC. Antimetabolites. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Principles & Practice of Oncology*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000. p. 394-9
173. Mackean M, Planting A, Twelves C, Schellens J, Allman D, Osterwalder B, et al. Phase I and pharmacologic study of intermittent twice-daily oral therapy with capecitabine in patients with advanced and/or metastatic cancer. *J Clin Oncol* 1998;1 6: 2977-85.
174. Budman DR, Meropol NJ, Reigner B, Creaven PJ, Lichtman SM, Berghorn E, et al. Preliminary studies of a novel oral fluoropyrimidine carbamate: capecitabine. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1795-802.
175. Cassidy J, Dirix L, Bissett D, Reigner B, Griffin T, Allman D, et al. A phase I study of capecitabine in combination with oral leucovorin in patients with intractable solid tumors. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2755-61.
176. Judson IR, Beale PJ, Trigo JM, Aherne W, Crompton T, Jones D, et al. A human capecitabine excretion balance and pharmacokinetic study after administration of a single oral dose of ¹⁴C-labelled drug. *Invest New Drugs* 1999; 17: 49-56.
177. Reigner B, Blesch K, Weiddekamm E. Clinical pharmacokinetics of capecitabine. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 85-104.
178. Schüller J, Cassidy J, Dumont E, Roos B, Durston S, Banken L, et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration in colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45: 291-7.
179. Kovach JS, Beart RW. Cellular pharmacology of fluorinated pyrimidines in vivo in man. *Invest New Drugs* 1989; 7: 13-25. 27.
180. Twelves C, Gynne-Jones R, Cassidy J, Schuller J, Goggin T, Roos B, et al. Effect of hepatic dysfunction due to liver metastases on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1696-702.
181. Poole C, Gardiner J, Twelves C, Johnston P, Harper P, Cassidy J, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49: 225-34.
182. Clarke, SJ, Beale, PJ, Rivory, LP. Clinical and Preclinical Pharmacokinetics of Raltitrexed. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39:429.
183. Taylor, SC. Raltitrexed for Advanced Colorectal Cancer. The Story So Far. *Cancer Pract* 2000; 8:51.
184. Van Cutsem, E, Cunningham, D, Maroun, J, et al. Raltitrexed: Current Clinical Status and Future Directions. *Ann Oncol* 2002; 13:513.

185. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 May 15;21(1):109-22.
186. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:8688.
187. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009; 27:5124.
188. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; 23:5620.
189. Boullis-Wassif S, Gerard A, Loygue J, et al. Final results of a randomized trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with 5-fluorouracil, followed by radical surgery. Trial of the European Organization on Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Cancer* 1984; 53:1811.
190. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD006041.
191. Enker WE, Merchant N, Cohen AM, et al. Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer: 681 consecutive cases from a specialty service. *Ann Surg* 1999; 230:544.
192. Ulrich A, Weitz J, Slodczyk M, et al. Neoadjuvant treatment does not influence perioperative outcome in rectal cancer surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75:129.
193. Herman MP, Kopetz S, Bhosale PR, et al. Sacral insufficiency fractures after preoperative chemoradiation for rectal cancer: incidence, risk factors, and clinical course. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74:818.
194. Inoue Y, Miki C, Ojima E, et al. Pelvic insufficiency fractures after preoperative radiotherapy for rectal carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2003; 8:336.
195. Mohiuddin M, Regine WF, John WJ, et al. Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: dose time factors for pathological complete response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:883.
196. Fernández-Martos C, Aparicio J, Bosch C, et al. Preoperative uracil, tegafur, and concomitant radiotherapy in operable rectal cancer: a phase II multicenter study with 3 years' follow-Up. *J Clin Oncol* 2004; 22:3016.
197. Hofheinz R, Wenz F, Post S, et al. Capecitabine (Cape) versus 5-fluorouracil (5-FU)-based neo-adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer (LARC): safety results of a randomized, phase III trial (abstract #4014). *J Clin Oncol* 2009; 27:171s.

198. Kim JC, Kim TW, Kim JH, et al. Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:346.
199. Desai SP, El-Rayes BF, Ben-Josef E, et al. A phase II study of preoperative capecitabine and radiation therapy in patients with rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2007; 30:340.
200. S. J. Wong, C. Sadasiwan, B. Erickson, et al. A phase II trial of pre-operative capecitabine and concurrent radiation for locally advanced rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 3771
201. Kim JS, Cho MJ, Yoon WH, Song KS. Comparison of the efficacy of oral acpecitabine versus bolus 5-FU in preoperative radiotherapy of locally advanced rectal cancer. *J Korean Med Sci* 2006;21:52-57.
202. De Paoli A, Chiara S, Luppi G, Friso ML, Beretta GD, Del Petre S, Pasetto L, et al. Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced rectal cancer. A multicentric phase II study. *Ann Oncol* 2006;17:246-51.
203. Dunst J, Reese T, Debus J, et al. A phase II study of preoperative chemoradiation with capecitabine in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(suppl):260.
204. Krishnan S et al. Phase II study of capecitabine and concomitant boost radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1378-84.
205. Sefr R et al. Preoperative radiotherapy and oral capecitabine improve surgical results in patients with locally advanced mid-lower rectal cancer. *Eur J Cancer* 2005;3(suppl 2):201.
206. Dupuis O, et al. Preoperative treatment combining capecitabine with radiation therapy in rectal cancer: A GERCOR phase II study. *Oncology* 2007;73:169-76.
207. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7:1407.
208. Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, et al. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 2005; 241:829.
209. Lam CW, Chen WT, Liu MT, et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced low rectal cancer after radical resection surgery. *Int Surg* 2005; 90:53.
210. Aschele, C, Pinto, C, Cordio, S, et al. Preoperative fluorouracil (FU)-based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic response analysis of the Studio Terapia Adiuvante Reto (STAR)-01 randomized phase III trial (abstract #4008). *J Clin Oncol* 2009; 27:804s.

211. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010; 28:1638.
212. Navarro M, Dotor E, Rivera F, et al. A Phase II study of preoperative radiotherapy and concomitant weekly irinotecan in combination with protracted venous infusion 5-fluorouracil, for resectable locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:201.
213. Willeke F, Horisberger K, Kraus-Tiefenbacher U, et al. A phase II study of capecitabine and irinotecan in combination with concurrent pelvic radiotherapy (CapIri-RT) as neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer* 2007; 96:912.
214. Velenik V, Ocvirk J, Oblak I, Anderluh F. A phase II study of cetuximab, capecitabine and radiotherapy in neoadjuvant treatment of patients with locally advanced resectable rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36:244.
215. Debucquoy A, Haustermans K, Daemen A, et al. Molecular response to cetuximab and efficacy of preoperative cetuximab-based chemoradiation in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:2751.
216. Horisberger K, Treschl A, Mai S, et al. Cetuximab in combination with capecitabine, irinotecan, and radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer: results of a Phase II MARGIT trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74:1487.
217. Leonardi MC, Zampino MG, Luca F, Jereczek-Fossa BA, Petazzi E, Tatani B, Lazzari R, Biffi R, Lorizzo K, Magni E, Scanniffio D, Orsi F, Bonomo G, Petralia G, Trovato C, Crosta C, Andreoni B, Orecchia R. Pre-operative radiochemotherapy with raltitrexed for resectable locally-advanced rectal cancer: a phase II study. *Anticancer Res.* 2006 May-Jun;26(3B):2419-23.
218. Gambacorta MA, Valentini V, Morganti AG, Mantini G, Micciché F, Ratto C, Di Miceli D, Rotondi F, Alfieri S, Doglietto GB, Vargas JG, De Paoli A, Rossi C, Cellini N. Chemoradiation with raltitrexed (Tomudex) in preoperative treatment of stage II-III resectable rectal cancer: a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Sep 1;60(1):130-8.
219. Valentini V, Doglietto GB, Morganti AG, Turriziani A, Smaniotto D, De Santis M, Ratto C, Sofo L, Cellini N. Preoperative chemoradiation with raltitrexed ('Tomudex') for T2/N+ and T3/N+ rectal cancers: a phase I study. *Eur J Cancer.* 2001 Nov; 37(16):2050-5.
220. Botwood N, James R, Vernon C, Price P. Raltitrexed ('Tomudex') and radiotherapy can be combined as postoperative treatment for rectal cancer. *Ann Oncol.* 2000 Aug;11(8):1023-8.

221. Avallone A, Delrio P, Pecori B, Tatangelo F, Petrillo A, Scott N, Marone P, Aloï L, Sandomenico C, Lastoria S, Iaffaioli VR, Scala D, Iodice G, Budillon A, Comella P. Oxaliplatin plus dual inhibition of thymidilate synthase during preoperative pelvic radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma: long-term outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Mar 1;79(3):670-6. Epub 2010 May 14.
222. Valentini V, Coco C, Minsky BD, Gambacorta MA, Cosimelli M, Bellavita R, Morganti AG, La Torre G, Trodella L, Genovesi D, Portaluri M, Maurizi-Enrici R, Barbera F, Maranzano E, Lupattelli M. Randomized, multicenter, phase IIb study of preoperative chemoradiotherapy in T3 mid-distal rectal cancer: raltitrexed + oxaliplatin + radiotherapy versus cisplatin + 5-fluorouracil + radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Feb 1;70(2):403-12. Epub 2007 Oct 4.
223. Gambacorta MA, Valentini V, Coco C, Morganti AG, Smaniotto D, Miccichè F, Mantini G, Barbaro B, Garcia-Vargas JE, Magistrelli P, Picciocchi A, Cellini N. Chemoradiation with raltitrexed and oxaliplatin in preoperative treatment of stage II-III resectable rectal cancer: Phase I and II studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Sep 1;60(1):139-48.
224. Losi L, Luppi G, Gavioli M, Iachetta F, Bertolini F, D'Amico R, Jovic G, Bertoni F, Falchi AM, Conte PF. Epub 2005 Nov 30. Prognostic value of Dworak grade of regression (GR) in patients with rectal carcinoma treated with preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis.* 2006 Oct;21(7):645-51.
225. Gavioli M, Luppi G, Losi L, Bertolini F, Santantonio M, Falchi AM, D'Amico R, Conte PF, Natalini G. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2005 Oct;48(10):1851-7.
226. Rider WD, Palmer JA, Mahoney LJ, Robertson CT. Preoperative irradiation in operable cancer of the rectum: report of the Toronto trial. *Can J Surg* 1977; 20:335.
227. The evaluation of low dose pre-operative X-ray therapy in the management of operable rectal cancer; results of a randomly controlled trial. *Br J Surg* 1984; 71:21.
228. Gérard A, Buyse M, Nordlinger B, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988; 208:606.
229. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997; 336:980.
230. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, 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. *Lancet* 2009; 373:811.

231. Collette L, Bosset JF, 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. *J Clin Oncol* 2007; 25:4379.
232. Janjan NA, Crane C, Feig BW, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001; 24:107.
233. Fietkau R, Barten M, Klautke G, et al. Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49:1284.
234. Chan AK, Wong A, Jenken D, et al. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:665.
235. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines www.nccn.org.
236. Glimelius B, Oliveira J, ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 4:54.
237. Valentini V, Aristei C, Glimelius B, et al. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Radiother Oncol* 2009; 92:148.
238. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005; 23:8671.
239. Sastre J, Custodio A, Sanchez JC, et al. Risk-adapted adjuvant chemotherapy after concomitant fluoropyrimidine-radiotherapy neoadjuvant treatment for patients with resectable cT3-4 or N+ rectal cancer. *Anticancer Drugs* 2011; 22:185.
240. Protocolo disponible online: www.cancer.gov/clinicaltrials/ECOG-E5204.
241. Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:241.
242. Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J, et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. *J Clin Oncol* 2010; 28:859.

243. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004; 240:711.
244. Habr-Gama A. Assessment and management of the complete clinical response of rectal cancer to chemoradiotherapy. *Colorectal Dis* 2006; 8 Suppl 3:21.
245. Borschitz T, Wachtlin D, Möhler M, et al. Neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2-3 rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:712.
246. Coatmeur O, Truc G, Barillot I, et al. Treatment of T1-T2 rectal tumors by contact therapy and interstitial brachytherapy. *Radiother Oncol* 2004; 70:177.
247. Aumock A, Birnbaum EH, Fleshman JW, et al. Treatment of rectal adenocarcinoma with endocavitary and external beam radiotherapy: results for 199 patients with localized tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:363.
248. Gerard JP, Chapet O, Ramaioli A, Romestaing P. Long-term control of T2-T3 rectal adenocarcinoma with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:142.
249. Lavertu S, Schild SE, Gunderson LL, et al. Endocavitary radiation therapy for rectal adenocarcinoma: 10-year results. *Am J Clin Oncol* 2003; 26:508.
250. Guillem JG, Díaz-González JA, Minsky BD, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008; 26:368.
251. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ* 2006; 333:779.
252. Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM, et al. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *J Am Coll Surg* 2002; 194:131.
253. Guillem JG, Chessin DB, Shia J, et al. Clinical examination following preoperative chemoradiation for rectal cancer is not a reliable surrogate end point. *J Clin Oncol* 2005; 23:3475.

9. Abreviaturas

9. ABREVIATURAS

5-FU: 5 fluorouracilo

AAP: Amputación abdomino-perineal

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AETS: Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitarias del Ministerio de Sanidad

AGA: American Gastroenterology Association

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

AJCC: American Joint Committee of Cancer

APC: Adenomatous poliposis coli

ARN: Ácido ribonucleico

ASCO: American Society of Clinical Oncology

CCR: Cáncer colorrectal

CCHNP: Cáncer colorrectal hereditario no polipósico

CEA: Antígeno carcino-embionario

CIFC: Cancer Incidence in Five Continents

ClCr: Aclaramiento de creatinina

COX: Ciclo-oxigenasa

CR: Cáncer de recto

CTCAE: Common terminology criteria for adverse events

CTV: Volumen blanco clínico

Cx: Cirugía

DCC: Deleted in colon carcinoma

DFCR: Desoxifluorocitidina

DPD: Dihidropirimidina deshidrogenasa

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR: Receptor del factor estimulante del crecimiento epidérmico

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

ESMO: European Society of Medical Oncology

ESTRO: European Society for Therapeutic Radiology and Oncology

ETM: Escisión total del mesorrecto

FAP: Poliposis adenomatosa familiar

FBAL: alfa-fluoro-beta-alanina

FUMP: Fluoridin monofosfato

G: Grado

GITSG: Gastrointestinal Tumour Study Group

GST: Glutathion S transferasa

GTV: Volumen tumoral macroscópico

Gy: Gray

IC: Infusión continua, Intervalo de confianza

IMRT: Radioterapia de intensidad modulada

IORT: Radioterapia intraoperatoria

LEV: Levamisol

LOH: Pérdida de heterocigosidad

LV: Leucovorin

MMR: Mismatch repair system

MRC: Margen de resección circunferencial

MSI: inestabilidad de microsatelites

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NCCTG: North Central Cancer Treatment Group

NSABP: National Surgical Breast and Bowel Project

OMS: Organización Mundial de la Salud

Ox: Oxaliplatino

PET: Tomografía por emisión de positrones

PTV: Volumen blanco de planificación

QT: Quimioterapia

RAB: Resección anterior baja

RAH: Resección anterior + Hartman

RCp: Respuesta completa patológica

RIO: Radioterapia intraoperatoria

RMN: Resonancia magnética nuclear

RR: Riesgo relativo

RT: Radioterapia

SEC: Supervivencia específica por cáncer

SG: Supervivencia global

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

SOH: Sangre oculta en heces

TAC: Tomografía axial computarizada

Tcf-lef: T cell factor-linfoide enhancer factor

TP: Timidilato fosforilasa

TS: Timidilato sintetasa

VEGF: Factor de crecimiento vascular-endotelial

