

Curso 2009/10
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/23
I.S.B.N.: 978-84-7756-967-1

CLAUDIO FUENTES SÁNCHEZ

**Radioquimioterapia hiperfraccionada preoperatoria
en el cáncer de recto localmente avanzado**

Directores

**CLAUDIO A. OTÓN SÁNCHEZ
LUIS FERNANDO OTÓN SÁNCHEZ**



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

Hay una fuerza motriz más poderosa que el vapor, la electricidad y la energía atómica: la voluntad.

Albert Einstein

Agradecimientos

Quisiera no olvidar a nadie en estos agradecimientos.

En primer lugar quiero agradecer a mis padres, Trinidad y Avelino, ya ausentes, sus desvelos y ayuda en unas circunstancias y tiempos difíciles.

A mi esposa Magdalena por su constante apoyo, comprensión y amor. A mis hijos Jorge y Álvaro a los que he querido servir de ejemplo y mostrarles que solo el esfuerzo vale para conseguir una meta.

A mi familia y en especial a mis hermanos, cuyo cariño tengo como un bien preciado.

A mis amigos, a Elena en difícil trance del que deseo supere.

A mis compañeros de trabajo que me han hecho sentir su apoyo constante, Carlos, Manuel, José Carlos, Ruth, José Javier y Ana. A los compañeros residentes, Raquel y José Miguel por su apoyo tan importante en el impulso inicial. A María Dolores pionera en este esquema terapéutico, que está pasando por unos momentos difíciles en su vida y a la que deseo su recuperación. A mis compañeros desaparecidos, Emiliano y Alfonso anterior Jefe y tutor, con el que desgraciadamente no pude completar el trabajo iniciado.

A mis compañeros y amigos del Hospital Gregorio Marañón donde me formé como especialista, y en especial a Carmen y Antón por sus sabios consejos y amistad prestados.

Mi agradecimiento más sincero a mis dos Tutores, Fernando y en especial a Claudio que me rescató cuando ya daba por perdido este tren. En ellos he encontrado dos auténticos ejemplos de humanidad y profesionalidad. Además del importantísimo apoyo material y sabios consejos, he sentido en ellos el calor humano. Gracias.

A mis pacientes por haberme enseñado el valor de la dignidad humana ante el sufrimiento y la adversidad.

En Santa Cruz de Tenerife, Marzo de 2010

Índice

1.	Introducción	10
1.1.	Cáncer de recto.	10
1.2.	Epidemiología.....	11
1.3.	Factores de riesgo	12
1.3.1.	Factores genéticos.....	12
1.3.2.	Factores dietéticos y estilo de vida	12
1.3.3.	Otros factores de riesgo	12
1.4.	Anatomía del recto.....	13
1.4.1.	Definición	13
1.4.2.	Consideraciones generales.....	13
1.4.2.1.	Límites	13
1.4.2.2.	Configuración general	13
1.4.3.	Situación	14
1.4.4.	División	14
1.4.5.	Forma, dimensiones y calibre	14
1.4.6.	Relaciones	15
1.4.6.1.	Recto pélvico. Ampolla rectal.....	15
1.4.6.2.	Peritoneo rectal.....	16
1.4.6.3.	Vaina rectal (fascia mesorrectal).....	17
1.4.6.4.	Recto perineal	19
1.4.7.	Constitución anatómica	19
1.4.8.	Vasos y nervios.....	20
1.4.8.1.	Arterias	20
1.4.8.2.	Venas	21
1.4.8.3.	Sistema linfático	21
1.4.8.4.	Nervios	23
1.5.	Factores pronósticos.....	23
1.6.	Diagnóstico.....	24
1.6.1.	Examen digital	25
1.6.2.	Rectocolonoscopia	26
1.6.3.	Tomografía Axial Computarizada (TC).....	26
1.6.4.	Ecografía Endorrectal (EUS)	27
1.6.5.	Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	28

1.6.6.	Anatomía patológica	29
1.7.	Clasificación del cáncer de recto	30
1.7.1.	Ganglios linfáticos regionales.....	31
1.7.2.	Metástasis a distancia	31
1.7.3.	Estadios UICC.....	31
1.8.	Tratamiento del cáncer de recto.....	32
1.8.1.	Cirugía.....	32
1.8.2.	Radioterapia	35
1.8.3.	Radioquimioterapia.....	43
1.8.3.1.	Ensayos aleatorizados fase III y metanálisis.....	43
1.8.3.2.	Ensayos con Fluoropirimidinas orales.....	49
1.8.3.3.	Ensayos con otros fármacos.....	51
1.8.4.	Ensayos con otros fraccionamientos de radioterapia.....	53
1.8.5.	Quimioterapia adyuvante	59
1.9.	Fraccionamientos no convencionales.....	61
1.9.1.	Modelo lineal cuadrático.....	61
1.9.1.1.	Bases biológicas del modelo lineal cuadrático	61
1.9.1.2.	Desarrollo matemático.....	63
1.9.1.3.	Cociente alfa/beta	64
1.9.1.4.	Significado del componente alfa y beta	67
1.9.1.5.	Métodos de obtención del cociente α/β	67
1.9.1.6.	Reparación incompleta entre fracciones	68
1.9.1.7.	Tiempo total de tratamiento. Repoblación tumoral.....	71
1.9.1.8.	Modelo lineal cuadrático en dosis fracción bajas	72
1.9.2.	Bases biológicas de los fraccionamientos no convencionales	73
1.9.2.1.	El fraccionamiento en radioterapia.....	73
1.9.3.	Forma de las curvas de dosis efecto para tumores y tejidos normales	75
1.9.4.	Fraccionamientos no convencionales	76
1.9.4.1.	Fórmulas de isoeffecto	77
1.9.4.2.	Hiperfraccionamiento	78
1.9.4.3.	Fraccionamientos acelerados.....	78
1.9.4.4.	Hipofraccionamientos	80
1.10.	Resumen y conclusiones de situación actual	80
2.	Hipótesis de trabajo y Objetivos.....	81

Objetivos	82
3. Material y métodos (Pacientes y métodos)	82
3.1. Selección de pacientes	82
3.2. Criterios de inclusión.....	83
3.3. Criterios de exclusión	83
3.4. Evaluación preoperatoria.....	83
3.5. Radioterapia	83
3.5.1. Campos de radiación	84
3.5.2. Dosis y fraccionamiento	84
3.6. Quimioterapia concomitante	84
3.6.1. Dosis	84
3.7. Cirugía.....	85
3.8. Valoración de toxicidad.....	85
3.1. Análisis estadístico	86
4. Resultados.....	87
4.1. Radioterapia	92
4.2. Quimioterapia	93
4.3. Toxicidad aguda.....	95
4.4. Complicaciones postoperatorias.....	101
4.5. Toxicidad tardía	102
4.6. Cirugía.....	103
4.7. Resultado tras tratamiento	107
4.7.1. Resultado patológico tras tratamiento	110
4.7.2. Respuesta patológica tras tratamiento según quimioterapia.....	110
4.7.3. Recidiva local	113
4.7.4. Metástasis	123
4.7.5. Supervivencia libre de enfermedad	125
4.7.6. Supervivencia global.....	126
5. Discusión.....	133
5.1. Comparación de resultados	135
5.1.1. Comparación de resultados entre los distintos grupos de tratamiento	136
5.1.1.1. Margen circunferencial	137
5.1.1.2. Respuestas patológicas completas.....	137
5.1.1.3. Recidivas locales.....	138

5.1.1.4.	Conservación de esfínteres	139
5.1.1.5.	Metástasis	139
5.1.1.6.	Supervivencia libre de enfermedad	140
5.1.1.7.	Supervivencia global.....	140
5.1.1.8.	Toxicidad	140
5.1.1.9.	Comparación de resultados con otros ensayos publicados	142
5.1.1.10.	Respuesta patológica completa	142
5.1.1.11.	Disminución del estadio “downstaging”	144
5.1.1.12.	Recidiva local.....	145
5.1.1.13.	Supervivencia libre de enfermedad	150
5.1.1.14.	Supervivencia global.....	151
5.1.2.	Aspectos radiobiológicos.....	153
5.1.3.	Cociente alfa/beta tumoral	154
5.1.4.	Cociente alfa/beta para efectos secundarios tardíos	158
6.	Conclusiones.....	163
	Índice de tablas	164
	Índice de Figuras	166
	Bibliografía	168

1. Introducción

1.1. Cáncer de recto.

El cáncer de recto tradicionalmente ha sido estudiado epidemiológicamente junto con el cáncer de colon debido a los frecuentes errores de clasificación de los tumores de la porción recto-sigmoidea. No obstante en los últimos años la división se ha ido haciendo más evidente a medida que ha ido mejorando las técnicas diagnósticas. Aunque constituyen un mismo tumor, su localización anatómica ha hecho del cáncer de recto una entidad propia con un tratamiento claramente diferenciado del cáncer de colon. Como veremos más adelante, el cáncer de recto, junto con el colon, es uno de los tumores más prevalentes por lo que se han iniciado ya campañas de diagnóstico precoz. Otro hecho relevante, es el gran avance en el tratamiento de tumores localmente avanzados en las últimas décadas pasando de tratamientos mutilantes a tratamientos conservadores del esfínter con mejoras nada despreciables en el control local y la supervivencia. En el cáncer de recto la cirugía, ha sido el tratamiento principal y único en sus inicios como tratamiento radical, con una alta tasa de recaídas locales cuanto el tumor estaba en fases avanzadas. Esto dio origen a una serie de investigaciones para tratar de mejorar los resultados, lo que se consiguió con la mejora de la técnica quirúrgica (escisión mesorrectal total) y la suma de radioterapia y quimioterapia. Estas dos últimas introducen el concepto de adyuvancia y neoadyuvancia en el tratamiento multidisciplinar del cáncer de recto y son objeto de investigación intensiva para determinar la secuencia óptima una vez establecidos sus beneficios. Estos tratamientos intentan mejorar el control de la enfermedad local y a distancia, buscando beneficios adicionales en la supervivencia de estos pacientes a través del control de la enfermedad microscópica. Así mismo se añade otro objetivo: mejorar la calidad de vida de estos pacientes preservando la funcionalidad esfinteriana.

Este panorama ha hecho que en las últimas décadas el cáncer de recto y especialmente el localmente avanzado, haya sido objeto de abundantes publicaciones y ensayos clínicos. Sin embargo, sigue pendiente establecer un nivel de evidencia adecuado sobre el cómo, cuándo y cuánto de los tratamientos.

En este capítulo inicial se pretende revisar el impacto en términos de mortalidad y morbilidad de esta enfermedad y el desarrollo diagnóstico y terapéutico que fundamenta el progreso en curaciones y calidad de vida de nuestros pacientes.

1.2. Epidemiología.

El carcinoma colorrectal es la neoplasia más frecuente en países desarrollados, por delante del cáncer de pulmón y de mama, considerando hombres y mujeres en conjunto y la segunda en ambos sexos considerados individualmente, tras pulmón y mama. El cáncer rectal supone aproximadamente un tercio del total de tumores colorrectales. Estos tumores desde el punto de vista epidemiológico suelen analizarse conjuntamente debido a los frecuentes errores de clasificación de los tumores de la porción recto-sigmoidea. No obstante existe una tendencia en las últimas estadísticas a separarlos debido a la mejora en las técnicas diagnósticas.

El cáncer colorrectal causó el 11% de las defunciones por cáncer en hombres y el 15% en mujeres según los datos de 2000. En España (1) se estima que el número de casos nuevos por año se sitúa en torno a los 21.000 en ambos sexos frente a 11.900 defunciones. Los tumores de colon y recto suelen analizarse conjuntamente debido a los frecuentes errores de clasificación de los tumores de la porción recto-sigmoide.

En España la incidencia de cáncer de colon y recto fue de 63,58 por 100.000 habitantes para varones y 39 por 100.000 para mujeres para el periodo 1997-2000, con una tasa de mortalidad de 28 (6591 defunciones) y 16 (5380 defunciones) respectivamente por 100.000 para el año 2000, es decir, fallecieron por cáncer de recto la mitad de los pacientes diagnosticados, con una tendencia de incremento anual de 2,58 para hombres y 0,79 mujeres.

La supervivencia a 1, 3 y 5 años del diagnóstico es 72, 57, 53%. Esta supervivencia es similar a la de países de nuestro entorno. También se aprecia un aumento en la prevalencia del cáncer colorrectal como consecuencia del aumento del número de casos y disminución de la mortalidad que a 5 años es de 36.314 casos.

La mortalidad e incidencia en España están por debajo de las tasas promedio de Europa, pero con una mortalidad ya superior a la de Francia, Italia y Reino Unido (2). En la Unión Europea, de forma global las tasas más bajas de mortalidad corresponden a Grecia, Finlandia y Suecia y las más altas a Dinamarca, Luxemburgo y Alemania. La variabilidad provincial de la mortalidad en España es muy baja y similar en ambos sexos, con un cierto patrón norte-sur más evidente en los hombres.

En Canarias (3) en el año 2003 se diagnosticaron 359 casos de cáncer colorrectal en varones y 292 en mujeres de los cuales 179 varones y 153 mujeres corresponden a la isla de Tenerife. La tasa ajustada para varones por 100.000 es de 48,86 y 31,92 para mujeres, para el cáncer de recto 12,82 y 8,86 para varones y mujeres

respectivamente, con una tendencia de incremento anual de 3,12% para varones y 1,07% para mujeres. La edad media es de 67,81 para varones y 69,76 para mujeres. No existen diferencias significativas entre Gran Canaria y Tenerife.

1.3. Factores de riesgo

1.3.1. Factores genéticos

Los cánceres de colorrectales con alteraciones genéticas hereditarias suponen un 10-15% de los casos. Los síndromes hereditarios de cáncer colorrectal y otras alteraciones genéticas incluyen (4) (5):

- a. Enfermedades no polipósicas: Síndrome de Lynch o Cáncer colorrectal no polipósico hereditario: genes de reparación alterados (gen MMR).
- b. Enfermedades polipósicas: Poliposis adenomatosa familiar: Síndrome de Turcot. Poliposis adenomatosa Atenuada familiar (AFAP). Síndrome poliposis hiperplásica.
- c. Enfermedades Hamartomatosas: Síndrome de Peutz-Jeghers .Síndrome poliposis Juvenil. Síndrome de Cowden .Síndrome de Ruvalcaba–Myhre–Smith. Síndrome de poliposis Hereditaria mixta.

En el síndrome de Lynch existe una alteración de genes encargados de la reparación del ADN y representa la forma más frecuente de cáncer colorrectal hereditario, suponiendo el 3%-5% de todos los cánceres colorrectales (5).

1.3.2. Factores dietéticos y estilo de vida

Otros factores de riesgo descritos son el mayor consumo de carnes rojas y grasas animales y menor consumo de fibra. Se han referido como factores protectores el consumo de vegetales y fruta (6), fibra (7), calcio, lácteos (8) y antiinflamatorios no esteroideos incluyendo aspirina (9). La ingesta de alcohol de 30 gr/día o más también se ha asociado con un riesgo incrementado (10). Teniendo en cuenta la importancia de la dieta en la génesis de este tumor, los datos de incidencia y mortalidad en España sugieren unos hábitos dietéticos más saludables en las mujeres (1) (3). La frecuencia de estos tumores se ha relacionado con el desarrollo económico, siendo más alta en países más desarrollados. Una vida sedentaria y un índice de masa corporal (obesidad) también se han asociado con un riesgo más alto de cáncer rectal (11) (12).

1.3.3. Otros factores de riesgo

Entre los factores de riesgo no de origen genético están, historia personal de adenomas colorrectales, historia familiar de primer grado con cáncer colorrectal o

adenomas colorrectales (13). Otras circunstancias asociadas a mayor riesgo de cáncer colorrectal son los antecedentes personales de cáncer de ovario, endometrio o de mama (13) (14). Este grupo de alto riesgo supone el 23% aproximadamente de todos los cánceres colorrectales por lo que un programa de cribado solo a este grupo supone no detectar la mayoría de estos tumores (15).

1.4. Anatomía del recto.

La anatomía del recto presenta algunas características que determinan un comportamiento diferenciado de los tumores respecto a los que se desarrollan en el resto del colon. Vamos a seguir para su descripción un tratado clásico de anatomía, el Testut-Latarjet (16), con algunas consideraciones de acuerdo al tratamiento actual de los tumores rectales.

1.4.1. Definición

El recto, de la palabra latina rectus, hace referencia a su forma en contraposición al flexuoso colon, es la parte terminal del intestino grueso. Se continua por arriba con el colon pélvico y termina en la piel de la región perineal por un orificio, el ano.

1.4.2. Consideraciones generales

1.4.2.1. Límites

Superior: el recto comienza en el punto en el que el tubo intestinal cruza el cuerpo de la tercera vértebra sacra. Este punto que es esencialmente anatómico corresponde al punto en que el intestino grueso deja de estar provisto de meso.

Endoscópicamente este límite es bastante neto y está marcado por una estrechez que cuesta atravesar con el rectosigmoidoscopio. Aparece en forma de válvula (primera válvula de Houston) o de una serie de pliegues diversamente dispuestos, en el centro de los cuales se encuentra la luz cólica o de una especie de invaginación de la mucosa que recuerda por su aspecto al cuello uterino. Se da a este punto el nombre de unión rectosigmoidea, permitiendo la denominación exacta de las neoplasias localizadas en este punto. Los autores antiguos hacían comenzar arbitrariamente el recto en la línea innominada o en la sínfisis sacroiliaca izda.

Inferior: Se corresponde con la línea anorrectal que es la unión de la piel del perineo con la mucosa rectal; también conocida como línea circular anorrectal (línea anocutánea de Herrmann).

1.4.2.2. Configuración general

El recto está diferenciado en el sentido de la excreción, por ello está provisto de una musculatura potente. Tiene una primera porción dilatada en continuidad inmediata con

el colon pélvico, llamada ampolla rectal. Termina por una porción estrechada canalicular, el conducto anal, provista de un aparato esfinteriano. El límite entre ambas porciones se fija por la inserción del músculo elevador del ano a la musculatura lisa del recto.

1.4.3. Situación

El recto está orientado en sentido vertical y medio, atravesando dos regiones: la pelvis menor y el perineo.

1.4.4. División

Ocupando dos regiones diferentes, la cavidad pélvica y la pared perineal, el recto comprende dos regiones, que además de sus relaciones se distinguen también por su morfología y su papel fisiológico: un segmento superior, el recto pélvico, que no es más que la región ampollar (o ampular) y un segmento inferior, terminal, recto perineal, que incluye el canal anal.

1.4.5. Forma, dimensiones y calibre

El recto es un órgano tubular de 15-17 cm de longitud. El segmento ampollar, es una especie de vejiga fecal ovoidea. Tiene un aspecto fasciculado y carnosos por la disposición de la capa muscular longitudinal y mide de 13 a 15 cm de longitud. En estado de vacuidad es una cavidad virtual de 3 a 6 cm en su diámetro transversal y de 15 a 20 mm en su diámetro anteroposterior, lo que le confiere una forma aplanada de delante atrás. Esta porción es muy distensible pudiendo llegar a los 8 cm de diámetro. Las dimensiones del recto perineal son 3 cm de longitud, 3 cm de diámetro y 9 cm de circunferencia exterior. La cavidad de esta porción es virtual fuera del acto de defecación.

Actualmente el recto se divide en 3 porciones (17), atendiendo a su distancia desde el margen anal, aunque a veces se referencia desde la línea dentada o anillo anorrectal estas son mucho menos empleadas. También en la medida puede haber cierta incertidumbre según se emplee en la medición el tacto rectal, el fibroscopio flexible (que sobreestima la distancia) o el rígido:

1. Recto inferior o bajo: hasta 3 - 6 cm desde el margen anal.
2. Recto medio: de 5-6 cm del margen anal a 8-10 cm del margen anal.
3. Recto superior: de 8-10 cm a 12-15 cm del margen anal.

Aunque la distancia suele darse desde el margen anal, es más importante la distancia desde la musculatura del esfínter anal, ya que esta tiene implicaciones importantes para realizar una cirugía conservadora del esfínter.

En la práctica y para evitar incertidumbres y unificar el lenguaje, el recto inferior se considera hasta los 5 cm, el medio de los 6 cm a los 10 cm y el superior la parte situada a más de 10 cm del margen anal.

Aunque el recto puede llegar a los 17 cm con variaciones anatómicas, en la práctica el límite superior suele situarse en los 15 cm. Este límite lógicamente es variable según los individuos y es muy importante su delimitación exacta en cada paciente, porque en los tumores situados en dicho límite, de su situación exacta (recto o colon sigmoide) depende el tratamiento adyuvante a realizar, siendo el recto definido operacionalmente como el área del intestino grueso que está al menos parcialmente retroperitoneal. Como veremos posteriormente en la descripción del peritoneo rectal, el peritoneo cubre la cara anterior y lateral de la porción superior del recto, siendo la cara posterior retroperitoneal.

1.4.6. Relaciones

1.4.6.1. Recto pélvico. Ampolla rectal

Situado en la parte posterior de la excavación pélvica desde la tercera vértebra sacra a la punta del coxis, el recto está en relación por detrás con el sacro, coxis, músculos piramidales, el simpático y plexo sacro separado de la pared posterior por un tejido celular laxo por el cual corren las arterias sacras. A los lados el recto está en relación con la serosa peritoneal y, más abajo, con una capa grasa, la aponeurosis perineal superior o profunda y el músculo elevador del ano. Por delante y de arriba abajo se relaciona con el fondo de saco rectovesical, el fondo de la vejiga, las vesículas seminales y próstata en el hombre. En la porción subperitoneal o extraperitoneal las relaciones anteriores del recto con la próstata se realiza a través de la aponeurosis prostatoperitoneal de Denonvilliers, la relación con la próstata es íntima y solo la separa esta aponeurosis. La distancia que separa el fondo de saco rectovesical del ano varía de 5 a 6 cm con la vejiga vacía. En la mujer el recto está sucesivamente en relación con el fondo de saco rectovaginal o saco de Douglas y con la pared posterior de la vagina. Estas relaciones no son directas, se realizan por medio de una vaina fibroserosa (fascia recti) que recubre el órgano enteramente y lo aísla.

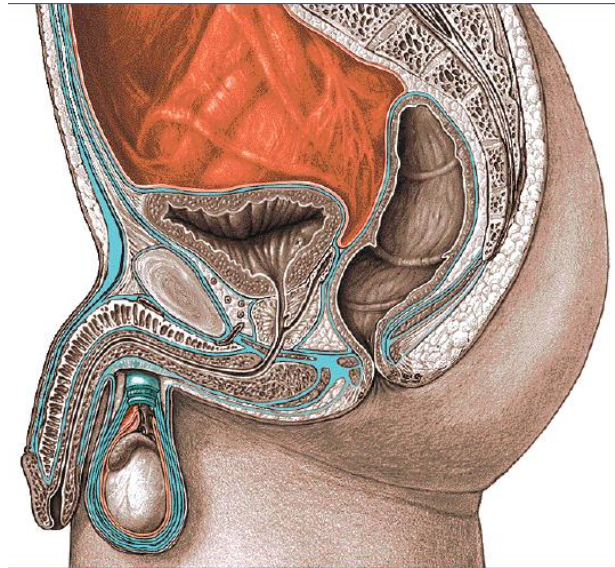


Figura1-1 Relaciones anteriores y posteriores del recto en el varón

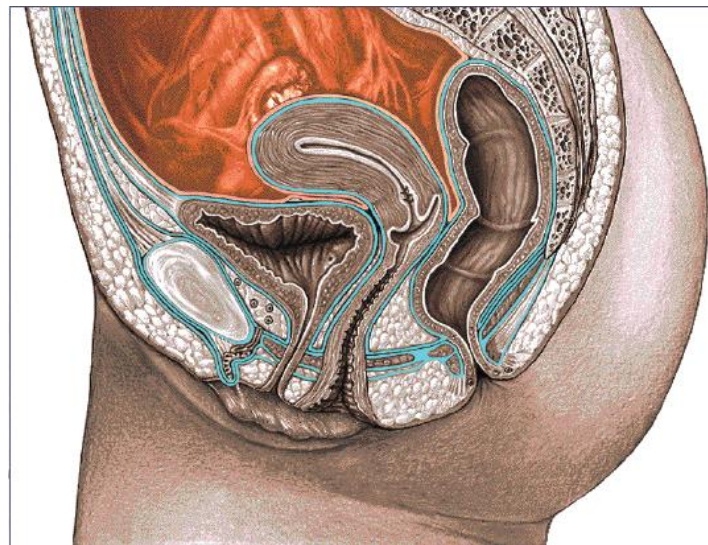


Figura 1-2 Relaciones anteriores y posteriores del recto en la mujer

1.4.6.2. Peritoneo rectal

El peritoneo, después de haber envainado la parte terminal del colon pélvico y haberse plegado sobre sí mismo para formar un meso, reposa sobre el recto, del que cubre una parte de la cara anterior y laterales. De aquí se refleja lateralmente sobre la pared pélvica por delante sobre las vísceras prerrectales (vejiga y vagina). En la cara anterior del recto el peritoneo cubre la mitad o los dos tercios superiores de la ampolla rectal. Por delante se refleja sobre las vísceras prerrectales formando entre ellas y el recto un fondo de saco prerrectal profundo, punto declive de la cavidad abdominal, que se denomina fondo de saco de Douglas que en el hombre es llamado *fondo de saco vesicorrectal*.

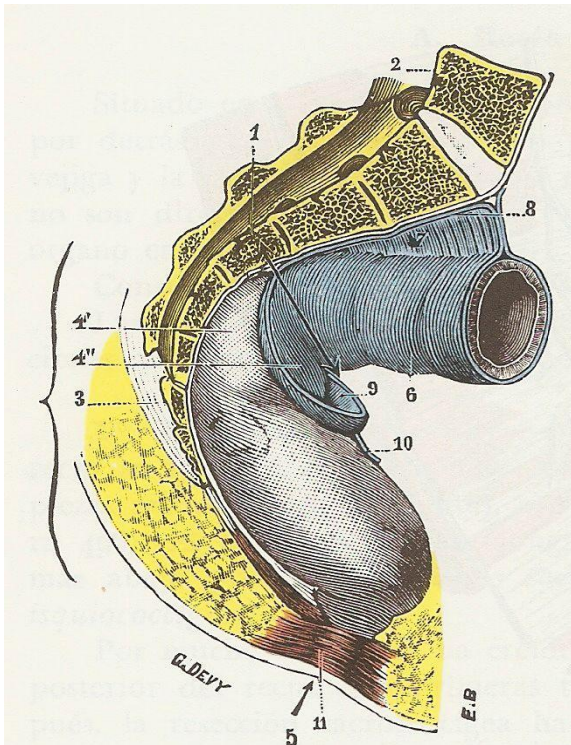


Figura1-3 Peritoneo rectal (esquemática).

1.3ª vértebra sacra. -2. Quinta vértebra lumbar. -3.Coxis. -4. Recto con: 4'su porción peritoneal; 4''su porción intraperitoneal.- 5. Ano.- 6. Porción terminal o prerrectal de mesocolon iliopélvico. -7. Porción terminal del mesocolon iliopélvico. -8. Peritoneo parietal.- 9. Fondo de saco rectovesical.- 10. Inserción superior de la aponeurosis prostato-peritoneal. -11. Esfínter externo. (De Anatomía Humana. Testut-Latarjet 1978)

1.4.6.3. Vaina rectal (fascia mesorrectal)

El recto está rodeado por una vaina que lo aísla. Esta vaina contiene abundante tejido graso y contiene los vasos, nervios y linfáticos del recto. Esta vaina, como se mencionó previamente, es serosa y fibrosa y es conocida por los clásicos como la *fascia recti* y actualmente como *fascia mesorrectal*. El espacio comprendido entre esta fascia y la capa muscular es lo que se llama actualmente el *espacio mesorrectal* o *mesorrecto*, de gran trascendencia actualmente por cuanto debe ser resecado en bloque constituyendo la *escisión mesorrectal completa (TME)*. Esta vaina es comparable a un cilindro cuya parte superior estuviese cortada a bisel, en pico de flauta según un plano oblicuo de arriba abajo y de atrás adelante. La parte que faltaría de esta vaina está constituida por el peritoneo que lo recubre por arriba. Se extiende desde el promontorio en el origen de la arteria rectal superior, rama de la mesentérica inferior hasta el lugar donde el Músculo elevador del ano se inserta en la pared rectal.

Esta vaina serofibrosa o fascia recti está bien formada y diferenciada en la mayoría de los casos. Está formada por fascículos de tejido conjuntivo y fibras musculares lisas, infiltradas por grasa y sigue las variaciones volumétricas de su contenido, la ampolla

rectal. Podemos esquematizar la disposición de los elementos de la vaina rectal como sigue:

- Por detrás está constituida por un sólida aponeurosis, aponeurosis presacra, entre esta y el recto está el espacio retrorrectal.
- Por delante, el límite anatómicamente es muy neto, la aponeurosis de Denonvilliers que separa la próstata y vesículas seminales del recto en el hombre. En la mujer el límite es menos neto y se funde con el tabique rectovaginal. Entre el recto y la aponeurosis está el espacio prerrectal.
- Lateralmente, el compartimento está cerrado por la hoja laterorrectal que está formada por un largo tabicamiento sagital. Se inicia en la parte anterior de sacro, se dirige hacia delante, cruzando las caras laterales del recto, el aparato genital y la vejiga para fijarse por delante en la cara posterior de la sínfisis púbica. La fascia de Denonvilliers separa dos espacios el compartimento rectal y el compartimento vesicogenital.

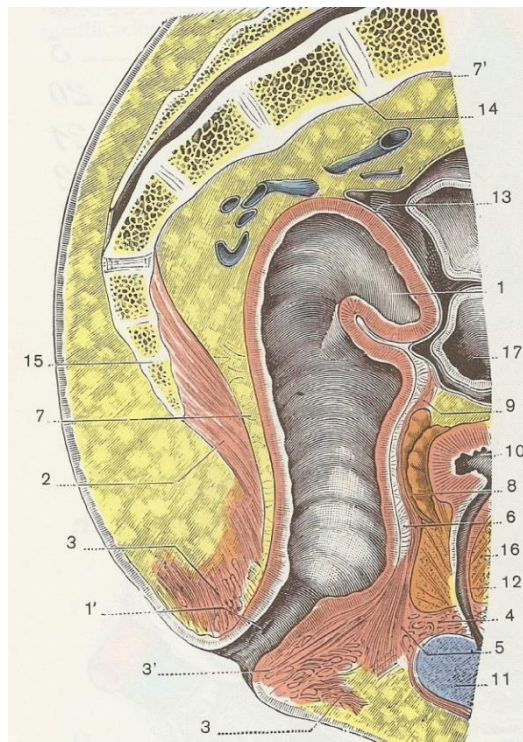


Figura 1-4 Celda rectal y los espacios perirectales, vistos en corte mediosagital

-1. Recto pelviano. -1'. Recto perineal. -2. Elevador del ano. -3. Esfínter estriado. -3'. Esfínter liso. -4. Transverso profundo del perineo. -5. Núcleo fibromuscular de perineo. -6. Espacio prerrectal. -7. Espacio retrorrectal que por arriba se continúa con 7' espacio prevertebral. -10. Vejiga. -11. Bulbo. -12. Uretra. -13. Peritoneo. -14. Sacro. -15. Coxis. -16. Próstata. -17. Asas de intestino delgado. (*De Anatomía Humana. Testut-Latarjet 1978*)

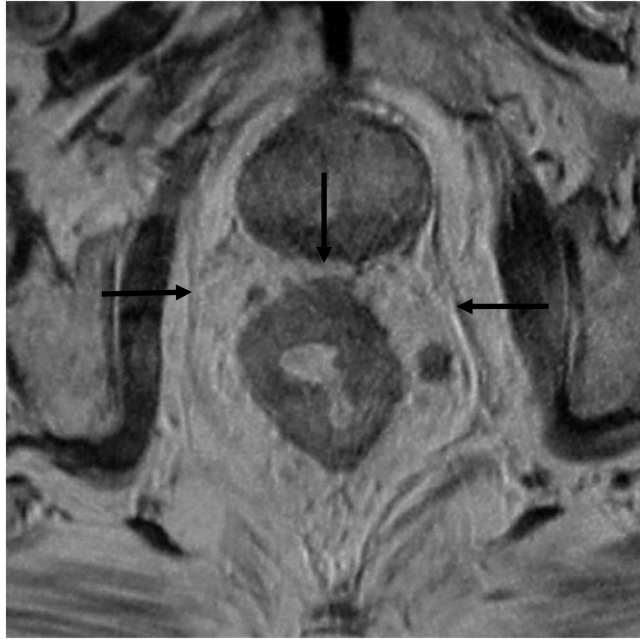


Figura 1-5 Espacio mesorrectal visto en RMN

Las flechas señalan la fascia mesorrectal, puede observarse como pierde su nitidez en la parte anterior. Las flechas laterales señalan las hojas laterorrectales de la fascia mesorrectal. Va desde el sacro hasta la sínfisis del pubis y engloba dos compartimentos, el rectal por atrás el vesicogenital por delante separados por la fascia de Denonvilliers.

1.4.6.4. Recto perineal

Comprendido en el espesor del perineo está en relación, por su parte inferior, con el esfínter externo. Su longitud es de 3 cm en el hombre y 2.5 cm en la mujer. Se relaciona por detrás con el elevador del ano y el esfínter. A los lados con el elevador y la fosa isquiorrectal y por delante las relaciones varían según se trate del hombre o de la mujer. En el hombre, con el vértice de la próstata, el bulbo uretral y la porción membranosa de la uretra, de la cual está separado por el triángulo recto uretral. En la mujer, con la pared posterior de la vagina, de la cual está separado por el triángulo rectovaginal.

1.4.7. Constitución anatómica

El recto se compone de 4 capas superpuestas: serosa, muscular, submucosa y mucosa.

- La túnica serosa: está formada por el peritoneo y se halla en relación con la parte anterior y superior de recto únicamente.
- Túnica muscular: comprende dos capas, una superficial longitudinal y otra profunda circular.
- Túnica submucosa.

- Túnica mucosa: se diferencia de la mucosa del colon por la presencia de formaciones especiales, *válvulas semilunares* y *columnas de Morgagni*, por el desarrollo de sus glándulas en tubos, por su menor adherencia a la capa muscular y por el desarrollo considerable de su sistema nervioso.

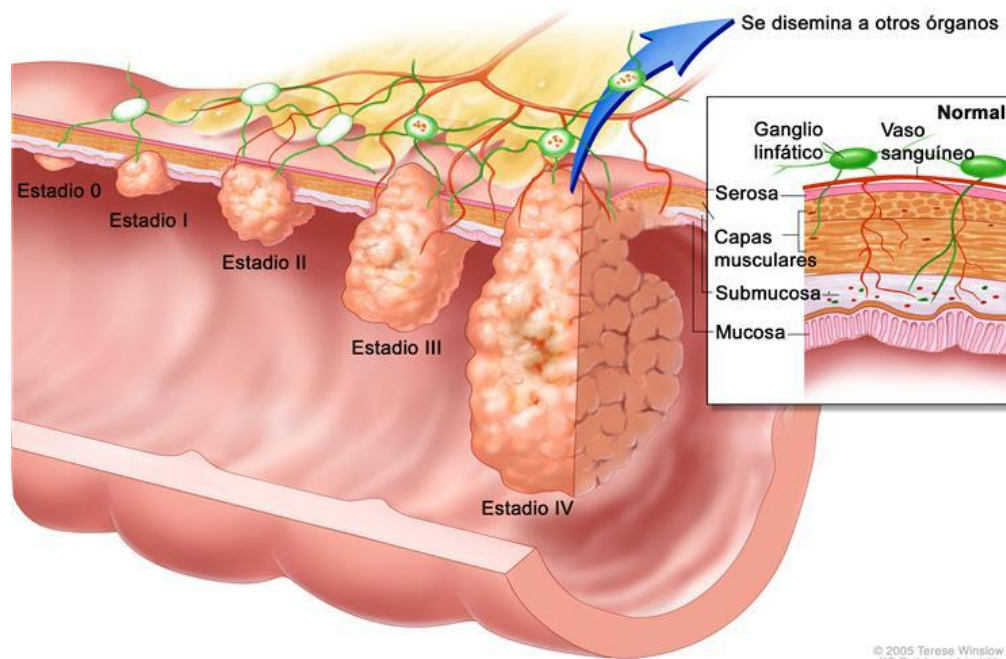


Figura 1-6 Capas de la pared rectal y su relación con la penetración tumoral, afectación ganglionar y estadio (De *National Cancer Institute*. www.cancer.gov)

1.4.8. Vasos y nervios

1.4.8.1. Arterias

El recto está irrigado por las arterias hemorroidales superiores (bifurcación de la arteria mesentérica inferior), medias (procedentes de la iliaca interna) e inferiores (ramas de la pudenda interna) que distribuyen de arriba abajo la irrigación del recto. Se añaden también algunas ramas procedentes de la sacra media. Las hemorroidales superiores son las verdaderas arterias del recto, las otras lo irrigan de manera accesoria.

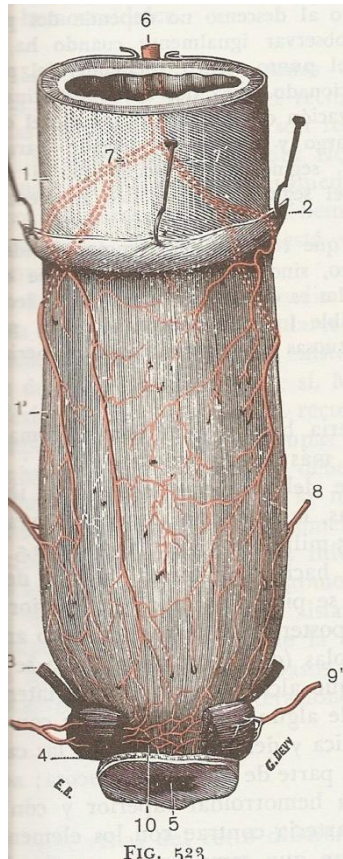


Figura 1-7 Arterias del recto vistas en su cara anterior

-1. y 1'. Porción peritoneal e infraperitoneal del recto. -2 peritoneo levantado a nivel del fondo de saco vesicorrectal. -3. Elevador del ano. -4. Esfínter externo resecaado en su parte media. -5. Ano. -6. Porción terminal de la mesentérica inferior. -7 y 7'. Arterias hemorroidales superiores. -8.arterias hemorroidales medias. -9 y 9'. Arterias hemorroidales inferiores. -10. Anastomosis subesfinteriana de estas arterias. (De Anatomía Humana. Testut-Latarjet 1978)

1.4.8.2. Venas

Las venas forman en el espesor del mesorrecto, un rico plexo, *el plexo hemorroidal*. Este plexo ocupa todo el recto pero está particularmente desarrollado en la parte inferior. De ellas nacen ramas que van de abajo arriba por debajo de la mucosa, perforan la capa muscular para alcanzar la cara posterior de recto y terminar en la vena mesentérica inferior, estas son las venas hemorroidales superiores. Las venas procedentes de la parte inferior del recto constituyen el sistema periesfinteriano o *venas hemorroidales inferiores* que van a la vena pudenda interna. Algunos ramos de la región ampollar terminan con el nombre de hemorroidales medias en la vena hipogástrica.

1.4.8.3. Sistema linfático

Los linfáticos de la región ampollar están situados en la mucosa y submucosa. Los de la región perineal son igualmente mucosos y submucosos pero hay además un red cutánea que drena la región anal hacia las cadenas inguinales superficiales. Los

ganglios eferentes atraviesan la capa muscular y se agrupan en pedículos. La distribución de estos pedículos está calcada de la red de pedículos vasculares. Se distinguen tres grupos ganglionares:

- Linfáticos inferiores: Drenan la zona situada por debajo de la línea dentada y ano. Son de 2 a 5 troncos. Incluyen grupo situado debajo de la piel de la región perineal posterior y drenan al grupo ganglionar del triangulo de Scarpa y grupo intrapélvico que a su vez van a los ganglios sacros y del promontorio e iliacos externos. Los tumores situados por encima de la línea dentada rara vez drenan a la región inguinal e iliaca externa por lo que estas regiones no necesitan ser tratadas en estos casos.
- Linfáticos medios: Ocupan el espacio pelvirrectal superior y terminan en los ganglios que siguen la iliaca interna. Algunas ramas pueden llegar también a los ganglios del promontorio. Drenan a esta región los tumores situados a menos de 6 cm del margen anal.
- Linfáticos superiores: Se les denomina abdominales. Son satélites de la arteria hemorroidal superior y de la mesentérica inferior. Se unen detrás de la ampolla rectal en la separación de las dos hemorroidales y se fusionan. En la unión de ellos están los ganglios pararrectales. Unos terminan en los ganglios de la horquilla de la arteria hemorroidal superior, que algunos consideran como verdadero hilio linfático del recto. Estos linfáticos terminan a lo largo del tronco de la arteria hemorroidal superior y mesentérica inferior.

Existen también conexiones con los linfáticos de la pared posterior de la vagina y de la próstata lo que explica la propagación a estos órganos.

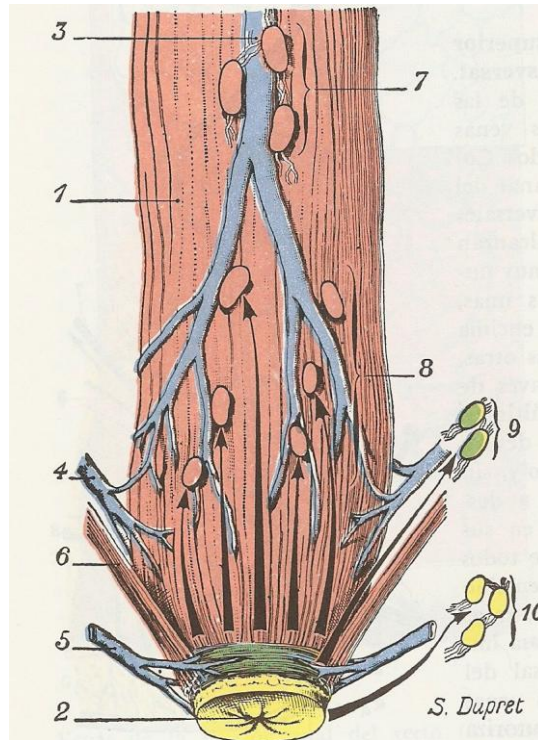


Figura 1-8 Linfáticos del recto

-1. Recto vista posterior. -2. Ano. -3. Vena hemorroidal superior. -4. Vena hemorroidal medio. -5. Vena hemorroidal inferior. -6. Elevador del ano. -7. Ganglios mesentéricos inferiores. -8. Ganglios anorrectales que reciben los linfáticos de la zona superior del recto. -9. Ganglios iliacos internos que reciben los linfáticos de la zona media. -10. Ganglios inguinales superficiales, que reciben los linfáticos de la zona inferior. (De *Anatomía Humana Testut-Latarjet 1978*)

1.4.8.4. Nervios

Los nervios del recto son nervios del sistema simpático y proceden de los plexos hipogástricos y sacro (hemorroidal inferior). Estos nervios se encuentran debajo del peritoneo pélvico a lo largo de las caras laterales del mesorrecto. La segunda, tercera y cuarta raíces nerviosas sacras dan fibras parasimpáticas a las vísceras pélvicas. Es muy importante para el cirujano conocer estas estructuras para preservarlas en orden para mantener la función sexual y urinaria del paciente

1.5. Factores pronósticos.

Los principales factores pronósticos del cáncer de recto son: el grado de penetración tumoral en la pared rectal, la afectación ganglionar y presencia de metástasis. Estos factores son el fundamento de la clasificación TNM. Siendo el pronóstico excelente para el estadio I y empeorando notablemente para los para los tumores T3 y T4 o con afectación ganglionar.

Se han establecido otros factores pronósticos como el número de ganglios resecaos en los N0 (18) (19). En un estudio de 1664 pacientes se ha establecido relación entre el número de ganglios resecaos y el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia

global, debido a que al examinar un número mayor de ganglios el estadiaje es más preciso (18). Se ha establecido como óptimo un mínimo de 22 ganglios resecados (19) en estudio diseñado para determinar la influencia del número de ganglios resecados con disección mesorrectal en cáncer de recto.

También tienen influencia negativa en el pronóstico, la edad, presencia de perforación y existencia de obstrucción (20).

Se han evaluado otros factores potencialmente relacionados con el pronóstico de esta enfermedad, como la pérdida alélica del brazo largo del cromosoma 18(18q) (21), fundamentalmente en el estadio II, confiriéndole un pronóstico similar al estadio III, con las implicaciones terapéuticas que eso conlleva. Los que no tienen dicha pérdida su pronóstico sería similar al estadio I, las supervivencias a los 5 años son del 94% para los que no tienen dicha pérdida versus 54% para los que sí, en una evaluación retrospectiva de 145 pacientes estadios II y III. En otros trabajos no se ha encontrado dicha correlación (22) o solo es factor pronóstico en el estadio III con mejor pronóstico cuando había inestabilidad de microsatélite (23). En un metanálisis publicado en 2005 (24) se trató de determinar la consistencia de cromosoma 18q como factor pronóstico. Se analizaron 27 publicaciones con 2187 pacientes con dos conclusiones principales: la primera fue que el cromosoma 18q es un factor pronóstico negativo en estadios II y III y la segunda que son necesarios estudios bien diseñados para cuantificar este efecto negativo en estos estadios.

Dado que las fluoropirimidinas constituyen la base del tratamiento con radioquimioterapia neoadyuvante, se ha evaluado la expresión tumoral de timidilato sintetasa encontrándose dicha expresión como un factor adverso para supervivencia y recaída (25).

1.6. Diagnóstico.

El diagnóstico definitivo del cáncer rectal debe establecerse mediante biopsia y confirmación histológica, pero en los tiempos actuales, el simple diagnóstico no es suficiente para determinar el tratamiento a realizar.

Un estadiaje preciso nos da información fundamental sobre la localización y tamaño del tumor primario, así como de la presencia o no de metástasis. La precisión en la determinación de la extensión local y a distancia de la enfermedad es vital ya que determina el tratamiento adyuvante o neoadyuvante a realizar y tipo de intervención.

Tres son los factores que se consideran actualmente más importantes como predictores de alto riesgo de recaída local: grado de afectación de la pared,

fundamentalmente afectación de la grasa mesorrectal (T3), afectación ganglionar y margen circunferencial negativo también llamado margen radial, el valor del margen radial se considera altamente predictivo de recaída cuando es positivo o menor de 1 mm sobre todo cuando se ha aplicado radioquimioterapia preoperatoria y tras escisión mesorrectal total como demostró Nagtegaal (26) en revisión que incluyó más de 17.500 pacientes. El valor predictivo de riesgo de recaída, cuando el margen circunferencial está afectado, aumenta cuando se ha realizado tratamiento neoadyuvante, como consecuencia de que son tumores más radiorresistentes y no se ha producido el “downstaging” que aumentaría la distancia de dicho margen.

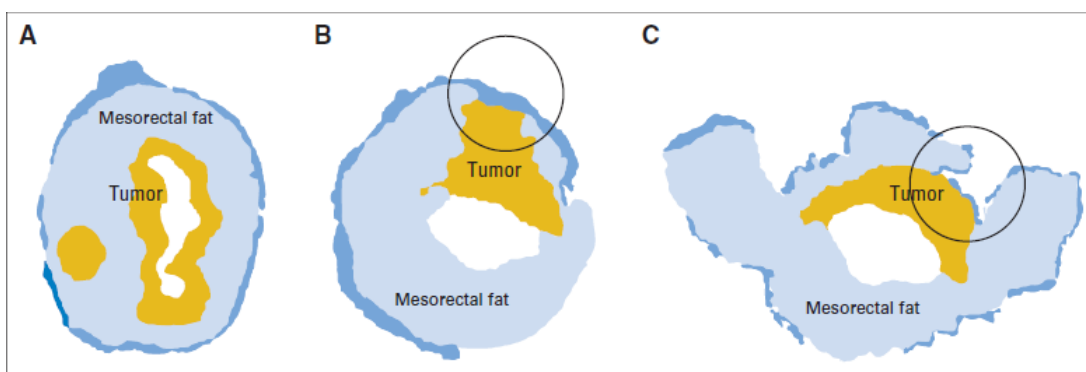


Figura 1-9 Representación esquemática del margen de resección circunferencial.

Representación esquemática del margen de resección circunferencial (MRC); el margen está marcado con tinta negra. (A) negativo. (B) tumor localmente avanzado que invade directamente el margen circunferencial. (C) pequeño tumor afectando el margen circunferencial como resultado de una resección incompleta en el mesorrecto circundante. El plano de resección está en capa muscular propia (26).

De estos tres factores, el tercero solo es posible conocerlo tras la cirugía, por ello son importantes las exploraciones con alto valor predictivo de obtención un margen de resección circunferencial negativo. Las pruebas a realizar van encaminadas a definir estos factores de riesgo.

La evaluación clínica inicial y el estudio de extensión deben incluir, el examen digital, rectoscopia y técnicas de imagen (TAC, RMN y ecografía endorrectal).

1.6.1. Examen digital

El tacto rectal ha sido el método más utilizado para el diagnóstico del cáncer rectal y fundamental en tiempos en los cuales las técnicas de imagen todavía estaban poco desarrolladas. Esta maniobra exploratoria es la primera a realizar ante la sospecha de carcinoma rectal, siendo la experiencia del explorador clave para obtener información valorable. Con este método no se consigue determinar el grado de afectación en profundidad ni determinar existencia de adenopatías, los dos factores principales para determinar el tratamiento a realizar. Es una prueba subjetiva con lo que ello supone.

1.6.2. Rectocolonoscopia

Se completa el examen digital con rectocolonoscopia que da información de distancia al margen anal, tipo de cirugía a realizar (posibilidad de conservar el esfínter) y extensión, tipo de tumor (ulcerado o exofítico) y toma de biopsia. Las neoplasias de colon sincrónicas con las del recto ocurren con una frecuencia que se sitúa en torno al 1.5-10% (27) (28). Aproximadamente en la mitad de estos casos el tumor sincrónico está localizado en un sitio alejado del tumor rectal. Es importante la realización de una colonoscopia completa antes de la intervención. Por otra parte, existe una secuencia entre el adenoma y el carcinoma, por lo que también es importante tener en cuenta que la probabilidad de que el paciente con un cáncer colorrectal presente un adenoma sincrónico puede ser de hasta el 30% (29).

1.6.3. Tomografía Axial Computarizada (TC)

Fue la primera prueba de imagen utilizada en el cáncer rectal. Para designar el tratamiento neoadyuvante es necesario conocer con exactitud pacientes con alto riesgo de recurrencia, como es la presencia de adenopatías, afectación de fascia mesorrectal y últimamente es de gran importancia la valoración de posibilidades de obtener un margen circunferencial libre como predictor de alto riesgo de recaída local (26). El TAC presenta una baja sensibilidad (menor del 50%) para predecir la posibilidad de obtener libre el margen de resección circunferencial aunque con una alta especificidad (mayor 90%) (30), posiblemente estos datos se puedan mejorar con los TAC multicorte de última generación. En la valoración de la afectación de la fascia mesorrectal también presenta una baja sensibilidad (31). En una revisión sistemática (32) se encontró una sensibilidad para determinar la penetración en la pared del 78%, con una especificidad del 63%. Para determinar la afectación ganglionar la sensibilidad fue del 52% con una especificidad del 78%. La especificidad y sensibilidad fue inferior a la RMN y ecografía endorrectal. Dworak (33) analizando 4985 ganglios de los cuales 586 eran metastásicos, encuentra que el 32% de los metastásicos eran inferiores a los 5 mm, tamaño que está por debajo del nivel de detección del TAC. En resumen el TAC no es una buena prueba diagnóstica para indicación de tratamiento neoadyuvante por su baja sensibilidad en detectar la afectación de grasa mesorrectal (T3), detección de ganglios afectos y predicción de margen de resección circunferencial libre (figura 1) (30). Otra limitación importante es que no permite diferenciar las distintas capas de la pared rectal. Sin embargo es muy útil para determinar la afectación de órganos vecinos y metástasis. Cuando la estrategia es de radioquimioterapia postoperatoria (T3N1) hay poca necesidad de identificar los ganglios preoperatoriamente, pero cuando el énfasis está en realizar radioquimioterapia preoperatoria (más difundida en

la actualidad), es esencial discriminar los pacientes de riesgo (afectación ganglionar, afectación de subserosa....) para realizar radioquimioterapia neoadyuvante.

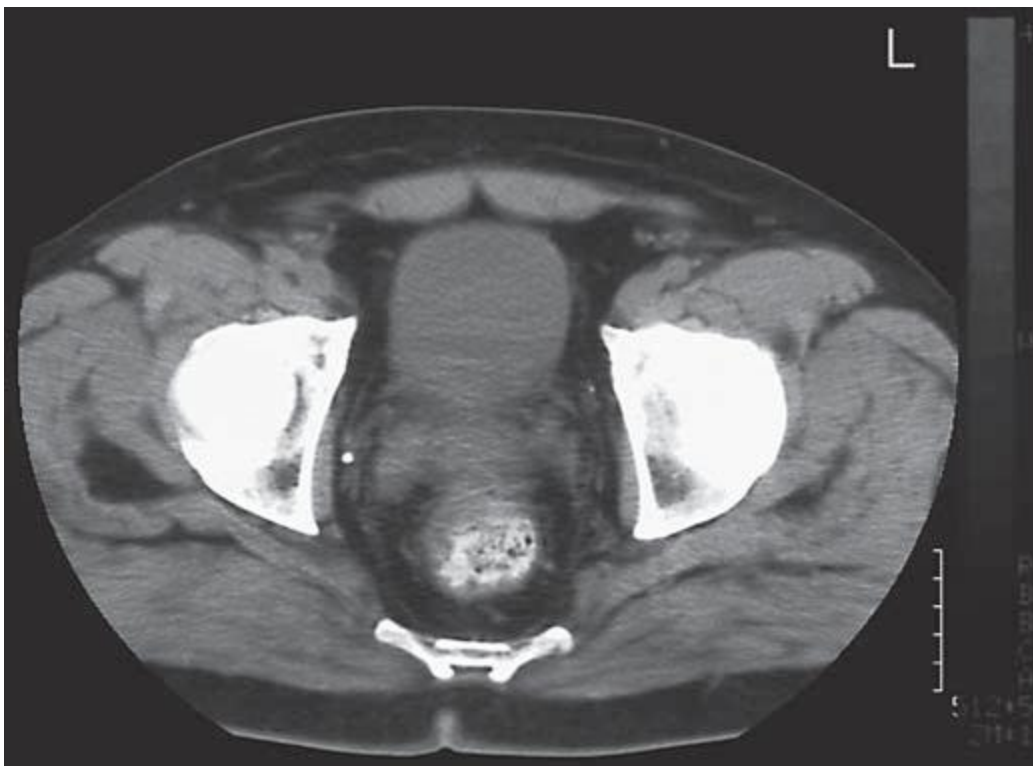


Figura 1-10 TAC para estadiaje

Ejemplo de TAC en el cual tres observadores predijeron no afectación de margen de resección circunferencial. La anatomía patológica no obstante mostró afectación del margen circunferencial de resección (30).

1.6.4. Ecografía Endorrectal (EUS)

El uso de la ecografía endorrectal para estudio de extensión del cáncer de recto también fue precoz. Tiene gran valor para valorar el grado de penetración del tumor en la pared rectal, fundamentalmente en T1 y T2 como se demostró en 2 meta-análisis (34) (35) con una sensibilidad del 94% y especificidad del 86%, siendo menos precisa para determinar T3 y T4. En uno de estos meta-análisis (34) se mostró superior al TAC y RMN detección de grado de afectación de pared y afectación perirrectal, con igual sensibilidad para la detección de metástasis ganglionares perirrectales, pero con diversas limitaciones como son dependencia de la habilidad del operador, solo es válida para tumores hasta 10 cm del margen anal, pérdida de utilidad en tumores estenóticos, por lo que la selección de pacientes puede alterar los resultados del meta-análisis, y no detección de adenopatías alejadas del transductor.

Un estudio de una única institución (36) con pacientes intervenidos sin tratamiento previo encontró menor sensibilidad de la informada en otros estudios, 70% de precisión, 18% de sobreestadiaje y 13% de infraestadiaje, mientras que para la

detección de afectación ganglionar la precisión era del 64%, 25% de sobreestadiaje y 11 de infraestadiaje. Como se ha mencionado previamente, la ecografía endorrectal es precisa para determinar grado de penetración tumoral en la pared, pero es menos adecuada para la evaluación del plano de excisión mesorrectal por lo que es poco útil para predecir un margen libre radial, que como se ha mencionado es otro factor importante predictivo de recaída.

1.6.5. Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Actualmente es considerada la principal prueba diagnóstica para determinar el estadio en el cáncer de recto. Presenta una sensibilidad y especificidad similar a la ecografía endorrectal en determinar el grado de afectación de la pared rectal (T), sobre todo con técnicas endorrectales (37), pero ofrece otras ventajas añadidas en la detección ganglionar perirrectal y pélvica(N). Con técnicas especiales (cortes finos) se ha llegado a informar de hasta un 100% (38) de precisión en determinar el grado de afectación de la pared incluyendo afectación de la grasa mesorrectal (T3) fundamental para indicar tratamiento neoadyuvante. La principal dificultad de la RMN estriba en la diferenciación los T1 de los T2 y los tumores borderline entre T2 y T3 por la reacción desmoplásica que produce el tumor produciéndose un sobreestadiaje (39). En la figura 2 podemos ver tumor rectal con la diferenciación de las diferentes capas.

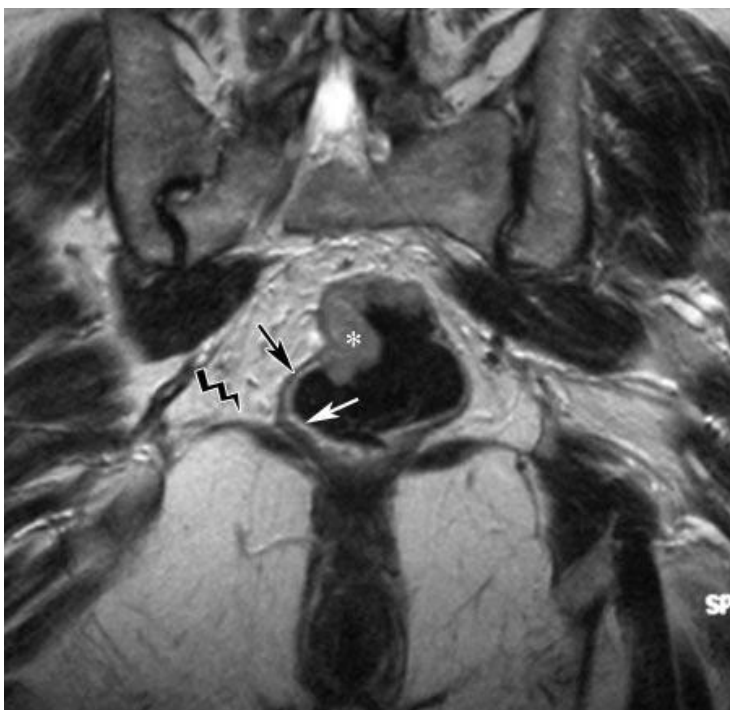


Figura 1-11 RMN para estadiaje

Carcinoma de recto. Imagen coronal en T2 mostrando tumor T1 (*). El tumor tiene una señal de intensidad intermedia entre la alta señal de la grasa y la baja señal de la capa muscular (flecha negra). La capa interna de la pared rectal (flecha blanca) consistente en capas mucosa y submucosa y tienen una alta intensidad de señal (40).

Pero donde la RMN es superior a otras técnicas es en la predicción de obtener margen de resección circunferencial libre con una precisión de 97% y 93% respectivamente para dos radiólogos independientes (41) (39). Beets-Tan y cols (41) establecieron que una distancia menor de 6 mm entre el tumor y la fascia mesorrectal es un criterio válido de predicción de afectación de margen circunferencial, en su experiencia una distancia de al menos 5 mm en la imagen de resonancia ayuda a predecir un margen de resección circunferencia de 1 mm en el análisis histológico con un 97% de confianza. No obstante, la resonancia magnética tiene en estos casos dos limitaciones (40): pacientes delgados con poca grasa perirrectal y tumores de pared anterior por la pobre visualización de la grasa mesorrectal. En resumen, la finalidad fundamental del estadiaje con resonancia es identificar pacientes con tumores T3 y subgrupos de pacientes con afectación potencial del margen circunferencial de resección, los cuales podrían beneficiarse de tratamiento neoadyuvante con radioquimioterapia. En cuanto a la detección de afectación ganglionar (40), los resultados han sido discordantes entre el 45 y el 80% de precisión. No hay además consenso en definir cuando el ganglio se considera afectado, siendo para algunos cualquier ganglio visible, mientras que para otros solo lo consideran afecto cuando es mayor de 3-5 mm, mientras que últimamente se hecho énfasis en la irregularidad de los bordes, lo que no deja de tener cierta subjetividad.

Los resultados favorables obtenidos por la resonancia magnética no se obtienen cuando se usa para el reestadiaje tras el tratamiento neoadyuvante, habiéndose informado de muchos errores en el “downstaging” fundamentalmente en tumores superficiales ypT0, ypT1 e ypT2 induciendo un sobreestadiaje principalmente debido a la fibrosis producida, siendo muy difícil la detección de nidos tumorales entre la fibrosis. Es en estas situaciones donde el PET (42) puede tener valor, observándose una disminución del SUV postradioquimioterapia en pacientes respondedores con respecto a los que no han respondido. Capirci (43) y colaboradores analizan el valor del PET tras radioquimioterapia neoadyuvante y encuentran una disminución significativa de la captación de glucosa y además esta prueba presenta un valor predictivo de respuesta positiva del 77% y de respuesta negativa el 89%, concluyendo que el PET con glucosa marcada es una prueba útil para el diagnóstico y pronóstico de los pacientes tratados con radioquimioterapia neoadyuvante.

1.6.6. Anatomía patológica

La organización mundial de la salud clasifica los tumores de intestino grueso epiteliales en las siguientes categorías (44):

1. Adenocarcinoma
2. Adenocarcinoma Mucinoso
3. Carcinoma de células en anillo de sello
4. Carcinoma escamoso
5. Carcinoma adenoescamoso
6. Carcinoma de células pequeñas
7. Carcinoma indiferenciado

A su vez cada categoría excepto el carcinoma de células pequeñas y el indiferenciado se clasifican en tres categorías: bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado. Los tumores bien y moderadamente diferenciados se consideran tumores de bajo grado de malignidad.

1.7. Clasificación del cáncer de recto

El cáncer de recto se clasifica en su extensión siguiendo la clasificación TNM, sexta edición de la UICC (45). Esta clasificación no se aplica a sarcomas, linfomas, tumores carcinoideos y melanoma.

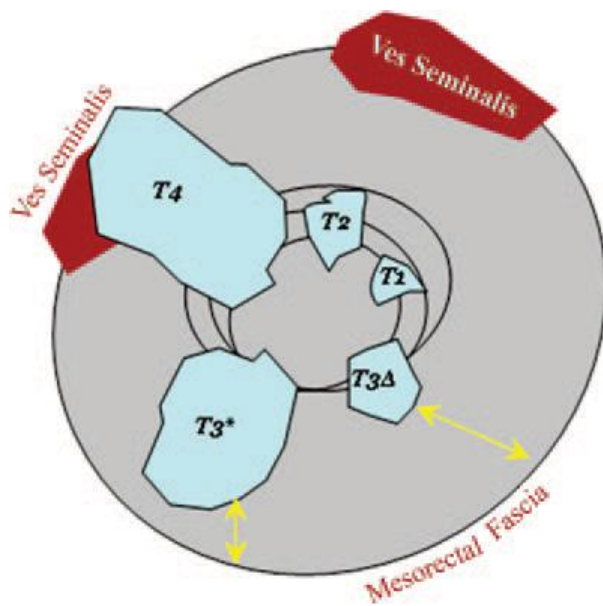


Figura 1-12 Invasión del tumor en la pared rectal (T) (esquemático)

Tx: El tumor primario no puede ser valorado.

T0: Sin evidencia de tumor primario.

Tis: carcinoma in situ: carcinoma intraepitelial o invasión de la lámina propia

T1: El tumor invade la submucosa.

T2: El tumor invade la muscularis propia

T3: El tumor invade la subserosa o tejidos no peritonizados perirrectales o pericólicos

T4: El tumor invade otros órganos o estructuras y/o perfora el peritoneo visceral.

1.7.1. Ganglios linfáticos regionales

Nx: los ganglios linfáticos regionales no pueden ser valorados.

N0: Ganglios libres de afectación.

N1: Metástasis en 1 a 3 ganglios.

N2: Metástasis en 4 o más ganglios regionales.

1.7.2. Metástasis a distancia

Mx: Las metástasis no pueden ser valoradas.

M0: Ausencia de metástasis.

M1: Metástasis a distancia.

1.7.3. Estadios UICC

Estadio 0:

T_{is}, N0, M0

Estadio I

T1, N0, M0

T2, N0, M0

Estadio IIA

T3, N0, M0

Estadio IIB

T4, N0, M0

Estadio IIIA

T1, N1, M0

T2, N1, M0

Estadio IIIB

T3, N1, M0

T4, N1, M0

Estadío IIIC

CualquierT, N2, M0

Estadío IV

Cualquier T, N, M1

1.8. Tratamiento del cáncer de recto

El tratamiento curativo del cáncer de recto se basa en la cirugía, cuyo fin es la exéresis completa del tumor. Posteriormente se añadieron la radioterapia y la quimioterapia en etapas más avanzadas, que contribuyen al aumento de control local, conservación del esfínter anal y tratamiento sistémico de la enfermedad con aumento de la supervivencia como fin último. Existe gran evidencia científica en la actualidad de que el abordaje multidisciplinar (46) (47) (48) del cáncer de recto constituye la base del tratamiento y como se obtienen los mejores resultados clínicos. Aunque no cabe duda que el tratamiento multidisciplinar es el más adecuado, no existe consenso respecto a cuál es la secuencia y esquema más adecuado. La principal disyuntiva ha sido el tratamiento adyuvante o neoadyuvante, aunque como veremos posteriormente, el tratamiento neoadyuvante ha ido ganando adeptos en virtud de los estudios publicados.

Se describirán por separado las distintas posibilidades terapéuticas con especial énfasis en la radioquimioterapia, tratamiento hoy ampliamente aceptado.

1.8.1. Cirugía.

La cirugía constituye el pilar fundamental en el que se basa el tratamiento del carcinoma rectal, siendo su objetivo fundamental reseca el tumor con un adecuado margen de seguridad y los tejidos con alto de riesgo de afectación microscópica, como son las áreas ganglionares regionales y la extensión perirrectal.

Las técnicas quirúrgicas principales son dos, la resección anterior cuando el tumor estaba a más de 6 cm de margen anal y la amputación abdominoperineal cuando no se podía conservar el esfínter.

El control locorregional ha cambiado drásticamente en los últimos 15 años tras la introducción y generalización de una cirugía más precisa siguiendo los planos

embrionarios, esta cirugía es conocida como Excisión Mesorrectal Total (49) (TME por sus siglas en ingles), con un alto porcentaje de preservación de esfínteres.

Hasta la introducción de esta nueva técnica quirúrgica los pacientes con afectación ganglionar regional (N +) o de la grasa perirrectal (T3) presentaban una supervivencia a los 5 años entre el 30 y 50% a los 5 años (50) que ha pasado a un 67% en el periodo de 1996-2004 (51).

La tasa de recidiva locorregional en series históricas (52) tras cirugía convencional exclusiva (sin TME) para tumores T3-T4 y/o N+ se sitúa entre el 15% y 65%. Los sitios más frecuentes de recidiva locorregional (53) son: región presacra 67%, 13% perineal y 14% en la sutura de la anastomosis.

Es muy importante conseguir una resección completa con unos márgenes de resección libres. Se ha considerado tradicionalmente que unos 5 cm (47) de margen longitudinal eran suficientes como medida de seguridad, sin ningún estudio que lo avale. Actualmente se considera que márgenes longitudinales de 2-3 son suficientes, sin que por ello se aumente el riesgo de recidiva local, que pueden reducirse a 1 cm (47) (54) si se aplica tratamiento neoadyuvante, lo que aumenta la posibilidad de conservación de esfínteres.

En los años 80 surge la preocupación por la extensión lateral del tumor y la necesidad de obtener un adecuado margen de resección. Heald (55) y colaboradores analizando a 5 pacientes detectan la presencia de focos microscópicos de tumor en la grasa perirrectal a varios cm de distancia del tumor primario y determinan que una cirugía estándar hubiera dejado estos focos tumorales, lo que hubiera ocasionado una recidiva posterior. Concluyen con la necesidad de reseccionar el mesorrecto para eliminar completamente el tumor. Quirke y colaboradores (56) analizan el margen circunferencial y encuentran afectación en 14 (27%) de 54 pacientes 12 de los cuales sufren una posterior recidiva, concluyendo al igual que Heald sobre la importancia de la extensión lateral del tumor, lo que había sido subestimado hasta la fecha.

Esta preocupación por la afectación radial del tumor rectal se concreta en la publicación en 1986 por Heald y Ryall (49), los cuales introducen la resección mesorrectal total (TME) en el tratamiento del cáncer rectal. Esta técnica quirúrgica consiste en la resección total en bloque del recto con el mesorrecto que lo recubre, siguiendo los planos de resección embriológicos, incluyendo la fascia visceral pélvica con toda el área circunferencial perirrectal. En este artículo se presenta una serie de 115 pacientes con una tasa de recidiva a los 4 años del 2.6 %, tasa totalmente inusual

en la época como hemos visto previamente. Con una supervivencia de 87 % a los 5 años. Otro hecho importante de esta publicación es que en 69 pacientes el tumor estaba a menos de 5 cm del margen anal, de los cuales en 39 el margen de resección estaba a menos de 2.5 cm (este margen era considerado inadecuado en dicha época). La prioridad quirúrgica fue la obtención de un margen circunferencial libre de tumor. Otro hecho importante del trabajo de Heald y Ryall es la introducción de la preocupación por preservar el esfínter, prioridad secundaria hasta la fecha. Tras la difusión paulatina de este trabajo, la escisión rectal con TME se convirtió en la cirugía estándar en el carcinoma rectal.

Este mismo autor (57) publicó sus resultados de 519 pacientes durante un periodo de 20 años con una recidiva local de 6% a los 5 años y 8% a los 10 años. 3% a los 5 años y 4% a los 10 años en 405 pacientes a los que se les realizó cirugía curativa. La supervivencia libre de enfermedad fue de 80 % y 78% a los 5 y 10 años respectivamente. Otro hecho importante de esta serie es que 407 pacientes fueron tratados con resección anterior con TME, con lo que la conservación de esfínteres fue extraordinariamente alta sin comprometer el resultado oncológico.

Con estos resultados excepcionales empieza a plantearse una controversia que ha continuado hasta fechas recientes. La alta tasa de recidivas locales con cirugía sola llevó a la asociación de la radioterapia o radioquimioterapia en un intento de disminuir estas recidivas siendo el tratamiento estándar en ese momento en los tumores localmente avanzados. Con la nueva técnica quirúrgica ¿es necesaria la radioterapia o radioquimioterapia? Esta duda la plasma en un artículo publicado en 1993 MacFarlane (58) y los autores anteriores donde comparan sus resultados favorablemente con otras series de tratamiento estándar más radioterapia o radioquimioterapia, concluyendo que es posible curar el cáncer de recto con cirugía sola. La solución a este dilema se resolverá más adelante, pero ya se intuye el resultado, ya que el mejor tratamiento es el multidisciplinar como veremos.

Estos trabajos llevaron a un segundo dilema, ¿son reproducibles estos resultados en otros centros?. Los resultados posteriores indicaron que no eran tan reproducibles originándose cierta controversia (59) (60) entre cirujanos de Estados Unidos y Europeos más proclives a la nueva técnica. Las tasas de recurrencia local a los 5 años oscilaban entre el 5 y el 30% según los grupos, además se pudo ver que era preciso un equipo entrenado, pasando así a ser el cirujano un factor pronóstico importante (61).

Una de las series más amplias de TME sin radioterapia nos la ha proporcionado el grupo Noruego para el tratamiento del Cáncer Rectal (62). Este grupo informa de una tasa de recidiva local del 20% en 2460 pacientes con pT3. El margen circunferencial fue dado en 1676 pacientes que fueron los pacientes analizados presentando un 24 % de recidivas locales, 11% cuando el margen circunferencial era mayor de 3 mm y N0 y 36.5% cuando el margen era < de 1mm o N2. De este estudio se pueden sacar dos conclusiones, primero que los resultados inicialmente informados para la TME no son fácilmente reproducibles y segundo, como consecuencia de lo anterior, la necesidad de añadir radioterapia al tratamiento quirúrgico.

No existe hasta el momento ningún estudio aleatorizado que compare cirugía con TME versus cirugía sin TME. Aunque no es un estudio aleatorizado Havenga y colaboradores compararon los resultados de 1411 pacientes de varias instituciones internacionales tratados con diversas técnicas quirúrgicas. Se establecieron dos grupos: los operados con técnicas estandarizadas (TME o linfadenectomía pélvica ampliada D3) y los operados con técnica convencional. La recidiva local en el grupo de cirugía estandarizada era del 4–9% mientras que en el de cirugía convencional era del 32–35%. La supervivencia a 5 años también fue superior en el primer grupo (62% frente a 75%). Se concluyó que tales diferencia en supervivencia y en control local, no parecen que puedan ser consecuencia de la heterogeneidad de los grupos o tendencias inherentes a un estudio no aleatorizado.

Últimamente se ha introducido como técnica quirúrgica en el cáncer de recto la laparoscopia con la publicación de varios estudios aleatorizados (63) (64), con resultados similares a la cirugía clásica, pero con controversias en cuanto a la posible ventaja en la morbilidad y estancia hospitalaria.

Resumen, La técnica quirúrgica supone un aspecto fundamental en el tratamiento del cáncer de recto. La TME ha supuesto un avance relevante en el tratamiento curativo de estos tumores, aunque para obtener unos resultados óptimos es necesario un equipo entrenado. Parece razonable que la técnica quirúrgica aparentemente más eficaz sea la que forme parte de los estudios de eficacia del tratamiento adyuvante.

1.8.2. Radioterapia

Los insatisfactorios resultados de la cirugía sola (52), hizo que pronto la radioterapia se asociara a la cirugía en un intento de aumentar la supervivencia, el control local y finalmente la conservación de esfínteres. La radioterapia se ha aplicado, bien preoperatoriamente, fundamentalmente en Europa o postoperatoriamente, técnica

preferida en Estados Unidos (65), con una tendencia clara al tratamiento preoperatorio como describimos a continuación.

La radioterapia preoperatoria ofrece las siguientes ventajas teóricas: disminuye el sembrado tumoral en la cirugía, menor toxicidad aguda, mayor radiosensibilidad de la célula tumoral debido a la mejor oxigenación y potencialmente mayor preservación de esfínteres por la disminución de tamaño tumoral, fundamentalmente en tumores bajos. La principal desventaja es el sobretratamiento de pacientes en estadios precoces con enfermedad metastásica no detectable. Esta desventaja ha ido gradualmente disminuyendo por la mejora en las técnicas diagnósticas que permiten ahora mejor estadiaje y predicción de margen circunferencial negativo. Por el contrario la principal ventaja de la irradiación postoperatoria es la mejor selección de pacientes basada en los hallazgos anatomopatológico. La principal desventaja es la mayor toxicidad intestinal fundamentalmente por su mayor inclusión en los campos de tratamiento y potencialmente mayor radiorresistencia de las células hipóxicas en el lecho tumoral. Además si la cirugía ha sido una amputación abdominoperineal, la cicatriz debe incluirse en el campo de radiación.

El Consejo Sueco de valoración tecnológica en el sistema Sanitario (66) realizó una revisión sistemática de ensayos sobre radioterapia en cáncer rectal. Valoró 42 ensayos aleatorizados, 3 metanálisis, 36 estudios prospectivos, 7 retrospectivos y 17 otros artículos diversos, abarcando unos 25.351 pacientes. Las principales conclusiones fueron: la radioterapia preoperatoria con DBE (Dosis Biológicas Efectivas) mayores de 30 Gy disminuye la recidiva local entre 50- y 70 % y un 30-40% para la irradiación postoperatoria con dosis sensiblemente mayores a las empleadas en la radiación preoperatoria y que la supervivencia se incrementa en un 10% con radioterapia preoperatoria. A la vista de los resultados la radioterapia preoperatoria ha ido ganando terreno con respecto a la postoperatoria.

En 2001 se publicó un metanálisis (67) que incluyó 8507 pacientes y 22 estudios aleatorizados. Las principales conclusiones fueron: El riesgo anual de recidiva local es un 47% menos en el grupo de radioterapia preoperatoria, $p < 0.00001$ y 37% en el grupo de radioterapia postoperatoria, $p < 0.002$. Menor número de muertes por cáncer rectal en el grupo de radioterapia preoperatoria comparado con la cirugía sola, 45% vs 50%, $p < 0.0003$. La supervivencia global fue marginalmente mejor en el grupo de radioterapia, 63% vs 62% con diferencias no significativas, $p = 0.06$. Las muertes por otras causas en el primer año fueron mayores en el grupo de radioterapia 8% vs 4%,

p<0.0001. El mayor beneficio fue en pacientes con radioterapia preoperatoria y con DBE > 30.

Hay más de 15 estudios aleatorizados donde se compara la radioterapia preoperatoria con la cirugía sola (tabla 1-1). Todos usan baja o moderada dosis de radiación y en la mayoría de los casos se constata una disminución significativa de la recidiva local. La radioterapia postoperatoria ha merecido menos ensayos y sus resultados han sido discordantes (tabla 1-2).

Ensayo (ref)	Dosis total Gy	Nº de frac	BED Gy	Recidiva Local (%)	Reducción relativa(%)	Valor P
				Cirugía	Radioterapia	
Cirugía estándar						
MRC1 (68)	5	1	7.5	118/275(43)	125/277 (45)	NS
	20	10	20.4		128/272 (47)	NS
RTOG (69)	5	1	7.5	33/153 (22)	281/148 (19)	12
Dresden (70)	15.5	5	20.3	9/37 (24)	5/40 (13)	49
St.Mark (71)	15	3	22.5	51/210 (24)	31/185 (17)	29
Essen (72)	25	13	24	77/71 (10)	4/56 (7)	30
VASAGII (73)	31.5	18	26.8	40/181 (22)	37/180 (21)	0
Bergen (74)	31.5	18	26.8	31/131 (24)	24/138 (17)	29
VASAGI (75)	20-25	10	27.5	32/87 (37)	27/93 (29)	22
North-West (76)	20	4	30	58/141 (41)	26/143 (18)	65
Mainz (77)	34.5	15	35.2	21/106 (20)	8/64 (13)	37
Dutch (78)	34.5	15	35.2	18/50 (36)	7/59 (12)	67
EORTC (79)	34.5	15	35.2	49/175 (28)	24/166 (15)	48
MRC2 (80)	40	20	36	79/235 (37)	48/234 (20)	46
Brazil (81)	40	20	36	16/34 (47)	5/34 (15)	68
Stockholm (82) ²	25	5	37.5	120/425 (28)	61/424 (14)	50
SRCT (83) ³	25	5	37.5	150/557 (27)	65/553 (12)	60
TME						
Dutch TME (84)	25	5	37.5	72/907 (8)	23/897 (3)	71
Thessaloniki (85)	25	5	37.5	30/75(40)	9/75 (12)	70

Tabla 1-1 Estudios aleatorizados de cirugía versus radioterapia preoperatoria

1 Significativo solo para resección anterior, no para amputación abdominoperineal. 2 los resultados se mantienen en Stockholm I y II (86) (87). 3 Resultados actualizados en 2005 (88).

Ensayo (ref)	Dosis total Gy	Nº de fracc	BED Gy	Recidiva cirugía	Local (%) Radioterapia	Reducción relativa(%)	Valor P
Odense (89)	50	25	35.4	57/250(23)	46/244(19)	17	<0.05 ¹
MRC3 (90)	40	20	36	79/235 (34)	48/234 (21)	38	0.001
ANZ-BCT (91)	45	25	36.9	7/34(20)	8/36(22)	-2	NS
GITSG (92)	40-49	23-26	39.4	27/106 (25)	15/96 (16)	36	<0.05 ²
NSABP R-01 (93)	46.5	26	39.3	45/184 (24)	30/184 (16)	33	NS 0.06 ³
NSABP R-02 (94)	50.4	28	39.8	47/348 (14)	27/346 (8)	42	0.02
EORTC (95)	46	23	40.8	30/88 (34)	25/82 (30)	13	NS
ROTTERDAM (96)	50	25	43.8	28/84 (33)	21/88 (24)	41	NS

Tabla 1-2 Estudios aleatorizados cirugía versus radioterapia postoperatoria

1 solo para estadio C de Dukes. 2 Se aleatorizó cirugía sola vs cirugía mas radioterapia vs cirugía más radioterapia más quimioterapia vs cirugía más quimioterapia. Mejor resultado cirugía más radioterapia más quimioterapia. 3 Se incluyó grupo de radioquimioterapia, en el que sí fue significativa la reducción de recidiva local.

La Dosis Biológica Efectiva (BED) de las tablas anteriores se calculó de acuerdo a la fórmula: $BED = D(1 + d/\alpha/\beta) - T_r(T - T_k)$. D= dosis total. d=dosis fracción. α/β = cociente 10 para tejidos tumorales y 3 para tejidos de reacción tardía. T_r = tasa de reparación, 0.6 Gy/día. T= tiempo total de tratamiento en días. T_k = tiempo de retraso en días.

El Ensayo sobre cáncer rectal sueco (83) es el único con más de 500 pacientes en cada rama de aleatorización e informa de un aumento de la supervivencia. En publicación mas reciente (88) se siguen manteniendo los beneficios de la radioterapia preoperatoria hipofraccionada, tanto en supervivencia global 38% vs 30% ($p=0.008$) y tasa de recidiva local, 9% vs 26% ($p<0.001$), con beneficio en todos los estadios (incluido estadio I)

La radioterapia preoperatoria aumenta la supervivencia y disminuye la recidiva local cuando se emplea la cirugía tradicional. Con la generalización de la escisión completa mesorrectal (TME), la radioterapia sigue ofreciendo una reducción significativa de la recidiva local pero sin beneficio en la supervivencia global (84) (97). En estos ensayos realizados por el grupo holandés en colaboración con hospitales suecos y conocido como "TME Trial" se incluyeron 1861 pacientes, el porcentaje de recidivas locales fue de 5.6% y 10.9% favorable para la radioterapia ($p< 0.001$) preoperatoria (25 Gy en 5 fracciones). La supervivencia global fue 62.2% vs 63.5% favorable a la irradiación preoperatoria, pero sin significación estadística ($p=0.902$). Se diferenciaron 3 subgrupos, tumor entre 0 y 5 cm, tumores entre 5 y 10 cm y tumores a más de 10 cm. Aunque todos los grupos presentaron beneficio de la radioterapia preoperatoria, solo fue significativo para el grupo de distancia intermedia, recidiva local de 3.7% vs 13.7% con $p<0.001$ (tabla 1-3). En el ensayo sueco (88) el beneficio se extendía también de manera significativa a los tumores situados entre 0 y 5 cm.

Con un 5% de diferencias en recidivas locales es muy difícil encontrar diferencias estadísticamente significativas, para lo cual se precisaría un número elevado de pacientes.

Resultados 5 años	5x5 Gy + TME	TME	P
Recidiva local	N=873	N=875	
0-5 cm	10.7%	12%	0.58
6-10	3.7%	13.7%	<0.001
>10	3.7%	6.2%	0.12

Tabla 1-3 Ensayo Holandés radioterapia hipofraccionada preoperatoria versus TME sola

La generalización de la TME a partir de los excelentes resultados iniciales publicados por Heald y Ryall (49) y su generalización posterior llevaron al empleo de esta técnica sin radioterapia por algunos grupos, como el Grupo para el tratamiento del Cáncer Rectal Noruego (62). Este grupo informa de una tasa de recidiva local del 20% en 2460 pacientes con pT3 el margen circunferencial fue dado en 1676 pacientes que fueron los pacientes analizados, 24 % de recidivas locales, 11% cuando el margen circunferencial era mayor de 3 mm y N0 y 36.5% cuando el margen era < de 1mm o N2, lo cual indica la necesidad de la radioterapia a pesar de realizar la TME controlada.

La importancia de conseguir un margen circunferencial libre también puesto de manifiesto por el Marijnen y colaboradores (98) del grupo holandés en estudio aleatorizado donde se comparaba radioterapia preoperatoria en hipofraccionada (25 Gy en 5 sesiones) versus TME sola o con radioterapia postoperatoria (50.4 Gy, 1.8 Gy fracción) cuando el margen circunferencial estaba afecto. Se definió como margen positivo cuando el margen era menor de 1 mm, próximo entre 1.1 y 2 mm y libre cuando era mayor de 2 mm. Las principales resultados fueron: de 120 pacientes de 656 (19%) aleatorizados a TME sola presentaron el borde afecto, de estos el 47% recibieron radioterapia postoperatoria. Pacientes con márgenes mayores de 2 mm 5.8% de recidivas para TME sola y 0.9 para radioterapia preoperatoria, $p < 0.0001$. Pacientes con márgenes 1 entre 1 y 2 mm, 15% para TME sola y 0% para radioterapia preoperatoria, $p < 0.02$. Pacientes con bordes < 1 mm, 15% vs 9.3, $p < 0.08$ NS. No hubo diferencias entre TME sola y radioterapia postoperatoria (17.3 vs 15.7). Para el global de pacientes, las recidivas locales con TME (656 pacientes) fueron del 8.4 % vs 2.1% (662 pacientes) de pacientes que recibieron la radioterapia preoperatoria, $p < 0.0001$. Las principales conclusiones fueron que la radioterapia no puede compensar un margen afecto, la radioterapia preoperatoria disminuye la recidiva local cuando hay bordes próximos y la radioterapia preoperatoria disminuye la recidiva local de forma

significativa. Es interesante señalar, como se ha dicho previamente, que la ejecución de la TME no es una técnica fácil y que incluso en manos de grupos con larga tradición en un 19% de los pacientes los márgenes estaban afectados (< 1 mm).

Aunque los estudios publicados parecen indicar una superioridad de la irradiación preoperatoria, en control local, supervivencia y efectos secundarios, solo un estudio (99) ha comparado la radioterapia preoperatoria versus postoperatoria y fue realizado por el grupo sueco. En este estudio aleatorizado se incluyeron 471 pacientes comparándose 25 Gy en 5 fracciones preoperatoriamente contra 60 Gy postoperatoriamente con fraccionamiento estándar en pacientes con tumores de rectosigma operables. La tasa de recidiva local fue significativamente menor en el grupo de radioterapia preoperatoria 13% vs 22% ($p= 0.02$) aunque no hubo diferencias en la supervivencia global. El riesgo de presentar alteraciones intestinales fue significativamente mayor en el grupo de radioterapia postoperatoria.

Este mismo esquema corto de irradiación preoperatoria ha sido comparado en estudio aleatorizado (100) multicéntrico publicado en 2009, (centros de Reino Unido y Canadá), en un intento de suprimir la radioterapia preoperatoria y así disminuir los efectos secundarios, y aplicar radioterapia electiva solo en los pacientes con margen circunferencial afecto. Se incluyeron 1350 pacientes en el ensayo se aleatorizaron a hipofraccionada de radioterapia preoperatoria, 674 pacientes o TME seguido de radioquimioterapia (45 Gy, 2 Gy fracción con 5-Fluoracilo y leucovorín) en pacientes con margen circunferencial afecto, 676 pacientes. De este segundo grupo 77 pacientes (12%) presentaron margen circunferencial afecto por lo que recibieron radioquimioterapia. Con una media de seguimiento de 4 años hubo una reducción recidiva local de 61% en pacientes que recibieron el hipofraccionada de radioterapia ($p<0.0001$), 4.4% versus 10.6%. Hubo una diferencia significativa en supervivencia libre de enfermedad a favor del hipofraccionada pero no en la supervivencia global. Aunque la TME no era obligatoria ya estaba implantada en la mayoría de los centros y se realizó en más del 93% de los pacientes.

Otra cuestión planteada y todavía no resuelta es, cuál es el esquema de radiación óptimo. El esquema corto de radiación (25 Gy en 5 sesiones) ha sido profusamente empleado por los grupos suecos y holandeses desde los años 80. Aunque el tratamiento actual tiende a la radioquimioterapia preoperatoria como veremos posteriormente, este esquema corto es todavía muy empleado por su rapidez, comodidad para el paciente y relación costo beneficio. Una ventaja que se argumenta a favor del esquema largo de radioterapia es que favorece la disminución del tamaño

tumoral lo cual permitiría conservar un mayor porcentaje de esfínteres. Buijko (101) y colaboradores compararon el esquema corto con radioquimioterapia neoadyuvante con esquema estándar, 50,4 Gy con 1,8 Gy fracción más 5-Fluoracilo y leucovorín y cirugía antes de los 7 días para el hipofraccionada y antes de las 6 semanas para el otro grupo, se aleatorizaron 312 pacientes. Con una media de seguimiento de 48 meses no hubo diferencias significativas en control local, supervivencia global y toxicidad tardía. Sí que hubo diferencias significativas en mayor toxicidad aguda en el grupo de radioquimioterapia. No hubo diferencias en la conservación de esfínteres, 43 % para el hipofraccionada y 48 % para la radioquimioterapia. En el grupo de esquema corto hubo mayor porcentaje de pT1 y pT2 lo que puede ser debido, según los autores, a un mal estadiaje más que una verdadera disminución tumoral. Por otra parte también reconocen que se realizó la TME sin control adecuado de calidad. En resumen, existen dudas razonables para no considerar los resultados como definitivos. En 2009 se ha puesto en marcha nuevo estudio (102) comparando esquema corto vs radioquimioterapia con el mismo esquema previo, ambos grupos con TME estandarizada.

Una de las indicaciones de la radioterapia preoperatoria, como se ha dicho previamente, es la de conservar más esfínteres, mediante la disminución del tamaño tumoral (“downsizing”) más que por la disminución del estadio tumoral y por la no necesidad de dejar márgenes amplios, siendo suficiente 1 cm cuando se aplica tratamiento neoadyuvante (54). A pesar de los buenos fundamentos teóricos, no hay una clara evidencia de que con la radioterapia preoperatoria se realicen más técnicas quirúrgicas conservadoras de esfínteres (66) (103).

Un estudio aleatorizado (104) sobre el tiempo de cirugía después de la radioterapia mostró una ligera superioridad en conservación de esfínteres cuando el intervalo entre radioterapia y cirugía se alargaba, por una mayor reducción tumoral. Tras 39 Gy en 13 fracciones se aleatorizaron 201 pacientes en dos grupos, el primero fue intervenido antes de las dos semanas y el segundo entre la semana 6 y 8. Mostró una superioridad significativa (p 0.007) en respuesta clínica tumoral (parcial más completa) en el grupo de pacientes intervenidos después de un periodo más prolongado, 73% vs 53%. En el grupo de intervalo corto hubo un “downstaging” en el 10% vs 26% en el grupo de intervalo largo (p 0.005). La conservación de esfínteres fue mayor en el grupo de intervalo largo, 76% vs 68% pero sin alcanzar la significación estadística. La supervivencia, toxicidad y recidivas locales fue la misma en ambos grupos.

En otro ensayo realizado por el grupo Polaco (101) se comparó hipofraccionada de radioterapia (25 Gy en 5 fracciones) con cirugía inmediata contra radioquimioterapia 50 Gy y cirugía diferida pensando en que se facilitaría la disminución tumoral y así se podrían conservar más esfínteres. El porcentaje de conservación de esfínteres fue el mismo ambos grupos 43% vs 48% a favor del grupo de radioquimioterapia pero sin diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.35$) en 312 pacientes aleatorizados.

Como hemos visto el esquema de 25 Gy en 5 fracciones ha sido el más empleado en los ensayos y el que se ha tomado como referencia. Al ser un esquema hipofraccionado surgió cierta preocupación sobre la toxicidad tardía fundamentalmente, ya que la aguda era tolerable con un leve incremento de toxicidad (105). Peeters (106) y colaboradores del “TME Trial” holandés publicaron la toxicidad tardía con el esquema de hipofraccionada. No encontraron diferencias en función del estoma, función urinaria y tasa de tratamientos hospitalarios, pero sí encontraron diferencias significativas desfavorables a la radioterapia en incontinencia fecal (62% v 38%) $p < .001$, rectorragia (11% vs 3%), $p =0 .004$, pérdida de moco (27% v 15%) $p =0.005$. Se concluye con la necesidad de informar a los pacientes de los efectos secundarios y beneficios tanto de la TME como de la radioterapia y de la necesidad de dar el tratamiento selectivamente a los pacientes que más se pueden beneficiar, como son los que presentan tumores a una distancia de entre 5 y 10 cm de margen anal.

Otro tema de preocupación, recurrente cuando se trata de radioterapia, son los segundos tumores. Este tema fue abordado por Birgisson (107) y colaboradores del grupo sueco. Los segundos tumores fueron de 4.3 % para la cirugía sola y 9.5% para la radioterapia más cirugía. Los segundos tumores ocurrieron dentro del volumen irradiado o áreas adyacentes. No obstante si consideramos la recidiva tumoral local también como evento desfavorable la situación se invierte de forma favorable a la radioterapia. 20.3% de los pacientes presentaron recidiva local o segundo tumor en el grupo de radioterapia contra el 30.7% en el grupo de cirugía sola (Tabla 1-4).

	RT más cirugía	Cirugía sola
Recidiva local	10.8%	26.4%
Segundo tumor	9.5%	4.3%
Total	20.3%	30.7%

Tabla 1-4 Segundos tumores en pacientes con radioterapia en combinación con recidiva local. Grupo sueco.

Más recientemente se ha publicado revisión realizada por Cochrane (103) con las siguientes conclusiones: la radioterapia preoperatoria disminuye la recidiva local con

mayor beneficio cuando la DBE es mayor de 30 Gy y campos múltiples. La mortalidad global mejoró con una diferencia absoluta del 2%. No hay evidencia de mejoría en la preservación de esfínteres.

1.8.3. Radioquimioterapia

La quimioterapia fue la tercera arma terapéutica que se añadió al arsenal existente, la cirugía y la radioterapia. El 5-Fluoracilo ha sido la quimioterapia más empleada. Actualmente se están empleando fluoropirimidinas orales como el UFT, Tegafur y Capecitabina.

1.8.3.1. Ensayos aleatorizados fase III y metanálisis

Se han identificado 4 estudios aleatorizados que han intentado averiguar si la quimioterapia mejora los resultados de la irradiación preoperatoria en pacientes con cáncer de recto operables. Es de gran importancia resaltar que aunque la radioterapia hipofraccionada, 5x5 Gy ha sido el más utilizado y no ha sido superado por otros esquemas de radioterapia, no se ha comparado con el mismo esquema más quimioterapia, sino con otro esquema de radioterapia, generalmente 45-50 Gy con fraccionamiento estándar preoperatoria con 5 Fu o con el mismo esquema postoperatorio. Sin duda ello es debido a la dificultad de combinar conceptualmente un tratamiento de una semana con quimioterapia y cirugía casi inmediata, sin posibilidad prácticamente de “downstaging” y respuestas patológicas completas (pocas posibilidades de mayor conservación de esfínteres al tener que realizar la cirugía con los mismos márgenes), conceptos en el imaginario actual como indicativos de buena evolución y un fin a alcanzar.

El primero fue publicado en 1984 por Boulis-Wassif (108) antes de la introducción de la TME como técnica estándar de cirugía, en él se compara radioterapia preoperatoria, 34.5 Gy , 2.3 Gy fracción, con DBE mayor de 30 con el mismo esquema más 5Fu. Para ello se aleatorizaron 247 pacientes. La supervivencia global fue 46% para la radioterapia sola y 59% para el grupo de radioquimioterapia con diferencias no significativas aunque cercanas, $p=0.06$. El fallo local fue similar, 14.9% y 15.1% y la conservación de esfínteres muy baja para ambos grupos, 5% para la radioterapia sola y 15% aunque la diferencia no fue significativa. Las respuestas patológicas completas fueron de 2.5 y 4.8 respectivamente. Estos resultados están por debajo de los que se obtienen actualmente.

Bosset y colaboradores en el EORTC 22921 (109) aleatorizó 1011 pacientes en 4 brazos aleatorizados de 45 Gy preoperatorios, radioterapia preoperatoria con 5-Fluoracilo y leucovorin, radioterapia preoperatoria con 4 ciclos postoperatorios, y

radioterapia preoperatoria con 5-fluoracilo y leucovorín y 4 ciclos postoperatorios. Aunque la TME se recomendaba y fue mayoritaria no era obligatoria. Se encontró una reducción significativa de la recidiva local en los 3 grupos de quimioterapia. 8.8%, 9.6% y 8% en los grupos de radioquimioterapia preoperatoria y 17% para el grupo sin quimioterapia, $p < 0.002$. La supervivencia global a los 5 años fue la misma, 65 y 66% ($p = 0.79$). Se encontró un aumento de pT0 en el grupo de radioquimioterapia, 14% vs 5%, $p < 0.0001$, en el grupo de la radioquimioterapia también se encontró una menor afectación ganglionar, invasión perineural y linfática significativa, pero no hubo diferencias en el porcentaje de conservación de esfínteres, 52% vs 50.5, $p = 0.47$. Solo el 42.9% recibió el tratamiento completo de quimioterapia postoperatoria. Por el contrario el tratamiento de radioquimioterapia preoperatoria fue bien tolerado. Tampoco hubo diferencias significativas en el número de metástasis en los diferentes grupos. Se concluyó que la adición de quimioterapia a la radioterapia, disminuye la recidiva local, pero no aumenta la conservación de esfínteres ni la supervivencia.

Gerard y colaboradores (FFCD 9203) (110) comparó 45 Gy preoperatorios con y sin 5-fluoracilo/leucovorín, todos los pacientes recibieron quimioterapia postoperatoria en un total de 742 pacientes T3-T4, N+. Al igual que en el trabajo anterior la TME no fue obligatoria. Se observó un aumento de las respuestas patológicas completas 12% vs 4%, $p < 0.00001$ y menor número de recurrencias locales, 8% vs 16.5%, $p < 0.004$ favorable al grupo de radioquimioterapia. La supervivencia global a los 5 años fue la misma (67%). La toxicidad grado 3 fue mayor en el grupo de radioquimioterapia, 15% vs 3%, $p < 0.0001$.

El cuarto ensayo difiere de los anteriores en que no se emplea el mismo esquema de radioterapia y más que intentar demostrar si existe beneficio, trata de responder si la radioquimioterapia con radioterapia preoperatoria con fraccionamiento estándar mejora los resultados de la radioterapia preoperatoria hipofraccionada, que ha sido el esquema más empleado y ensayado, en pacientes con TME. Buijko y colaboradores (101) del grupo polaco comparó como se ha mencionado en el capítulo anterior radioterapia preoperatoria hipofraccionada con radioquimioterapia 50.4 Gy con 5-fluoracilo y leucovorín no encontrando diferencias, en control local, supervivencia o conservación de esfínteres a pesar de la diferencia en remisiones completas patológicas 0.7 versus 15.2 $p = 0.0001$.

Un ensayo comparando el esquema corto de radioterapia con radioquimioterapia postoperatoria fue llevado a cabo por The Medical Research Council (MRC) y National Cancer Institute of Canada (NCIC) Clinical Trials Group (100) donde se comparó

radioterapia preoperatoria 25 Gy en 5 fracciones (674 pacientes) versus radioquimioterapia postoperatoria selectiva, 45 Gy en 25 fracciones con 5-fluoracilo concurrente, a pacientes con afectación del margen circunferencial (676 pacientes) en pacientes con diagnóstico de carcinoma de recto (estadios I a IV) hasta 15 cm. Aunque se recomendaba la TME, esta no era obligatoria. Se practicó conservación de esfínteres en el 62% de los pacientes. La media de seguimiento fue de 4 años. En los resultados se informaba de una reducción del 61% en recidiva local a favor del tratamiento preoperatorio, $p < 0.0001$ con una reducción absoluta a los 3 años de 6%. También hubo una diferencia significativa de a favor del tratamiento preoperatorio en el intervalo libre de enfermedad, 77.5% vs 71.5%, $p = 0.013$. No hubo diferencias significativas en la supervivencia global, 70.3% vs 67.9, $p = 0.40$ aunque fue favorable nuevamente al grupo de radioterapia preoperatoria. De este mismo ensayo se ha publicado en un artículo (111) separado, la importancia de una buena escisión mesorrectal y la extracción en bloque del mesorrecto. Dividen las muestras patológicas en 3 grupos en función de la calidad de la escisión.

Grupo 1: Calidad “pobre”, se apreciables la muscularis propia en algunas zonas de la pieza quirúrgica.

Grupo 2: Calidad “moderada” cuando se observa alguna incisión en el mesorrecto en la pieza quirúrgica.

Grupo 3: Calidad “buena”, cuando se ha extraído el mesorrecto en bloque sin defectos en su superficie.

Las recidivas según estos grupos y tratamiento pueden verse en la tabla siguiente:

Calidad de TME	N	5x5 + TME	TME y RQ si margen circunferencial +
Pobre	154 (13%)	10%	16%
Moderada	398 (34%)	4%	10%
Buena	604(52%)	1%	7%

Tabla 1-5 Calidad de la TME

Se puede observar que una buena TME con radioterapia preoperatoria 5x5 Gy disminuye drásticamente las recidivas locales y que la radioquimioterapia electiva no puede solucionar una mala TME. Se enfatiza nuevamente la importancia del procedimiento quirúrgico.

Autor	Régimen		pacientes	pCR(%)	Conserva Esfínteres (%)	Fallo Local (%)	Supervivencia 5 a (%)
RT pre vs RT pre+ Q							
Boulis-Wassif (108) EORTC	RT 34.5/2.3 RT/5Fu		247	2.5 4.8	5 10.5	14.9 15.1	46 59 P=0.06
Bosset ⁴ EORTC 06 (109)	RT RT RT/5Fu RT/5Fu	5Fu 5Fu	1011	5 14 P=0.0001	50 52.8	17.1 9.6 8.7 7.6 P=0.002	65 66
Gerard ⁴ FFCD 06 (110)	RT RT/5Fu	5Fu 5Fu	733	3.6 11.4 P=0.0001	52 53	16.1 8.1 P=0.003	66 67
Bujko Polish 07 (101)	RT(5x5) RT/5Fu		312	0.7 15.2 P=0.0001	61 58	9 14	67 66
RT pre vs RT pre + Q en Inoperable							
Braendengen Norway ¹ (112)	RT RT/5Fu		207	7 16 P=0.04	No procede	5 ² 7	53 66
Frykholm ³ Sweden (113)	RT RT/MtX-5Fu		70	No informado	No procede	44 ² 17 P=0.05	18 29
RT pre vs RQ post							
Sebag-Montefiore ⁴ MRC CR07- NCIC (100)	RT(5x5) RQ post electiva		1350	No informado	61 63	4.7 11.5 P<0.0001	70.3 67.9
Taher NCI Egypt (114)	RT RQ/5Fu post	5Fu	50	No informado	6.6 26.9	30 8 P=0.057	60 63

Tabla 1-6 Ensayos fase III radioterapia preoperatoria versus otros esquemas de radioquimioterapia

1 tumores inoperable y recurrencias pélvicas en pacientes previamente no tratados. 2 en pacientes en los que se pudo realizar resección completa del tumor. 3 tumores inoperables. 4 Cirugía con TME recomendada.

MTX metotrexate, RT radioterapia, RQ radioquimioterapia, Le levamisol, M mitomicina C. pCR respuesta patológica completa. Solo se da la p cuando la diferencia es significativa.

Tras la introducción de la radioquimioterapia otra cuestión de debate era si seguía siendo preferible el esquema preoperatorio o postoperatorio. Esta cuestión fue planteada de manera directa por Sauer (115) y colaboradores (CAO/ARO/AIO-94 trial) en estudio aleatorizado multicéntrico comparando pacientes con T3-T4 o N+ radioquimioterapia preoperatoria (421 pacientes) con el siguiente esquema, 50,40 Gy, 180 cGy fracción con 5-fluoracilo en infusión continua, con radioquimioterapia postoperatoria (402 pacientes) con el mismo esquema. La supervivencia global a los 5 años fue de 76 % para el esquema preoperatorio y 74% para el postoperatorio, sin diferencias significativas, $p=0.80$. Las recidivas locales a los 5 años fueron 6% y 13% respectivamente, a favor del esquema preoperatorio, $p=0.006$. La toxicidad aguda grado 3-4 fue mayor en el grupo postoperatorio, 40% vs 27%. Igualmente el resultado fue favorable en toxicidad tardía para el tratamiento preoperatorio, 14% versus 24%, $p=0.01$. Las principales conclusiones fueron que la radioquimioterapia preoperatoria tiene menor toxicidad aguda y tardía y mayor control local con igual supervivencia global.

Roh y colaboradores en el ensayo NSABP R-03 plantean la misma cuestión al considerar la radioquimioterapia como estándar. En este ensayo se aleatorizaron 267 pacientes con T3-T4 o N+ a recibir radioquimioterapia preoperatoria (123 pacientes) o postoperatoria (131 pacientes), la media de seguimiento fue 8.4 años. El tratamiento consistió en 45 Gy, 1,8 Gy fracción con un sobreimpresión de 5.4 Gy con 5-Fu y leucovorín y la cirugía se realizó dentro de las 8 semanas siguientes. El grupo de tratamiento postoperatorio recibió el mismo esquema no más tarde de 4 semanas postcirugía. La supervivencia global fue de 74.5% para el esquema preoperatorio y 66.5 % para el postoperatorio, $p=0.065$. Las respuestas patológicas completas fueron del 15 %. Ningún paciente con respuesta completa presentó recaída. Se concluyó que aunque las diferencias no fueron significativas en la supervivencia global si se apreciaba una tendencia favorable al grupo preoperatorio.

A los trabajos publicados se añaden una revisión sistemática realizada por Glimelius (66) y colaboradores del grupo Sueco (The Swedish Council of Technology Assessment in Health Care) donde analizan de forma exhaustiva (estudios aleatorizados, y metanálisis) el papel de la radioterapia en el cáncer rectal, siendo una publicación de referencia. Ya se han comentado parte de sus conclusiones en lo que respecta a la radioterapia sin quimioterapia. Con respecto a la radioquimioterapia sus conclusiones son:

- Existen indicaciones no concluyentes que la quimioterapia en combinación con la radioterapia prolonga la supervivencia, los resultados no son claros por cuanto los resultados en los ensayos publicados son contrapuestos.
- Aunque uno de los argumentos para utilizar la radioquimioterapia concurrente es el aumento de conservación de esfínteres, los resultados no son concluyentes.
- La radioquimioterapia preoperatoria puede darse con una toxicidad aguda tolerable.
- El esquema preoperatorio es más recomendable en términos de toxicidad y control local, aunque no en supervivencia global.
- Existen ensayos no aleatorizados donde se informa de mayor número de conservación de esfínteres con radioquimioterapia preoperatoria pero al no ser aleatorizado estas conclusiones no pueden considerarse como definitivas.

The Cochrane (103) también ha publicado una evaluación de la radioterapia en el cáncer de recto y sus conclusiones principales: la radioquimioterapia mejora el control local respecto a la radioterapia sola pero no así la conservación de esfínteres ni la supervivencia global.

Más recientemente se ha publicado un metanálisis (116) sobre radioquimioterapia preoperatoria versus radioterapia sola en estadios II y III en pacientes con tumores resecables. De los 324 ensayos encontrados se identificaron 4 relevantes ya comentados previamente (108) (109) (110) (101). Las conclusiones principales fueron:

1. La adición de quimioterapia incrementa significativamente la toxicidad aguda grado III y IV, $p=0.002$.
2. No hay diferencias en morbilidad postoperatoria.
3. La radioquimioterapia incrementa la tasa de respuestas patológicas completas, $p<0.001$.
4. No se observa aumento de la tasa de preservación de esfínteres, $p=0.29$.
5. Reducción significativa de la tasa de recaídas locales, $p<0.001$.
6. No se observan diferencias en intervalo libre de enfermedad o supervivencia global, $p=0.89$ y $p=0.79$ respectivamente.

En los ensayos iniciales radioterapia o radioquimioterapia se incluyeron pacientes con cáncer de recto en todos los estadios. En los últimos ensayos, sobre todo tras la generalización de la TME y sus excelentes resultados, se incluyen pacientes solo con T3-T4 o N+. Hay estudios en marcha que tratan de identificar si hay algún grupo de

pacientes con T3 (con poca invasión de mesorrecto y subclasificados como T3a) en los cuales pudiera omitirse el tratamiento adyuvante (Guillen).

1.8.3.2. Ensayos con Fluoropirimidinas orales

Como hemos visto hasta ahora, la quimioterapia usada mayoritariamente en los ensayos fase III ha sido el 5 fluoracilo con y sin leucovorín. Existen en el mercado compuestos orales de fluoropirimidinas con una potencial ventaja sobre el 5 Fu en pacientes con cáncer rectal como es la administración por vía oral. Otra ventaja teórica de gran interés es que se metabolizan a 5 Fu y mimetizan a éste en la forma de administración en infusión continua, simplificando la radioquimioterapia y favoreciendo la interacción entre estos dos agentes citotóxicos. Estos compuestos con UFT (uracilo y tegafur), el Tegafur y la Capecitabina. Existen escasos estudios comparando estos con el 5 FU.

La Torre (117) y colaboradores compararon en estudio aleatorizado radioquimioterapia con UFT y leucovorín y 5 fluoracilo y leucovorín. Se incluyeron 155 pacientes con T3-T4 o N+. la radioterapia fue de 45 Gy preoperatorios, 1.8 Gy fracción. El UFT fue administrado en 3 dosis diarias (300 mgr/m²/día), el 5 fluoracilo fue administrado la semana 1 y 5 de la radioterapia (350 mgr/m² en bolus 5 días consecutivos). La cirugía se realizó a las 4-6 semanas sin que fuera obligatoria la TME. Los pacientes con estadio patológico III o IV fueron tratados con 5Fluoracilo adyuvante. Los resultados fueron los siguientes, en cuanto a toxicidad hematológica, no hubo toxicidad grado 3 o mayor en el grupo de UFT, p=0.02. Las respuestas patológicas completas fueron 13.2% en ambos grupos. El tumor se redujo más en el grupo de UFT, 59.2% versus 43.3%, p=0.04. La supervivencia a los 3 años fue 87% para UFT y 74% para el 5 fluoracilo sin diferencia significativa. Las recaídas locales a los 3 años fueron de 7.5% para el UFT y 8.9% para el 5 fluoracilo, sin diferencias significativas, la conservación de esfínteres fue de 55% para el grupo de UFT y 56% para el de 5 fluoracilo. La conclusión principal fue que el UFT es comparable en eficacia al 5 fluoracilo con una ligera menor toxicidad. No se han encontrado otros estudios aleatorizados fase III que comparen las otras fluoropirimidinas orales, Tegafur y Capecitabina con 5 fluoracilo. Si hay estudios fase II que se resumen en la tabla 1-7.

Autor	Tratamiento	pacientes	pRC(%)	FL(%)	CE(%)	Supervivencia 5 a
De la Torre ¹ (118)	45Gy/UFT	35	18	NI		NI
Fernandez-Martos (119)	45Gy/UFT	94	9	7	25	71
Giralt (120)	54Gy/UFT	68	16	3	69	82 ²
Diaz-Gonzalez (121)	45-50Gy/Tegafur	62	8	5	61	76.5
Uz cudun (122)	45Gy/UFT	38	10	8	60	90 ²
Krishnan (123)	52.8 Gy/cap	54	17	3.7 ³	80	98 ⁴
Kim (124)	50Gy/cap	95	12	NI	74 ⁵	NI
De Paoli (125)	50.4/cap	53	24	NI	59 ⁵	NI
Zampino (126)	50.4/cap	51	18	7.8	80	NI

Tabla 1-7 Estudios fase II con radioquimioterapia preoperatoria con fluoropirimidinas orales

pRC= respuesta patológica completa, FL=fallo local, CE= conservación de esfínteres, UFT= Uracilo y Tegafur, cap= capecitabina NI no informado. 1 tumores inoperables inicialmente o recurrencias. 2 supervivencia a los 3 años. 3 Fallo local a 1.8 años. 4 supervivencia a 2 años. 5 en tumores de tercio inferior (5 cm o < de margen anal)

Aunque el número de pacientes incluidos en estos ensayos es pequeño, el porcentaje de remisiones patológicas completas y, recidivas locales y conservación de esfínteres, con excepción de la serie de Fernández-Martos (119) con 25% de conservación de esfínteres, son similares a las series publicadas y vistas previamente con 5 Fluoracilo. Krishnan (123) y colaboradores informan de una alta tasa de conservación de esfínteres, con 67% de conservación de esfínteres en pacientes con tumores a 5 cm o menos del margen anal. El control local y supervivencias elevadas son debidos al corto seguimiento (menor de 2 años). De Paoli (125) y colaboradores también informan de una alta tasa de conservación de esfínteres, 59%, en pacientes con tumores a 5 cm o menos de margen anal. En general las fluoropirimidinas orales no presentan más toxicidad que el 5fu. Con la capecitabina las toxicidades grado 4 son prácticamente inexistentes y las grado 3, principalmente diarrea, menos del 10% (125) (124) (123). De la Torre (117) y colaboradores informa de 10.5% de toxicidad intestinal grado 3-5 para UFT, aunque inferior al 5fu, 13.2% Todos usan radioterapia 45-50 Gy con fraccionamiento estándar 1.8-2 Gy y la técnica quirúrgica empleada mayoritariamente es la TME.

Tres estudios comparan retrospectivamente la capecitabina y 5 Fu. Das (127) y colaboradores comparan en un estudio retrospectivo en la misma institución, toxicidad aguda, respuestas patológicas, recidiva local y supervivencia en pacientes tratados con radioquimioterapia (52.5Gy con fraccionamiento estándar) preoperatorio con capecitabina y 5 fu en 188 pacientes (89 por grupo) . La toxicidad aguda grado 3-4 fue del 6% en ambos grupos. Las respuestas patológicas completas fueron 21% para el grupo de la capecitabina y 12% para el 5 fu, p=0.19. El control local, y supervivencia global a los 3 años fue de 94.4% y 89.8% para la capecitabina y 98.6% y 96.4%

respectivamente para el 5fu, $p=0.15$ y $p=0.12$. En conclusión, no hubo diferencias ni en toxicidad ni en respuesta al tratamiento. El segundo estudio fue publicado por Kim (128) y colaboradores, en el se compara la capecitabina y el 5fu con radioterapia preoperatoria (50.4 Gy, 1.8 Gy fracción), al igual que en el estudio anterior, retrospectivamente en 97 pacientes, los pacientes tratados con capecitabina presentaron de manera significativa mayor porcentaje de respuestas patológicas completas (22% versus 11%, $p=0.04$), disminución del estadio (61% versus 39%, para la T, $p=0.002$) y preservación de esfínteres (42% versus 66.7%, $p=0.02$). Además el grupo de 5fu presentó más toxicidad grado 3-4 hematológica y diarrea que el grupo de capecitabina de forma significativa, $p=0.005$. El tercero fue realizado por Kim (129) y colaboradores, aunque también coreano no es el mismo autor que el anterior, incluyendo 278 pacientes en estudio retrospectivo, 145 con 5 Fu y 133 con Capecitabina y radioterapia 50.4 Gy, 1.8 Gy fracción, aunque la disminución de T, estadio y regresión tumoral fue mayor en el grupo de Capecitabina, no hubo ninguna diferencia significativa, las repuestas patológicas completas fueron 11.3% para el 5 Fu y 16.1 para la Capecitabina, $p=0.75$.

Saif (130) y colaboradores hacen revisión de publicaciones con estudios fase I y II con pacientes con tumores de recto localmente avanzados, tratados con 5 fluoracilo y radioterapia neoadyuvante (197 pacientes) y lo comparan con pacientes tratados con capecitabina y radioterapia (345 pacientes) y analizan respuestas patológicas completas. En el grupo de la capecitabina fueron de 25% y 13% para el grupo del 5 fluoracilo, con diferencia significativa, $p=0.008$. No hubo diferencias significativas en tolerancia y toxicidad.

Los resultados publicados sugieren que las fluoropirimidinas orales son al menos igual de eficaces que el 5Fu con una tolerancia excelente. No es previsible que se repitan estudios aleatorizados fase III de radioquimioterapia con fluoropirimidinas orales comparándolo con radioterapia exclusiva.

1.8.3.3. Ensayos con otros fármacos

Aunque los resultados en cuanto a control local, alrededor del 90% pueden considerarse satisfactorios, no se puede considerar adecuado el resultado global. A medida que el fallo local ha ido decreciendo, las metástasis han pasado a ser la principal causa de fracaso, llegando a ser hasta el 38% (115) en algunos ensayos. Estos malos resultados en cuanto a control a distancia han promovido el uso de nuevos agentes, empleados fundamentalmente en la enfermedad metastásica donde se han mostrado eficaces.

El grupo alemán CAO/ARO/AIO-04 (131) diseñó un estudio en fase I/II para ver eficacia y tolerabilidad de capecitabina y oxaliplatino con radioterapia preoperatoria, 50.4 Gy. Se incluyeron 32 pacientes con tumores T3-T4. La capecitabina se administró concurrentemente con una dosis de 825 mgr/m² dos veces al día, del 1 a 14 día de radioterapia y del día 22 al 35. El oxaliplatino fue administrado los días 1, 8, 22 y 29 con una dosis de 50mg/m², con una escalada de dosis de 10 mgr. 2 de 6 pacientes presentaron toxicidad intestinal grado 3 con dosis de 60 mgr/m² de oxaliplatino. La mielosupresión, principalmente leucopenia grado 2 se observó en el 19% de los pacientes. En cuanto a respuesta tumoral se obtuvo respuesta patológica completa en el 19%. La conclusión fue que este esquema es bien tolerado y activo, recomendándose la dosis de 50mg/m² para futuros ensayos. El mismo grupo realizó un ensayo (132) fase II con este esquema en estudio multicéntrico en pacientes con T3-T4 o N+, seguido de 4 ciclos de capecitabina y oxaliplatino adyuvante. Se incluyeron en el estudio 103 pacientes. Las respuestas patológicas completas fueron del 16%. La conservación de esfínteres fue del 77%. Diarrea grado 3-4 ocurrió en el 12% de los pacientes. Las complicaciones postoperatorias ocurrieron en el 43%, fundamentalmente dehiscencia de suturas problemas de cicatrización. Neuropatía sensitiva presentaron el 18%. Con estos resultados el mismo grupo se inició estudio fase III (133) en 2006 donde se compara este esquema con radioquimioterapia preoperatoria (50,4Gy con 5fu) que es el esquema con mejores resultados de este grupo (115).

Otros ensayos fase III muy similares en protocolo y fármacos empleados (oxaliplatino) se ha iniciado por diversos grupos. Accord (134), cerrado en 2008 con la inclusión de 598 pacientes y cuyos resultados preliminares se presentaron en ASCO 2009. La aleatorización fue con radioterapia 45 Gy y capecitabina versus el mismo esquema con 50 Gy más oxaliplatino. Los resultados fueron los siguientes: Preservación de esfínteres 75% y 78% respectivamente, favorable al grupo de oxaliplatino. Las remisiones patológicas completas fueron 13.8% para el grupo sin oxaliplatino y 18.8% para el de oxaliplatino, las diferencias no fueron significativas, p=0.11. La afectación de margen circunferencial fue de 11% y 6% favorable también para el grupo de oxaliplatino, p=0.12. La toxicidad fue similar. Con estos datos que sugieren una tendencia positiva en remisiones patológicas completas y resección libre del margen circunferencial, proponen este esquema como base para futuros estudios.

En el ensayo Star (135), cuyos resultados de toxicidad fueron presentados en el Gastrointestinal Cancer Symposium de 2007, se incluyeron 410 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, que se randomizaron entre 50 Gy más 5 fu

preoperatorios versus el mismo esquema más oxaliplatino(60 mgr/m²) . Solo se informa de toxicidad que fue mayor en el grupo de oxaliplatino fundamentalmente diarrea y neuropatía. Concluyen que aunque la toxicidad es mayor no lo es así la severidad y que por tanto puede emplearse sin que se afecte la dosis de radioterapia.

La EORTC (136) también tiene abierto un ensayo activado en agosto de 2008, protocolo 40054-22026 llamado Petacc 6 donde compara radioterapia preoperatoria con capecitabina con y sin oxaliplatino.

Por último el NSAPB (137) puso en marcha un ensayo en 2007 (NSAPB R-04) donde comparan radioterapia preoperatoria con 5 Fu versus capecitabina con y sin oxaliplatino en ambos grupos.

Como vemos los grandes grupos de investigación utilizan como estándar la radioquimioterapia (50 Gy) con capecitabina y el oxaliplatino como agente quimioterápico más prometedor.

Actualmente la aparición de fármacos dirigidos contra dianas terapéuticas es una amplia vía de investigación en todos los tumores. En el recto son ampliamente utilizados en tumores metastásicos. Siguiendo el mismo principio enunciado al inicio de este capítulo, han sido introducidos en la fase de neoadyuvancia.

Diversos ensayos se han publicado con bevacizumab (138) (139) (anti factor de crecimiento vascular) y cetuximab (140) (141) (142) (anti factor de crecimiento epidérmico) en combinación con los tratamientos convencionales pero los resultados son todavía muy preliminares con un seguimiento muy corto y en fase I/II por lo que no se pueden sacar todavía conclusiones, salvo que parece que su asociación con los tratamientos actuales es factible y en algunos casos los resultados son esperanzadores, pero falta determinar si disminuyen las metástasis y se aumenta la supervivencia finalmente.

1.8.4. Ensayos con otros fraccionamientos de radioterapia

Hemos visto hasta ahora que los esquemas de radiación más empleados han sido fundamentalmente dos, la radioterapia hipofraccionada, 5x5 Gy y la radioterapia con fraccionamiento estándar con dosis de 45-50 Gy. Este último esquema es empleado fundamentalmente con quimioterapia concurrente.

Otros fraccionamientos, que pudieran ser atractivos desde el punto de vista radiobiológico, como el hiperfraccionamiento ha sido empleado en escasos ensayos y con resultados dispares. Los ensayos con otros fraccionamientos, van desde

hiperfraccionamientos puros, a fraccionamientos acelerados e hipofraccionamientos con y sin quimioterapia.

El intervalo mínimo entre dos fracciones diarias es de 6 horas y los pacientes incluidos son T3-T4 o N positivos en todos los ensayos.

Autor	Tratamiento	D/fx día	DBE ₁₀ DBE ₃		n	pCR	Fallo local	CE	Super 5
Radioterapia									
Coucke (143)	41.6Gy	1.6 Gy/2	49	69	250	1.2	6.4	56.4	59.6
Brooks (144)	25Gy	1.66Gy/3	31	54	20	0	5 ¹	30	72 ¹
Widder (145)	25Gy	2.5Gy/2	32	51	184	NI	2.1	72	68 ⁷
Allal (146)	50Gy	1.25Gy/2	57	76	50	14	9.5 ¹	80 ⁵	81.4 ⁶
Radioquimio									
Voelter (147)	41.6Gy/Cpt11	1.66Gy/2	49	70	28	0	0 ²	64	66 ³
Valentini ⁴ (148)	40.8 Gy/5Fu	1.2Gy/2	46	61	59	8.5	47.5	NP	39.3
Mohiuddin (149)	A. 55.6-60Gy B. 50-54Gy/5Fu-Cpt11	1.2Gy/2 1.8Gy/1	68 60	90 86	106	26 26	NI	NI	NI
Allal (150)	50Gy/gemcitabina	1.25 Gy/2	57	76	37	17	5.5 ¹	NI	85 ¹
Nabhan (151)	30-40Gy 5F-MC	1.5 Gy/2	47	49	83	7	4	NI	71
Presente tesis	50.4 Gy	1.15Gy/2	57	75	191	16	10	62	64
	50.4	1.15Gy/2	57	75	40	15	12.1	59	47
	50.4Gy/UFT	1.15Gy/2	57	75	41	10	7.3	50	61
	50.4Gy/tegafur	1.15Gy/2	57	75	58	19	10.3	60	71
	50.4/capecitabina	1.15Gy/2	57	75	50	20	10	68	78

Tabla 1-8 Ensayos fase I/II de radioterapia preoperatoria con fraccionamientos no convencionales.

1- a 3 años. 2- media seguimiento 2 años. 3- se informa de supervivencia libre de enfermedad de 66% a los dos años. 4- recidivas pélvicas en pacientes previamente radiados. 5- para tumores a menos de 7 cm del margen anal se conservaron el 70%. 6- supervivencia actuarial a los 3 años. 7- supervivencia actuarial a los 4 años.

d/fx día= dosis fracción/número de fracciones día, n=número de pacientes. pCR=respuestas patológicas completas. CE=conservación de esfínteres. Super 5= supervivencia a 5 años. NI=no informado. NP=no procede. Cpt11=irinotecan. MC mitomicina C.

DBE: dosis biológica efectiva= $n \cdot d(1 + d/(\alpha/\beta))$ n= numero de fracciones, d= dosis fracción. α/β para tumor de 10 y Tiempo medio de reparación 2 horas. α/β para tejido conectivo 3 y tiempo medio de reparación 3 horas. intervalo 6 horas mínimo.

Entre los ensayos sin quimioterapia tenemos los siguientes:

El primero por número de pacientes, 256, y seguimiento fue el realizado por Coucke (143) y colaboradores, Ensayo 93-01 fase II, para ver el efecto de la radioterapia hiperfraccionada acelerada en el control local y supervivencia, previamente se había realizado ensayo fase I (Ensayo 89-01). La dosis total administrada fue de 41.6 Gy, 1.6 Gy fracción con dos fracciones al día. La supervivencia actuarial a 5 años fue del

59.6 % con un 1.2% de respuestas patológicas completas y una tasa de fallo local del 6.4 %. La baja tasa de respuestas patológicas completas se explica porque los pacientes fueron intervenidos (tiempo medio hasta intervención de 5 días). Un hecho interesante de este artículo es que analizan las diferencias en resultados entre los pacientes que se intervienen después del 5º día tienen mayor supervivencia 69% versus 49% $p=0.002$, pero el aunque el control local fue ligeramente mayor, 93 % versus 90%, este no fue significativo. Aunque los resultados parecen no mejorar los resultados de ensayos aleatorizados con esquema corto, el realizado por los grupos holandeses y suecos (84) (83), los autores puntualizan que en estos se incluyeron pacientes con estadios I, lo que era habitual en la época, y que en este ensayo solo se incluyen pacientes con estadios II y III (T3-T4 y N positivos). En cuanto a toxicidad, la información es escasa, únicamente de que no hubo interrupciones del tratamiento por toxicidad. No se informa de toxicidad tardía. Las metástasis son la principal causa de fallo.

Los otros dos trabajos, que se describen a continuación son interesantes porque son una variación de uno de los esquemas más ensayados, el 5x5 Gy.

Brooks (144) y colaboradores publicaron resultados de esquema corto modificado, los 5 Gy diarios se administran en 3 fracciones de 1.66 Gy, lo cual favorecería teóricamente a los tejidos con cociente α/β bajo (3 para efectos secundarios tardíos) con escasa modificación en el efecto antitumoral (α/β de 10). No hubo ninguna respuesta patológica completa como era de esperar ya que los pacientes se operaron rápidamente (9 días de media). Aunque el fallo local fue del 5%, el porcentaje de conservación de esfínteres fue muy bajo, 30%. El tratamiento fue bien tolerado, únicamente un paciente no completó el mismo por náuseas y vómitos. No se constató ninguna toxicidad tardía grado 3 o mayor. En resumen, no parece que mejore mucho el esquema tradicional de 5x5 Gy. Sería preciso un estudio comparativo, fijando la atención en la toxicidad tardía que es donde podría tener cierta ventaja.

El otro ensayo interesante, por cuanto es otra variación del esquema corto de radioterapia es el publicado por Widder (145) y colaboradores. Esta vez la fracción diaria de 5 Gy se divide en dos de 2.5 Gy. El esquema se diseñó siguiendo el modelo Lineal-Cuadrático. Este esquema es equivalente a 34 Gy para el tumor (α/β de 10), 2 Gy fracción y 28 Gy para efectos secundarios (α/β de 3), por lo que tendría un perfil favorable efectividad-toxicidad (DBE mayor de 30 Gy), mientras que el esquema de 5x5 Gy serían 42 Gy y 40 para tumor y efectos secundarios. El número de pacientes incluido fue de 184, por lo que los resultados pueden ser más significativos. Las

recidivas locales fueron del 2.1%, el porcentaje de conservación de esfínteres del 72% y una supervivencia actuarial a los 4 años de 68%. Aunque estos resultados parecen interesantes, el resultado está influenciado por la selección de pacientes, se incluyeron solo pacientes con T3 pero excluyendo pacientes con T3 con resecabilidad incierta y T4 que pasaron a ser tratados con esquema más largo para conseguir la disminución del tamaño y estadio para aumentar la resecabilidad. En cuanto a toxicidad tardía, en los pacientes con seguimiento mayor de 7 años, el 78% de los mismos no refieren ninguna alteración en cuanto a calidad de vida, solo una pequeña minoría presentó alteraciones significativas. Los autores concluyen que los resultados son esperanzadores, no siendo necesaria una disminución tumoral para conseguir una alta tasa de conservación de esfínteres y que este esquema puede ser una base para futuros ensayos añadiendo quimioterapia.

Con hiperfraccionamiento puro tenemos el ensayo realizado por Allal (146) y colaboradores. Este ensayo es de gran interés en el presente trabajo pues el esquema es muy similar al empleado por nosotros, aunque el número de pacientes es pequeño. En este ensayo se incluyeron 50 pacientes T3-4 o N positivo, que fueron tratados con 50 Gy, 1.25 Gy fracción (45 Gy a la pelvis y sobreimpresión de 5 Gy sobre el tumor) y cirugía al mes como mínimo. El tratamiento fue bien tolerado (el 100% lo completó como estaba planeado), sin toxicidades grado 3 o mayores. Las respuestas patológicas completas fueron del 14 %, y se observó una disminución del estadio en el 34%. Se realizó cirugía conservadora de esfínter en el 70% de los pacientes con tumores a menos de 6 cm del margen anal. El control local actuarial a 3 años fue de 90.5%. La supervivencia global actuarial a los 3 años fue del 80%, y la supervivencia libre de enfermedad a los 3 años fue del 74.4 %. En cuanto a toxicidad tardía un 8% (4 pacientes) presenta toxicidad grado 3-4, una fístula recto vaginal, 2 fístulas perineales crónicas y una estenosis ureteral bilateral, pero obviamente el número de pacientes es escaso como para sacar conclusiones en este sentido. 17 pacientes recibieron quimioterapia de forma concomitante, pero los resultados ofrecidos son del conjunto total. Los autores enfatizan que estos resultados se comparan favorablemente en cuanto a toxicidad con los esquemas de fraccionamiento estándar o hipofraccionamiento. Y las tasas de respuestas completas (14%) son similares a las informadas con radioquimioterapia. Otro hecho muy interesante, es que logran conservar el esfínter en el 70% de pacientes con tumores a 6 cm o menos del margen anal, muy por encima de los resultados que ellos obtienen, 45%, en pacientes similares, tratados en el propio centro con otros esquemas. En resumen, los autores consideran que estos resultados son similares a los obtenidos con terapias más

agresivas y puede ser una buena base para futuros ensayos, bien de escalada de dosis o de asociación con otros agentes. La conclusión es que este esquema es factible con toxicidad aceptable y que puede ser la base para futuros esquemas con escalada de dosis o de radioquimioterapia.

Los fraccionamientos no habituales con más de una sesión al día también han sido ensayados con quimioterapia asociada.

Voelter (147) y colaboradores presentaron resultados preliminares de estudio fase I con 33 pacientes tratados con radioterapia hiperfraccionada acelerada (41.6 Gy, 1.66 Gy fracción, 2 fracciones día) más irinotecan (Cpt-11). La cirugía se realizó antes de los nueve días. Las respuestas patológicas completas son 0 de acuerdo con el intervalo entre el tratamiento y la cirugía. En cuanto a toxicidad el 24 % de los pacientes presentó diarrea grado 3. El 27% presentó complicaciones severas en el postoperatorio (sepsis, infección de herida, absceso abdominal) y el 58% presentó retardo en la cicatrización. Se recomienda incrementar la dosis de irinotecan en un futuro ensayo fase II.

Valentini y colaboradores realizaron estudio fase II en pacientes con recidiva local, sin metástasis, sin afectación ósea y con dosis previa menor de 55 Gy. El intervalo mínimo con la irradiación previa fue de 9 meses. Se incluyeron 59 pacientes de diferentes centros italianos. El esquema empleado fue de 40.8 Gy con 1.2 Gy fracción y dos fracciones al día asociado a 5 Fu. El 86% cumplió el tratamiento prescrito. Se pudo realizar resección tumoral en el 50% de los pacientes. La supervivencia actuarial a los 5 años fue de 39.3%. La toxicidad intestinal baja grado 3 fue del 5% no hubo toxicidad grado 4. El 12% de los pacientes presentó toxicidad tardía que incluyó fibrosis cutánea, impotencia, toxicidad urológica e intestinal. Los autores concluyen que el tratamiento es bien tolerado en general y los resultados esperanzadores a pesar del ser un grupo de pacientes desfavorables.

Uno de los ensayos más importante fase II aleatorizado es el realizado por Mohiuddin (149) y colaboradores, dentro del estudio de la RTOG 0012. En él se incluyeron 106 pacientes con tumores T3-T4 distales (9 cm o menos a línea dentada). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 5 Fu con radioterapia hiperfraccionada 55.6 (T3) a 60 Gy (T4) 1.2 Gy fracción, 2 fracciones al día (52 pacientes) o radioquimioterapia con fraccionamiento estándar (50 a 54Gy para T3 y T4 respectivamente) con 5 Fu e irinotecan. La cirugía se realizó en ambos casos entre 4 y 9 semanas. Las respuestas patológicas completas fueron 28% en ambos grupos, 32% para los T3 y 20% para los T4 en el grupo de hiperfraccionamiento y 31% y 12% respectivamente para el grupo

sin hiperfraccionamiento. El 90% completaron el tratamiento como estaba previsto en ambos grupos. La toxicidad aguda igual o mayor de 3 fue de 42% para el grupo de radioterapia hiperfraccionada y 51% para el otro grupo. La toxicidad tardía fue del 6% en ambos grupos. La principal conclusión de este estudio es el alto porcentaje de remisiones patológicas completas en ambos grupos 28% mayor que la mayoría de los publicados hasta la fecha, las cuales se consideran un buen indicador de recidiva local y supervivencia. Desafortunadamente todavía no tenemos datos disponibles de supervivencia y metástasis, como tampoco se informa del porcentaje de cirugías conservadoras de esfínteres realizadas.

Allal (150) y colaboradores en ensayo fase I/II, tomando como base ensayo previo de radioterapia hiperfraccionada (146) pura (50Gy, 1.25 Gy fracción), comentado previamente, presentan resultados del mismo esquema con gemcitabina. Incluyen 36 pacientes con estadios II y III. Las respuestas patológicas completas fueron del 17%, la supervivencia actuarial a 3 años fue del 85% y el control local del 94.5%. La dosis bisemanal de 40 mgr/m² fue considerada la máxima dosis tolerada, siendo la proctitis aguda la limitante de la dosis. Estos resultados mejoran ligeramente los obtenidos por el mismo equipo sin quimioterapia (14% de remisiones completas y 9.5% de recidivas locales).

Nahban y colaboradores realizaron un ensayo fase II, donde incluyeron 83 pacientes con estadios II y III que fueron tratados con un esquema acelerado de 30 Gy, 1.5 Gy fracción, 2 fracciones al día para pacientes con tumores no fijos y 40 con el mismo esquema para tumores fijos y mitomicina C el primer día de tratamiento y 5 fu concurrente. El 31% de los pacientes disminuyeron el estadio, las respuestas patológicas completas fueron del 7%. El control local fue del 96% y la supervivencia global del 71% a los 5 años. Esta publicación es interesante por el periodo de seguimiento (media de 62 meses) y los excelentes resultados de control local. El tratamiento fue bien tolerado sin complicaciones, siendo la diarrea y la proctitis las complicaciones más frecuentes.

No hemos encontrado ensayos aleatorizados donde se comparen esquemas no convencionales de radioterapia con un tratamiento estándar, bien de radioterapia o radioquimioterapia. En un ensayo no aleatorizado Ceelen (152) y colaboradores comparan radioterapia acelerada, 41.6 Gy, 1.6 Gy fracción, con dos fracciones al día y cirugía inmediata con radioquimioterapia, 45 Gy, 1.8 Gy fracción y 5 Fu y cirugía diferida (1 mes mínimo) en 146 pacientes, 50 en el grupo de radioterapia acelerada y 96 en el de radioquimioterapia. La conservación de esfínter se realizó en el 74% de

pacientes en el grupo de fraccionamiento acelerado y 83.5 % para el grupo de radioquimioterapia. Las respuestas patológicas completas fueron en el 4 y 18% respectivamente, favorable al grupo de radioquimioterapia, $p=0.002$. Las recidivas locales fueron 6% para el grupo de radioquimioterapia y 4.4% para el fraccionamiento acelerado, $p=0.98$. La supervivencia a los 5 años fue de 58% para el tratamiento acelerado y 66% para la radioquimioterapia, aunque la diferencia no fue significativa, $p=0.19$. Las diferencias observadas en respuestas patológicas completas y conservación de esfínteres, pueden ser debidas según los autores al mayor intervalo entre radioterapia y cirugía en los dos grupos o a la adición de quimioterapia.

Como hemos visto los ensayos con fraccionamientos no habituales, como hiperfraccionamiento y tratamientos acelerados, en general presentan buena tolerancia con resultados similares o superiores, si tenemos en cuenta el tipo de pacientes incluidos, al fraccionamiento estándar e hipofraccionamiento, vistos en capítulos anteriores, sería preciso ensayos fase III donde se comparan estas pautas de tratamiento para ver si existe una ventaja real, que en cualquier caso no parece grande. El ensayo de Mohiuddin (149) presenta unos resultados excelentes en respuestas patológicas completas, 26 %, como resultado de la mayor dosis administrada (hasta 60 Gy) y la adición de irinotecan en el otro grupo. Esta escalada dosis fue posible gracias al hiperfraccionamiento. Hay que ver si esta mejora se traduce en una disminución de las recidivas locales y en aumento de supervivencia. En los dos ensayos comentados de Allal (146) (150) y colaboradores, la radioquimioterapia presentó mejores resultados que la radioterapia sola, sobre todo en las recidivas locales que bajaron de 9.5% al 4.5%, hecho que tiene valor si tenemos en cuenta que los pacientes fueron tratados de la misma forma. La supervivencia también fue superior con la radioquimioterapia, 81% vs 85.

Llama la atención que los dos ensayos, Brooks (144) y Widder (145), que podemos denominar como variantes del hipofraccionamiento clásico (5x5 Gy), con una DBE_{10} alrededor de 30 Gy, obtienen unos resultados en control local de 5 y 2.1%, situados entre los mejores de todos los analizadas, solo comparables a algunos con radioquimioterapia. Ello solo sería explicable si el cocientes α/β fuera bajo, dato ya sugerido por algunos autores (153).

1.8.5. Quimioterapia adyuvante

Actualmente la causa principal de fallo al tratamiento en el cáncer de recto es la recaída sistémica. Mientras las recidivas locales han disminuido a menos del 10 % el porcentaje de metástasis permanece invariable sobre el 30% (116). En un intento por

mejorar esta situación, el uso de quimioterapia adyuvante en el cáncer de recto se ha generalizado en los últimos años pero todavía su uso es controvertido. El agente quimioterápico más empleado ha sido el 5 Fu o combinaciones basadas en él.

Pacientes con estadio I (T1-2 N0 M0), tienen un excelente pronóstico y no necesitan tratamiento adicional. En pacientes con estadio II, no se recomienda tratamiento adyuvante de quimioterapia salvo casos de alto riesgo como tumores indiferenciados e invasión linfovascular según la guía NCCN (154). Las recomendaciones serían quimioterapia con 5 Fu y ácido folínico, 5 Fu, ácido folínico con Oxaliplatino (FOLFOX) o Capecitabina, estas dos últimas recomendadas a partir de la experiencia en cáncer de colon.

En pacientes con estadio III y IV la quimioterapia basada en el 5 Fu es el tratamiento estándar. La quimioterapia empleada es el FOLFOX, FOLFIRI (5 Fu, leucovorín e irinotecan) o CAPEOX (Capecitabina y Oxaliplatino). Anticuerpos monoclonales contra el factor de crecimiento epidérmico se recomiendan cuando no existe mutación el gen KRAS.

El estudio MOSAIC (155) comparó FOLFOX con 5 Fu y leucovorín en pacientes con estadios II y III, con un seguimiento de 3 años, el FOLFOX presentó mayor supervivencia libre de enfermedad, con beneficio en la supervivencia global pero no significativo. Estratificando por estadios se encontró beneficio significativo en supervivencia para el estadio III pero no para el estadio II.

Ensayo fase III realizado por la EORTC (109) comparó en 1011 pacientes con tumores T3-T4, la adición de 5 Fu concurrente con la radioterapia o adyuvante no encontrando beneficio en intervalo libre de enfermedad o supervivencia global. Collette (156) y colaboradores realizaron reanálisis de resultados encontrando que solo se beneficiaban de la quimioterapia los pacientes con buena respuesta al tratamiento neoadyuvante, es decir los ypT0-2 y no se beneficiaban los ypT3-4.

El ensayo QUASAR (157) (QUick And Simple And Reliable) collaborative Group fue diseñado para determinar si la quimioterapia adyuvante aportaba beneficio a los pacientes con cáncer colorrectal. En el estudio se incluyeron 3239 pacientes con estadio II de los cuales 2291 correspondían a cáncer de colon aleatorizados a recibir quimioterapia adyuvante con 5 Fu o nada. Se encontró un pequeño aumento de la supervivencia a los 5 años, 3.6%, en los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante

1.9. Fraccionamientos no convencionales.

1.9.1. Modelo lineal cuadrático

El desarrollo y uso en la clínica de fraccionamientos distintos al considerado estándar, de 1.8-2 Gy fracción, 5 fracciones a la semana se ha basado en gran medida en el modelo matemático llamado Lineal-Cuadrático (modelo LQ). Dado que la presente tesis versa sobre un fraccionamiento no estándar, 2 fracciones al día, es muy importante comprender sus bases biológicas y aplicación clínica. Vamos a describir en primer lugar el modelo LQ y en una segunda parte los diferentes fraccionamientos distintos al estándar que llamaremos fraccionamientos no convencionales.

1.9.1.1. Bases biológicas del modelo lineal cuadrático

El modelo lineal cuadrático (LQ) describe las curvas de Supervivencia celular a la irradiación en ensayos clonogénicos y animales de experimentación (colonias en bazo y pulmón fundamentalmente). A partir de la función que describe dichas curvas, se han desarrollado diferentes fórmulas que comparan el efecto biológico de diversos esquemas de tratamiento, además de explicar el diferente comportamiento de los tejidos y tumores a la irradiación, estas fórmulas han sido validadas en la clínica bajo determinadas condiciones. El desarrollo y comprensión del modelo LQ ha sido gradual, con aportaciones sucesivas paralelas a los avances en radiobiología sobre la preparación del daño subletal, potencialmente letal, apoptosis, proliferación celular y su importancia durante el tratamiento. No obstante, en el momento actual, únicamente se ha aplicado con éxito a la clínica el *modelo LQ con reparación incompleta*, de aplicación cuando se usa más de una fracción al día, desarrollado teórica y matemáticamente por Thames (158), y más recientemente el modelo LQ tomando el tiempo total de tratamiento en consideración.

El modelo LQ describe las curvas de supervivencia celular a la irradiación, de una manera precisa según la función:

$$FS = e^{-\alpha d - \beta d^2}$$

Donde FS = fracción de supervivencia, d = dosis en Gy, α y β = factores que describen la forma de la curva. La fracción de supervivencia se representa en escala semilogarítmica.

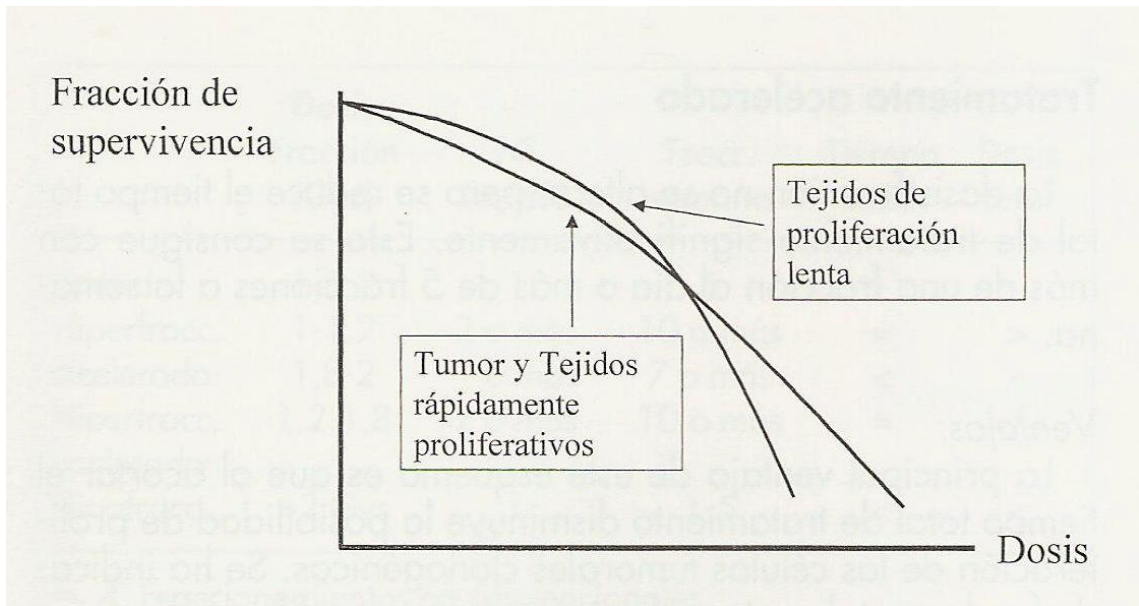


Figura 1-13 Curvas de supervivencia celular a la irradiación para tejidos de proliferación lenta y rápidamente proliferativos.

Se describen por su inclinación dos tipos de curvas, una para los tejidos de proliferación lenta y otra para los tejidos de proliferación rápida lo que les confiere distinto comportamiento al fraccionamiento de la dosis (figura 1.9-1).

La depleción celular es la respuesta inmediata del órgano a la irradiación, existiendo una relación directa entre el número de células supervivientes y la tolerancia del órgano. Se ha definido el concepto de TRU (Tissue Rescue Unit) (158) como la mínima unidad funcional capaz de restablecer la función del órgano, y puede constar de una célula o un conjunto de células, diferente para cada tejido.

A partir de esta función, se han desarrollado diversas fórmulas matemáticas que permiten comparar el efecto biológico de dos tratamientos administrados con fraccionamientos diferentes. Distinguiéndose, además, el efecto para cada tejido incluido en la zona de tratamiento. Esto permite el uso de esquemas nuevos (hiperfraccionados), en base a las predicciones del modelo LQ. Es característico en el modelo LQ el llamado cociente α/β , diferente y característico de cada tejido e indicativo de su respuesta a la irradiación.

Según el modelo LQ la célula presentaría dos blancos cuya inactivación lleva consigo la muerte celular. A su vez, la inactivación puede ser debida a la acción de un solo impacto, en cuyo caso las muertes celulares serán proporcionales a la dosis en un valor llamado " α " (componente lineal) o por dos impactos independientes, en cuyo caso las muertes celulares serán proporcionales en un valor " β " al cuadrado de la

dosis (componente cuadrático). Actualmente, no hay duda alguna al considerar el ADN como blanco celular. El componente lineal representa el daño irreparable y está en relación con dobles roturas de ADN (lesiones letales).

El componente cuadrático representa el daño reparable (subletal) que se hace irreparable por un mecanismo de interacción entre sí, y tiene como base roturas dobles y simples de ADN, daños en bases, etc. La realidad no es tan esquemática; lo que realmente sucede es una mezcla de lesiones que se distribuyen en las zonas llamadas de daños múltiples, donde se combinan roturas dobles y simples del ADN en un espacio próximo, y que ocasionan lesiones irreparables (muerte celular o aberraciones cromosómicas).

1.9.1.2. Desarrollo matemático

$$FS : e^{-(\alpha d + \beta d^2)} = e^{-\alpha d} \cdot e^{-\beta d^2} \quad [1]$$

(αd representa el componente lineal y βd^2 el componente cuadrático).

$$-\ln FS = \alpha d + \beta d^2 \quad [2]$$

Multiplicando por n fracciones tendremos $-n \ln FS =$ llamado efecto (E).

De donde $E = n (\alpha d + \beta d^2)$ efecto para n fracciones de d Gy fracción.

$$E = D (\alpha + \beta d) \quad [3] \quad D \text{ es la dosis total en Gy} = nd$$

Dividiendo por α tendremos $E/\alpha = D(\alpha + \beta d)/\alpha$

$$E/\alpha = D[1 + d/(\alpha/\beta)]$$

$E/\alpha =$ es la llamada dosis total extrapolada o dosis biológica efectiva de Fowler (159) (DBE).

$$DBE = D [1 + d/(\alpha/\beta)] \quad [4]$$

El valor y significado de α/β es fundamental en la comprensión del modelo LQ. Cada tejido presenta una respuesta diferente a la irradiación, lo que se traduce en un diferente valor de α/β . Recuérdese que α y β describen la forma de la curva de supervivencia. La misma dosis física administrada en fracciones diferentes produce un efecto biológico distinto. En contraste con la dosis física, la DBE representa un grupo de dosis diferentes administradas también con diferentes dosis fracción, pero con un efecto biológico similar. Al disminuir la dosis fracción, debe aumentarse la dosis total para mantener el mismo efecto. Esto es cierto hasta un punto a partir del cual no se aumenta la tolerancia, pudiendo nuevamente disminuir. Este punto es llamado "flexura

de la dosis". La DBE sería la dosis máxima que se podría dar equivalente si esta se administra con dosis infinitamente pequeñas. Tiene dimensión de dosis en Gy.

Cuando un tratamiento se administra con diferentes fraccionamientos:

$$DBE = DBE1 + DBE2$$

Si la ecuación [3] la dividimos por β tendremos:

$$E/\beta = D (\alpha/\beta + d) \quad [5]$$

E/β también es llamado efecto total (ET).

Dos tratamientos son isoefectivos si tienen el mismo ET o DBE.

Para el cálculo de la dosis equivalente al fraccionamiento estándar (EQ2) de un fraccionamiento no habitual con una fracción al día se emplea actualmente (160) la formula siguiente que se puede fácilmente deducir por la equivalencia del ET:

$$EQ2 = D(\alpha/\beta + d) / (\alpha/\beta + 2)$$

1.9.1.3. Cociente alfa/beta

Definición

Dosis de irradiación en Gy, administrada en dosis única, en la cual las muertes celulares por el componente lineal (daños letales irreparables y proporcionales a la dosis) y cuadrático (muertes producidas por interacción de daños subletales que se hacen irreparables al interaccionar entre sí y son proporcionales al cuadrado de la dosis) son iguales. En otras palabras, $e^{-\alpha d} = \beta d^2$. Por debajo de esta dosis predomina el componente lineal de muertes celulares y por encima el cuadrático; α/β también es llamado "fracción sensibilidad" o "capacidad de reparación" (protección que ocurre por el uso de pequeñas fracciones, como resultado de reparación intracelular, no atribuible a repoblación).

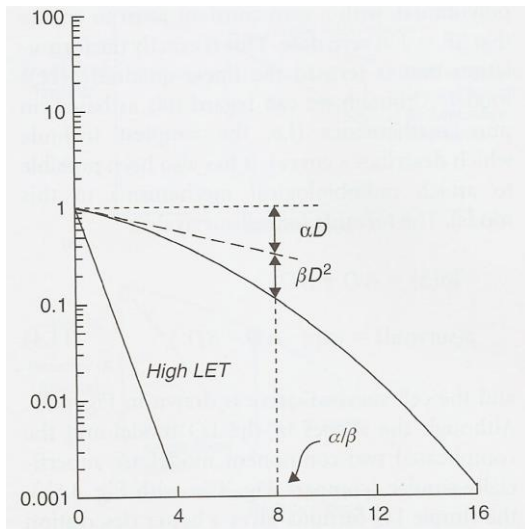


Figura 1-14 Representación esquemática del concepto del cociente α/β . (De *Basic Clinical Radiobiology* 4ª edición)

Los tejidos con cociente α/β bajo tienen mayor capacidad de reparación y son más sensibles a los cambios de fraccionamiento. El daño que representa el componente lineal ($e^{-\alpha D}$) de muertes celulares al ser irreparable no se altera con el fraccionamiento de la dosis. Es decir, el efecto de una dosis de 4 Gy, sería igual a dos fracciones de 2 Gy, si todas las muertes celulares fueran debidas al componente lineal. Esto sería así en tejidos y tumores con un α/β muy alto. A dosis fracción muy pequeñas o tasa de dosis bajas (menores de 1 Gy/min) desaparece el componente cuadrático, siendo todas las muertes celulares debidas al componente lineal hecho demostrado y lógico al separarnos del α/β por debajo, zona de predominio del componente lineal. El daño representado por el componente cuadrático (βD^2) es modificable variando la dosis fracción. Es el responsable del efecto Elkin. Debido a la posibilidad de ser reparado en las células en las que su contribución es importante (tejidos de repoblación lenta con α/β bajos). Una fracción de 4 Gy produce más muertes celulares que dos fracciones de 2 Gy (siempre que el intervalo entre las dos fracciones sea el suficiente para permitir la reparación del daño subletal). Los tejidos de proliferación lenta tienen un α/β generalmente menor de 6 (tabla 1-9). Los tumores y los tejidos de proliferación rápida tienen un α/β con valor 10 o mayor, aunque algunos melanomas y sarcomas lo presentan bajo (1-9). Esto representa un comportamiento a la irradiación diferente, siendo más sensibles a los cambios de fraccionamiento los tejidos con cociente α/β bajo; al disminuir la dosis fracción aumenta la tolerancia y viceversa, manteniéndose el efecto para los tejidos con α/β alto. Los tejidos de proliferación lenta son los que producen las secuelas mas graves y, en definitiva, los que limitan la dosis total de irradiación. Esta diferencia puede ser explotada en la clínica y es la base de los

tratamientos hiperfraccionados. En general, cuanto menor sea la dosis fracción mayor ganancia terapéutica, si no consideráramos la repoblación celular, siempre que el α/β tumoral sea mayor que el del tejido limitante de la dosis.

Órgano	Efecto	Alfa/beta (Gy)	T 1/2 (horas)
SNC	Necrosis	2	1,5-2*
Pulmón	Neumonitis	3-4	0,6-1*
Riñón	Nefritis	2,5	1-2
Corazón	Pericarditis	2.5	2,5
Piel	Fibrosis	2-4	2
	Eritema	10	1
	Descamación	11,2	1
intestino	Ulceración	7-10	0,5-0.8
Tumores			0,5-1
Cuerda vocal		> 9,9	
Orofaringe		6,5-10,3	
Pulmón		50-90	
Cérvix		> 13,9	
Piel		4,5-11,3	
Melanoma		0,6	
Liposarcoma		0,4**	
Cáncer Próstata		1-2	
Cáncer Mama		4	

Tabla 1-9 Valores de α/β y $T_{1/2}$ (161)

Se considera monoexponencial la cinética de reparación. *En SNC, piel y pulmón se han identificado dos componentes de reparación. Uno rápido y otro lento. por lo que sus cinéticas de reparación serían biexponenciales: **en algunos casos.

El α/β puede modificarse por factores como la hipoxia o el ciclo celular”, hechos que a menudo ocurren en los tumores, por lo que la precisión del modelo LQ disminuye con respecto a su uso en tejidos normales que mantienen unas condiciones usualmente estables. Los Radiosensibilizantes y radioprotectores hacen variar el valor de α/β , al modificar la curva de supervivencia celular. Lo expuesto anteriormente es de importancia capital para comprender el modelo LQ y sus posibles aplicaciones a la clínica. Si tenemos un tumor con α/β de 5 y el tratamiento lo estamos administrando con fracciones de 2 Gy, un gran porcentaje de las muertes celulares estará producido por el componente lineal (recuérdese la definición de α/β), por tanto si fraccionamos el tratamiento (dos fracciones al día de 1 Gy) el efecto será similar. Lo contrario ocurriría con los tejidos de proliferación lenta que, al tener el α/β próximo a 2 (la acumulación

de daños subletales es importante en la producción de muertes celulares), el fraccionamiento permitiría una reparación del daño subletal entre fracciones, siendo menos efectivas dos fracciones de 1 Gy que una de 2 Gy. Esto es la base de los tratamientos hiperfraccionados.

1.9.1.4. Significado del componente alfa y beta

Alfa

Representa la radiosensibilidad intrínseca y todos los fenómenos que puedan influir en ella (en los tejidos no patológicos suelen ser estables), como la hipoxia y el ciclo celular, fundamentalmente (al tener los tumores un porcentaje no fijo de células en ciclo un valor generalizado es muy inexacto). A mayor α mayor radiosensibilidad. Representa roturas dobles del ADN letales, que son proporcionales a la dosis; y en concreto, pares de roturas dobles. El daño potencialmente letal está incluido en este componente.

Beta

Esta en relación con la capacidad de reparación del daño subletal. A menor β menor capacidad de reparación. Actualmente, al igual que ocurría con el componente α el componente β representa toda una serie de eventos que influyen en la reparación del daño subletal. El modelo letal potencialmente letal de Curtis (162) introduce los conceptos de reparación errónea (*misrepair*) y tasa de reparación; su desarrollo matemático lleva los mismos términos del modelo LQ, donde β representa lo que antes hemos mencionado. Se ha determinado in vitro, que los diferentes α/β encontrados en diferentes líneas tumorales, sensibles y resistentes, eran debidos principalmente a variaciones en el componente α . Por lo tanto, la capacidad de reparación del daño subletal sería similar. Los tumores más radiosensibles tienen un α mayor, no un valor β menor. La topología del ADN influye en los factores α y β .

1.9.1.5. Métodos de obtención del cociente α/β

El cociente α/β puede ser obtenido tanto in vitro como in vivo. Se conocen los valores correspondientes a los principales órganos, que son limitantes de dosis (como pulmón, pericardio, sistema nervioso, riñones, tejido conjuntivo, piel (tabla 1-9), por multitud de estudios con animales de experimentación y por la experiencia clínica en humanos.

Las distintas curvas de dosis-respuesta obtenidas en roedores comparadas con datos obtenidos en humanos indican que son similares en ambas especies, aunque el valor absoluto del nivel de dosis para las distintas respuestas varía hacia valores menores en humanos (163). Para obtener el cociente α/β (161) de los distintos órganos se

sustituye la fracción de supervivencia como resultado final por la aparición de un determinado efecto o criterio de valoración. Partiendo de dos esquemas terapéuticos conocidos con igual probabilidad de producir un efecto secundario determinado, en un porcentaje dado de la población, se analizan efectos secundarios como descamación húmeda en piel, parálisis en medula espinal, disminución de hematocrito en riñón, neumonitis aguda o fibrosis en pulmón, etc. (los esquemas 1 y 2 producen descamación húmeda en el 50% de la población irradiada). Se debe cumplir que sus ET y DBE sean igual:

$$D(\alpha/\beta + d) = D_2(\alpha/\beta + d_2) \text{ despejando } \alpha/\beta; \alpha/\beta = (D_2d_2 - Dd) / (D - D^2)$$

Siendo α/β la única incógnita. O también, si el segundo tratamiento tiene un efecto mayor la ecuación anterior se transforma en inecuación, siendo entonces $\alpha/\beta <$ en vez de $=$. Si el efecto fuera menor $=$ se transforma en $>$. También puede obtenerse representando en una gráfica dosis fracción en el eje X, contra la recíproca de la dosis en el eje Y. La intersección con el eje X representa el cociente α/β . α y β pueden ser obtenidos de forma independiente a partir de la tasa de recuperación (164) (TR) de una manera precisa, definida como el aumento de la fracción de supervivencia que se obtiene cuando una dosis es administrada en dos fracciones iguales, permitiendo la reparación completa entre ambas, a partir de la expresión: $\text{LnTR} = 2\beta D^2$.

Recordemos que el término cuadrático representa el daño reparable que se hace irreparable por interacción, por tanto la tasa de reparación guarda relación con β . El término lineal de la ecuación no se altera (daño irreparable *per se*). Conocido el α/β y β , la obtención de α no representa ningún problema. Aunque estos factores se manejan como constantes para cada tejido se han observado ciertas variaciones de α/β cuando éste ha sido obtenido a partir de experimentos con dosis/fracción grandes y poco habituales en la clínica (entre 6 y 27 Gy fracción) (165).

Thames (163) y colaboradores, en un análisis de datos obtenidos en la bibliografía, encuentra correlación entre los valores de α/β obtenidos en humanos y los conocidos previamente en animales de experimentación, 2 a 4 para los efectos tardíos y 7 a 11 para los precoces, con valores similares para los tumores de cervix, cabeza y cuello, pulmón y piel; mientras que algunos melanomas y liposarcomas presentan valores menores a 1.

1.9.1.6. Reparación incompleta entre fracciones

Daño subletal

El modelo LQ asume que la reparación entre fracciones es completa con un intervalo de 24 horas. Cuando el intervalo entre fracciones es menor de 24 horas, se considera que la reparación del daño subletal puede no ser completa, y de hecho es así en diversos tejidos. En este caso pueden existir interacciones entre daños residuales no reparados. Una modificación del modelo LQ fue desarrollada por Thames (158) para estos casos. Es el modelo LQ con reparación incompleta (RI). Éste introduce un factor corrector H_m (factor de reparación incompleta), quedando las ecuaciones [5] y [6] como siguen:

$$DBE = D[1+d/(\alpha/\beta) + d.H_m/(\alpha/\beta)] \quad [7]$$

$$ET = D(\alpha/\beta + d + d.H_m) \quad [8]$$

Este modelo asume que la reparación es monoexponencial (un porcentaje del daño es reparado por unidad de tiempo de forma constante) y con una tasa de reparación independiente del tamaño de la dosis, y que no existe interacción entre la última fracción del día y la primera del día siguiente. El factor de reparación incompleta H_m depende del intervalo entre fracciones y del tiempo medio de reparación o $T_{1/2}$, definido como el tiempo que tarda la célula en reparar el 50% del daño total reparable. A su vez; $T_{1/2} = \ln 2/\mu$, siendo μ la constante de reparación. Cuando el número de fracciones al día es 2, H_m es igual al porcentaje de daño no reparado en el momento de administrar la segunda fracción y se relaciona con el tiempo medio de reparación como sigue: $H_m = \exp(-\mu t)$, siendo t el intervalo en horas. En la tabla 1-10 pueden verse diferentes valores para diferentes intervalos y $T_{1/2}$ para 2 y 3 fracciones al día.

Repair per day half-time (h)	Interval (h) for $m = 2$ fractions per day					Interval (h) for $m = 3$ fractions				
	3	4	5	6	8	3	4	5	6	8
0.5	0.0156	0.0039	0.0010	0.0002	0	0.0210	0.0052	0.0013	0.0003	0
0.75	0.0625	0.0248	0.0098	0.0039	0.0006	0.0859	0.0335	0.0132	0.0052	0.0008
1.0	0.1250	0.0625	0.0312	0.0156	0.0039	0.1771	0.0859	0.0423	0.0210	0.0052
1.25	0.1895	0.1088	0.0625	0.0359	0.0118	0.2766	0.1530	0.0859	0.0487	0.0159
1.5	0.2500	0.1575	0.0992	0.0625	0.0248	0.3750	0.2265	0.1388	0.0859	0.0335
2.0	0.3536	0.2500	0.1768	0.1250	0.0625	0.5547	0.3750	0.2565	0.1771	0.0859
2.5	0.4353	0.3299	0.2500	0.1895	0.1088	0.7067	0.5124	0.3750	0.2766	0.1530
3.0	0.5000	0.3969	0.3150	0.2500	0.1575	0.8333	0.6341	0.4861	0.3750	0.2265
4.0	0.5946	0.5000	0.4204	0.3536	0.2500	1.0285	0.8333	0.6784	0.5547	0.3750

Tabla 1-10 Valor de H_m para más de dos fracciones al día. (De *Clinical Basic Radiobiology 3ª edición*)

Se ha visto que algunos tejidos como pulmón, piel y sistema nervioso tienen una cinética de reparación biexponencial, con un componente lento de reparación y otro rápido. Para piel estos valores son de 2,7 y 0,4 horas, para pulmón 4 y 0,4 horas y para sistema nervioso central 4 y 0,7 horas. Esta cinética está en consonancia con la

cinética de reparación del ADN, lo que confirma a este como blanco celular. El modelo LQ puede modificarse, pero se precisarían dos α/β o nuevas constantes con lo que el modelo LQ se complica extraordinariamente, siendo inservible en la práctica. Otro problema añadido es que deberíamos conocer qué porcentaje de daño que es reparado por cada componente. En pulmón el componente rápido de reparación es predominante, representando el 80%, mientras que en la médula espinal el componente lento de reparación parece ser importante, quedando daño por reparar entre las 12 y 24 horas postratamiento. El 65% del daño reparable en el sistema nervioso es reparado según la cinética del componente lento. Los valores obtenidos para $T_{1/2}$ suelen estar entre 0,5 y 2,5 horas, observándose cierta tendencia hacia valores más bajos en los tejidos de proliferación rápida y tumores.

El método utilizado en la obtención del $T_{1/2}$ (porcentaje de dosis no reparada o porcentaje de daño no reparado), el tipo de experimento realizado (múltiples fracciones, split) y criterio de valoración del experimento escogido pueden hacerlo variar. También se ha informado de dosis dependencia del tiempo medio de reparación, disminuyendo con el aumento de la fracción. Esto puede ser explicado por la saturación del sistema enzimático encargado de la reparación, al aumentar los daños subletales a reparar a medida que se aumenta la dosis (modelo de reparación saturada) pero también se han encontrado resultados opuestos en riñón, sin que se encuentre explicación lógica. En cualquier caso, todos estos hechos no hacen perder su utilidad en la práctica habitual, mostrándose útil y preciso en la interpretación de tratamientos hiperfraccionados, aunque su fiabilidad va disminuyendo a medida que nos alejamos hacia posturas extremas (más de dos fracciones al día, intervalos entre fracciones muy cortos, tratamientos acelerados). En un intento de explicar las mielitis observadas en tratamientos hiperfraccionados acelerados con dosis menores a 50 Gy (166), se desarrolló el modelo LQ introduciendo la cinética biexponencial (167) de reparación medular considerando, además, interacciones largas (interacciones de daños subletales entre última fracción del día y primera del día siguiente) sin que se explique totalmente el fenómeno. Para adecuar los datos el 60-80% del daño subletal debería repararse con un $T_{1/2}$ de 6-8 horas (componente lento), hecho que está claramente en contradicción con los datos experimentales. Concluyen que deben existir otros factores desconocidos. En la médula espinal de rata, el uso de dos fracciones al día reduce la tolerancia de la misma en un 16,5% cuando el intervalo es de 6 horas y de 13,5% si el intervalo es de 8 horas, con respecto a cuando el intervalo es de 24 horas, obviamente con la misma dosis fracción.

1.9.1.7. Tiempo total de tratamiento. Repoblación tumoral

La duración total del tratamiento se ha mostrado importante en algunos tumores, como en los epidermoides de cabeza y cuello, disminuyendo las curaciones cuando el tiempo total de tratamiento se ha alargado. Hecho tan importante no puede ser despreciado. Existe el modelo LQ con factor tiempo (163), añadiendo $-\tau T$ a la ecuación [3] ($E = \alpha D + \beta D^2 - \tau T$). Siendo T el tiempo total de tratamiento y τ una variable dependiente del tiempo de doblamiento celular (tasa de proliferación); lógicamente el término es negativo, al contrarrestar el efecto de la irradiación. La dosis equivalente para contrarrestar esta proliferación (dosis extra requerida para conseguir el mismo efecto) cuando el tiempo de tratamiento se prolonga, $D_{\text{prolif}} = \tau/(\alpha+\beta d)$, τ está en relación con el tiempo potencial de doblamiento tumoral o T_{pot} , (tiempo de doblamiento tumoral si no tuviera pérdidas celulares) (tabla 1-11).

	Tiempo de doblamiento (días)	T_{pot} (días)	Pérdida celular (%)
Carcinoma colorrectal	90 (60-170)	3,1	96
Carcinoma de cabeza y cuello	45 (33-150)	6,8	97
Carcinoma indiferenciado de pulmón	90 (40-160)	2,5	97
Melanoma	52 (20-150)	14	73
Sarcomas	39 (16-78)	23	40
Linfomas	22 (15-70)	16	29
Tumores infantiles	20	3,6	82

Tabla 1-11 Valores de T_{pot} en tumores humanos (161)

T_{pot} : tiempo de doblamiento potencial.

La dosis de proliferación tumoral ha sido determinada de forma empírica, tras analizar los resultados en la clínica, obteniéndose valores entre 0,3 Gy y 1,8 Gy. Con valores más frecuentes alrededor de 0.5 Gy por día de retraso. Esto no sería aplicable a los tejidos de proliferación lenta, por cuanto se asume que no tiene lugar la misma durante el tratamiento. Aunque en tratamientos acelerados, como se mencionó anteriormente, se ha observado una incidencia de mielitis mayor de la esperada con dosis totales menores de 50 Gy, sin que se expliquen ni con el modelo LQ con RI, ni con otras variantes que tienen en cuenta interacciones largas y cinética de reparación biexponencial, lo que hace suponer que la proliferación pueda tener importancia

también en estos tejidos y en tales situaciones (166). Sí es muy importante su consideración en el tumor. Un tratamiento prolongado puede disminuir las posibilidades de curación.

En los tumores epiteliales se ha demostrado que sobre las 3-4 semanas de tratamiento aparece un crecimiento tumoral acelerado posiblemente por mayor cercanía a los vasos de las células tumorales de las supervivientes. Una interrupción del tratamiento en este momento puede tener unas consecuencias más desfavorables que al inicio del mismo, si no se toman las medidas compensadoras adecuadas. En los tumores existe un tiempo total de tratamiento óptimo, según el tiempo de doblamiento tumoral. En tumores con un tiempo largo, el tiempo óptimo sería un tratamiento prolongado (igual efecto tumoral y menos agudos y tardíos).

Mientras que en tumores con tiempo de doblamiento corto, el tiempo óptimo de tratamiento sería el aplicado en un tiempo abreviado (fraccionamiento acelerado). No debemos confundir esto con el tratamiento idóneo, que incluye el concepto de ganancia terapéutica. Estos tratamientos acelerados generalmente obligan a disminuir la dosis total, por su peor tolerancia y los efectos secundarios, como hemos visto anteriormente, a veces han sido inaceptables. Para concluir, en el momento actual es más fiable prescindir del factor tiempo en la fórmula general y añadir 50 Gy por día de retraso, para compensar la proliferación tumoral.

1.9.1.8. Modelo lineal cuadrático en dosis fracción bajas

El modelo de LQ con reparación incompleta da una respuesta adecuada en la clínica, en el rango terapéutico usado habitualmente (1-8 Gy fracción). Dosis alrededor de 1 Gy fracción son usados en tratamientos hiperfraccionados. A dosis menores de 0,5 Gy puede existir un efecto mayor del previsto por el modelo LQ (flexura de la dosis no tenida en cuenta por el modelo LQ). Por debajo de 10 cGy Joiner (168) describió una hipersensibilidad celular. El modelo LQ puede modificarse para tener en cuenta estos hechos”, introduciendo cambios que afectan a α únicamente, de complicada utilización en la clínica pero útiles en laboratorio. Los efectos secundarios graves que se han observado han sido en situaciones extremas, intervalos excesivamente cortos (chart) o elección de $T_{1/2}$ o α/β erróneos o no haberlos tenido en cuenta. Es muy importante recordar que el modelo LQ no explica adecuadamente los efectos secundarios observados en algunos tratamientos acelerados.

1.9.2. Bases biológicas de los fraccionamientos no convencionales

1.9.2.1. El fraccionamiento en radioterapia

El tratamiento fraccionado en radioterapia está basado en experimentos radiobiológicos realizados en Francia entre 1920 y 1930. En estos experimentos se observó que no se podía esterilizar a carneros exponiendo sus testículos a una dosis única de radiación sin producir un excesivo daño en la piel del escroto, mientras que si se administraba la dosis en varias fracciones se producía la esterilización sin producir daño en el escroto.

El fraccionamiento de la dosis en los tratamientos con irradiación tiene una serie de ventajas sobre la dosis única en el tratamiento de los tumores. Los factores biológicos que influyen en la respuesta de tejidos normales y neoplásicos a la irradiación fueron descritos a finales de los años 60 y primeros de los 70 en lo que se llamó las 4 R de la radioterapia, reoxigenación, repoblación, reparación y reagrupamiento.

Reparación intracelular

Una dosis de irradiación produce una letalidad determinada. Si un tiempo después, suficientemente corto para que no se haya producido una división celular, se aplica otra dosis igual se aprecia que la tracción de supervivencia es mayor que si se hubiera dado la misma dosis total en una sola fracción. El fenómeno se atribuye a que las células supervivientes en la primera dosis son capaces de reparar, al menos parcialmente, el daño no letal (subletal) producido. Este fenómeno se aprecia no sólo para dos fracciones sino también para múltiples fracciones.

Reagrupamiento o redistribución

Las células muestran diferente radiosensibilidad según en la fase del ciclo en la que se encuentren, son más sensibles en G2 y mitosis y más resistentes en G1 y S. Las células que sobreviven a la primera dosis tenderán a estar en una fase resistente del ciclo celular, dentro de pocas horas postirradiación pueden progresar en el ciclo a fase más sensible. Células en G0 pueden entrar en el ciclo celular (reclutamiento).

Repoblación

Durante un curso largo de irradiación las células que sobreviven a la irradiación, tumorales y no tumorales, pueden proliferar e incrementar el número de células que deben ser eliminadas en el caso de las tumorales.

Reoxigenación

En los tumores existen diversos compartimentos, de células bien oxigenadas próximas a los vasos, de células necróticas alejadas de los vasos, y de células hipóxicas entre estos compartimentos. En los tumores, las células que sobreviven a la primera dosis de irradiación suelen ser las hipóxicas, las bien oxigenadas morirán en gran número permitiendo que las células hipóxicas se acerquen a los vasos y pasen a ser bien oxigenadas (más radiosensibles).

Como puede observarse dos de estos procesos, reparación y repoblación, tienden a hacer al tejido más resistente a una segunda dosis de irradiación (favorable para los tejidos no tumorales). Los otros dos, reagrupamiento y reoxigenación, tienden a hacer el tejido tumoral más sensible. Es tos cuatro factores modifican la respuesta de un tejido a dosis repetidas de irradiación.

La radiosensibilidad global del tejido depende de una 5 R la radiosensibilidad intrínseca.

Radiosensibilidad

Para un determinado tratamiento fraccionado o no, el tejido hematopoyético muestra una diferente respuesta que el riñón por ejemplo. Igualmente tumores como linfomas son más radiosensibles que otros tumores y esto es debido principalmente a una mayor radiosensibilidad intrínseca. Las células tumorales derivan de células normales que han sufrido una serie de alteraciones genéticas, por tanto al ser estas alteraciones las que la diferencian de la célula normal en estos cambios deber residir su diferente radiosensibilidad.

Fraccionamiento estándar

Se conoce como fraccionamiento estándar el administrado con dosis fracción de 1.8-2 Gy, 1 fracción al día y 5 fracciones a la semana. Dependiendo de la histología, tamaño tumoral y localización la dosis total es variable entre 40 y 70 Gy. Cuando se trata enfermedad microscópica la dosis es inferior.

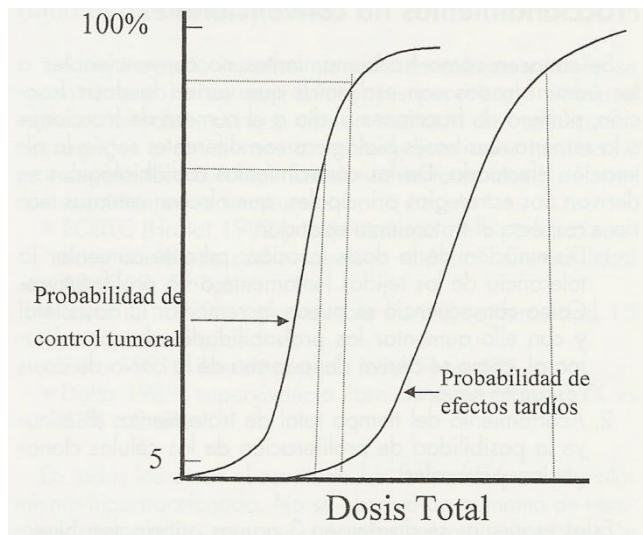


Figura 1-15 Curvas de dosis respuesta

1.9.3. Forma de las curvas de dosis efecto para tumores y tejidos normales

Tanto los tumores como los tejidos no tumorales presentan una curva de probabilidad del efecto (control tumoral o efectos secundarios) sigmoide, donde se distinguen tres partes (cada curva es diferente para cada tejido y tumor) (figura 1.9.4):

1. Inicial: plana o ligeramente inclinada. Incremento de dosis en esta zona no aumenta de forma significativa el efecto.
2. Central: con gran pendiente. Pequeñas variaciones en la dosis producen cambios significativos en el efecto.
3. Final: plano. Cambios de dosis en esta zona no incrementan el efecto.

Fraccionamientos no convencionales como el hiperfraccionamiento permite aumentar la dosis total sin un incremento significativo de los efectos secundarios tardíos, este incremento de dosis puede significar un aumento de la probabilidad de control tumoral.

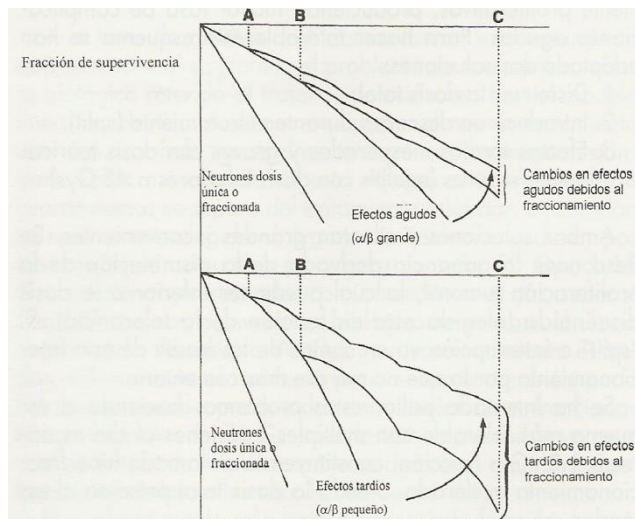


Figura1-16 Curvas de supervivencia en tratamientos fraccionados para tejidos rápidamente proliferativos, arriba y lentamente proliferativos, abajo. Los cambios en el fraccionamiento son más acusados en estos últimos. (De *Radiobiology for the Radiologist 3 edición Hall modificado*)

1.9.4. Fraccionamientos no convencionales

Se conocen como fraccionamientos no convencionales a los administrados con esquemas que varían la dosis fracción, número de fracciones al día o el número de fracciones a la semana. Las bases biológicas son diferentes según la alteración efectuada. De los conocimientos radiobiológicos se derivan dos estrategias principales, que ofrecen ventajas teóricas respecto al tratamiento estándar:

1. Disminución de la dosis fracción: permite aumentar la tolerancia de los tejidos lentamente o no proliferativos. Como consecuencia se puede incrementar la dosis total y con ello aumentar las probabilidades de control tumoral, como se deriva de la forma de la curva de dosis respuesta tumoral.
2. Acortamiento del tiempo total de tratamiento: disminuye la posibilidad de proliferación de las células clonogénicas tumorales.

Estos esquemas se dividen en 3 grupos principales: hiperfraccionamiento, tratamiento acelerado, e hipofraccionamiento. Existe una cuarta modalidad que es la mezcla de los dos primeros y se denomina hiperfraccionamiento acelerado. Uno de los mayores avances en radioterapia ha tenido lugar en los últimos años y ha venido de la mano de los avances en radiobiología principalmente por el mayor conocimiento de las relaciones entre dosis total y dosis fracción para los tejidos proliferativos y tumores y no proliferativos, dándonos la información requerida para optimizar la radioterapia.

	Dosis Fracción (Gys)	Fracciones/día	Fracciones semana	Tiempo total	Dosis total
Estándar	1.8-2	1	5	-	-
Hiperfx	1-1.2	2 o mas	10 o mas	=	>
Acelerado	1.8-2	1 o mas	+ de 5	<	<
Hiperfx acelerado	1.2-1.8	2 o mas	10 o mas	<	=/<
Hipofx	>2 Gys	1	1-5	<	<

Tabla 1-12 Fraccionamientos no convencionales

Hiperfx=hiperfraccionamiento, hipofx=hipofraccionamiento

1.9.4.1. Fórmulas de isoeffecto

A la hora de diseñar un tratamiento con fraccionamiento no convencional se plantea el problema de cuál será su efecto biológico referido al tratamiento estándar. Con el modelo lineal cuadrático podemos equiparar el nuevo tratamiento con otro conocido (generalmente con Fraccionamiento estándar). Tanto más exacta es esta equiparación de isoeffecto cuanto menos se separe del tratamiento estándar. La cuestión se resume así, elegido el órgano limitante de la dosis, por ejemplo tejido conjuntivo en cabeza y cuello, 80 Gys, 1.15 Gy fracción, administrados con 2 fracciones al día, separadas 6 horas, son equivalentes biológicamente para el efecto determinado (fibrosis) a 70 Gys con fraccionamiento estándar. Obviamente el isoeffecto para el tumor también puede calcularse siendo aproximadamente similar a un fraccionamiento estándar de 76 Gys, por lo que es previsible un porcentaje mayor de respuestas. No se describen aquí otros factores que pueden influenciar la respuesta.

El isoeffecto puede calcularse a partir de la fórmula:

$$D_s(ds + \alpha/\beta) = D(d+dHm+ \alpha/\beta)$$

D_s: dosis total del esquema conocido (de referencia)

d_s: dosis fracción del esquema conocido (de referencia)

α/β : cociente diferente para cada tejido, conocido.

D: dosis total del nuevo esquema

d: dosis fracción del nuevo esquema.

Hm: factor de reparación incompleta, cuando se usan más de dos fracciones al día.

La incógnita suele ser la dosis total del nuevo esquema, conocida la dosis fracción e intervalo. El esquema de referencia es uno conocido y con amplia experiencia clínica.

1.9.4.2. Hiperfraccionamiento

Esquema administrado con dosis por fracción menores de 1.8 Gys, usualmente en torno a 1.15-1.2 Gys. Dos o más fracciones al día y más de 5 fracciones a la semana. El intervalo entre fracciones debe ser al menos de 6 horas, preferiblemente 8 horas. La dosis total se incrementa ligeramente siendo el tiempo total de tratamiento similar al estándar.

Ventajas:

1. Explora mejor la reoxigenación y el reagrupamiento en fases más sensibles de estos tumores.
2. Aumenta la tolerancia de los tejidos de proliferación lenta, lo que permite incrementar la dosis total.
3. El incremento de la dosis total puede producir una mayor respuesta tumoral.
4. Es un fraccionamiento ligeramente acelerado, por cuanto se administra más dosis en un tiempo similar al estándar.

En la práctica clínica se utiliza para escalar dosis sin incrementar el riesgo de complicaciones tardías. Escalada de dosis con este esquema ha sido utilizada en tumores de cabeza y cuello en estudio de EORTC llevado a cabo por Horiot (169), 70 fracciones de 1.15 Gy (2 fracciones al día separadas 6 horas, hasta 80.5 Gy) presentó igual número de complicaciones tardías que el esquema estándar, 70 Gy en 35 fracciones, 2 Gy fracción. Hubo un mayor control local y aumento en la supervivencia global aunque no significativo. Este esquema confirma las predicciones radiobiológicas realizadas con el modelo LQ y confirma que el tumor escamoso de cabeza y cuello tiene un cociente α/β en torno a 10 Gy.

Desventajas:

La principal desventaja es que el número de complicaciones agudas se incrementa ligeramente.

1.9.4.3. Fraccionamientos acelerados

Se considera tratamiento acelerado cuando se da más de 10 Gy a la semana. La dosis fracción entre 1.2 y 2 Gy. Se reduce el tiempo total de tratamiento significativamente. Esto se consigue con más de una fracción al día o más de 5 fracciones a la semana.

Ventajas:

La principal ventaja de este esquema es que al acortar el tiempo total de tratamiento disminuye la posibilidad de proliferación de las células tumorales clonogénicas. Se ha indicado fundamentalmente en los tumores muy proliferativos.

Desventajas:

El mismo efecto se observa en los tejidos normales rápidamente proliferativos, produciendo mayor tasa de complicaciones agudas. Para hacer tolerable este esquema se han adoptado dos soluciones:

1. Disminuir la dosis total.
2. introducir un descanso durante el tratamiento (split).
3. Efectos tardíos inesperados graves con dosis teóricamente seguras (mielitis con dosis inferiores a 45 Gy (166)).

Ambas soluciones presentan grandes inconvenientes. Se desconoce la ganancia derivada de la disminución de la proliferación tumoral, la cual puede ser inferior a la dosis disminuida (elegida está en función de la tolerancia). El "split" o interrupción va en contra de las bases de este fraccionamiento por lo que no merece más comentario. Se ha intentado paliar estos problemas haciendo el esquema más tolerable con múltiples fracciones al día menores a 1.8 Gy fracción, constituyendo el llamado *hiperfraccionamiento acelerado*. Siendo la dosis total próxima al estándar.

En la práctica clínica ha sido empleado en tumores de cabeza y cuello y pulmón principalmente. El esquema más conocido es el llamado CHART (170) (continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy) demostrando en tumores de cabeza y cuello que puede reducirse la dosis total y el tiempo de tratamiento obteniendo los mismos resultados que el tratamiento estándar. En este esquema se utilizaron 3 fracciones al día de 1.5 Gy, separadas 6 horas hasta una dosis total de 54 Gy. Este mismo esquema también ha sido ensayado en pulmón (171) con aumento de control local y supervivencia significativos. En algunos ensayos con esquemas acelerados se ha observado menos protección en tejidos de repoblación lenta de la prevista por el modelo LQ, sugiriendo el análisis de los resultados (172) que el $T_{1/2}$, tiempo medio de reparación, es más largo de previsto, entre 4 y 5 horas y por tanto 6 horas pueden ser insuficientes entre fracciones en esquemas con múltiples fracciones al día.

1.9.4.4. Hipofraccionamientos

La dosis fracción mayor de 2 Gy. La dosis total se reduce, así como el tiempo de tratamiento.

Ventajas:

En tratamientos paliativos se acorta significativamente el tiempo total de tratamiento, obteniéndose buena paliación de síntomas (dolor, hematuria) o una respuesta rápida del tumor (síndrome de vena cava, compresión medular). Estaría indicado en tumores con un cociente α/β menor o igual a los tejidos lentamente proliferativos (algunos glioblastomas, sarcomas, tumores de próstata, melanomas y carcinoma de mama).

Desventajas:

Solo tiene ventaja desde el punto de vista radiobiológico en tumores con un cociente α/β menor o igual que los tejidos normales lentamente proliferativos.

En tumores de recto, aunque todavía es un tema controvertido acerca de su cociente α/β , se obtienen unos excelentes resultados con hipofraccionamiento lo que hace pensar que este cociente se acerca más al de los tejidos lentamente proliferativos y últimamente en tumores de mama.

1.10. Resumen y conclusiones de situación actual

En este momento el abordaje multidisciplinar en el tratamiento del cáncer de recto es fundamental para un óptimo resultado. Cirugía, radioterapia y quimioterapia son los pilares en los que se basa el tratamiento de estos tumores.

La cirugía con escisión del mesorrecto completa está bien establecida como tratamiento quirúrgico estándar. Por el contrario, no existe un esquema de tratamiento de radiación universalmente aceptado.

La radioterapia preoperatoria, postoperatoria, hipofraccionamiento y fraccionamiento estándar han sido las opciones más empleadas. La radioterapia preoperatoria se ha ido progresivamente imponiendo, persistiendo la incertidumbre sobre cuál es el fraccionamiento más adecuado de tratamiento. La técnica de irradiación ha ido evolucionando desde la planificación 2D a las técnicas 3D más sofisticadas empleadas en la actualidad sin que existan estudios comparativos.

El desarrollo de la radiobiología y de la aplicación a la clínica del modelo lineal cuadrático ha despertado el interés por fraccionamientos no convencionales en un intento de mejorar los resultados y disminuir los efectos secundarios. No obstante hay

pocos ensayos en la literatura con fraccionamientos no convencionales, hiperfraccionamiento y fraccionamiento acelerado. De estos, el *hiperfraccionamiento* resulta muy atractivo ya que ofrece la posibilidad de mantener el efecto antitumoral y disminuir los efectos secundarios. El buen resultado obtenido con el hipofraccionamiento siempre resultó enigmático, fundamentalmente para los radiobiólogos que atribuían un cociente α/β en torno a 10 Gy, lo cual era contradictorio, ya que el hipofraccionamiento parece más adecuado para tumores con este cociente bajo.

La quimioterapia también es empleada en el tratamiento de estos tumores, aunque todavía no está plenamente definido su papel. El 5 Fluoracilo ha sido el fármaco de referencia. La aparición de fluoropirimidinas orales fue de gran interés por cuanto simplificaba la administración del fármaco y aumenta la comodidad del paciente. Existen pocos estudios comparando la eficacia de estos fármacos con respecto al 5 Fluoracilo, aunque los que hay y los estudios no aleatorizados parecen avalar su eficacia y equivalencia. *No existen estudios que comparen las distintas fluoropirimidinas orales entre ellas.*

2. Hipótesis de trabajo y Objetivos.

En la presente tesis intentaremos estudiar una serie de pacientes tratados con radioquimioterapia preoperatoria, con fluoropirimidinas orales e hiperfraccionamiento, durante un largo periodo de tiempo (entre 1995 y 2008) diagnosticados de cáncer rectal. Este estudio presentará a nuestro juicio varias aportaciones respecto a lo publicado:

1. El empleo de las tres fluoropirimidinas orales disponibles en el mercado, UFT, Tegafur y Capecitabina y un grupo sin quimioterapia que podríamos considerar como grupo control, teniendo en cuenta las limitaciones de un estudio retrospectivo.
2. El uso del hiperfraccionamiento puro, un esquema atractivo en cuanto a la posibilidad de disminución de efectos secundarios muy poco empleado en este tumor con escasas referencias en la literatura
3. Una posible mayor interacción con la quimioterapia al administrarse en varias fracciones al día al igual que la quimioterapia, con el consiguiente posible aumento de eficacia antitumoral que podría traducirse en menor número de recidivas locales y conservación de esfínteres.

4. La deducción o cálculo del cociente α/β teórico comparando los resultados obtenidos con el presente esquema terapéutico con los resultados obtenidos con otros fraccionamientos publicados.

Todo esto supone en sí mismo una aportación al bagaje de conocimientos y tratamientos en estos tumores, tan dispar en cuanto a la radioterapia empleada.

Objetivos

Se plantean los siguientes objetivos

Primarios

1. Evaluar el efecto antitumoral (respuestas patológicas completas), conservación de esfínteres y toxicidad de la radioquimioterapia hiperfraccionada preoperatoria con fluoropirimidinas orales en cáncer de recto.
2. Comparar resultados y toxicidad entre la radioterapia en dos dimensiones con radioterapia tridimensional.
3. Determinar los factores predictivos que tras la radioquimioterapia neoadyuvante pudiera influir en el control local y conservación de esfínteres.
4. Calcular el cociente alfa/beta teórico para tumor y efectos secundarios a partir de los resultados obtenidos y las publicaciones existentes.

Secundarios

1. Control local.
2. Supervivencia global.

3. Material y métodos (Pacientes y métodos).

3.1. Selección de pacientes

Se realizó búsqueda en el libro de registro del Servicio de Oncología Radioterápica del hospital Universitario Ntra Sra de Candelaria, de pacientes donde figurara carcinoma de recto como diagnóstico, desde enero de 1995 a agosto de 2008. Se encontraron un total de 636 historias de las cuales 191 correspondieron a tratamientos hiperfraccionados preoperatorios no metastásicos, que son el objeto de la presente tesis.

Los motivos de rechazo de los restantes pacientes fueron:

1. Diagnóstico erróneo.
2. No ser tratamiento hiperfraccionado.
3. Tratamientos postoperatorios.

4. Tumores metastásicos.
5. Tratamientos paliativos.
6. No haberse realizado cirugía.

Todos los pacientes fueron tratados según protocolo vigente en el Hospital, consensado entre los Servicios de Cirugía General y Oncología Radioterápica.

3.2. Criterios de inclusión

- Carcinoma de recto comprobado mediante biopsia.
- Tumores por debajo de reflexión peritoneal.
- Tratamiento con radioterapia hiperfraccionada.

3.3. Criterios de exclusión

- Pacientes con metástasis a distancia.
- Pacientes con carcinomatosis peritoneal.
- Pacientes con mal estado general. Escala de Karnofsky < 50.

3.4. Evaluación preoperatoria.

1. Evaluación general: Los pacientes fueron evaluados con exploración general. Índice de Karnofsky. Hemograma, tiempos de coagulación bioquímica general, función renal y hepática.
2. Evaluación locorregional: Todos los pacientes incluidos tienen realizado como método de evaluación locorregional, tacto rectal, rectosigmoidoscopia y al menos una de las siguientes pruebas, TAC, ecografía endorrectal y/o RMN. Si no se especificaba expresamente la afectación de la grasa perirrectal u órganos próximos los pacientes se clasificaron como T2. El mismo criterio se siguió para la afectación ganglionar, N0 salvo indicación expresa.
3. Evaluación a distancia: Mediante ecografía abdominal, TAC, Rx de Tórax y bioquímica general, incluyendo CEA.

Todos los datos fueron obtenidos de la historia clínica general e historia del Servicio. Se diseñó hoja de obtención de datos (figura) cuyos valores fueron trasladados posteriormente a hoja de cálculo Excel.

3.5. Radioterapia

Los tratamientos fueron realizados con técnica 2D y técnica conformada 3D a partir de año 2000, fecha de adquisición de planificador tridimensional Focus, actualmente Xio. Hasta año 2003 los pacientes fueron tratados con acelerador Elekta SL 18 con campos conformados con cerrobend y posteriormente con los aceleradores de Siemens Primus y Oncor con campos conformados con multiláminas.

3.5.1. Campos de radiación

- Paciente en decúbito supino o prono con Bellyboard.
- Inicial: Técnica en caja o 3 campos sobre tumor primario y adenopatías pélvicas, con campos conformados y técnica isocéntrica.
- Sobreimpresión: área tumoral.

3.5.2. Dosis y fraccionamiento

- 2 fracciones al día con un intervalo mínimo de 6 horas.
- 1,15 Gy de dosis fracción hasta 39,10 Gy en pelvis y sobreimpresión de 11,50 Gy sobre área tumoral hasta completar 50,60 Gy.

Para ver las equivalencias del presente esquema se empleó el modelo *Lineal Cuadrático con reparación incompleta* tomando como valores de α/β de 10 Gy para el tumor y 3 Gy para efectos secundarios tardíos.

Se empleó la fórmula de Dosis Biológica Efectiva (DBE)

$$DBE = D(1 + d/\alpha/\beta + d \cdot H_m/\alpha/\beta)$$

D es la dosis total

d es la dosis fracción

α/β es el cociente alfa/beta

H_m factor de reparación incompleta, depende del intervalo y tiempo medio de reparación $T_{1/2}$

Realizando los cálculos según se explicó previamente

$DBE_{10} = 56.5$ Gy que son equivalentes a 47 Gy para el tumor.

$DBE_3 = 74.8$ Gy que son equivalentes a 45 Gy para efectos secundarios tardíos.

3.6. Quimioterapia concomitante

Los pacientes fueron tratados con fluoropirimidinas orales: UFT, Tegafur o Capecitabina de forma concomitante con la irradiación. No se administró a los pacientes que presentaban alguna contraindicación como antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas, hipersensibilidad conocida, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves, pacientes con insuficiencia hepática o renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min).

3.6.1. Dosis

- UFT: 400 mgr/día en 2 tomas y 600 mgr/día repartidos en 3 tomas.
- Tegafur: 800 mgr/día en 2 tomas o 2400 mgr/día en 3 tomas.
- Capecitabina: entre 1500 y 3000 mgr/día en 2-3 tomas.

3.7. Cirugía

Tras el tratamiento neoadyuvante todos los pacientes fueron intervenidos mediante amputación abdominoperineal, resección anterior sin escisión mesorrectal completa o resección anterior con escisión mesorrectal completa. En la recogida de datos, si no se indicaba de forma expresa la disección mesorrectal completa se consignó como resección anterior sin disección mesorrectal.

3.8. Valoración de toxicidad

La toxicidad fue evaluada según escala de toxicidad RTOG/EORTC (173) publicada en 1995 debido a que fue la primera utilizada (tablas 3.1 y 3.2). Esta escala diferencia entre toxicidad aguda y tardía con 5 grados. 0 cuando hay ausencia de toxicidad y 5 cuando hay mortalidad debida al tratamiento.

La toxicidad aguda fue recogida de la historia del servicio de Oncología Radioterápica, bien de la revisión semanal o de informe de alta. La toxicidad operatoria y tardía se recogió de historia general y del Servicio. Cuando no se informaba de ninguna toxicidad se registró como no toxicidad, es decir 0 en la escala. Las toxicidades recogidas fueron: hematológica, gastrointestinal alta, gastrointestinal baja y vesical durante la irradiación. También se recogieron datos sobre dehiscencias de suturas e infecciones en postoperatorio y toxicidad intestinal, rectal y vesical como toxicidades tardías. No se recogieron otras toxicidades descritas como las sexuales por no estar incluidas en la historia clínica.

Organo	0	1	2	3	4
Gastrointestinal alta	Sin cambios	Náusea que no requiere tratamiento	Nauseas o vómitos que requieren tratamiento. Dolor abdominal que requiere analgesia	Precisa sonda nasogástrica o soporte parenteral	Ileo, obstrucción o suboclusión, perforación. Sangrado que requiere transfusión
Intestinal baja	Sin cambios	Incremento de frecuencia intestinal o disconfor que no requieren medicación	Diarrea que requieren espasmolíticos o dolor abdominal que requiere analgésicos.	Diarrea que requiere sueroterapia. Distensión abdominal visible en Rx	Obstrucción o suboclusión intestinal. Fístula o perforación. Sangrado que requiere transfusión.
Vesical	Sin cambios	Aumento de frecuencia urinaria. Nicturia que no requieren medicación.	Disuria, nicturia que requieren medicación.	Disuria con urgencia, nicturia horaria, dolor pélvico que requiere narcóticos. Hematuria macroscópica	Hematuria que requiere transfusión. Obstrucción urinaria. Ulceración.
Glóbulos blancos	=>4000	3-4000	2-<3000	1-<2000	<1000
Neutrófilos	=>1900	1500-<1900	1000-<1500	500-<1000	<500 o sepsis
Plaquetas(x1000)	>100	75-<100	50-<75	25-<50	<25
Hemoglobina	<11	11-9.5	<9.5-7.5	<7-5-5	-

Tabla 3-1 Toxicidad aguda RTOG/EORTC 1995

Órgano	0	1	2	3	4
Intestinal	Sin cambios	Retortijones leves, menos de 5 movimientos al día. Secreción rectal o sangrado leve	Diarrea o cólicos moderados, más de 5 al día. Secreción rectal abundante o sangrado intermitente.	Obstrucción o sangrado que requieren cirugía.	Necrosis, perforación o fístula.
Vesical	Sin cambios	Telangiectasias, hematuria microscópica	Frecuencia urinaria moderada. Telangiectasias generalizadas. Hematuria macroscópica intermitente.	Frecuencia urinaria grave. Disuria. Telangiectasias masivas y hematuria frecuente. Reducción de capacidad a <150 cc	Necrosis. Capacidad vesical <100. Cistitis hemorrágica

Tabla 3-2 Toxicidad tardía RTOG/EORTC 1995

3.9. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa de análisis estadísticos G-Stat 2.0. Se emplearon las siguientes pruebas:

Variables cualitativas:

1. Independientes: Chi-cuadrado.
2. Independientes, muestras pequeñas y dicotómicas: Fisher.

Variables cuantitativas:

1. Distribución normal y variables independientes: t-Student.
2. Distribución no normal u ordinal y variables independientes: Mann-Wthiney.
3. Distribución normal y variables pareadas: t-Student.
4. Distribución no normal y variables pareadas: Wilcoxon pareado.
5. Distribución no normal u ordinales, variables independientes y n grupos (comparaciones múltiples): Kruskal-Wallis.

Curvas de supervivencia

1. Kaplan y Meier
2. Comparación de curvas: log-rank

4. Resultados.

191 pacientes fueron seleccionados como válidos para la presente tesis que cumplían los criterios de inclusión antes descritos. La edad media fue de 64,7 años (rango 25-91 años). El seguimiento mínimo fue 3 meses y máximo de 169 meses.

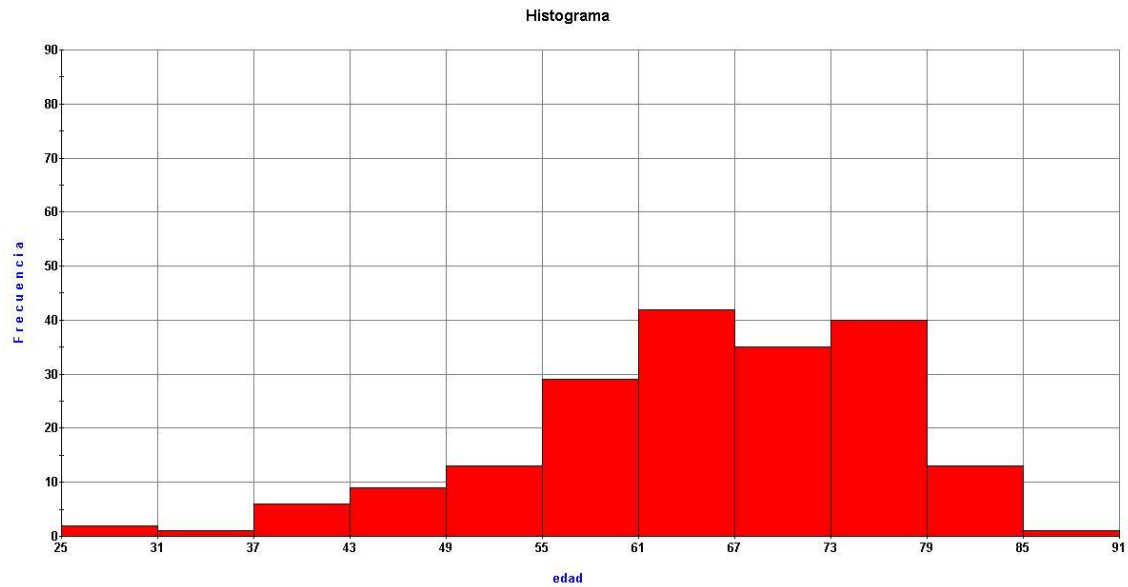


Figura 4-1 Histograma de distribución por edad

Estadísticos para la variable edad

Estadístico	edad
N	191
Media	64.7330
Mediana	66.0000
Moda	64.0000
Media Geométrica	63.5827
Varianza	129.9020
Desviación Típica	11.3975
E.E. de la Media (*)	0.8247
Mínimo	25.0000
Máximo	91.0000
Rango	66.0000
Cuartil Inferior	58.0000
Cuartil Superior	73.0000
Rango Intercuartílico	15.0000
Asimetría	-0.7076
Asimetría Estandarizada	-3.9921
Curtosis	0.5328
Curtosis Estandarizada	1.5031
Coficiente de Variación	17.6069

Tabla 4-1 Edad

Hubo predominio de varones 116 (61%) por 75 mujeres (39%). Esta distribución es la misma que la descrita en los estudios epidemiológicos.

	<40	40-49	50-59	60-69	70-79	>80	
Varones	3	10	23	36	38	6	116
Mujeres	1	6	10	28	26	4	75
	4	16	33	64	64	10	191

Tabla 4-2 Distribución por edad y sexo

En ambos grupos el periodo de mayor incidencia es el comprendido entre los 60 y 79 años. No hubo diferencias significativas en la distribución por edades en ambos grupos ($p=0.24$).

Estimación y Contraste de Dos Medias Poblacionales de edad por SEXO

Variable Respuesta: **edad**
 Variable Explicativa: **SEXO**

Grupo	M	V
Tamaños Muestrales	75	116
Medias:	65.9333	63.9569
Desviaciones Típicas:	10.8595	11.7128
E. E. de las Medias:	1.2539	1.0875

Varianza Conjunta: **129.6479**
 E. E. de la Diferencia de Medias: **1.6871**

Grados de Libertad: **189.0000**
 Diferencia de Medias **1.9764**

Estimación

I.C. al 95.00% para la diferencia de medias: **1.9764 +/- 3.3280 [-1.3515, 5.3044]**

Tabla 4-3 Estimación y contraste de dos medias poblacionales por edad y sexo

El tumor más frecuente fue el adenocarcinoma (94.7%) siendo el grado II (46%) el más habitual. Llama la atención el alto porcentaje de pacientes sin grado (32.4%) y el bajo porcentaje de grados III (1.57%). Toda la distribución puede verse en la siguiente tabla:

Número de Casos: 191

Histología	Frecuencias	Porcentajes
adenocarcinoma II	88	46.07
adenocarcinoma SAI	62	32.46
mucinoso III	1	0.52
adenocarcinoma I	28	14.66
mucinoso I	3	1.57
mucinoso II	4	2.09
adenocarcinoma III	3	1.57
adenoescamoso	2	1.05
Total	191	100.00

Tabla 4-4 Distribución por Histologías

El 58 % del los tumores eran exofítico, y un 28.57% ulcerados. En un 13.23 % no se pudo determinar su apariencia. Casi la mitad de los tumores eran estenosantes (48.68

%). En 132 pacientes se pudo determinar el porcentaje de afectación de la pared. La media fue de 66.53 %, con valores entre 20 y 100%.

En 178 pacientes se determinó la distancia al margen anal (tabla 4-5 y Figura 4-3). La media de distancia al margen anal fue de 7.5 cm con una mediana de 8 cm (entre 0 y 20 cm).

Estadísticos para la variable DIST MARGEN ANAL

Estadístico	DIST MARGEN ANAL
N	178
Media	7.5618
Mediana	8.0000
Moda	10.0000
Media Geométrica	0.0000
Varianza	17.7052
Desviación Típica	4.2078
E.E. de la Media (*)	0.3154
Mínimo	0.0000
Máximo	20.0000
Rango	20.0000
Cuartil Inferior	4.0000
Cuartil Superior	10.0000
Rango Intercuartílico	6.0000
Asimetría	0.3549
Asimetría Estandarizada	1.9328
Curtosis	-0.2452
Curtosis Estandarizada	-0.6677
Coefficiente de Variación	55.6449

Tabla 4-5 Distancias la margen anal

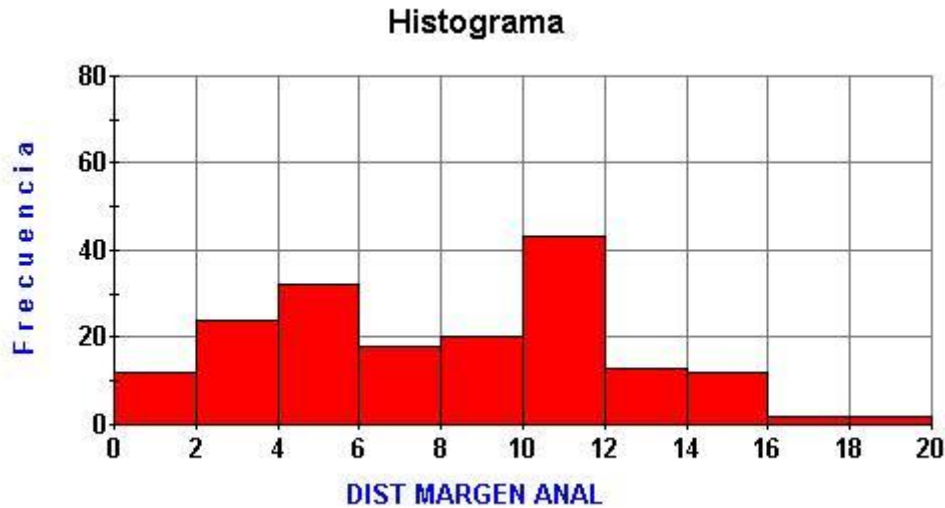


Figura 4-2 Distancia al margen anal

En 71 pacientes (37.17 %) se pudo determinar la longitud tumoral en la rectoscopia. La media de longitud tumoral fue de 5.9 cm, mediana y moda de 5 cm (1-15 cm).

Se incluyeron 4 pacientes con más de 15 cm al margen anal, 2 con 17 cm y 2 con 20 cm. El límite superior del recto no está bien establecido en los estudios, aunque lo habitual es incluir pacientes hasta 15 cm, también se pueden encontrar hasta mayor distancia. El motivo de su inclusión es que una las valoraciones principales a realizar era la respuesta al régimen de radioquimioterapia hiperfraccionada con quimioterapia y la distancia no parecía un factor importante. Por otro lado dado el escaso número de pacientes su influencia en los resultados globales consideramos que es irrelevante.

A 62 pacientes se les realizó TAC (32.46%), 106 RMN (55.49%) y 41 pacientes ecografía endorrectal (21.46 %). En 25 pacientes no se pudo determinar el estadio (7 pacientes de TAC y 1 de ecografía).

En la siguiente tabla podemos ver número y porcentaje de T y N para TAC, RMN y Ecografía transrrectal.

	n	T2 (%)	T3(%)	T4(%)	Tx	N0(%)	N1(%)	N2(%)	Nx
TAC	55	41(74.5)	11(20)	3(5.4)	7(12.7)	46(83.6)	8(14.5)	1(1.8)	7
RMN	106	39(36.7)	61(57.5)	6(5.6)	0(0)	68(64.1)	30(28.3)	8(7.5)	0
ECO	40	5 (12.5)	33(82.5)	2(5)	1(2.5)	23(57.5)	17(42.5)	0(0)	0
Total	201	85	105	11	8	137	55	9	7

Tabla 4-6 Distribución por método diagnóstico en la serie completa

En el TAC predominan los T2 con bajo porcentaje de afectación ganglionar, esto está en consonancia con la menor sensibilidad para detectar T3 y afectación ganglionar con esta técnica. En los estadios mediante RMN se aprecia un incremento notable en el número de T3 y detección de afectación ganglionar. Con la ecografía endorrectal se observa el mayor porcentaje de detección ganglionar 42.5 %.

Hay diferencias significativas entre el estadio T del TAC y la RMN en la distribución de T2 y T3, $p < 0.0001$ (chi-cuadrado)

A 23 pacientes con ecografía transrectal también se les realizó RMN y de ellos en 9 pacientes (39.1 %) había discordancia en el estadiaje tumoral y en 6 pacientes para la afectación ganglionar (26%). Encontramos solo un 61% de concordancia para determinar el T y un 74% para el N.

En la tabla siguiente se describen los diferentes estadios clínicos al diagnóstico. En 19 pacientes no se pudo determinar su estadio clínico.

TNM	Nº	%	Estadio	Nº	%
cT ₂ N ₀	62	36	I	62	36
cT ₃ N ₀	55	32	II	57	33.2
cT ₄ N ₀	2	1.2			
cT ₁ N ₊	0	0	III	53	30.8
cT ₂ N ₊	8	4.6			
cT ₃ N ₊	39	22.7			
cT ₄ N ₊	6	3.5			
Total	172	100		172	100

4-7 Distribución de estadios clínicos en la serie completa

En cuanto al tamaño tumoral máximo, existe poca información en los informes radiológicos. La RMN es la técnica en la que se da más información con respecto al tamaño tumoral máximo pero solo en 31 pacientes de los 106 a los que se les realizó la RMN, por lo que los datos son poco valorables.

4.1. Radioterapia

Todos los pacientes fueron tratados con aceleradores lineales. 106 pacientes (55%) fueron planificados mediante técnica 2D. A partir del año 2000 se iniciaron los tratamientos 3D (45%). 185 pacientes (96.8%) completaron la dosis prevista de 50,6

Gy. Solo 3 pacientes recibieron menos de 40 Gy. La duración media del tratamiento fue de 32 días, con una mediana de 30 y una moda de 29 días, que se corresponde con la duración del tratamiento sin interrupciones. En 154 pacientes (80.7%) la duración del tratamiento fue inferior a 35 días, lo que supone una interrupción de 5 días máximo y en 37 pacientes (19.3%) la duración fue superior a 35 días (interrupción de una semana mínimo). 53 pacientes 27.7 % completaron el tratamiento sin interrupciones. 41 pacientes 21.4% con un día de interrupción. 24 pacientes, 12.5% con dos días de interrupción.

4.2. Quimioterapia

149 recibieron tratamiento concomitante con fluoropirimidinas orales: UFT, Tegafur y Capecitabina, 40 pacientes no recibieron tratamiento concomitante. La distribución absoluta y relativa puede verse en la siguiente tabla y gráfica:

Número de Casos: 191

Farmaco	Frecuencias	Porcentajes
UFT	41	21.47
no	40	20.94
Tegafur	58	30.37
Capecitabina	50	26.18
desconocido	2	1.05
Total	191	100.00

Tabla 4-6 Grupos según el tratamiento recibido

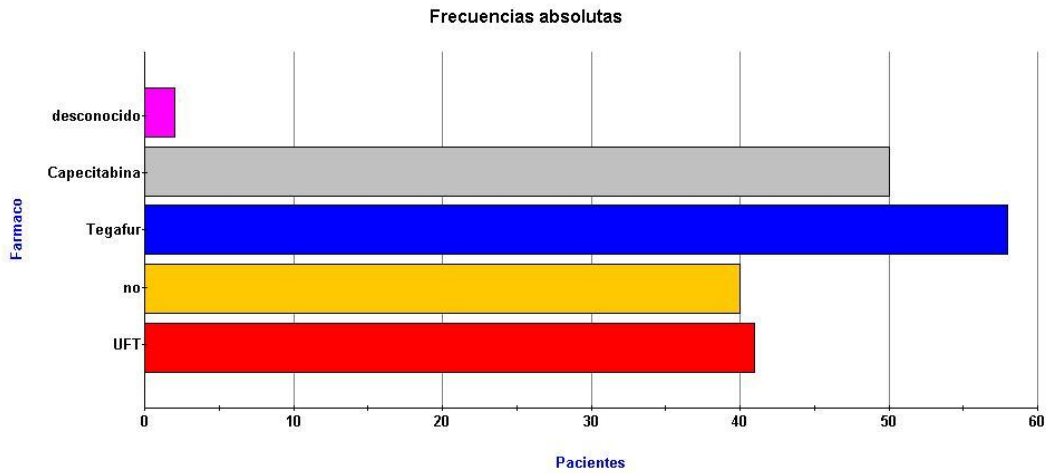


Figura 4-3 Grupos según el tratamiento recibido

Todos los pacientes tratados con UFT recibieron una dosis de 600 mgr/día. Los pacientes con Tegafur y Capecitabina recibieron una dosis variable. La dosis de Tegafur varió entre 800 y 2400 mgr/día. La dosis más frecuente empleada fue 800 mgr que la recibieron el 50% de los pacientes. La distribución puede verse en el siguiente histograma.

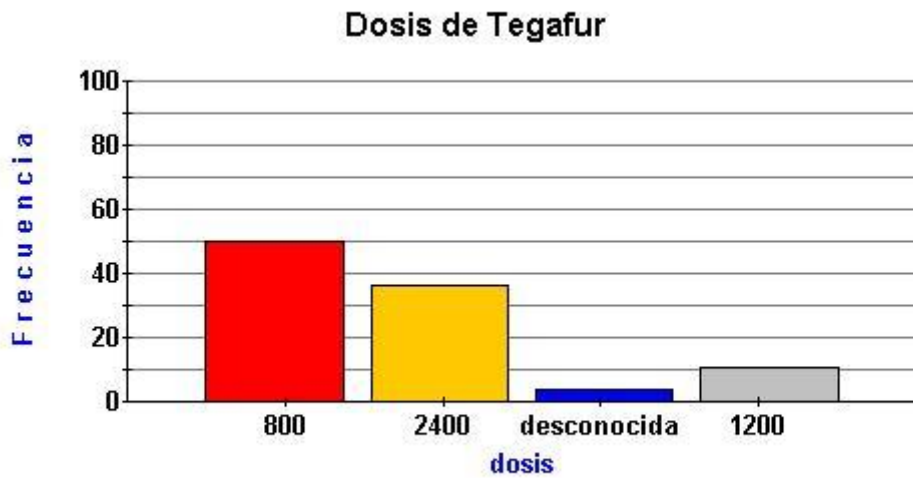


Figura 4-4 Dosis de Tegafur

De los 50 pacientes que recibieron Capecitabina, 21 recibieron 2000 mgr día que fue la dosis más frecuente. La dosis mínima fue de 1500 mgr y la máxima de 3000 mgr. En 12 pacientes, 24 % no se pudo determinar la dosis administrada.

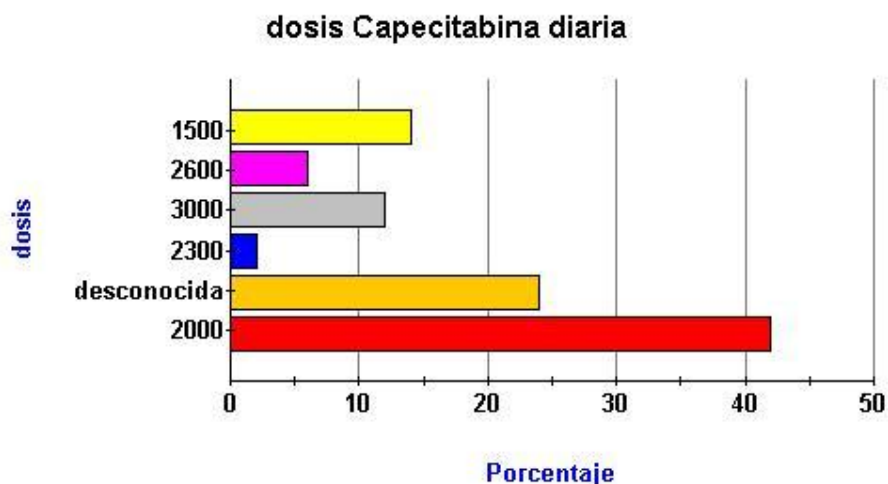


Figura 4-5 Dosis Capecitabina

Un 88.5% de los pacientes que recibieron quimioterapia completaron el tratamiento sin modificaciones de la dosis. El grupo de la capecitabina fue donde se modificó la pauta con más frecuencia. De 44 pacientes que pudieron ser evaluados se modificó en 8 pacientes, 18.1%, mientras que en el grupo del Tegafur y UFT fue de 7% y 10.4 % respectivamente. No se aprecian diferencias significativas, $p=0.20$ entre los distintos grupos.

Número de Casos: 140

Modificación Farmaco	NO	Si	Total Fila
UFT	35 25.00	4 2.86	39 27.86
Tegafur	53 37.86	4 2.86	57 40.71
Capecitabina	36 25.71	8 5.71	44 31.43
Total	124	16	140
Columna	88.57	11.43	100.00

Los porcentajes de cada celda se refieren al total de la tabla

Tabla 4-7 Modificación de la dosis de quimioterapia

4.3. Toxicidad aguda

En general la tolerancia fue excelente como se deduce de los datos expuestos previamente.

La toxicidad intestinal (baja y alta) y urinaria fue la siguiente:

Toxicidad intestinal baja: 170 pacientes, 90 % completaron el tratamiento sin toxicidad intestinal baja, (toxicidad grado 0-1). No hubo ningún paciente con toxicidad grado 4 y 1 paciente presentó oclusión intestinal durante el tratamiento de causa tumoral que requirió cirugía. De los pacientes que recibieron quimioterapia el 91% presentó una toxicidad grado 0 o 1 frente al 87% de los pacientes que no recibieron quimioterapia. 2 pacientes presentaron toxicidad grado 3, 1.36%

Toxicidad intestinal alta: 181 pacientes, 95 % toleraron el tratamiento sin toxicidad (grado 0 o 1). 5 pacientes, 3% presentaron toxicidad grado 3-4. De los pacientes que recibieron quimioterapia, el 95% presentaron toxicidad grado 0 o 1, en los que no recibieron quimioterapia la toxicidad fue en el 100% grado 0 (97.5%) o 1. 5 pacientes presentaron toxicidad grado 3 o 4 (1 paciente) en el grupo de quimioterapia.

Toxicidad urinaria: 174 pacientes, 92.5% completaron el tratamiento sin incidencias. 9 pacientes presentaron disuria o cambios en hábitos nocturnos que no requirieron medicación. Solo un paciente presentó toxicidad grado 3. En los pacientes con quimioterapia la toxicidad grado 0 o 1 fue en el 94 % (91,8 grado 0). En los que no recibieron quimioterapia fue 95% grado 0 y 5% grado 1. Solo hubo una toxicidad grado 3.

Número de Casos: 191

Intestinal infer	Frecuencias	Porcentajes
0	158	84.04
1	12	6.38
2	14	7.45
3	3	1.60
oclusion	1	0.53
Total	188	100.00

Tabla 4-8 Toxicidad Aguda intestinal baja

intestinal supe	Frecuencias	Porcentajes
0	179	95.21
2	2	1.06
4	1	0.53
1	2	1.06
3	4	2.13
Total	188	100.00

Tabla 4-9 Toxicidad Aguda intestinal alta

Urinaria	Frecuencias	Porcentajes
0	174	92.55
2	4	2.13
1	9	4.79
3	1	0.53
Total	188	100.00

Tabla 4-10 Toxicidad aguda genitourinaria

Número de Casos: 149

Intestinal infer	Frecuencias	Porcentajes
0	124	84.35
1	10	6.80
2	10	6.80
3	2	1.36
oclusion	1	0.68
Total	147	100.00

intestinal supe	Frecuencias	Porcentajes
0	139	94.56
2	2	1.36
4	1	0.68
1	1	0.68
3	4	2.72
Total	147	100.00

Tabla 4-11 Toxicidad intestinal en pacientes con quimioterapia

Urinaria	Frecuencias	Porcentajes
0	135	91.84
2	4	2.72
1	7	4.76
3	1	0.68
Total	147	100.00

Tabla 4-12 toxicidad aguda genitourinaria en pacientes con quimioterapia

85 pacientes fueron tratados con técnica 3D y 106 con técnica 2D, se valoraron 188 pacientes. No hubo diferencias significativas en toxicidad intestinal superior, $p=0.11$, inferior, $p=0.62$, o urológica, $p=0.15$.

Toxicidad hematológica: se pudo valorar la toxicidad hematológica en 188 pacientes. No hubo toxicidad grado 4. Leucopenia grado 3 en 3 pacientes, 1.6 %. Anemia grado 3 en un paciente, 0.5%. No hubo plaquetopenia grado 3.

Leucocitos	Frecuencias	Porcentajes
0	172	91.49
2	6	3.19
3	3	1.60
1	7	3.72
Total	188	100.00

Hemoglobina	Frecuencias	Porcentajes
0	160	85.11
1	22	11.70
3	1	0.53
2	5	2.66
Total	188	100.00

plaquetas	Frecuencias	Porcentajes
0	177	94.15
1	9	4.79
2	2	1.06
Total	188	100.00

Tabla 4-13 Toxicidad hematológica

De 149 pacientes que recibieron quimioterapia fueron valorables 147. El 89.8% no presentó leucopenia (grado 0), porcentaje que alcanzó el 93% para plaquetopenia y para anemia 82 %. No hubo plaquetopenia grado 3 y 3 pacientes presentaron leucopenia grado 3 y 1 paciente anemia grado 3 (0.68%).

Leucocitos	Frecuencias	Porcentajes
0	132	89.80
3	3	2.04
1	7	4.76
2	5	3.40
Total	147	100.00

Hemoglobina	Frecuencias	Porcentajes
0	121	82.31
3	1	0.68
1	20	13.61
2	5	3.40
Total	147	100.00

plaquetas	Frecuencias	Porcentajes
0	137	93.20
1	8	5.44
2	2	1.36
Total	147	100.00

Tabla 4-14 Toxicidad hematológica en pacientes con quimioterapia

En los 40 pacientes que no recibieron quimioterapia, no hubo toxicidades grados 3 y 4. No presentaron leucopenia, anemia y plaquetopenia el 97.5%, 95% y 97.5% respectivamente.

Leucocitos	Frecuencias	Porcentajes
0	39	97.50
2	1	2.50
Total	40	100.00

Hemoglobina	Frecuencias	Porcentajes
0	38	95.00
1	2	5.00
Total	40	100.00

plaquetas	Frecuencias	Porcentajes
0	39	97.50
1	1	2.50
Total	40	100.00

Tabla 4-15 Toxicidad hematológica en los pacientes que no recibieron quimioterapia

Aplicando el test de Chi cuadrado no hubo diferencias significativas para leucopenia, $p=0.39$, anemia $p=0.23$, ni para plaquetopenia, $p=0.55$.

Número de Casos: 187

Leucocitos quimio si/no	0	2	3	1	Total Fila
no	39 22.81	1 16.67	0 0.00	0 0.00	40 21.39
si	132 77.19	5 83.33	3 100.00	7 100.00	147 78.61
Total	171	6	3	7	187
Columna	91.44	3.21	1.60	3.74	100.00

Los porcentajes de cada celda se refieren al total de cada columna

Tabla 4-16 Toxicidad hematológica (leucopenia) en función de la quimioterapia

Número de Casos: 187

Hemoglobina químico si/no	0	1	3	2	Total Fila
no	38 23.90	2 9.09	0 0.00	0 0.00	40 21.39
si	121 76.10	20 90.91	1 100.00	5 100.00	147 78.61
Total Columna	159 85.03	22 11.76	1 0.53	5 2.67	187 100.00

Los porcentajes de cada celda se refieren al total de cada columna

Tabla 4-17 Toxicidad hematológica (anemia) en función de la quimioterapia

Número de Casos: 187

plaquetas químico si/no	0	1	2	Total Fila
no	39 22.16	1 11.11	0 0.00	40 21.39
si	137 77.84	8 88.89	2 100.00	147 78.61
Total Columna	176 94.12	9 4.81	2 1.07	187 100.00

Los porcentajes de cada celda se refieren al total de cada columna

Tabla 4-18 Toxicidad hematológica (leucopenia) en función de la quimioterapia

4.4. Complicaciones postoperatorias

Se analizaron dehiscencias de suturas e infecciones de la herida quirúrgica en los 191 pacientes. Hubo 11 dehiscencias (5.76%) y 26 infecciones de la herida quirúrgica 13.61%. Para el grupo de quimioterapia el porcentaje de dehiscencias fue del 5.37 y 12.75% de infecciones de herida quirúrgica. Para el grupo que no recibió quimioterapia el porcentaje fue de 5% y 15% respectivamente. No hubo diferencias significativas entre el grupo de quimioterapia y no quimioterapia para dehiscencias, $p=0.92$ ni para infección, $p=0.79$ (test de Fisher)

1 paciente presentó shock séptico en postoperatorio además de infección de herida quirúrgica y dehiscencia de suturas.

La técnica de irradiación empleada tampoco mostró diferencias significativas, para dehiscencias 3.9% para tratamientos 2D y 9% para tratamientos 3D, $p=0.18$ e infecciones, 14.9% para técnica 3D y 16.5% para la 2D, $p=0.80$.

4.5. Toxicidad tardía

Intestinal: el 92.7% no presentó ninguna toxicidad intestinal. 9 pacientes (4.9%) presentaron episodios de oclusión intestinal, 3 pacientes (1.57%) presentaron diarreas ocasionales. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de 2D y 3D, $p=0.16$, o quimioterapia si/no, $p=0.91$.

Rectal: En los 114 pacientes en los que se realizó resección anterior, el 95.58% no presentó toxicidad. 2 pacientes presentaron estenosis, 1.77% y 3 pacientes presentaron fístulas (2 recto vaginales y 1 recto vesical) 2.6% y 1 paciente incontinencia de gases, 0.9%

Urológica: el 92.55% de los pacientes no presentaron toxicidad tardía urológica. Un paciente presentó toxicidad grado 3, 0.53%. 1 paciente presentó incontinencia y 1 hematuria y 1 paciente hidronefrosis bilateral. No hubo diferencias significativas entre los grupos con y sin quimioterapia si/no, $p=0.70$ ni entre los grupos de técnica de tratamiento 2D versus 3D, $p=0.15$.

	N
Toxicidad intestinal	N=191
Oclusión intestinal	9(4.7%)
Diarreas ocasionales	1(0.52%)
Toxicidad rectal¹	N=114
Estenosis rectal	2(1.77%)
Fístulas	3(2.6%)
Incontinencia de gases	1(0.9%)
Toxicidad urológica	N=191
Incontinencia	1(0.52%)
Hidronefrosis bilateral	1(0.52%)
Hematuria	1(0.52%)

Tabla 4-19 Toxicidades tardías

¹ en pacientes con resección anterior

El 9.9 % (19 pacientes de 191) de los pacientes presentaron toxicidad tardía de cualquier tipo.

4.6. Cirugía

73 pacientes, 38.2% fueron tratados con amputación abdominoperineal tras la radioterapia, 68 pacientes, 38.6 % se les realizó resección anterior con TME y a 49 pacientes, 25,6 % resección anterior sin TME. En un paciente no se pudo determinar el tipo de cirugía. En otras palabras se realizó cirugía conservadora de esfínteres en el 64.2 %. Las tasas actuales según las series varían entre el 50 y 72%, (48) situándose alrededor del 65%, con centros de hasta el 90%, pero los resultados son difíciles de interpretar por la tendencia en la selección de pacientes.

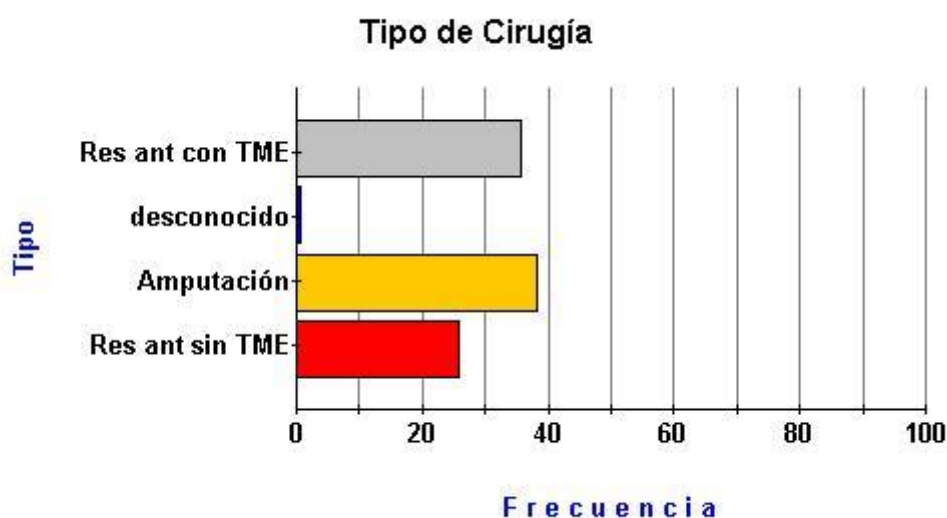


Figura 4-6 Tipo de cirugía

Como hemos visto en el apartado dedicado a la anatomía los tumores de recto se dividen en 3 grupos, recto bajo, medio y alto según su distancia al margen anal:

- Recto bajo. Grupo 1: 0-5 cm
- Recto medio. Grupo 2: 6-10 cm
- Recto alto. Grupo 3: más de 10 cm

En 175 pacientes se pudo determinar la distancia al margen anal y la cirugía realizada según dicha distancia (clasificadas en 3 grupos) puede verse en la tabla siguiente:

Número de Casos: 175

Grupos distancia margen Tipo	2	3	1	Total Fila
Resec Ant sin TME	32 39.51	10 34.48	4 6.15	46 26.29
Amputación AP	13 16.05	1 3.45	51 78.46	65 37.14
Resec Ant con TME	36 44.44	18 62.07	10 15.38	64 36.57
Total Columna	81 46.29	29 16.57	65 37.14	175 100.00

Los porcentajes de cada celda se refieren al total de cada columna

Tabla 4-20 Cirugía según distancia al margen anal

La resección anterior en los pacientes con tumores rectales bajos (grupo 1) fue en 14 pacientes de 65 (21%), es decir solo se conservó el esfínter en el 21 % de los pacientes con tumores a 5 cm o menos del margen anal.

Si dividimos el tiempo de seguimiento en 3 periodos:

- 1995-1999
- 2000-2004
- 2005-2008

Podemos observar que el número de cirugías con TME ha ido aumentando progresivamente, así como ha ido disminuyendo el porcentaje de amputaciones abdominoperineales. La TME pasó del 23% en el primer periodo al 45% en el último y las amputaciones del 42.4% al 22.5% en el último periodo. En otras palabras se realizó cirugía conservadora de esfínteres desde el 2005 en 72.5% de los pacientes.

	Resección anterior (%)	Resección anterior con TME	Amputación abdominoperineal	Conserv esfínter
1995-1999	24 (42.4%)	18 (23%)	31 (42.46%)	57.54%
2000-2004	14 (18.42%)	31 (40.78%)	31 (40.78%)	59.22%
2005-2008	9 (22.5%)	18 (45%)	11 (27.5%)	72.5%

Tabla 4-21 Tipo de cirugía según periodo

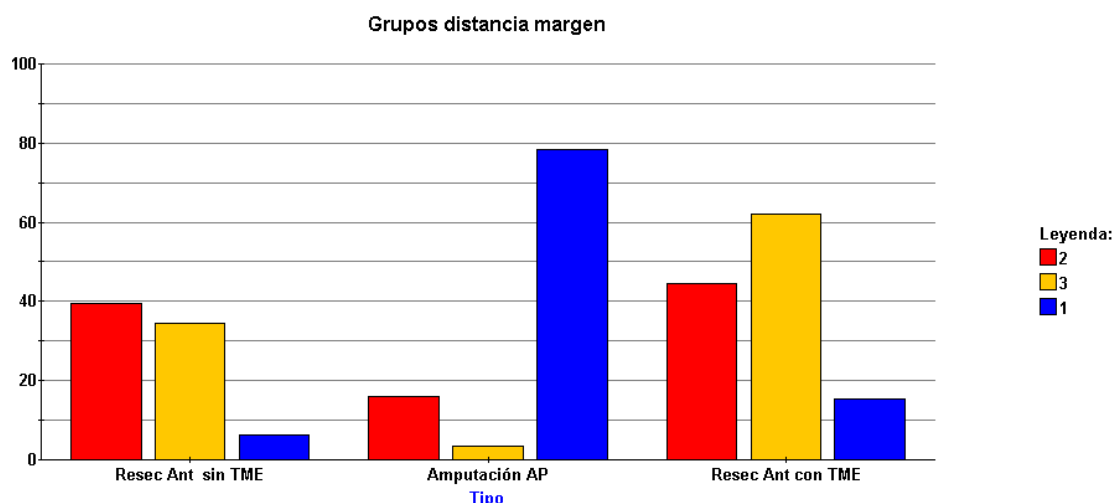


Figura 4-7 Histograma tipo de cirugía según grupo distancia al margen anal

Se realizó cirugía conservadora de esfínter en el 27 % de los pacientes con tumores rectales bajos (a 6 cm o menos), 84% de los tumores en recto medio y 96.5% de los tumores rectales altos. A lo largo de todo el periodo observamos que no ha habido incremento del porcentaje de conservación de esfínteres en tumores rectales distales como vemos en la siguiente tabla.

Tipo cirugía	Amputación	Resección anterior	n
Periodo	abdominoperineal		
1994-1999	20 (87%)	3 (13%)	23
2000-2004	24 (63%)	14(37%)	38
2005-2008	10 (77%)	3(23%)	13
Total	54 (73%)	20(27%)	74

Tabla 4-22 Tipo de cirugía según periodo en tumores a 6 cm o menos de margen anal

Se realizó amputación a 13 pacientes con distancia superior a 5 cm del margen anal y 1 con más de 10 cm. La distancia mínima con resección anterior fue de 4 cm.

En 188 pacientes se pudo determinar el intervalo entre la radioterapia y la cirugía. El tiempo medio fue 55.1 días, la mediana y moda de 50 días. El mínimo fue de 17 y máximo de 189.

Estadístico	tiemp Rt-Cir
N	188
Media	55.1702
Mediana	50.0000
Moda	50.0000
Media Geométrica	50.8122
Varianza	587.3292
Desviación Típica	24.2349
E.E. de la Media (*)	1.7675
Mínimo	17.0000
Máximo	189.0000
Rango	172.0000
Cuartil Inferior	39.0000
Cuartil Superior	66.0000
Rango Intercuartílico	27.0000
Asimetría	1.8834
Asimetría Estandarizada	10.5424
Curtosis	6.4426
Curtosis Estandarizada	18.0315
Coefficiente de Variación	43.9275

Tabla 4-23 Intervalo de tiempo entre el fin de la radioterapia y la cirugía

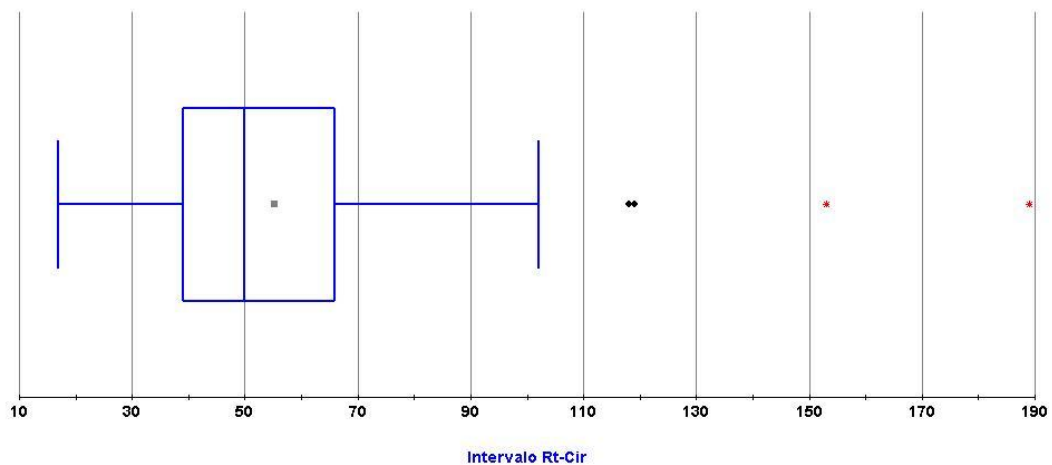


Figura 4-8 Intervalo de tiempo entre el fin de la radioterapia y la cirugía

El 5.76 % de los pacientes presentaron dehiscencia de suturas tras la cirugía, y el porcentaje de infecciones de la herida quirúrgica fue del 13.6%. El 81 % de los pacientes no presentaron ni infección ni dehiscencias de suturas tras la cirugía.

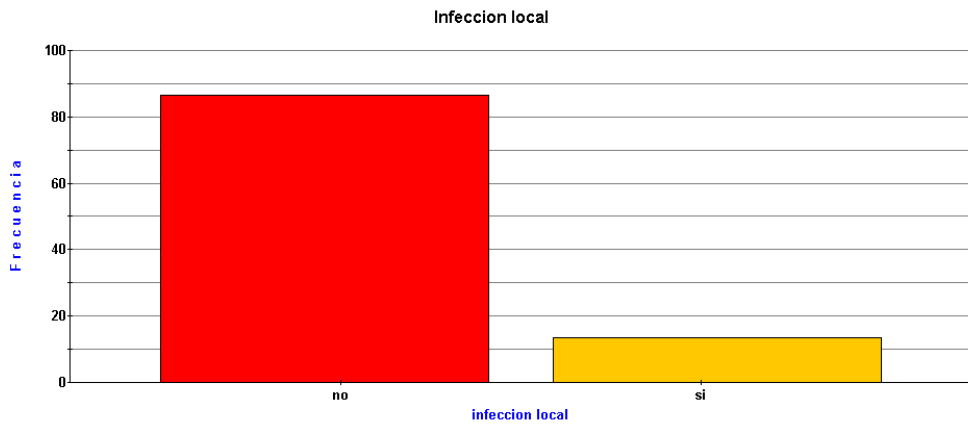


Figura 4-9 Infección local

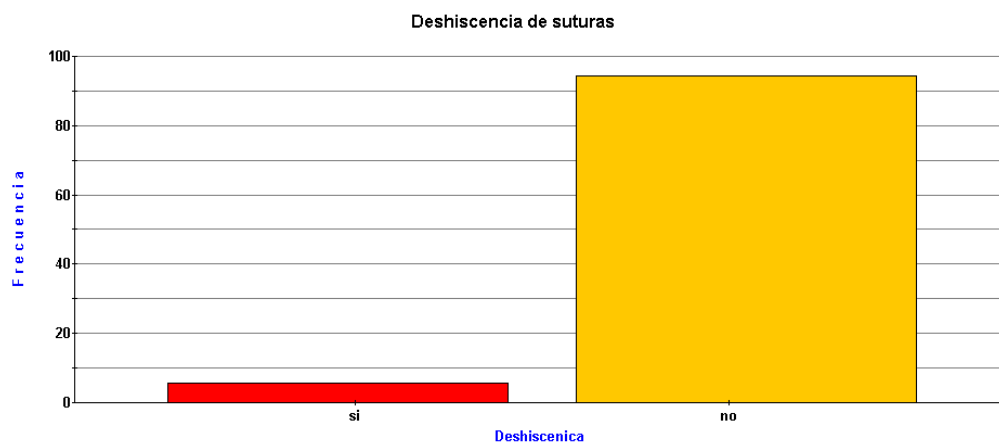


Figura 4-10 Dehiscencia de suturas

4.7. Resultado tras tratamiento

187 pudieron ser evaluados, en 4 pacientes el resultado anatomopatológico fue desconocido. Hubo 31 remisiones completas (16.5%). El resultado ypTNM puede verse en la tabla siguiente:

TNM	N	%	Estadio	N	%
ypT ₀ N ₀	31 (0)	16.5 (0)	0	31(0)	16.5(0)
ypT ₁ N ₀	18(0)	9.6 (0)	I	81(62)	43.3 (38.4)
ypT ₂ N ₀	63 (66)	33.7 (38.4)			
ypT ₃ N ₀	31 (50)	16.6 (29)	II	33 (53)	17.6 (30.8)
ypT ₄ N ₀	2(3)	1.2(1.7)			
ypT ₁ N ₊	0 (0)	0 (0)	III	42 (53)	22.4 (30.8)
ypT ₂ N ₊	9 (8)	4.8(4.6)			
ypT ₃ N ₊	29(39)	15.5 (22.7)			
ypT ₄ N ₊	4 (6)	2.1 (3.5)			
Total	187 (172)	100		187 (172)	100

Tabla 4-24 Estadios postquirúrgicos

En el grupo de pacientes con N₊ se han incluido 1 paciente ypT₂N₂ y 3 pacientes ypT₃N₂. Entre paréntesis se incluyen los datos de estadiaje clínico.

Se incluyeron 172 para el análisis en los que se pudo determinar su estadio clínico.

Tras el tratamiento se observa una disminución del estadiaje (“downstaging”) con 31 remisiones completas y aumento de estadio I. inversamente se ve disminución de estadio III del 30.8% al 22.4% y II del 30.2% al 17.6%. En cuanto a la T, en la tabla 4-25 se aprecia el paso de cT a ypT. En los pacientes con cT2 se observa que la mayoría de pacientes continúan en el mismo T o empeoran, 51 pacientes, mientras que 18 pacientes mejoran. Esto es debido a que un porcentaje alto de pacientes con T2 fueron diagnosticados mediante TAC (48.2%), con el cual se podría haber producido una infraestadificación como se ha dicho. En cuanto a los pacientes con cT3, la mayoría fueron diagnosticados con RMN, existe una clara mejoría en el 62.7% con empeoramiento en un paciente (1%).

Hay que tener en cuenta que tanto al disminución de estadio como del tamaño tumoral pueden estar infraponderadas ya que los pacientes estadiados con TAC exclusivamente que clasificaron como T2 cuando en el informe no se indicaba lo contrario y es evidente que el TAC tiene una baja sensibilidad para detectar la afectación de la grasa perirrectal incipiente.

Existe una diferencia significativa en la disminución del estadiaje p<0.0001.

cT ypT	T0	T1	T2 (%)	T3 (%)	T4 (%)	Tx (%)	Total
T0	0	0	10 (5.2)	18 (9.4)	0 (0)	3 (1.5)	31 (16.2)
T1	0	0	8 (4.1)	10 (5.2)	0(0)	10 (5.2)	18 (9.4)
T2	0	0	30 (15.7)	31 (16.2)	1 (0.5)	10 (5.2)	72 (37.7)
T3	0	0	19 (9.9)	31 (16.2)	6 (3.1)	4(2)	60 (31.4)
T4	0	0	2 (1)	2 (1)	1 (0.5)	1(0.5)	6 (3.1)
Tx	0	0	1 (0.5)	2 (1)	0(0)	1(0.5)	4 (2)
Total	0	0	70(36.6)	94 (49.2)	8 (4.1)	19 (9.9)	191 (100)

Tabla 4-25 T pre y postratamiento

Para el análisis estadístico se excluyeron los pacientes Tx, siendo la diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la reducción de la T $p < 0.0001$)

En la tabla siguiente podemos ver el estadio postquirúrgico pero solo en los pacientes en los que se pudo determinar el estadio clínico siendo los resultados muy similares.

TNM	Nº	%	Estadio	Nº	%
ypT ₀ N ₀	28 (0)	16.3(0)	0	(0)	16.28 (0)
ypT ₁ N ₀	18(0)	10.5 (0)	I	71(62)	41.3 (36)
ypT ₂ N ₀	53 (62)	30.8 (36)			
ypT ₃ N ₀	28 (55)	16.3 (32)	II	30 (57)	17.4 (33.2)
ypT ₄ N ₀	2(3)	1.2			
ypT ₁ N ₊	0 (0)	0 (0)	III	42 (53)	22.4 (30.8)
ypT ₂ N ₊	9 (8)	5.2(4.6)			
ypT ₃ N ₊	28(39)	16.3 (22.7)			
ypT ₄ N ₊	3 (6)	1.7 (3.5)			
Total	187 (172)	100		187 (172)	100

Tabla 4-26 Estadio postquirúrgico en pacientes con estadio clínico conocido

4.7.1. Resultado patológico tras tratamiento

Se clasificó la respuesta como 0 cuando no había resto tumoral, 1 resto microscópico y 2 resto macroscópico. La respuesta patológico fue completa en 31 pacientes 16.2 %, restos microscópicos se encontraron en el 17.8 %, 34 pacientes (tabla 4-27)

Número de Casos: 191

Resto tumoral	Frecuencias	Porcentajes
2	123	64.40
desconocido	3	1.57
0	31	16.23
1	34	17.80
Total	191	100.00

Tabla 4-27 Resto tumoral tras tratamiento neoadyuvante

4.7.2. Respuesta patológica tras tratamiento según quimioterapia

Se analizan 189 pacientes en los cuales se pudo determinar si habían recibido quimioterapia o no, de los cuales en 188 pacientes se pudo evaluar el resultado postquirúrgico.

	no	UFT	Tegafur	Capecitabina	Quimio si
N	40	40	58	50	148
Edad media	69.9	64	63.7	62.5	63.4
Sexo(%)					
V	57.5	66	55.2	64	61
M	42.5	34	44.8	36	39
Estadio Clínico(%)					
1	56.7	58.3	38	10.4	33.6
2	29.7	19.5	42	29.2	31.3
3	13.6	22.2	20	60.4	35.1
Media distancia margen anal (cm)	7	8.3	7.3	7.7	
Radioterapia(%)					
2D	72.5	92.7	65.5	2	51.7
3D	27.5	7.3	34.5	98	48.3
Tipo cirugía					
Res Anterior	25.6	36.6	24.1	16	24.8
Res Anterior con TME	33.3	14.6	36.2	52	38.9
Amputación	38.5	48.8	39.7	30	35.6
Otras	2.6	0	0	2	0.7

Tabla 4-28 Distribución de pacientes en función del tratamiento recibido

Para los 143 pacientes que recibieron quimioterapia el porcentaje de remisiones completas fue del 16.9%, para los pacientes que no recibieron quimioterapia fue del 15 %. Estas diferencias no fueron significativas, $p=0.82$ (test de chi-cuadrado).

En 3 pacientes el resultado tras la cirugía fue desconocido. La capecitabina fue la que produjo más respuestas completas con el 20%, seguido del Tegafur con el 19%, llama la atención que el UFT tuvo menos respuestas completas que la radioterapia sola, 10% versus 15%. Si sumamos las respuestas completas y restos microscópicos como indicador de buena respuesta, la capecitabina obtiene un 48%, el Tegafur el 38%, 27.5 para la radioterapia sola y 17.5 para el UFT.

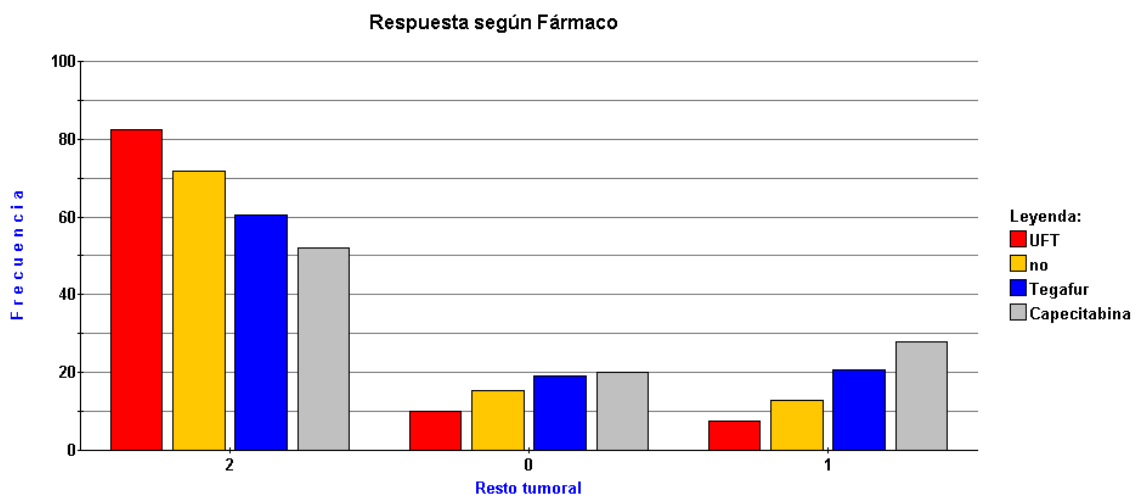


Figura 4-11 Respuesta patológica según fármaco empleado

Número de Casos: 188

Resto tumoral	2	0	1	Total
Farmaco				Fila
	33	4	3	40
UFT	82.5	10	7.5	100
	29	6	5	40
no	72.5	15	12.5	100
	35	11	12	58
Tegafur	60.3	18.9	20.7	100
	26	10	14	50
Capecitabina	52	20	28	100
Total	123	31	34	188
Columna	65.43	16.49	18.09	100.00

Los porcentajes de cada celda se refieren al total de cada columna

Tabla 4-29 Resto tumoral según el grupo de tratamiento

Aplicando el test de Kruskal-wallis con comparaciones múltiples salen diferencias estadísticamente significativas entre Capecitabina y UFT. No entre la capecitabina y el resto de los grupos. Cuando se valoran conjuntamente los R0 y R1 nuevamente hemos encontrado diferencias significativas entre Capecitabina y UFT.

Kruskal-Wallis, Comparaciones Múltiples

Variable Respuesta: Resto tumoral
 Variable Explicativa: Farmaco
 Número de Casos: 188

Estadísticos para la variable Resto tumoral por Farmaco

Grupos	UFT	no	Tegafur	Capecitabina
N	40	40	58	50
Media	1.7250	1.5750	1.4138	1.3200
Mediana	2.0000	2.0000	2.0000	2.0000
Moda	2.0000	2.0000	2.0000	2.0000
Media Geométrica	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Varianza	0.4096	0.5583	0.6328	0.6302
Desviación Típica	0.6400	0.7472	0.7955	0.7939
E.E. de la Media (*)	0.1012	0.1181	0.1045	0.1123
Mínimo	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Máximo	2.0000	2.0000	2.0000	2.0000
Rango	2.0000	2.0000	2.0000	2.0000
Cuartil Inferior	2.0000	1.0000	1.0000	1.0000
Cuartil Superior	2.0000	2.0000	2.0000	2.0000
Rango Intercuartílico	0.0000	1.0000	1.0000	1.0000
Asimetría	-2.1609	-1.4340	-0.8983	-0.6494
Asimetría Estandarizada	-5.5794	-3.7027	-2.7928	-1.8747
Curtosis	3.2493	0.4401	-0.8070	-1.0981
Curtosis Estandarizada	4.1949	0.5682	-1.2545	-1.5849
Coefficiente de Variación	37.1021	47.4424	56.2657	60.1405

Variable Respuesta: Resto tumoral
 Variable Explicativa: Farmaco
 Número de Casos: 188

Método: Dunn al 95.0%

Resto tumoral	N	Rango Medio	Grupos Homogéneos
Capecitabina	50	82.8200	X
Tegafur	58	89.7069	XX
no	40	100.5375	XX
UFT	40	110.0125	X

Contraste	Diferencia	+/- Limite
no VS Capecitabina	-17.7175	25.6531
Tegafur VS Capecitabina	-6.8869	23.3371
UFT VS Capecitabina	*-27.1925	*25.6531
Tegafur VS no	10.8306	24.8543
UFT VS no	-9.4750	27.0407
UFT VS Tegafur	-20.3056	24.8543

Tabla 4-30 de comparaciones múltiples. Kruskal –Wallis. *Diferencia significativa

4.7.3. Recidiva local

En los 191 pacientes incluidos en el presente estudio hubo 20 recidivas locales, 10.4 %, un resultado excelente si tenemos en cuenta que la TME no se les practicó a todos los pacientes, sobre todo a los pacientes incluidos de las primeras fechas del estudio.

Este dato está en consonancia con los resultados actuales obtenidos con radioquimioterapia más TME.

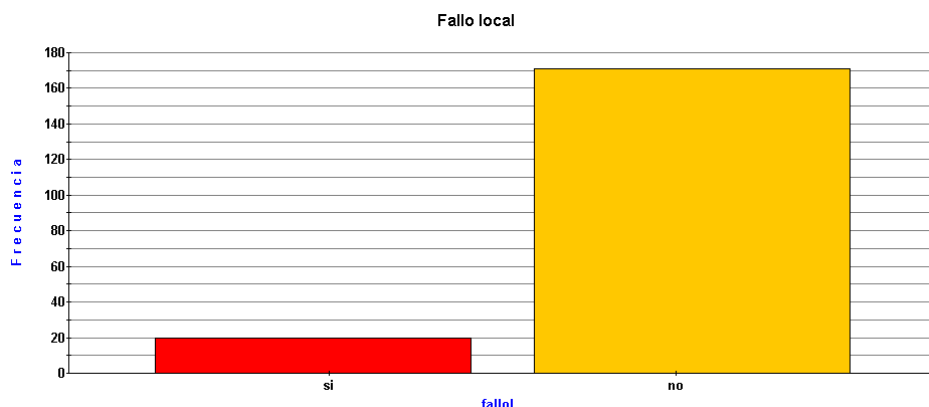


Figura 4-12 Recidivas locales

La localización del fallo local se distribuye equitativamente entre recidiva ganglionar, 10 pacientes y anastomosis otros 10 pacientes.

Según el estadio clínico, para el estadio III el porcentaje de recidivas es del 15%, 7.5% para el estadio II y 9.2 para el estadio I, sin que hubiera diferencias significativas entre ellos. En 20 pacientes el estadio era desconocido y las recidivas fueron el 1%.

Número de Casos: 191

falloL	si	no	Total
EstadioClin			Fila
desconocido	2 1.05	18 9.42	20 10.47
1	6 3.14	59 30.89	65 34.03
3	8 4.19	45 23.56	53 27.75
2	4 2.09	49 25.65	53 27.75
Total	20	171	191
Columna	10.47	89.53	100.00

Los porcentajes de cada celda se refieren al total de la tabla

Tabla 4-31 Recidiva local por estadio clínico

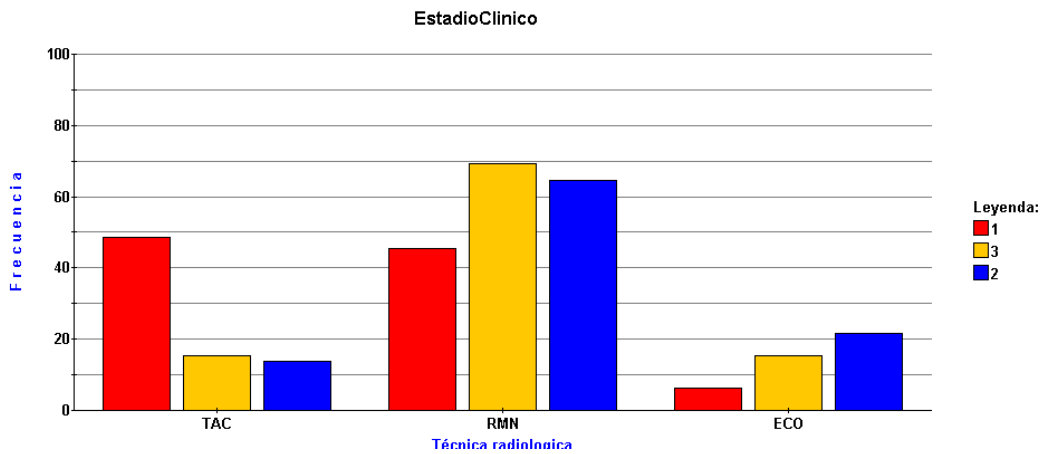


Figura 4-13 Técnica diagnóstica empleada en el estadio clínico

Número de Casos: 167

Estadio Clínico	1	3	2	Total
Técnica radiológica				Fila
TAC	31 48.44	8 15.38	7 13.73	46 27.54
RMN	29 45.31	36 69.23	33 64.71	98 58.68
ECO	4 6.25	8 15.38	11 21.57	23 13.77
Total	64	52	51	167
Columna	38.32	31.14	30.54	100.00

Los porcentajes de cada celda se refieren al total de cada columna

Tabla 4-32 Técnica diagnóstica empleada en el estadio clínico

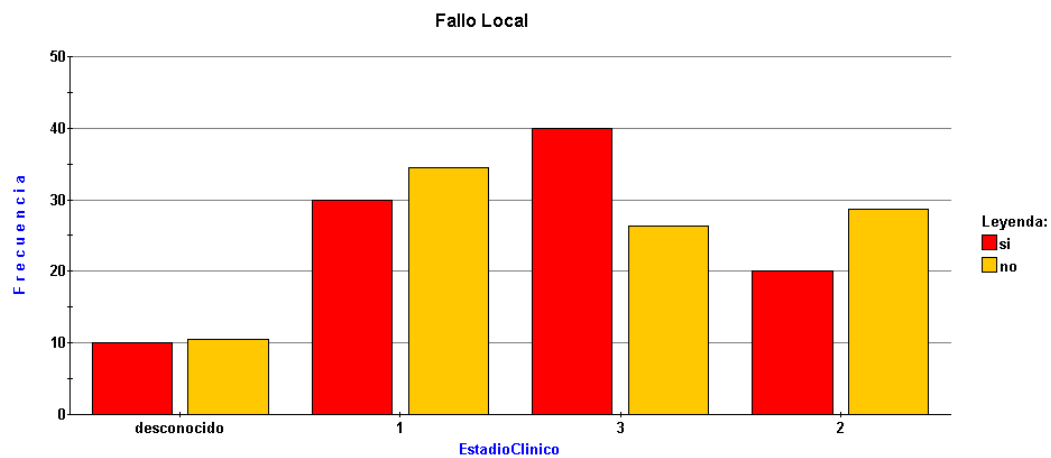


Figura 4-14 Fallo local según estadio clínico

En 187 pacientes se pudo determinar el estadio postquirúrgico, las recidivas locales fueron:

- Estadio 0: 3.2%
- Estadio I: 7.40%
- Estadio II: 15%
- Estadio III: 16%

Número de Casos: 187

fallo Local	no	si	Total
EstPostQx			Fila
	28	5	33
2	16.67	26.32	17.65
	35	7	42
3	20.83	36.84	22.46
	30	1	31
0	17.86	5.26	16.58
	75	6	81
1	44.64	31.58	43.32
Total	168	19	187
Columna	89.84	10.16	100.00

Los porcentajes de cada celda se refieren al total de cada columna

Tabla 4-33 recidiva local según estadio postquirúrgico

Las diferencias no fueron significativas, $p=0.16$.

Sin compararnos estadio postquirúrgico 0 versus el resto, las recidivas locales son 3.2% vs 11.5% pero no significativas $p=0.20$. De los pacientes con remisión completa (31 pacientes) solo hubo una recaída. Agrupando los estadios 0 y 1 y los comparamos con los estadios 2 y 3 si existen diferencias significativas, $p=0.04$ (7 recidivas de 112 pacientes versus 12 de 75 pacientes).

Los pacientes fueron tratados con 2 técnicas distintas, 2D y posteriormente 3D. El porcentaje de recidivas locales fue 9.4% para la técnica 2D y 11.7% para la técnica 3D sin diferencias significativas, $p=0.64$ (Fisher).

Número de Casos: 191

falloL 2D/3D	si	no	Total Fila
2D	10 9.43	96 90.57	106 55.50
3D	10 11.76	75 88.24	85 44.50
Total Columna	20 10.47	171 89.53	191 100.00

Los porcentajes de cada celda se refieren al total de cada fila

Tabla 4-34 Recidiva local según técnica de tratamiento empleada

En 188 pacientes se realizó resección anterior o amputación abdominoperineal, en 2 Harmann y en uno no se pudo determinar la técnica quirúrgica. El porcentaje de recaídas fue de 10.6 para la resección anterior sin TME, 6% con TME y 14.8 para la amputación abdominoperineal. Estos datos están dentro de lo publicado para estas técnicas. No hubo diferencias significativas entre TME y resección sin TME, $p=0.36$, sin duda debido al tamaño muestral y el bajo número de recidivas. Tampoco hubo diferencias entre la resección anterior con TME y amputación, $p=0.08$. (Test chi-cuadrado)

Número de Casos: 188

falloL Tipo	si	no	Total Fila
Resección Ant sin TME	5 2.66	42 22.34	47 25.00
Amputación Abdo-peri	11 5.85	63 33.51	74 39.36
Resección con TME	4 2.13	63 33.51	67 35.64
Total Columna	20 10.64	168 89.36	188 100.00

Los porcentajes de cada celda se refieren al total de la tabla

Tabla 4-35 Recidiva local según la técnica quirúrgica empleada.

En 71 pacientes se obtuvieron datos sobre la distancia mínima del borde de resección. Se dividieron los pacientes en 4 grupos según la distancia al borde de resección:

- Grupo 1: distancia entre 0 y 2 mm
- Grupo 2: distancia entre 0.3 y 10 mm
- Grupo 3: distancia entre 11 y 20 mm
- Grupo 4: 21 mm o más.

Las recidivas fueron, 37.5 % para el grupo 1 (8 pacientes 3 recidivas), 12,5 % para el grupo 2 (2 recidivas en 16 pacientes), 0 % para el grupo 3 (0 de 22 pacientes) y 8% para el grupo 4 (2 de 23 pacientes). Las diferencias fueron significativas $p=0.02$ (test chi-cuadrado). Cuando se comparó el grupo 2 vs grupo 3 y 4 no hubo diferencias significativas. Agrupando los grupos 2,3 y 4 y comparándolo con el grupo 1 hubo diferencias significativas, $p=0.03$, (Fisher). En 4 pacientes se pudo determinar la distancia a margen circunferencial, dos pacientes con distancia menor a 1 mm o afecto los cuales presentaron recaída y dos con 10 mm uno de los cuales presentó recaída local.

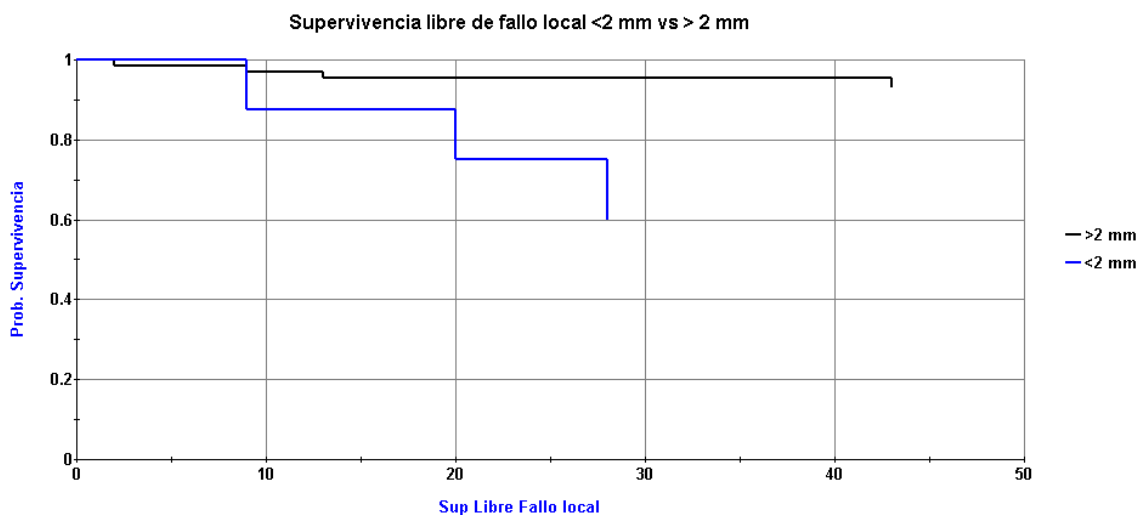


Figura 4-15 Supervivencia libre de fallo local según distancia margen de resección

Curvas de Kaplan y Maier, log-rank test significativo $p=0.005$

189 pacientes, 149 con quimioterapia y 40 sin quimioterapia se incluyen para el análisis. Para el grupo que no recibió quimioterapia las recidivas locales fueron de 12.1 %, para el grupo de UFT 7.31%, 10.3% para el Tegafur y 10% para la Capecitabina. Sin diferencias significativas, $p=0.89$ (chi-cuadrado). Si se compara quimioterapia versus no quimioterapia no hubo diferencias significativas $p=0.55$ con el test de Fisher, aunque fue inferior en el grupo de quimioterapia, 9.39% versus 12.1% para el grupo que no recibió quimioterapia.

Quimioterapia	RT sola	UFT	Tegafur	Capecitabina	Total
Fallo local					
no	35	38	52	45	170 (90%)
si	5 (12.5%)	3 (7.31%)	6 (10.3%)	5 (10%)	19 (10%)
Total	40	41	58	50	189 (100%)

Tabla 4-36 Recidiva local en función del tratamiento recibido

En los pacientes con TME el porcentaje de recidiva local fue del 6 %, si analizamos la respuesta según recibieran quimioterapia o no, obtenemos que los pacientes que recibieron quimioterapia presentaron un 5.66% de recaídas locales versus 7.69% (1 paciente de 13) para el grupo sin quimioterapia, aunque la diferencia no fue significativa, $p=0.78$.

Otro factor importante como predictivo de recidiva local es la respuesta al tratamiento neoadyuvante. En los pacientes sin tumor (R0) las recidivas fueron de 3.3%, un paciente de 31, para R1 (restos microscópicos), 3 pacientes de 34, 8.8% y para R2 (restos macroscópicos) 16 pacientes de 123, 13 %. Las diferencias no fueron significativas $p=0.26$. Si comparamos R0 versus R1+R2 tampoco las diferencias fueron significativas, $p=0.20$, 3.3 % para R0 y 12.1% para el segundo grupo.

Si nuevamente seleccionamos al grupo de TME las recidivas locales según el resto tumoral, vemos que cuando es R0 o R1 las recidivas fueron 0% y 11.42% para el grupo con resto tumoral macroscópico. Aunque las diferencias no fueron significativas nuevamente $p=0.11$.

Número de Casos: 66

falloL	no	si	Total
Resto tumoral			Fila
2	31 50.00	4 100.00	35 53.03
0	16 25.81	0 0.00	16 24.24
1	15 24.19	0 0.00	15 22.73
Total	62	4	66
Columna	93.94	6.06	100.00

Los porcentajes de cada celda se refieren al total de cada columna

Tabla 4-37 Recidiva local en pacientes con TME en función del resto tumoral

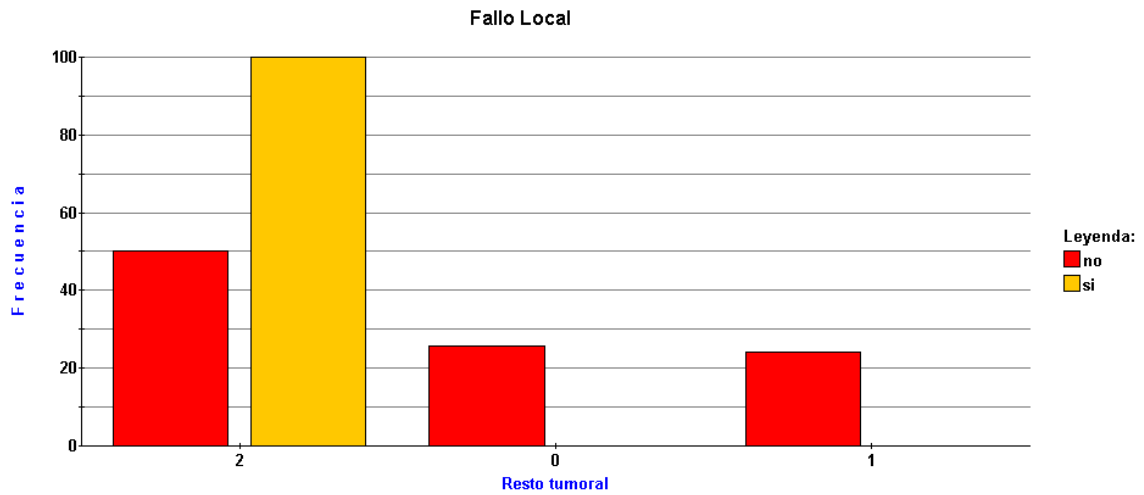


Figura 4-16 Recidiva local en pacientes con TME en función del resto tumoral

Supervivencia libre de fallo local, curvas de Kaplan y Maier, la probabilidad de recidiva a los 5 años es del 10%. Log-rank test $p=0.52$ quimioterapia versus no quimioterapia.

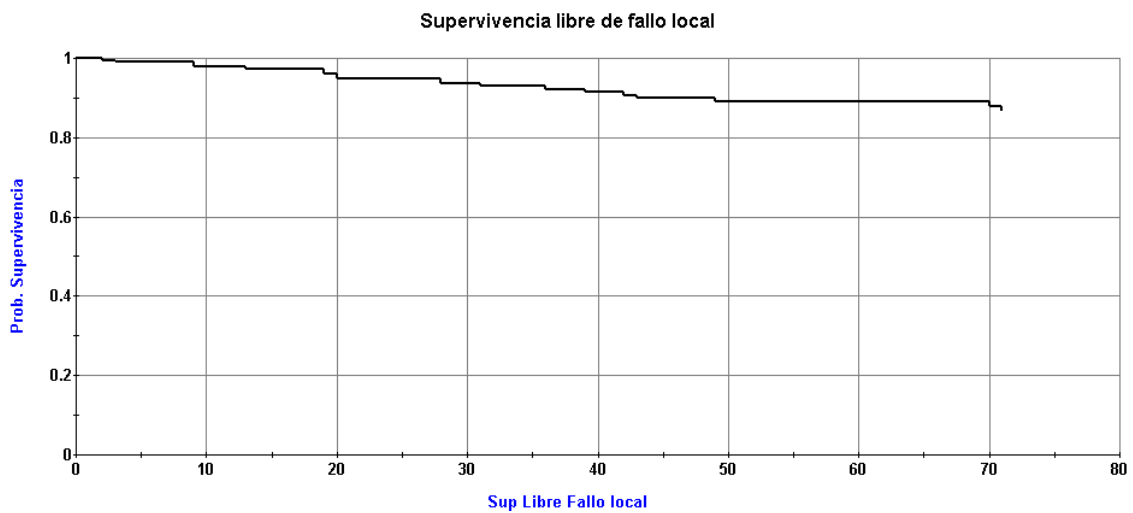


Figura 4-17 Curva de supervivencia libre de fallo local

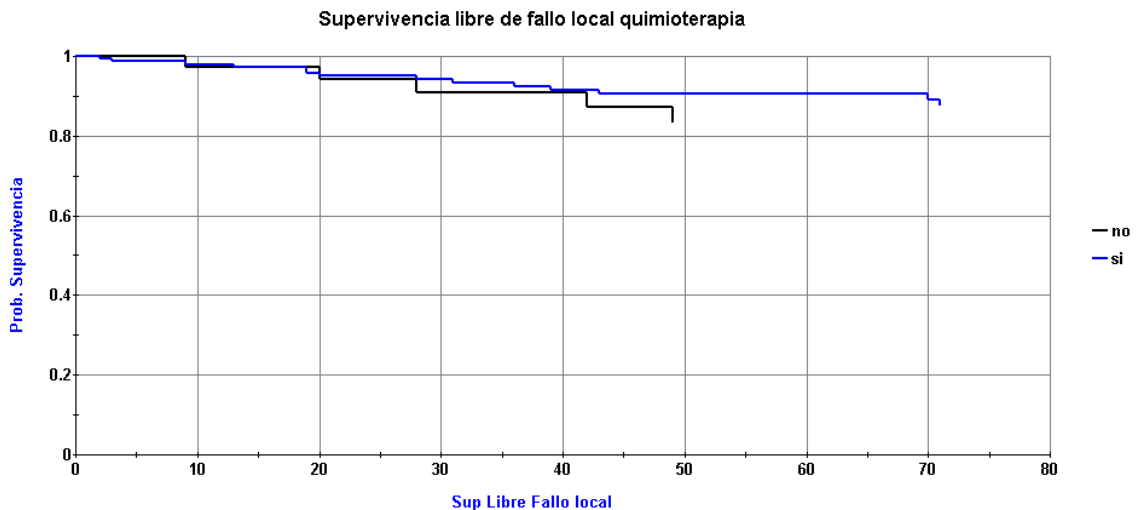


Figura 4-18 Curva de supervivencia libre de fallo local según quimioterapia recibida o no

Recidiva local en función de resto tumoral, R0 vs R1+R2, curva de Kaplan y Maier, log-rank test no significativo $p=0.10$

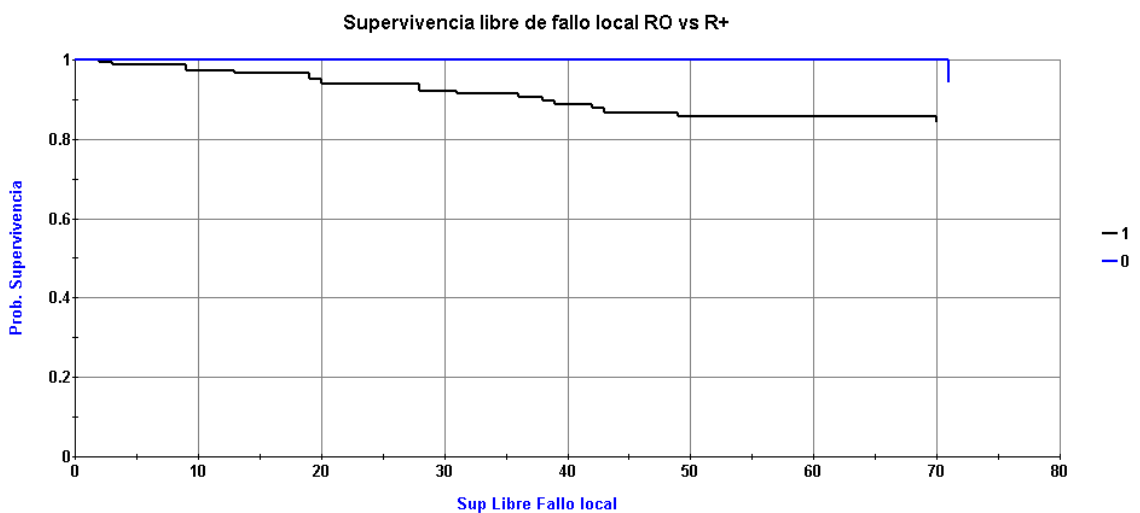


Figura 4-19 Curva de supervivencia libre de fallo local en función del resto tumoral.

En 188 pacientes se pudo valorar afectación ganglionar postquirúrgica, en 145 pacientes 77% fueron N0, 39 pacientes 21% N1 y 4 pacientes 2% N2. Analizamos a continuación el estado ganglionar postquirúrgico (ypN) como factor de riesgo de recidiva local. Aplicando el test de chi-cuadrado no encontramos diferencias significativas entre ganglios positivos o negativos, $p=0.13$. No obstante si existen diferencias en riesgo de recidiva local según el grado de afectación ganglionar, N0, N1 o N2 $p<0.0001$ (chi-cuadrado). Aplicando el test de Kruskal-Wallis de comparaciones múltiples vemos que existen diferencias significativas entre N0 versus N2 y N1 versus N2. No hay diferencias entre N0 versus N1.

Kruskal-Wallis

Variable Respuesta: fallo local
 Variable Explicativa: Estado ganglionar
 Número de Casos: 188

Grupos	n	Suma de Rangos Rn	Rango Medio
0	145	13453.0000	92.7793
1	39	3691.0000	94.6410
2	4	622.0000	155.5000

Estadístico de Kruskal-Wallis (sin corrección por empates): 5.1719
 Estadístico de Kruskal-Wallis (con corrección por empates): 18.9756
 Grados de Libertad: 2
 p-valor: 0.0008E-1

Kruskal-Wallis, Comparaciones Múltiples

Variable Respuesta: Fallo local
 Variable Explicativa: Estado ganglionar postquirurgico (pN)
 Número de Casos: 188

Método: Dunn al 95.0%

Fallo local	N	Rango Medio	Grupos Homogéneos
0	145	92.7793	X
1	39	94.6410	X
2	4	155.5000	X

Contraste	Diferencia	+/- Limite
1 VS 0	-1.8617	12.2676
2 VS 0	*-62.7207	*34.4705
2 VS 1	*-60.8590	*35.7060

* Diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 4-38 Test de Kruskal-Wallis de comparaciones múltiples recidiva local en función de estado ganglionar postquirúrgico

En la siguiente gráfica se puede ver la supervivencia libre de fallo local según el estado ganglionar postquirúrgico.

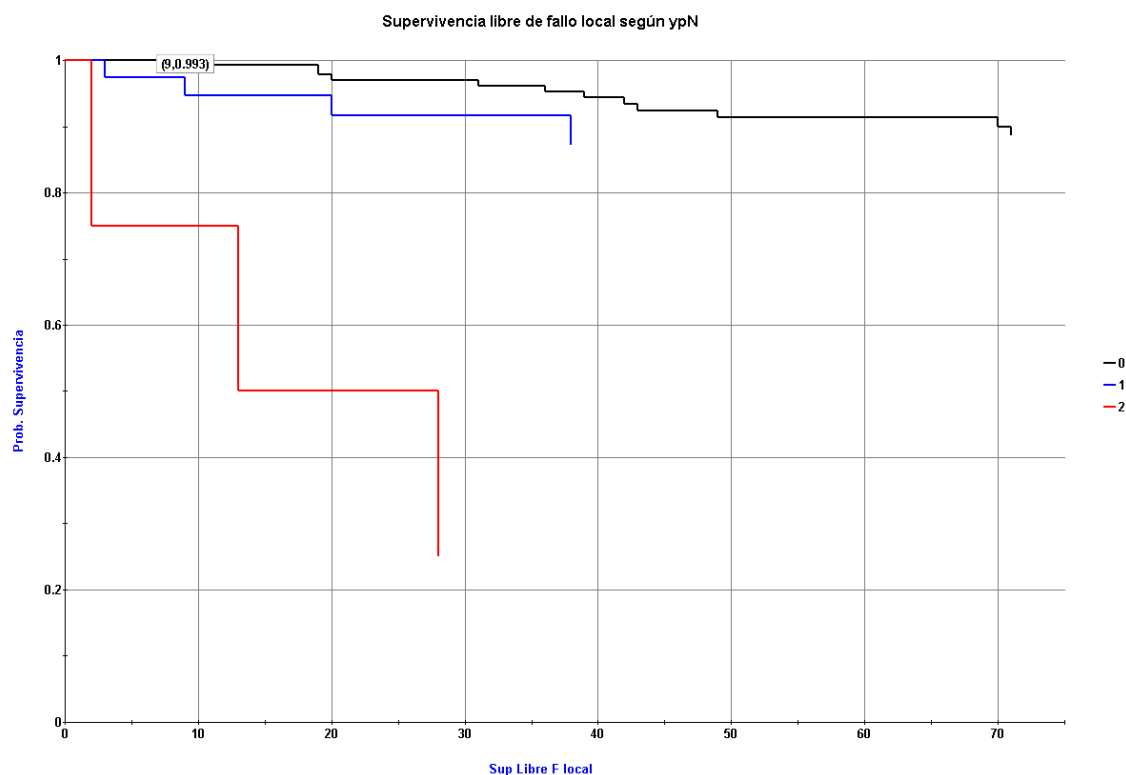


Figura 4-20 Curva de supervivencia libre de fallo local según estado ganglionar postquirúrgico.

La duración de la radioterapia, es decir, las sesiones perdidas es otro factor interesante de analizar

Se dividieron los pacientes en 3 grupos

- Grupo 1: tratamientos realizados en menos de 35 días, lo que supone un pérdida de 5 días máximo. 143 pacientes
- Grupo 2: 35-39 días, 31 pacientes
- Grupo 3: < 40 días, 16 pacientes

Se pudieron analizar 190 pacientes, las recidivas fueron 8.4 % para el grupo 1, 16.1% para el grupo 2 y 16% para el grupo 3. Aunque se aprecia una tendencia de aumento de las recidivas a medida que aumenta el tiempo de tratamiento estas no son significativas, $p=0.23$ (chi-cuadrado).

4.7.4. Metástasis

53 pacientes, 27.7%, presentaron metástasis a distancia. 4 pacientes, 2% presentaron metástasis ganglionares y 49 pacientes, 25,6% metástasis hematógenas. El lugar más frecuente de metástasis inicial fue el hígado 51%, seguido del pulmón 34.7%, lo que supone un 79,2% del total de metástasis y 85,7 % de las metástasis hematógenas. La afectación de hueso y cerebro como presentación inicial de metástasis fue muy infrecuente, 5.6%.

Número de Casos: 191

Hematógenas	Frecuencias	Porcentajes
higado	25	51.02
pulmón	17	34.69
hueso	2	4.08
cerebro	1	2.04
carcinomatosis abdominal	2	4.08
higado/pulmón	2	4.08
Total	49	100.00

ganglionares	Frecuencias	Porcentajes
abdomen	2	50.00
inguinal	1	25.00
ganglionares	1	25.00
Total	4	100.00

Tabla 4-39 Distribución de metástasis a distancia

El porcentaje de metástasis en los pacientes que no recibieron quimioterapia fue de 32.5% y para el grupo de quimioterapia 26% pero no hubo significación estadística aplicando el test de Fisher, $p=0.43$. Para los pacientes tratados con quimioterapia las metástasis fueron de 34.5 % para el UFT, 24% para el Tegafur y 22% para la Capecitabina sin diferencias significativas, $p=0.47$ (chi-cuadrado).

Número de Casos: 189

Metástasis	no	si	Total
quimioterapia			Fila
no	27	13	40
	19.71	25.00	21.16
si	110	39	149
	80.29	75.00	78.84
Total	137	52	189
Columna	72.49	27.51	100.00

Los porcentajes de cada celda se refieren al total de cada columna

Tabla 4-40 Distribución de metástasis en función de quimioterapia recibida

Si analizamos las recidivas locales como predictivas o como factor de riesgo de metástasis vemos que entre los pacientes que no presentaron recidiva local el porcentaje de metástasis fue de 25.7% y 40% para los pacientes que presentaron recidiva local, aunque no fue significativo $p=0.17$ (chi-cuadrado).

Número de Casos: 191

Fallo local Metástasis	no	si	Total
			Fila
no	127 74.27	12 60.00	139 72.77
si	44 25.73	8 40.00	52 27.23
Total Columna	171 89.53	20 10.47	191 100.00

Los porcentajes de cada celda se refieren al total de cada columna

Tabla 4-41 Metástasis en pacientes que presentaron recidiva local

4.7.5. Supervivencia libre de enfermedad

La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue de 66%.

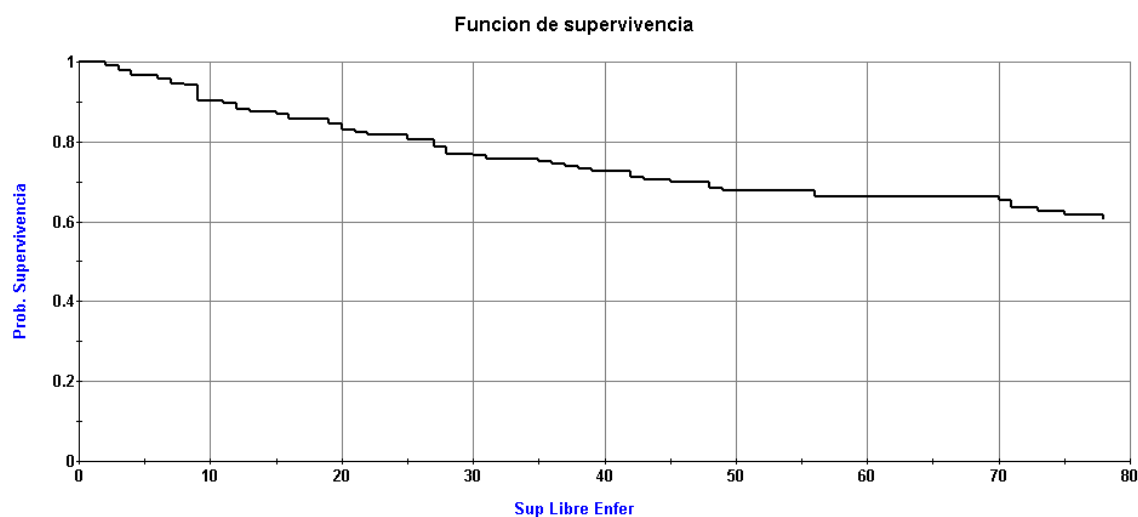


Figura 4-21 Curva de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años

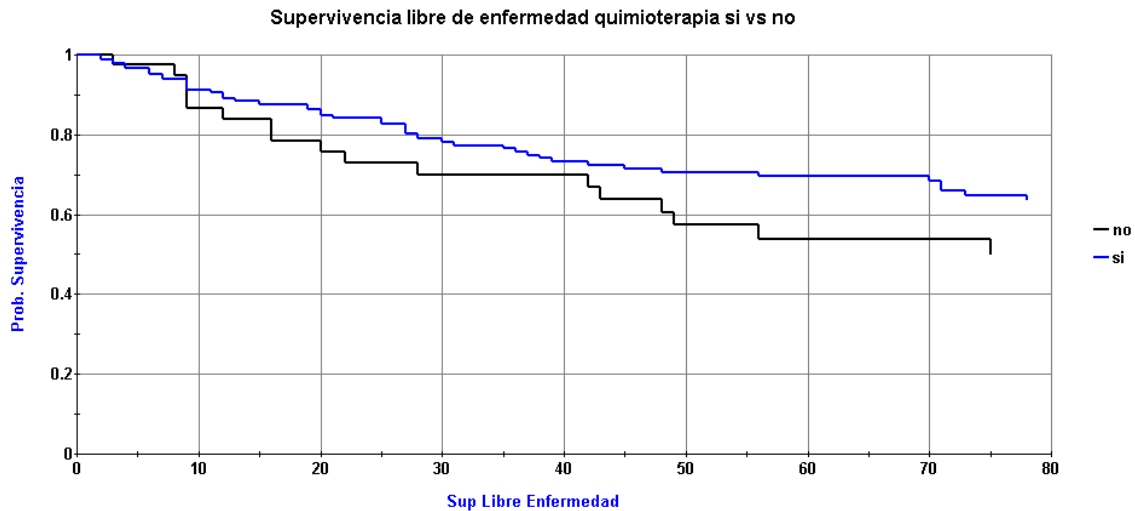


Figura 4-22 Curva de supervivencia libre de enfermedad en función de quimioterapia

Curvas de Kaplan y Meier. Log-rank $p=0.15$, no hay diferencias significativas entre ambos grupos. A los 5 años 53% para los pacientes que no recibieron quimioterapia y 69% para los pacientes que recibieron quimioterapia.

La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 57% para la radioterapia sin quimioterapia, 62% para el UFT, 74% para el Tegafur y 70% para la Capecitabina

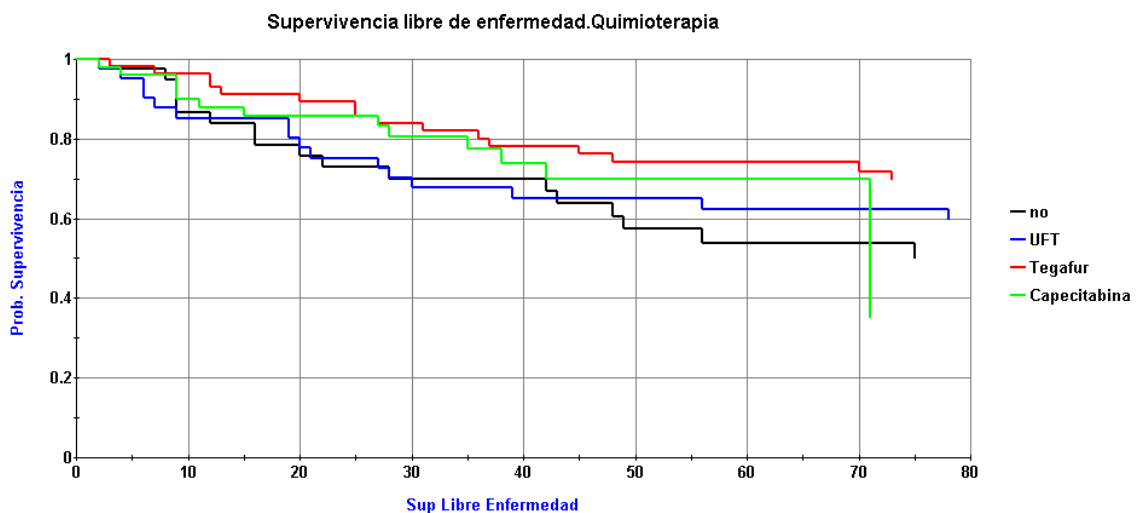


Figura 4-23 Curva de supervivencia libre de enfermedad para los distintos grupos de tratamiento.

4.7.6. Supervivencia global

La supervivencia a los 5 años fue de 64% y a los 10 años 51%. Para los pacientes que no recibieron quimioterapia, la supervivencia a los 5 años fue de 47% y para los que recibieron quimioterapia 69%, con una diferencia significativa $p=0.0016$ (log-rank). No

hubo diferencias entre estos dos grupos para el estadio postquirurgico $p=0.81$ (chi-cuadrado).

Número de Casos: 185

quimioterapia	no	si	Total
Estadio postQ			Fila
0	6 15.79	25 17.01	31 16.76
3	8 21.05	33 22.45	41 22.16
1	19 50.00	62 42.18	81 43.78
2	5 13.16	27 18.37	32 17.30
Total	38	147	185
Columna	20.54	79.46	100.00

Los porcentajes de cada celda se refieren al total de cada columna

Tabla 4-42 Estadio postquirúrgico en grupo de pacientes con y sin quimioterapia

Sí hubo diferencias significativas entre los grupos en los estadios prequirúrgicos $p=0.014$ (chi-cuadrado) predominando en el grupo sin quimioterapia el estadio I, 56.7% y un 13% de estadio III, mientras que en el grupo de quimioterapia hubo 38.6 % estadio I y 30% estadio III. Lo cual refuerza el valor de la quimioterapia.

Número de Casos: 171

Quimioterapia	no	si	Total
Estadio Clínico			Fila
1	21 56.76	45 33.58	66 38.60
3	5 13.51	47 35.07	52 30.41
2	11 29.73	42 31.34	53 30.99
Total	37	134	171
Columna	21.64	78.36	100.00

Los porcentajes de cada celda se refieren al total de cada columna

Tabla 4-43 Estadio clínico en grupo de pacientes con y sin quimioterapia

No obstante hay una diferencia significativa en la edad de los pacientes que recibieron quimioterapia versus no quimioterapia, test de Mann Whiney (Wilcoxon), $p=0.009$. Edad media para pacientes sin quimioterapia 69.9 años y para pacientes con quimioterapia 63.4%.

Grupos	no	si
N	40	149
Media	69.9250	63.4228
Mediana	70.5000	65.0000
Moda	78.0000	64.0000
Media Geométrica	69.1696	62.2748
Varianza	100.9942	125.9889
Desviación Típica	10.0496	11.2245
E.E. de la Media (*)	1.5890	0.9195
Mínimo	45.0000	25.0000
Máximo	84.0000	91.0000
Rango	39.0000	66.0000
Cuartil Inferior	62.5000	57.0000
Cuartil Superior	78.0000	72.0000
Rango Intercuartílico	15.5000	15.0000
Asimetría	-0.5332	-0.7601
Asimetría Estandarizada	-1.3767	-3.7877
Curtosis	-0.4725	0.7134
Curtosis Estandarizada	-0.6100	1.7776
Coefficiente de Variación	14.3720	17.6979

(*) Usar con propósito de estimación para el I.C. de la media

Tabla 4-44 Edad en grupos con y sin quimioterapia

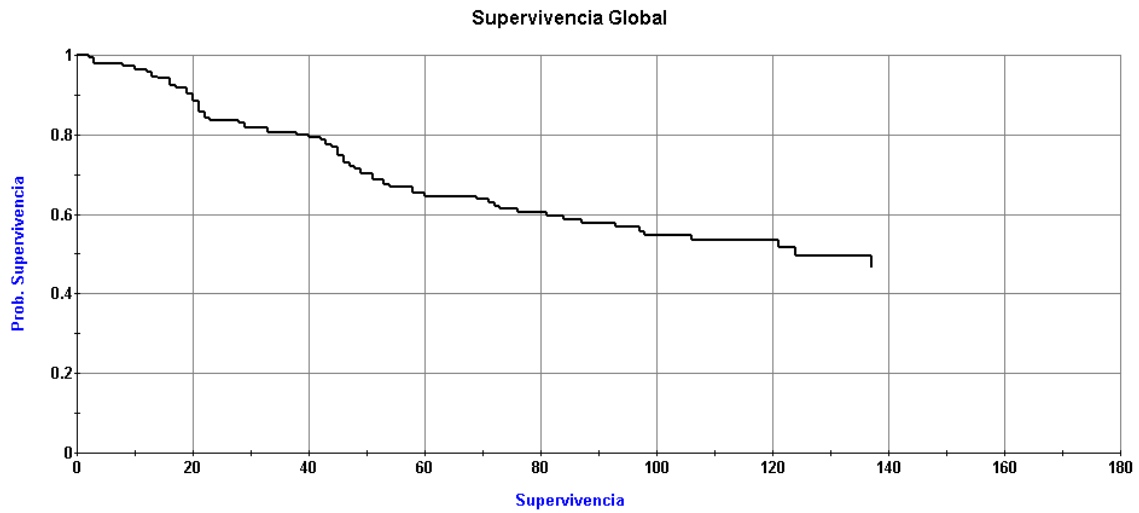


Figura 4-24 Curva de supervivencia global

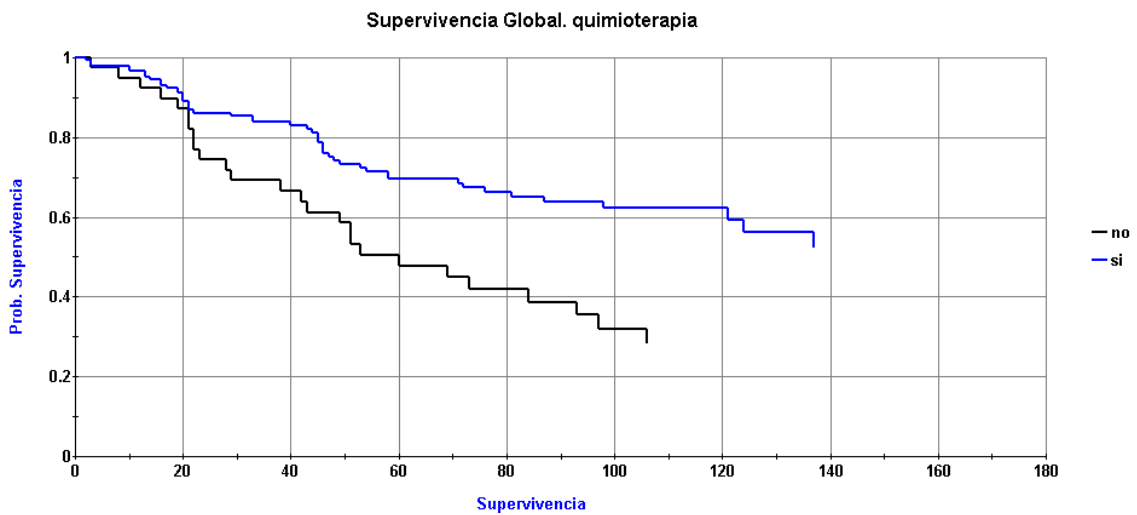


Figura 4-25 Curvas de supervivencia global en función de quimioterapia recibida

Diferenciando entre las distintas quimioterapias, a los 5 años la capecitabina obtiene los mejores resultados, 78 %, para el Tegafur 71% y 61% para el UFT, estas diferencias no fueron significativas. Solo hubo diferencias entre quimioterapia y no quimioterapia como ya se ha mencionado.

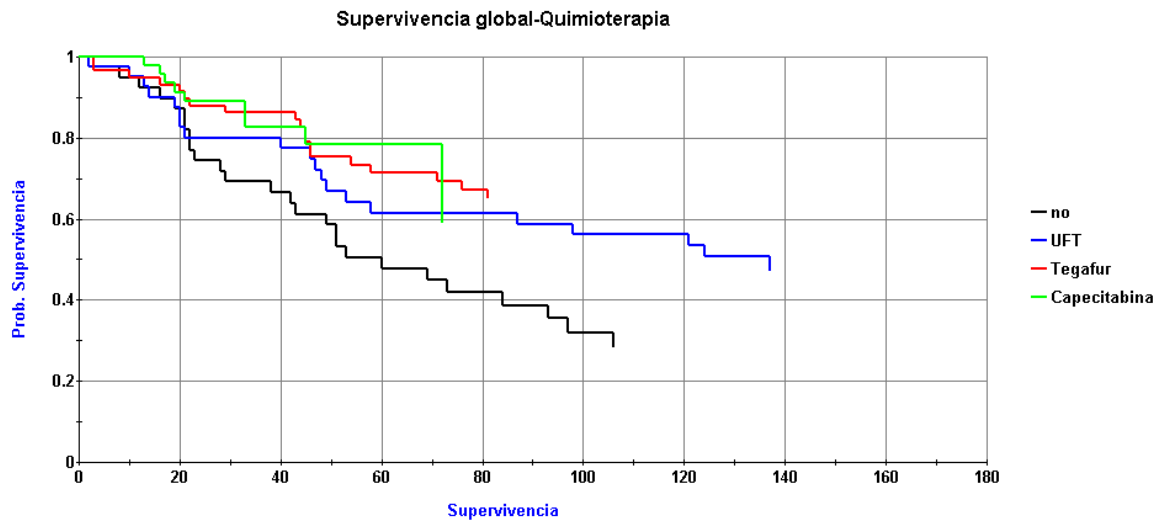


Figura 4-26 Curvas de supervivencia global según grupos de tratamiento.

En 171 pacientes se pudo determinar el estadio clínico. 31% (53 pacientes) con estadio III, 30.4% (52 pacientes) con estadio II y 38.6% (66 pacientes) con estadio I. La supervivencia a los cinco años fue del 66% para el estadio I, 70% para el estadio II y 54% para el estadio III. Agrupando los estadios I y II la supervivencia a los 5 años fue del 68% y del 54% para el estadio III y esta diferencia si fue significativa $p=0.04$ (log-rank test).

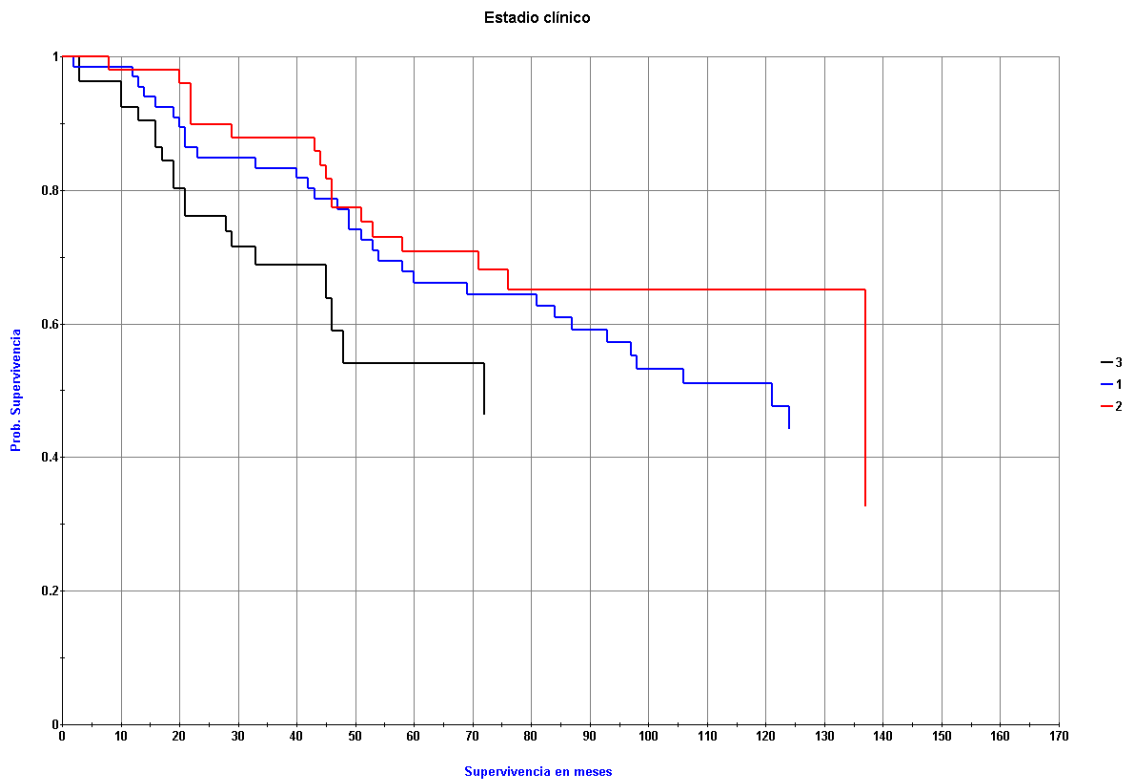


Figura 4-27 Curvas de supervivencia global para estadios clínicos

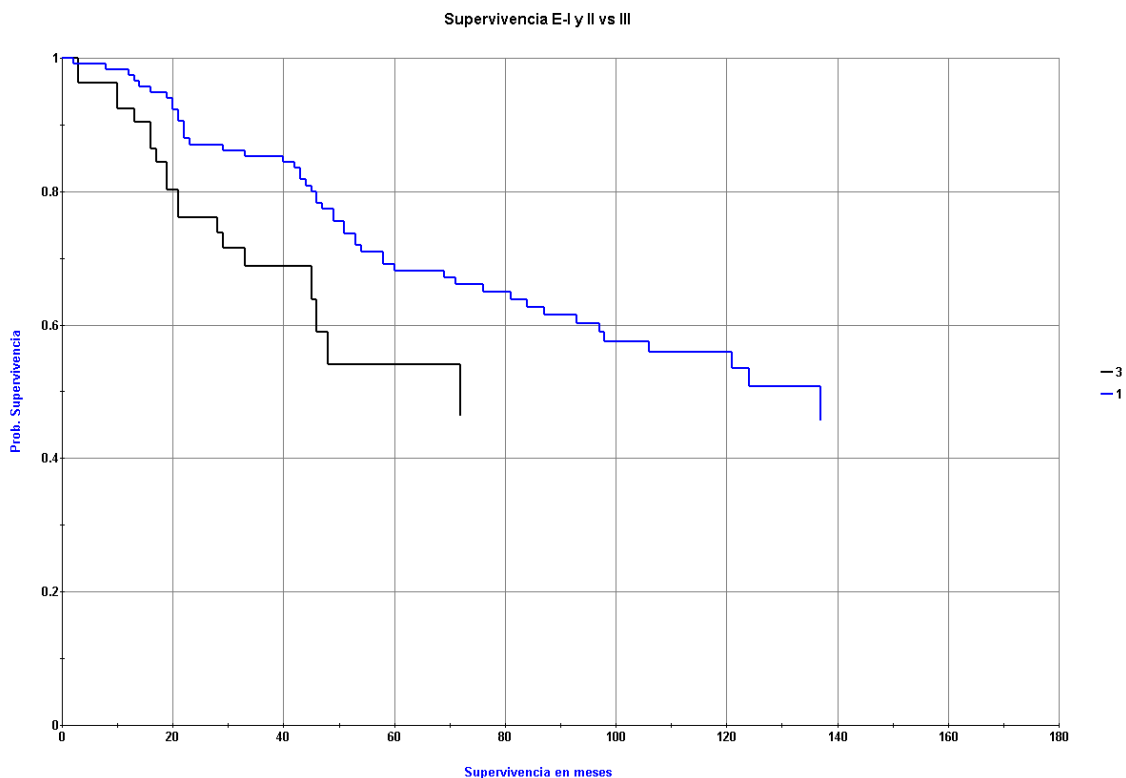


Figura 4-28 Curvas de supervivencia global para estadios clínicos I y II versus III

Una respuesta incompleta al tratamiento neoadyuvante aumenta el riesgo de recaída y si comparamos pacientes con respuesta completa versus pacientes con resto tumoral existen diferencias significativas en la supervivencia, $p=0.0056$ (log-rank), con una supervivencia a los 5 años del 86% para R0, 59% cuando hay resto tumoral. No hubo diferencia entre pacientes con restos microscópicos y macroscópicos $p=0.91$ (log rank).

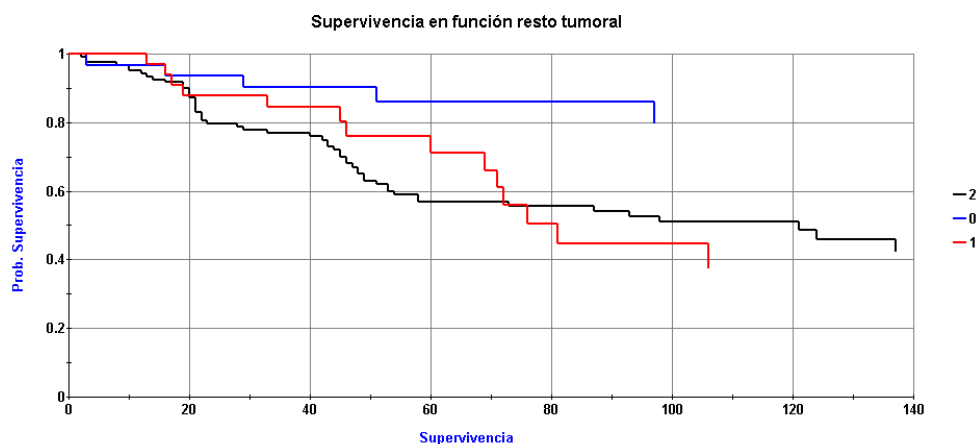


Figura 4-29 Curvas de supervivencia global según resto tumoral

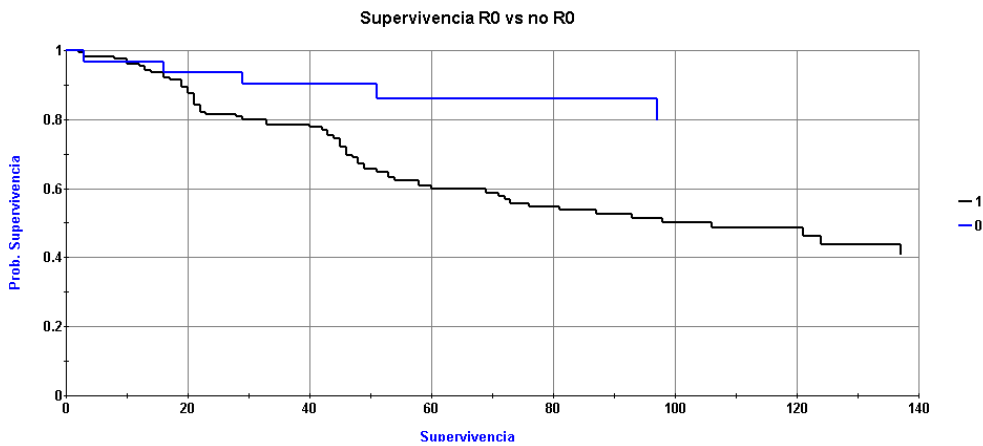


Figura 4-30 Curvas de supervivencia global resto tumoral 0 versus resto tumoral 1 y 2

La supervivencia global a los 5 años según el estadio postquirúrgico fue del 87% para el estadio 0, 66% para el estadio I, 60% para el estadio II y 54% para el 3. Obviamente estas curvas son similares a las previas pues existe correlación entre ambas. El grupo de resto tumoral 0 se corresponde con el estadio 0, y los otros con los estadios 1, 2 y 3. Solo hay diferencias significativas entre el estadio 0 y el resto $p=0.0062$.

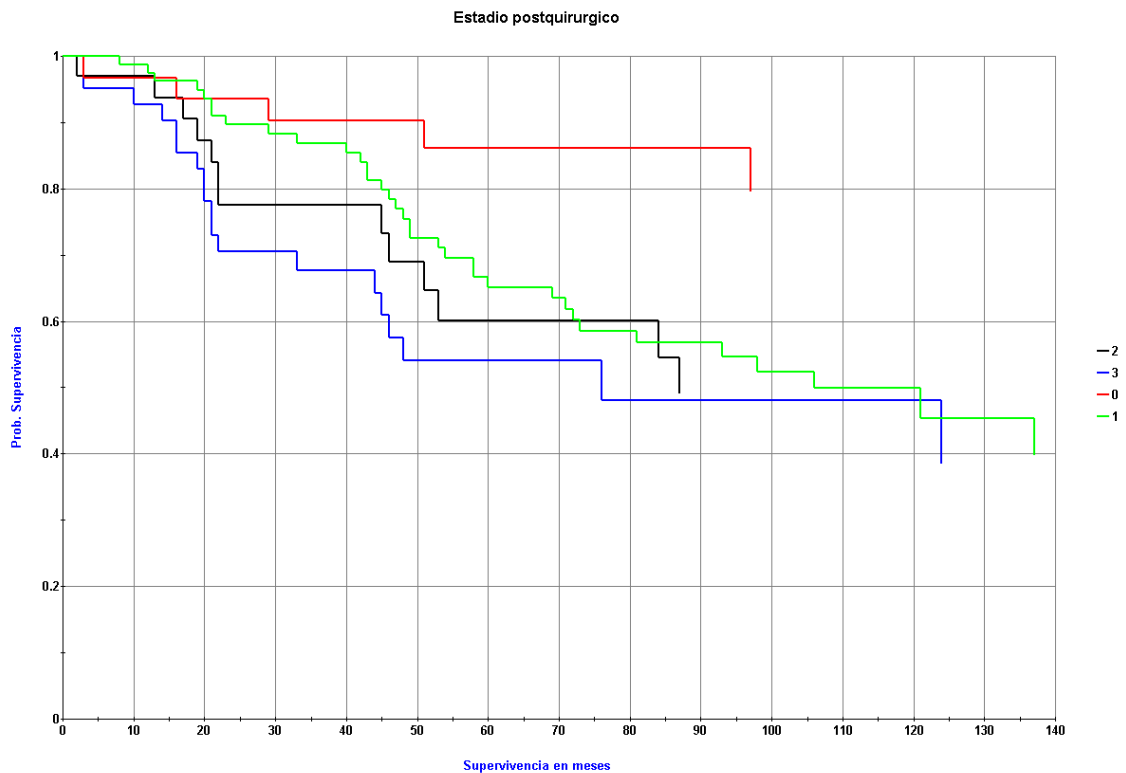


Figura 4-31 Curvas de supervivencia global para los estadios postquirúrgicos

La recidiva local es otro factor importante que puede influenciar la supervivencia global. Aunque la recidiva local puede ser tratada y obtenerse la remisión completa,

con casi un 20% de pacientes vivos a los 5 años, constituye un factor adverso con diferencias significativas, $p < 0.0001$ (log-rank).

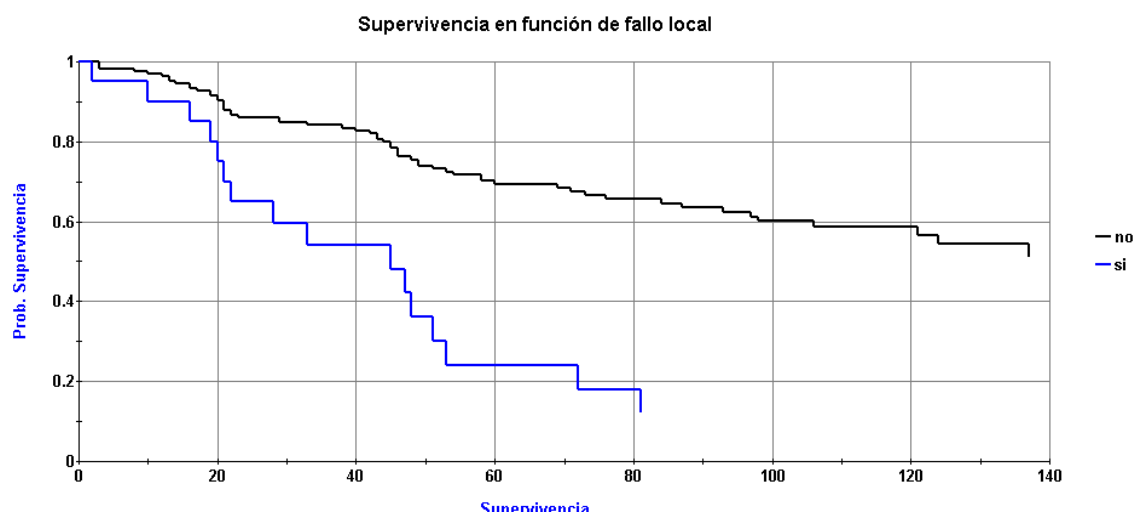


Figura 4-32 Curvas de supervivencia global en pacientes con fallo local

5. Discusión.

Cuando se inició el presente esquema de tratamiento en 1995, el hiperfraccionamiento era una vía prácticamente inexplorada y la asociación con fluoropirimidinas orales muy incipiente, por lo que este trabajo parecía a priori muy atractivo. El presente trabajo presenta una serie de 191 pacientes con un largo seguimiento (13 años) y la posibilidad de comparar aunque retrospectivamente las 3 fluoropirimidinas orales que se han empleado en sustitución del 5 fu entre sí y con un grupo sin quimioterapia.

El conjunto del grupo tiene una proporción de varones y mujeres 61% 39% concuerdan con la distribución de este tumor entre ambos sexos descritos en la literatura (1). En el año 2003 la proporción de varones con cáncer de recto y mujeres fue de 55% para varones y 45 % para mujeres en la Comunidad Canaria con la misma proporción en Tenerife (3) .

El tumor más frecuente fue el adenocarcinoma, llamando la atención el bajo porcentaje de adenocarcinoma grado III, 1.57%, también reportado por otros autores (109) (120) y el alto porcentaje de adenocarcinomas SAI 32.4% también encontrado en la literatura (120).

En general la localización del tumor suele darse con referencia al margen anal, pero existe cierta controversia porque parecería más apropiado dar la distancia al esfínter anal determinado por RMN por ser esta la que nos determinará la posibilidad de conservación o no (48). La consideración de cáncer rectal según la distancia del

tumor al margen anal y su inclusión en los distintos estudios es variable y además la medición se ve afectada según el método empleado, fibroscopio rígido o flexible (17). El rango de inclusión varía entre los 12 cm y los 20 (66), lo más habitual ha sido incluir hasta los 16 cm (83) (115) o 15 cm (109) (84) (101) (100) (98) (134) siendo esta última distancia la más habitual, pero también hay ensayos importantes que solo han incluido hasta los 12 cm (137) (149). En otros ensayos no se aportan datos de distancia a margen anal máxima (120), o simplemente no se aporta distancia alguna (117). En nuestro estudio hemos incluido 4 pacientes con distancias superiores a 15 cm, dos de ellos a 20 cm, debido a que uno de los objetivos de la presente tesis es valorar la respuesta al tratamiento de radioquimioterapia hiperfraccionada, la distancia al margen anal no parece ser un facto importante en la respuesta, además este escaso número de pacientes no debería influenciar el resultado final.

La técnica diagnóstica empleada en mayor número de pacientes para determinar la extensión del tumor fue la RMN en 106 pacientes (56%), el TAC en el 28.8% y la ecografía en el 21%. En los pacientes en los que se hizo el diagnóstico por TAC (principalmente los incluidos al inicio del estudio) el 74.5 % fueron T2, 20 % T3 y 5.4% T4. El porcentaje de N0 fue del 83.6 %. El alto porcentaje de T2 es debido a que se consideraron como T2 todos los casos donde no se especificaba de forma clara la afectación del mesorrecto. Ya se describió en el capítulo correspondiente que el TAC tiene escasa sensibilidad para detectar una afectación incipiente del mesorrecto (31), lo que lleva a una clara infraestadificación en el conjunto de pacientes en los que solo se empleó esta técnica. Exactamente lo mismo es aplicable a la detección de afectación ganglionar (33). En los pacientes con RMN en cambio el grupo más numeroso fue el de T3 con un 57% de casos y el porcentaje de afectación ganglionar subió al 35.8%. La ecografía endorrectal presentó un 82.5% de casos T3 y un 42.5% de N + lo que refleja la mayor sensibilidad de esta técnica para la determinación de la afectación mesorrectal y ganglionar (34) aunque con ciertas limitaciones. En los pacientes en los que se realizó ecografía endorrectal y RMN hubo un 61% de concordancia en diagnosticar el T y un 74 % para el N con incrementos en T y N para la ecografía.

Teniendo en cuenta estas premisas y asumiendo cierto porcentaje de infraestadaje, el 36 % de los pacientes fueron incluidos en el estadio I (T2N0), 42% estadio II y un 30.8% de estadio III. El porcentaje de pacientes incluidos con estadios I ha ido bajando hasta llegar a ser 0% en el periodo 2004-2008, de acuerdo con las indicaciones actuales (46) (48).

Estos porcentajes no difieren mucho de ensayos de la época como el ensayo sueco (83) y holandés (84) que incluyen un 33% de pacientes en estadio I, que baja al 18% en un ensayo alemán (115). Se intentó recoger también datos de tamaño tumoral, para valorar posteriormente la disminución de tamaño tumoral tras el tratamiento neoadyuvante (“downsizing”), pero finalmente fue desechada dicha valoración por el escaso número de pacientes, 16.2%, en los que se pudo recoger dicha información.

Se realizó cirugía conservadora de esfínteres en el 64.2% de los pacientes. Estas cifras están en consonancia con las cifras informadas en la literatura (66) (48) (174) . Sí se ha notado un incremento progresivo de las cirugías conservadoras de esfínteres, llegando en el último periodo, 2005-2008, al 72.5 % cifras que también están acordes con los ensayos recientemente publicados con radioquimioterapia (132) (174). Este aumento en cirugía conservadora no ha sido por el incremento de esta cirugía en tumores rectales bajos (a 6 cm o menos del margen anal) donde se mantiene en el 23% (menor que en el periodo anterior 37%), sino por los tumores intermedios, entre 6 y 10 cm en los que se realizó cirugía conservadora de esfínter en el 100% de los casos. Allal (146) y colaboradores informan de un 70% de conservación de esfínteres en pacientes con tumores a menos de 6 cm del margen anal con un esquema de radioterapia hiperfraccionada muy similar al empleado por nosotros. Con capecitabina y fraccionamiento estándar Zampino (126) y colaboradores obtienen un 62% de conservación de esfínteres en este mismo grupo de pacientes.

Tipo cirugía	Amputación abdominoperineal	Resección anterior	n
Periodo			
1994-1999	20 (87%)	3 (13%)	23
2000-2004	24 (63%)	14(37%)	38
2005-2008	10 (77%)	3(23%)	13
Total	54 (73%)	20(27%)	74

Tabla 5-1 Tipo de cirugía según periodo en tumores a 6 cm o menos del margen anal.

5.1. Comparación de resultados

Aunque parece innegable que la radioquimioterapia preoperatoria es superior a la cirugía sola en términos de control local fundamentalmente (66) (116), no en conservación de esfínteres, intervalo libre o supervivencia global, se detecta en las últimas publicaciones una tendencia a un aumento de la supervivencia y conservación

de esfínteres si se comparan con ensayos previos (174). No obstante no existe un esquema uniforme estándar de tratamiento, de ahí la existencia de múltiples esquemas como hipofraccionamiento, fraccionamiento estándar, hiperfraccionamientos y fraccionamientos acelerados. Lo mismo es aplicable a la quimioterapia asociada a radioterapia, aunque se considera que el 5 Fu es el de referencia. Existen escasas publicaciones donde se comparen las fluoropirimidinas orales con el 5 Fu (117) y no parece que sean menos efectivas. Hay suficientes ensayos fase II como para considerar que las fluoropirimidinas orales son, al menos tan efectivas como el 5 Fu. Asumiendo que las fluoropirimidinas orales son igual de efectivas que el 5 Fu, tendríamos la duda de si alguna de ellas es superior en efectividad y toxicidad a las otras pero no hemos encontrado en la literatura ningún artículo donde se comparen estas, aunque a priori no parece que las diferencias puedan ser excesivas. En la presente serie se han empleado las 3 fluoropirimidinas orales disponibles en el mercado, UFT, Tegafur y Capecitabina en un número de pacientes similares 40, 58 y 50 pacientes respectivamente con un grupo de 40 pacientes que no recibieron quimioterapia que podemos considerar, teniendo en cuenta las limitaciones de un estudio retrospectivo, como grupo control. La técnica de radiación y cirugía fue la misma en todos los pacientes.

5.1.1. Comparación de resultados entre los distintos grupos de tratamiento

En el presente trabajo se pueden distinguir claramente 2 grupos de tratamiento y dentro del segundo grupo hasta un total de 3 subgrupos:

1. Pacientes tratados con radioterapia sola.
2. Pacientes con radioterapia y quimioterapia.
 - a. Pacientes con radioterapia y UFT.
 - b. Pacientes con radioterapia y Tegafur.
 - c. Pacientes con radioterapia y Capecitabina.

A continuación vamos a tratar de analizar y discutir los resultados obtenidos dentro de estos grupos.

	no	UFT	Tegafur	Capecitabina	Quimio si	Total
N ¹	40	40	58	50	148	188
Edad media	69.9	64	63.7	62.5	63.4	64.7
Sexo(%)						
V	57.5	66	55.2	64	61	61
M	42.5	34	44.8	36	39	39
Estadio Clínico(%)						
1	56.7	58.3	38	10.4	33.6	38.6
2	29.7	19.5	42	29.2	31.3	31
3	13.6	22.2	20	60.4	35.1	30.4
Media distancia margen anal (cm)	7	8.3	7.3	7.7	7.7	7.6
Radioterapia(%)						
2D	72.5	92.7	65.5	2	51.7	56
3D	27.5	7.3	34.5	98	48.3	44
Tipo cirugía(%)						
Res Anterior	25.6	36.6	24.1	16	24.8	24.7
Res Anterior con TME	33.3	14.6	36.2	52	38.9	35.3
Amputación	38.5	48.8	39.7	30	35.6	39
Otras	2.6	0	0	2	0.7	1
rPC (%)	15	10	19	20	16.9	16.4
Estadio postQx(%)						
0	15.8	10.3	19	20	17	16.4
1	50	48.7	46.6	32	42.2	43.8
2	13.2	23	12	22	18.4	17.4
3	21	18	22.4	26	22.4	22.4
CE(%)	61	51.2	60.3	70	61.1	61
Recidivas locales(%)	12.5	7.31	10.3	10	9.4	10
Metastasis(%)	32.2	34.5	24	22	26	27.7
SLE(%)²	53	62	74	70	69	66
Supervivencia(%)²	47	61	71	78	69	64

Tabla 5-2 Distribución de pacientes en función del tratamiento recibido

1 en 3 pacientes no se pudo determinar si recibieron quimioterapia o no. 2 supervivencia a los 5 años. rPC= respuestas patológicas completas. CE= conservación de esfínteres. SLE= supervivencia libre enfermedad.

5.1.1.1. Margen circunferencial

La distancia al margen de resección circunferencial, se considera actualmente como uno de los factores pronósticos más importantes, tanto en control local como en supervivencia (26) (175). Solo se pudo obtener la distancia la margen circunferencial en 10 pacientes, por lo que no se puede hacer ninguna valoración. En tres pacientes con margen a 1 mm o menos hubo 2 recaídas locales (2 de los cuales se trataron con radioterapia sin quimioterapia), mientras que en los que estaban a mayor distancia hubo 1 recaída local de 7 pacientes.

5.1.1.2. Respuestas patológicas completas

La búsqueda de parámetros cuantificables a corto plazo y que anticipen el resultado final (recaída local y supervivencia global) evitando tener que esperar un plazo más o menos largo para conocer el resultado, ha sido un objetivo en el carcinoma rectal. Dentro de estos parámetros está la respuesta patológica a la radioquimioterapia

preoperatoria. ¿Es la respuesta patológica un buen predictor de recaída local y supervivencia? Este es un tema candente y controvertido en la actualidad que discutiremos posteriormente cuando comparemos nuestros resultados con los obtenidos por otros grupos.

La capecitabina fue la que obtuvo mayor porcentaje de respuestas patológicas completas con el 20% seguida del Tegafur con el 19 %, radioterapia sola con el 15% y UFT con el que se obtuvieron los peores resultados, 10%. Solo hubo diferencias significativas entre la capecitabina y el UFT. La radioterapia sola obtuvo mejores resultados que el UFT, pero estos datos no son significativos por el escaso número de respuestas patológicas completas, 6 con radioterapia sola y 4 con UFT. Estos resultados no son suficientes, a nuestro juicio, para concluir la superioridad de uno de ellos aunque hayamos encontrado diferencias entre Capecitabina y UFT.

5.1.1.3. Recidivas locales

El porcentaje de recidivas locales totales fue del 10%. Aunque los pacientes que recibieron quimioterapia presentaron menos recidivas locales, 12,5% versus 9.4% estas diferencias no fueron significativas. Para los distintos grupos de quimioterapia fueron 7.31 para el UFT, 10.3% para el Tegafur, y 10% para la Capecitabina estas diferencias tampoco fueron significativas. Sin duda esto está influenciado por el escaso número de pacientes. No obstante podemos hacer una serie de precisiones. En los pacientes tratados con radioterapia sin quimioterapia predominaban los estadios I con el 56.1% mientras que en los pacientes con Tegafur y Capecitabina los estadios II y III respectivamente y se podría argüir que el efecto de la quimioterapia no se aprecia porque los pacientes incluidos están más avanzados, pero se podría contraargumentar que gran parte de los pacientes que no recibieron quimioterapia fueron estadiados con TAC (40% versus 23.8%), lo cual puede suponer cierto infraestadiaje. Si analizamos solo los pacientes que fueron estadiados con RMN o ecografía endorrectal (125 pacientes), en los cuales consideramos que esta ha sido más precisa, las recidivas fueron de 18.2% para el grupo de tratamiento sin quimioterapia (4 en 22 pacientes) y de 7.9% para el grupo de quimioterapia (8 de 102 pacientes), aunque la diferencia sigue sin ser significativa, $p=0.13$. Las recidivas para el UFT fueron de 0% (0 de 12 pacientes), 8.5% para el Tegafur (4 de 47 pacientes) y 9.3% para la Capecitabina (4 paciente de 43), las diferencias tampoco fueron significativas, $p=0.36$. En resumen, se observa una tendencia de menor número de recidivas en el grupo de quimioterapia. Las diferencias entre las distintas fluoropirimidinas orales son menores por lo que no podemos concluir que alguna sea superior a las otras.

5.1.1.4. Conservación de esfínteres

Este fue uno de los objetivos principales del tratamiento neoadyuvante junto con el control local. El porcentaje de conservación de esfínteres fue del 61% para pacientes sin quimioterapia, 51.2% para el UFT, 60.3% para el Tegafur y 70% para la Capecitabina sin que existan diferencias significativas. Los principales factores para la conservación del esfínter, fue la distancia al margen anal y la respuesta al tratamiento. En los tumores situados a 10 o menos del margen anal, grupos 1 y 2, se conservó el esfínter en el 49.5% cuando había resto macroscópico, 64 % cuando había resto microscópico y 80.1% cuando no había tumor. Estas diferencias son significativas, $p=0.015$. Si consideramos solo los tumores más distales, grupo 1 aunque no hay diferencias significativas si se aprecia la misma tendencia. La conservación de esfínteres se realizó en el 33.3 % de los pacientes sin resto tumoral, (2 de 6 pacientes), 27.2% para los pacientes con resto microscópico (3 de 11 pacientes) y 22% para los pacientes con resto macroscópico (11 de 50 pacientes). Esto mismo es aplicable para los estadios postquirúrgicos (downstaging), el porcentaje de conservación de esfínteres disminuye a medida que el estadio aumenta, pero ambas variables están muy relacionadas.

Con la Capecitabina el porcentaje es mayor, pero hemos de tener en cuenta que la Capecitabina es el último fármaco empleado y como se vio anteriormente es en el último periodo cuando las cirugías conservadoras de esfínter han aumentado pero sin aumentar en los tumores distales, por lo que este aumento de cirugías conservadoras parece más atribuibles a cuestiones de técnicas quirúrgicas que al fármaco. ¿Se podría deducir, que la quimioterapia ha contribuido a una mayor conservación de esfínteres a través de un porcentaje mayor de respuestas patológicas o disminución del estadio? Evidentemente, aunque se pueda intuir, no hemos podido confirmarlo.

5.1.1.5. Metástasis

Uno de los posibles beneficios de la quimioterapia neoadyuvante podría ser la disminución de las metástasis. A medida que el control local ha ido aumentando las metástasis han pasado a ser la principal causa de fracaso al tratamiento, mientras que el fracaso local ha bajado hasta el 5% el porcentaje de metástasis permanece invariable entre el 20% y 35% (100) (109) (115). El porcentaje de metástasis en nuestra serie fue de 27.7%. Para el grupo de quimioterapia 26% y para el de radioterapia sola 32.5, aunque las diferencias no fueron significativas, nuevamente el grupo de quimioterapia fue mejor. Las metástasis entre las distintas quimioterapias no fueron tampoco significativas, 34.5% para UFT, 24% para Tegafur y 22% para

Capecitabina. La Capecitabina, al igual que ocurrió con las respuestas patológicas completas, presentó los mejores resultados seguido muy de cerca por el Tegafur.

5.1.1.6. Supervivencia libre de enfermedad

La supervivencia libre de enfermedad se ha considerado un buen parámetro en el cáncer de recto (175) para predecir los resultados finales. El intervalo libre de enfermedad a los 5 años para los pacientes que recibieron quimioterapia fue del 69% y del 53% para el grupo de radioterapia sola, las diferencias no fueron significativas ($p=0.15$). El intervalo libre de enfermedad para el UFT fue del 62%, para el Tegafur 74% y para la Capecitabina 70%, $p=0.30$. Se repite el resultado de los apartados anteriores, ello pudiera ser debido a que la muestra no es suficiente para detectar estas diferencias o que simplemente no existen.

5.1.1.7. Supervivencia global

En la supervivencia global sí hubo una diferencia significativa a favor de la quimioterapia a los 5 años 69% versus 47%. Esta diferencia si que es llamativa y además no es explicable por los estadios de los pacientes tratados, que son más avanzados en el grupo de quimioterapia

También hemos encontrado diferencias significativas entre los grupos en los estadios prequirúrgicos $p=0.014$, predominando en el grupo sin quimioterapia el estadio I, 56.7% y un 13% de estadio III, mientras que en el grupo de quimioterapia hubo 38.6 % estadio I y 30% estadio III, lo cual reforzaría el valor de la quimioterapia, asumiendo cierto grado de infraestadiaje en el grupo de radioterapia sola. Aunque es imposible determinar el grado de infraestadiaje, los pacientes que recibieron radioterapia sola, en un 62% fueron tratados antes del 2000 y en estos años fueron incluidos pacientes en todos los estadios, limitándose en los últimos años a pacientes con T3-T4 o N positivos, periodo en el que predominó la radioquimioterapia.

Se ha encontrado una diferencia significativa en la edad media de los pacientes que recibieron quimioterapia y los que no la recibieron, que fue de 63.4 y 69.9 años para el grupo de quimioterapia y no quimioterapia respectivamente. Esta diferencia puede explicar en parte estos resultados, además de otros factores no analizados.

5.1.1.8. Toxicidad

La tolerancia en general fue buena con el 88.5% de los pacientes recibiendo la quimioterapia sin modificaciones. El grupo de pacientes que fueron tratados con Capecitabina fue el que precisó más modificaciones de la pauta, 18.1%, mientras que para el Tegafur fue el 7% y para el UFT el 10.4%, pero las diferencias no fueron

significativas. Más del 90% de los pacientes completaron el tratamiento con toxicidad intestinal baja, intestinal alta o urinaria grado 0 o 1.

La toxicidad intestinal baja grado 3 fue del 1.36%. no hubo toxicidad grado 4. La toxicidad intestinal alta grado 3 o 4 (1 paciente en el grupo de quimioterapia) fue del 2.76%, 0% para el grupo sin quimioterapia. La toxicidad urinaria grado 3 fue del 0.5%, 1 paciente. La única diferencia que existe entre el grupo de quimioterapia y no quimioterapia fue para la toxicidad intestinal alta (vómitos) que no presentó ningún paciente de este segundo grupo. Con estos resultados se puede concluir que el tratamiento en general es bien tolerado y no parecen existir diferencias entre el grupo de quimioterapia y no quimioterapia o entre los distintos fármacos.

También desde el punto de vista hematológico observamos una buena tolerancia. No hubo toxicidad grado 4. Leucopenia grado 3 en 3 pacientes, 1.6 % correspondientes al grupo de quimioterapia y anemia grado 3 en un paciente (0.5%), también correspondiente a este grupo. No hubo ninguna plaquetopenia grado 3.

Se valoró en el postoperatorio la incidencia de infecciones de la herida quirúrgica y dehiscencia de suturas. Hubo 11 dehiscencias (5.76%) y 26 infecciones de la herida quirúrgica 13.61%. Para el grupo de quimioterapia el porcentaje de dehiscencias fue del 5.37% y 12.75% de infecciones de herida quirúrgica. Para el grupo que no recibió quimioterapia el porcentaje fue de 5% y 15% respectivamente. No hubo diferencias significativas entre el grupo de quimioterapia y no quimioterapia para dehiscencias. Por el bajo porcentaje de incidencia de complicaciones postquirúrgicas no parece existir ninguna diferencia entre los grupos de quimioterapia.

La toxicidad tardía puede verse en la tabla siguiente:

	N
Toxicidad intestinal	N=191
Oclusión intestinal	9(4.7%)
Diarreas ocasionales	1(0.52%)
Toxicidad rectal¹	N=114
Estenosis rectal	2(1.77%)
Fístulas	3(2.6%)
Incontinencia de gases	1(0.9%)
Toxicidad urológica	N=191
Incontinencia	1(0.52)
Hidronefrosis bilateral	1(0.52%)
Hematuria	1(0.52%)

Tabla 5-3 toxicidades tardías (1 en pacientes con resección anterior)

La oclusión intestinal fue la complicación tardía más frecuente con un 4.7%, en total aparecieron un 9.9% de complicaciones tardías. No hay diferencias entre los pacientes tratados con quimioterapia y sin quimioterapia.

Como conclusión, no parece que la quimioterapia aumente la toxicidad de la radioterapia ni que existan diferencias entre los distintos grupos de quimioterapia.

5.1.1.9. Comparación de resultados con otros ensayos publicados

El objetivo principal de la presente tesis fue primero valorar los resultados a largo plazo de un esquema de radioterapia hiperfraccionada con fluoropirimidinas orales concurrentes y su comparación con los datos existentes en la literatura publicada y en segundo lugar la valoración de la toxicidad aguda y tardía en teoría uno de los puntos fuertes de presente esquema terapéutico.

La eficacia del tratamiento es analizada en términos de respuestas patológicas completas, recidivas locales y supervivencia global.

5.1.1.10. Respuesta patológica completa

Como ya se mencionó previamente la respuesta patológica completa puede ser un parámetro rápido y fácilmente evaluable como factor pronóstico de supervivencia y recaída. Existe cierta controversia al considerar la respuesta patológica completa como un predictor de recaída local y supervivencia global. El grupo de Rödel (176) y colaboradores del grupo alemán (CAO/ARO/AIO-94), encuentra que el grado de regresión tumoral, fundamentalmente la regresión completa es un factor pronóstico para recurrencia local y metástasis. En los pacientes con respuesta completa no encontraron ninguna recaída local. Vincenzo (177) y colaboradores evalúan el impacto de la respuesta tras radioquimioterapia y encuentran que en los pacientes con remisión patológica completa no hay ninguna recidiva local y además tienen mejor supervivencia. En el mismo sentido se manifiestan Stipa (178) y colaboradores que además encuentran también mayor porcentaje de conservación de esfínteres. También hay publicaciones (175) (179) que van en el sentido contrario, estos argumentan que hay otros factores, distintos al tratamiento que tienen influencia en la respuesta como el tamaño tumoral, el intervalo entre radioterapia y cirugía y la meticulosidad del patólogo a la hora de examinar la muestra. Un estudio llevado a cabo en Lyon (104) muestra de una manera elegante como cuando el intervalo entre radioterapia y cirugía pasa de 2 semanas a 6-8 semanas se incrementa el porcentaje de remisiones patológicas completas sin aumento del control local. En el metanálisis (116) y revisión del grupo sueco (66), algunas de las principales conclusiones fueron

que la quimioterapia no aumenta la supervivencia pero sí disminuye las recidivas locales, y aumenta el porcentaje de remisiones completas, por lo no es difícil hacer la asociación quimioterapia-aumento de respuestas patológicas completas-disminución de recidivas locales. En cualquier caso, como hemos podido ver en la mayoría de las publicaciones sobre tratamiento neoadyuvante con radioquimioterapia, la respuesta patológica completa es un parámetro considerado como predictor de la eficacia del mismo y además usado para comparar siempre y cuando el intervalo entre radioterapia y cirugía sea el suficiente como para permitir la regresión tumoral. Las respuestas patológicas completas no son evaluables cuando se administra el tratamiento hipofraccionado (25Gy en 5 sesiones) donde la cirugía se realiza precozmente y el porcentaje de respuestas completas es 0%.

En ensayos fase II con radioquimioterapia preoperatoria y fluoropirimidinas orales (tabla 1.7), el porcentaje de remisiones patológicas completas varía entre el 8% y 24%, según se puede ver en la misma tabla. Nuestro estudio con 16.5% (16.9% para el grupo de quimioterapia) estaría dentro del rango previo. Todos los ensayos son con fraccionamiento estándar con dosis entre 45 Gy y 52.8 Gy. Los peores resultados son con el UFT en dos estudios con 9% y 10% y el mayor porcentaje de respuesta completa es con Capecitabina 24%. Estos resultados son similares a los obtenidos en nuestro estudio donde el UFT fue el fármaco con menos regresiones completas (incluso menos que la radioterapia sola) un 10%, mientras que la Capecitabina obtuvo un 20% de regresiones completas, aunque las diferencias como se mencionó no fueron significativas. Una de los porcentajes más altos de remisiones patológicas completas fue informado por Janjan (180) y colaboradores con 27.3% de respuestas completas en pacientes tratados con 45 Gy, 1.8 Gy fracción y 5 fluoracilo iv. Estos resultados con este mismo esquema no han sido informados por otros autores.

Si comparamos con ensayos con 5 Fu (tabla 1-6) vemos que el porcentaje de remisión patológicas completas varía entre el 5% y el 16%, estando alrededor del 11% lo más habitual, con dosis entre 34.5 y 50.4 Gy con fraccionamiento estándar. Para la radioterapia sola el porcentaje suele variar entre el 2.5 y el 10% en estos mismos estudios. Estos resultados son inferiores a los obtenidos en el presente estudio.

Allal (146) y colaboradores con un esquema similar al empleado por nosotros, 45 Gy (40 Gy en nuestro caso) a pelvis más 5 Gy de sobreimpresión al tumor con 2 fracciones al día de 1.25 Gy obtiene un 14% de remisiones completas sin quimioterapia en tumores T3-T4 N+, estos resultados son equiparables a los obtenidos con radioquimioterapia y se comparan favorablemente con los primeros ensayos de

radioterapia preoperatoria en los que se incluían estadios más precoces. Estos resultados son similares a los obtenidos por nosotros, 15% para radioterapia sola y ligeramente inferiores a los de la presente tesis con radioquimioterapia, 16.9% (20% para Capecitabina). No hubo ninguna toxicidad grado III. Estos mismos autores (150) ensayaron el mismo esquema con Gemcitabina elevando la cifra de remisiones patológicas completas al 17%. Un estudio muy interesante es el de la RTOG 0012 (149), por el alto porcentaje de remisiones patológicas completas, donde se compara radioquimioterapia hiperfraccionada con 5 fu y radioquimioterapia (5 fu e irinotecan) con fraccionamiento estándar la dosis de radioterapia fue entre 55 y 60 Gy para T3 y T4 respectivamente para el hiperfraccionamiento y 50-55 Gy para T3 y T4 respectivamente con fraccionamiento estándar. El porcentaje de remisiones patológicas completas fue del 28% en ambos grupos. Para los T3 fue del 31% en ambos grupos y 20 y 12 % para los T4, favorable para el hiperfraccionamiento.

En este apartado no podemos valorar otros ensayos con fraccionamiento acelerado o variantes del hipofraccionamiento por cuanto la cirugía se realizó de forma precoz y el número de remisiones completas en estas situaciones disminuye drásticamente al no dar tiempo a la regresión tumoral.

En conclusión, la radioquimioterapia con hiperfraccionamiento con las limitaciones de los ensayos fase II, obtienen unos resultados que se comparan favorablemente con radioterapia con fraccionamiento estándar.

5.1.1.11. Disminución del estadio “downstaging”

La disminución del estadio, tras el tratamiento neoadyuvante, también ha sido considerada un factor pronóstico para recidiva local y supervivencia. Valentini (177) y colaboradores encuentran que la disminución del estadio, tras la radioquimioterapia, se asocia con mayor supervivencia global y control local a los 5 años, independientemente del estadio previo en 165 pacientes. En el mismo sentido va la publicación de Kaminsky-Forret (181) y colaboradores. Por el contrario Janjan (182) y colaboradores informa de lo contrario en 117 pacientes, el estadio patológico final no tuvo ningún impacto en la supervivencia, 93% de supervivencia a los 36 meses para los pacientes con respuestas patológicas completas y 100% para T_{1s}-T2, el único factor que encuentran para recidiva local es el tamaño tumoral previo. El valor de la disminución del estadiaje como factor pronóstico, al igual que las respuestas patológicas completas, que son el grado máximo de disminución de estadiaje, tampoco está exenta de controversia. Según Glynne-Jones (175) y colaboradores, la disminución del estadiaje después de la radioquimioterapia implica que debe existir un

método preciso y reproducible de estadiaje pre y postoperatorio. La ecografía endorrectal da información de los ganglios pararrectales pero no de los obturadores e iliacos. Otra cuestión que plantean es sí la disminución de la T tiene el mismo significado que el de la afectación ganglionar y concluyen que hay importantes problemas metodológicos para comparar estadio clínico y patológico. A diferencia de la respuesta patológica completa, que es un hecho objetivo, la valoración de la disminución del estadiaje presenta cierto grado de subjetividad, dado que esta variable está estrechamente relacionada con las respuestas patológicas completas y estadio postquirúrgico, estos suelen utilizarse con más frecuencia como parámetros de valoración.

En el presente estudio se produjo una disminución del estadio (“downstaging”) de manera significativa. Hubo 31 remisiones completas (16.5%), aumento del estadio I del 38.4 al 43.3%, inversamente se objetiva disminución de los estadios II del 30.2% al 17.6% y III 30.8% al 22.4%. En cuanto a la T se observa que los pacientes estadiados como cT2 (70 pacientes) el 42.9% sigue igual, el 30% empeora y el 25.7% presenta disminución de la T. Esto es debido a que un porcentaje alto de pacientes con T2 fueron diagnosticados mediante TAC (48.2%), con el cual se podría haber producido una infraestadificación por la dificultad del TAC para detectar estadios T3 incipientes. Si excluimos los pacientes diagnosticados por TAC, tenemos que el 41.2% se mantienen en el T2, el 23.5% empeora y el 35% mejoran. Es decir aumenta el porcentaje de los que mejoran y disminuyen los que empeoran. Esto sugiere que los pacientes con TAC pudieran estar infraestadiados. En cuanto a los pacientes con cT3, la mayoría fueron diagnosticados con RMN, existe una disminución del estadio T en el 62.7% con empeoramiento en un paciente (1%). La disminución de la T para todo el grupo fue en un 48% y de la N en un 60% de los pacientes.

5.1.1.12. Recidiva local

El control local constituye un objetivo primordial en el tratamiento del cáncer rectal. Últimamente se ha informado de recidivas locales entre el 2.5% (145) y el 5% (151) (150) (144) con fraccionamientos no habituales con/sin quimioterapia, superando o igualando el 5% con radioterapia preoperatoria y TME (84) del ensayo holandés que incluye pacientes con tumores con estadios más precoces. No obstante estos ensayos fase II, pueden tener ciertos sesgos en la selección de pacientes que determinan el resultado final, por lo que no son totalmente equiparables. El porcentaje de recidivas locales es variable entre el 5 y el 15% en los ensayos fase III para el grupo de radioquimioterapia con 5 fu (tabla 1-6). Con fluoropirimidinas orales y radioterapia preoperatoria las recidivas locales son inferiores al 10%, entre el 3-8% (La tabla 1.7)

en ensayos fase II. En nuestro estudio el porcentaje de recidivas locales fue del 10%, 9.4% para el grupo de radioquimioterapia y 12.5 % para la radioterapia sola, aunque sin diferencias significativas, el UFT fue el que presentó menor porcentaje de recidivas locales 7.1% (sin diferencias significativas). Estos resultados, aunque están en el rango de las publicaciones previas, no están entre los mejores. Tenemos que puntualizar que cuando se inició el presente esquema de tratamiento todavía no estaba implantada la TME en nuestro centro. Esta técnica quirúrgica que es la que se considera estándar en la actualidad es la que se ha empleado en la práctica totalidad de los ensayos publicados recientemente.

En nuestro caso el grupo con mejor resultado se ha obtenido en los pacientes con TME y quimioterapia con un 5.6% de recidivas locales a los 5 años y 7.7% para el grupo sin quimioterapia y *estos resultados si se pueden considerar en la línea de los mejores resultados publicados.*

Por el contrario los pacientes tratados con amputación abdominoperineal presentan los peores resultados con un 14% de recidivas locales. En estos pacientes el porcentaje de estadio III postquirúrgico fue 50% versus 28% para los pacientes con TME, aunque las diferencias no fueron significativas $p=0.17$. Además la gran mayoría de estos pacientes tenían tumores distales cuyo pronóstico parece ser peor para recidivas locales (183).

Kapitejn (84) y colaboradores del grupo Holandés encuentran que la distancia al margen anal es un factor de riesgo de recidiva local, siendo más desfavorable para los pacientes con tumores más cercanos al margen anal (84).

Shihab (184) y colaboradores se plantearon si era la técnica quirúrgica, amputación versus resección anterior con TME el factor adverso para un peor resultado en los tumores distales, para ello analizaron 153 pacientes incluidos en el proyecto Mercury en pacientes con tumores a menos de 6 cm del margen anal. La media de distancia al margen anal fue de 2.9 cm para la amputación de 4.6 para la resección anterior, más pacientes en el grupo de amputación recibieron radioterapia o radioquimioterapia (64 vs 41%). Las principales conclusiones fueron que los pacientes con amputación abdominoperineal presentaban un tasa mayor de afectación de los márgenes (31% vs 12%) por una peor calidad en la resección del mesorrecto y describen una causa técnica como posible explicación. Además presentaron un porcentaje mayor de tumores avanzados a pesar de haber recibido más tratamiento neoadyuvante.

Wibe (185) y colaboradores, presentan unos resultados similares a los anteriores, tras analizar 2136 pacientes encuentran una tasa de recidivas del 15% para tumores distales tratados con amputación abdominoperineal versus 10% para el resto tratados con resección anterior, estas diferencias eran significativas. Estos pacientes también presentaban una peor supervivencia. La afectación del margen circunferencial y la perforación del intestino fueron más frecuentes lo que fue la causa de los peores resultados oncológicos, no un diferente comportamiento biológico. Una optimización de la técnica quirúrgica podrían mejorar estos resultados.

A continuación discutiremos diversos factores de riesgo de recidiva. El estadio clínico está considerado como un factor pronóstico importante tanto para recidiva como para supervivencia en todos los tumores. Cuando se administra tratamiento neoadyuvante el pronóstico puede cambiar en función de la respuesta.

Valentini y colaboradores en ensayo con 165 pacientes para estudiar el valor del “downstaging” concluyen que el estadio clínico no tiene valor en el control local y que los principales factores para el control local son el tamaño tumoral (solo es significativo cuando es mayor de 6 cm) y la persistencia de afectación ganglionar así como la respuesta a la radioquimioterapia. En nuestro caso las recidivas fueron del 9.2% para el estadio I, 7.5% para el II y 15% para el III. Sin diferencias significativas entre los diferentes estadios. Pensando que la estadificación con TAC pudiera afectar los datos, analizamos nuevamente los pacientes estadiados con RMN o ecografía endorrectal y los resultados son muy similares, 13.3% para el estadio III, 8.75 para el II y 9% para el I, sin que haya diferencias significativas. Se aprecia un mayor riesgo para el estadio III, pero posiblemente la escasa muestra (20 recidivas) es insuficiente para apreciar estas diferencias.

Hay 5 parámetros que evalúan las respuestas al tratamiento, las respuestas patológicas, ypT, ypN, estadio postquirúrgico y distancia al margen circunferencial. De estos 5 parámetros, 4 de ellos están íntimamente ligados, respuesta patológicas, ypT, ypN y estadio postquirúrgico. El T y el N componen el estadio postquirúrgico y la respuesta patológica completa es el mínimo estadio con T y N 0. Con la generalización de la radioquimioterapia preoperatoria, el estadio clínico ha pasado a segundo plano, no siendo factor pronóstico en algunos estudios (183), poniéndose más el foco en la respuesta obtenida o estadio postquirúrgico como factores predictivos de recaída local y supervivencia.

De estos factores de respuesta, la afectación ganglionar tras el tratamiento neoadyuvante, está considerada como uno de los factores más importantes para

recidiva local y supervivencia. Chapet (186) y colaboradores en estudio retrospectivo, encuentran que el estado ganglionar tras tratamiento neoadyuvante es el factor más importante para predecir el resultado. Kim (183) y colaboradores realizan estudio retrospectivo en 420 pacientes tratados con radioquimioterapia preoperatoria. Analizan, distancia al margen anal, tipo histológico, grado, cT, cN, estadio clínico, margen de resección circunferencial, tipo de cirugía, quimioterapia preoperatoria, ypT, ypN, Estadio postquirúrgico y grado de regresión tumoral. De todos estos factores, el estado ganglionar postquirúrgico fue el factor pronóstico más importante tanto para recidiva local como para supervivencia libre de enfermedad.

En nuestra serie el estado ganglionar postratamiento fue de manera significativa factor pronóstico para recaída, no hubo diferencias significativas entre N0 y N1, pero sí entre estos y N2 $p < 0.0001$ a pesar de que solo 4 pacientes presentaron ypN2 de los cuales 3 presentaron recaída local (75%).

La respuesta patológica completa es otro factor de riesgo controvertido para el control local. Aunque existen estudios que informan que la respuesta patológica completa es un factor predictor importante de fallo local (176) (178) otros autores indican lo contrario (175) (179). En nuestro caso no hubo diferencias significativas en recidiva local entre los pacientes que alcanzaron la respuesta completa y los que no, $p = 0.14$. Pero solo se constató una recidiva entre los pacientes que alcanzaron la respuesta completa de 31 pacientes, 3.2 % versus 12% 19 de 158 pacientes, lo cual parece indicar que no se alcanzó dicha significación por la escasez de la muestra. Como se comentó en el apartado de *Respuestas patológicas completas*, estas tienden considerarse como un factor importante predictor de resultados y es uno de los factores sobre los cuales se informa en todos los ensayos y sirve de comparación entre los mismos.

Si consideramos el estadio postquirúrgico, aunque no hay diferencias entre estadio 0 y el resto, agrupando estadios 0 y 1 vemos que hay diferencias significativas comparándoles con estadios 2 y 3 (7 recidivas de 112 pacientes versus 12 de 75 pacientes). Aunque parece paradójico que no existan diferencias entre resto tumoral 0 y microscópico comparándolo con resto tumoral macroscópico y sí entre estadio 0 y 1 versus 2 y 3, esta no lo es tal si tenemos en cuenta que dentro de los restos microscópicos muchos tumores continúan siendo estadios 3 (verbigracia, restos microscópicos en grasa mesorrectal).

La distancia al margen circunferencial (1 mm versus más de 1 mm) actualmente se considera uno de los factores predictivos más importantes (26) en la actualidad, tanto

para supervivencia como para control local. En nuestra serie fue imposible sacar cualquier conclusión al respecto por la escasez de datos aportados en la anatomía patológica. Los datos ya se comentaron previamente. Sí se obtuvieron datos sobre distancias mínimas en los márgenes distal y proximal que pasamos a discutir a continuación. Tradicionalmente se consideró que estos márgenes debían de ser al menos de 5 cm (47) , que pueden reducirse a 1 cm con tratamiento neoadyuvante (54). Kuster (187) y colaboradores en análisis de las recurrencias vistas en el ensayo holandés (conocido como “TME Trial”) encuentran que en los pacientes con radioterapia neoadyuvante y N0, un margen mínimo de 5 mm es suficiente. En nuestra serie, dividimos los 69 pacientes de los que obtuvimos las distancias a los márgenes proximal y distal en 4 grupos:

- Grupo 1: distancia entre 0 y 2 mm, 8 pacientes.
- Grupo 2: distancia entre 0.3 y 10 mm, 16 pacientes.
- Grupo 3: distancia entre 11 y 20 mm, 22 pacientes
- Grupo 4: 21 mm o más, 23 pacientes

Las recidivas fueron, 37.5 % para el grupo 1 (8 pacientes 3 recidivas), 12,5 % para el grupo 2 (2 recidivas en 16 pacientes), 0 % para el grupo 3 (0 de 22 pacientes) y 8% para el grupo 4 (2 de 23 pacientes). Las diferencias fueron significativas. Cuando se comparó el grupo 2 vs grupo 3 y 4 no hubo diferencias significativas. Agrupando los grupos 2,3 y 4 y comparándolo con el grupo 1 hubo diferencias significativas, $p=0.005$. *Nuestros datos sugieren un comportamiento muy similar al margen circunferencial, del margen distal y proximal.*

Durante el periodo de tratamiento se emplearon 2 técnicas, la tradicional 2D en los primeros pacientes y conformada 3D desde el año 2000. El avance informático y su aplicación a la radioterapia tanto en la delimitación de los volúmenes de radiación como en el algoritmo de cálculo ha sido uno de los avances más importantes en radioterapia de los últimos años. El beneficio clínico rara vez ha sido evaluado en estudios fase III o retrospectivos. En algunas localizaciones, aunque no hay estudios comparativos, como el cáncer de próstata, el empleo de técnicas más sofisticadas ha permitido aumentar la dosis total manteniendo el mismo porcentaje de efectos secundarios. En el tratamiento del cáncer de recto no conocemos ningún estudio que compare radioterapia 2D con 3D. Cella (188) y colaboradores publican resultados comparando radioterapia convencional versus radioterapia 3D en cobertura del volumen de radiación y probabilidad de complicaciones en intestino delgado (NTCP) encontrando que la radioterapia 3D consigue una mejor cobertura del volumen de

radiación sin comprometer más ni vejiga ni intestino delgado. Esta publicación se trata de un trabajo teórico, de los que proliferan bastante en la literatura actual, comparando las distintas planificaciones. Si esta mejora en la planificación tiene trascendencia clínica es lo que está por determinar. En cualquier caso este tipo de estudios en el momento actual son muy improbables por cuanto la radioterapia 3D se ha convertido en estándar.

Las recidivas locales, en nuestro estudio, 106 pacientes se trataron con técnica convencional y 85 con técnica conformada 3D. Las recidivas locales fueron del 9.3% para la radioterapia 2D y 11.7% para la radioterapia 3D, esta diferencia no es significativa, $p=0.60$. Tampoco hubo diferencias en cuanto a toxicidad.

Las interrupciones durante el tratamiento, con consiguiente alargamiento del tratamiento, se han considerado un factor importante para recidiva local en algunos tumores principalmente en tumores de cabeza y cuello (189), pero también en otras localizaciones como mama (190), e incluso tumores de próstata (191) considerados tumores de crecimiento lento. En los tumores de recto el impacto está por determinar. Dividimos a los pacientes en 3 grupos en función de las interrupciones sufridas:

- Grupo 1: tratamientos realizados en menos de 35 días, lo que supone un pérdida de 5 días máximo. 143 pacientes
- Grupo 2: 35-39 días, 31 pacientes
- Grupo 3: > 40 días, 16 pacientes

Se pudieron analizar 190 pacientes, las recidivas fueron 8.4 % para el grupo 1, 16.1% para el grupo 2 y 16% para el grupo 3. Aunque se aprecia una tendencia de aumento de las recidivas locales a medida que aumenta el tiempo de tratamiento estas no son significativas, $p=0.23$ (chi-cuadrado).

5.1.1.13. Supervivencia libre de enfermedad

La supervivencia libre de enfermedad puede ser un buen parámetro para valorar la eficacia de un tratamiento, puede obtenerse relativamente pronto por lo que no es necesario esperar 5-10 años para conocer la supervivencia global, incluso superior a *la disminución del estadio y las respuestas patológicas al tratamiento* (175). La supervivencia libre de enfermedad fue del 66% para todo el grupo, 53% para los pacientes sin quimioterapia y 69% para el grupo de quimioterapia, aunque la diferencia no fue significativa. La supervivencia libre de enfermedad publicada en ensayos con radioquimioterapia basadas en 5 Fu, varía entre el 55% y el 70 % (100) (109) (115) . En la presente tesis la supervivencia libre de enfermedad del 69% del grupo de

Radioquimioterapia estaría dentro del tramo alto de este intervalo. Con fluoropirimidinas orales, Zampino (126) y colaboradores informa de una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 85% con Capecitabina en estudio fase II, con UFT Giralt (120) y colaboradores presentan una supervivencia libre de enfermedad a los 3 años del 71%.

5.1.1.14. Supervivencia global

El objetivo de todo tratamiento oncológico es la curación del paciente. Esta se mide por el porcentaje de pacientes que sobreviven en un periodo determinado. A pesar de incluir pacientes más favorables en el grupo de hipofraccionamiento (33% de estadios I en ensayo sueco y holandés), la supervivencia informada en los estudios con radioquimioterapia parecen ser mayores. El estudio sueco (83) informa de una supervivencia de 54% a 5 años, en pacientes operables con cáncer rectal, pero estos datos son de antes de la generalización de la TME. En el grupo holandés (84) en el "TME trial" la supervivencia asciende a 63% en tumores móviles de recto con hipofraccionamiento (25 Gy en 5 fracciones). Estos resultados son similares a los informados en el ensayo de la EORTC (109) y ensayo francés (110), 66% con irradiación preoperatoria con fraccionamiento estándar y 5 fu.

El ensayo del grupo alemán (115) informa de una mayor supervivencia, 74%. Otras instituciones informan de supervivencias a 5 años entre el 76% y el 81% (192) (193) con fraccionamiento estándar (50.4 Gy, 1.8 Gy fracción), con fraccionamientos no habituales todavía no hay suficientes datos de seguimiento, pero se estos se sitúan entre el 60% sin quimioterapia (143) y el 71% con radioquimioterapia (151).

Se observa pues, una tendencia creciente en la mejoría del de los resultados con el tratamiento estándar de radioterapia y quimioterapia. Esta mejora afecta principalmente a los tumores distales avanzados donde el hipofraccionamiento parece no ser adecuado. En el ensayo holandés (84), la resección curativa solo se obtuvo en el 65% en los tumores situados a menos de 6 cm de margen anal, mientras que esta fue del 85% para tumores entre 5 y 10 cm y del 100% para tumores entre 10 y 15 cm, con mayores recurrencias locales. Si este beneficio observado con la radioquimioterapia con fraccionamiento estándar es debido a la disminución de estadiaje, no observado cuando la cirugía se realiza inmediatamente después de la radioterapia, con una alta frecuencia de márgenes libres o por el contrario es debido al efecto sistémico de la quimioterapia no está claro.

Además hemos de considerar la inclusión de la quimioterapia adyuvante en la mayoría de los pacientes como otro posible factor que ha ayudado a la mejora en los

resultados. No obstante a pesar de esta tendencia creciente observada en la supervivencia a los 5 años, estos datos no han alcanzado la significación estadística en los metanálisis (66) (116). La supervivencia a los 5 años obtenida en el presente trabajo es 64% para toda la serie. Para los pacientes que no recibieron quimioterapia fue del 47% y 69% para los que si la recibieron. Estos resultados están dentro del rango descrito para la radioquimioterapia con 5 Fu y fraccionamiento estándar. Dentro del grupo de quimioterapia la mayor supervivencia a los 5 años se obtuvo con Capecitabina con el 78% y estos datos sí se comparan favorablemente con estas series. Este dato tiene más valor si se tiene en cuenta que el 60% de los pacientes tenían estadio III y este fue determinado con RMN o ecografía endorrectal en el 90% de los pacientes.

El estadio clínico, tras la generalización de la radioquimioterapia preoperatoria, parece que ha disminuido su importancia como valor pronóstico como se ha comentado previamente. Incluso en algunos ensayos publicados no ha tenido significación pronóstica (183). En nuestros resultados observamos que el estadio II tiene mejor supervivencia que el estadio I, 70% y 66% respectivamente y del 54 % para el estadio III. Solo hay diferencias significativas entre los estadios I y II versus III, aunque el valor de la p, 0.04 no parece muy baja y hubiera sido más convincente una $p=0.01$, por ejemplo, para reafirmar esta diferencia. Esto a nuestro juicio tiene dos posibles explicaciones, la primera es la pérdida o disminución de su importancia en la línea de lo comentado previamente y la segunda la dificultad en la determinación del estadio clínico I y II fundamentalmente con TAC.

Hemos procedido a la valoración de los pacientes el que se determinó el estadio con RMN o Ecografía endorrectal, normalizándose la situación: 74% de supervivencia a los 5 años para el estadio I, 68% para el estadio II y 53% para el estadio III, siendo la $p<0.0001$. Pero sigue sin haber diferencias en la supervivencia entre el Estadio I y el II $p=0.71$ (log-rank test). Por tanto estos resultados sugieren algo intermedio, el estadio clínico solo tiene significación cuando se trata de un estadio III.

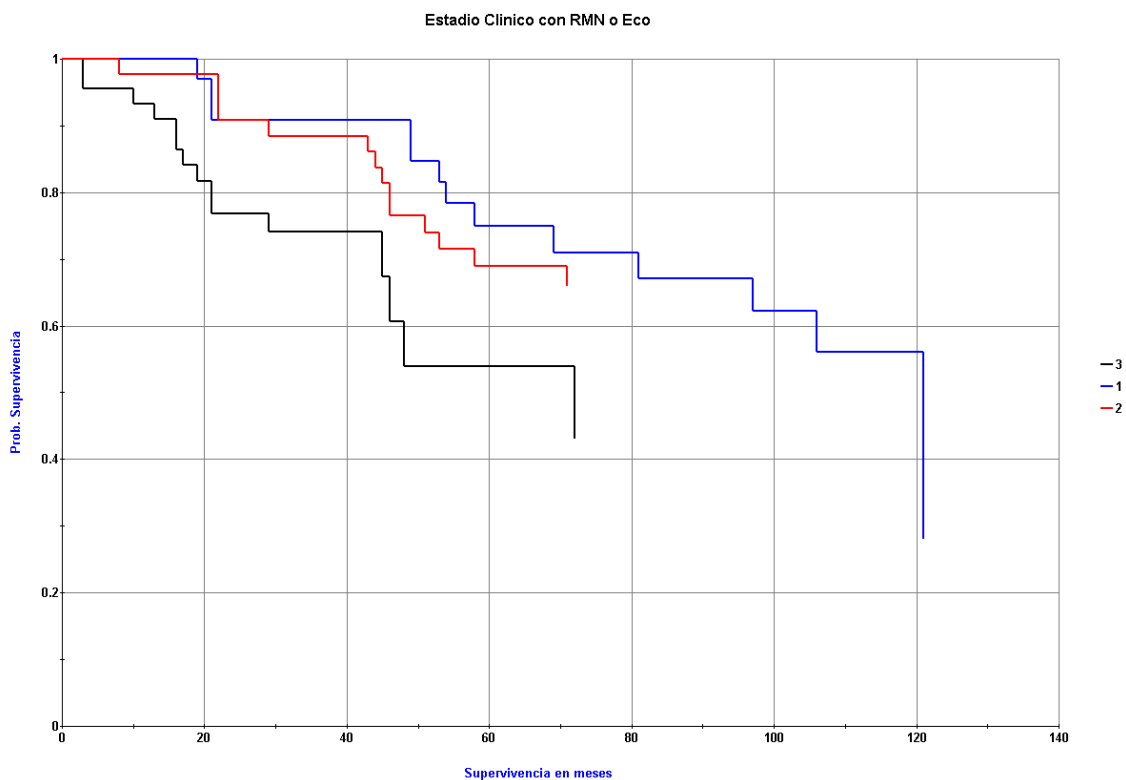


Figura 5-1 Supervivencia según estadio clínico realizado con RMN o TAC

A medida que el estadio clínico ha ido perdiendo su valor predictivo de resultados (recidiva local y supervivencia), el estadio postquirúrgico lo ha ido ganando. Antes veíamos como los estadios 0 y 1 presentaban menos recidivas locales de forma significativa con respecto a los estadios 2 y 3 ahora en el análisis de la supervivencia global solo el estadio 0 presenta una diferencia significativa en supervivencia con respecto a los otros estadios, 86% a los 5 años versus 60%. Por tanto podemos concluir que en nuestra serie *el estadio postquirúrgico 0 ha sido un factor predictivo de control local y supervivencia global*. Esto debería tenerse en cuenta en la evaluación de futuros protocolos como criterio de evaluación precoz en tratamientos neoadyuvantes.

5.1.2. Aspectos radiobiológicos

El modelo lineal cuadrático y su aplicación clínica ha sido uno de los avances más importantes de la radioterapia moderna. En base a sus predicciones, se han desarrollado esquemas con fraccionamientos no habituales, entre los que destaca el hiperfraccionamiento y tratamientos acelerados en tumores de cabeza y cuello (169) (194). Además nos ha dado la base biológica para comprender el comportamiento y respuesta de los distintos tumores y tejidos sanos al cambio de la dosis fracción a través del cociente α/β .

Aunque la mayoría de los tumores tienen un cociente α/β alto (mayor de 10) lo que les da cierta insensibilidad al cambio de la dosis fracción, conocemos hoy que hay tumores con dicho cociente bajo. Así sabemos que los melanomas y adenocarcinomas de próstata (195) tienen un cociente α/β bajo, por lo que se benefician de tratamientos con dosis fracción elevadas, que los tumores de mama tienen un cociente menor de lo esperado, próximo a los tejidos de proliferación lenta por lo que el hipofraccionamiento puede ser una buena alternativa (196). En los tumores de recto existe la duda, sospechándose que también pueden tener el cociente α/β bajo, desde que se vio que el hipofraccionamiento obtiene unos resultados equiparables al fraccionamiento estándar.

El presente esquema de tratamiento se realizó asumiendo los siguientes valores del cociente α/β : 10 para el tumor y 3 para los tejidos de proliferación lenta, que son los considerados idóneos hasta el momento actual (66). El esquema de hipofraccionamiento, 25 Gy en 5 fracciones fue ideado en 1977 en Uppsala (197) con objeto de hacer la radioterapia más atractiva a los cirujanos pensando en una equivalencia a 46 Gy con fraccionamiento estándar utilizando para el cálculo la fórmula de "cumulative radiation effect" (CRE), inicialmente la dosis fracción era de 5.1 Gy que posteriormente se redujo a 5 Gy.

5.1.3. Cociente alfa/beta tumoral

Para comparar nuestro esquema utilizaremos Dosis Biológica Efectiva (DBE) concepto introducido por Fowler (159) y no emplearemos el modelo lineal cuadrático con corrección de tiempo, donde se debería introducir otra variable γ/α que sería la pérdida de eficacia por cada día de pérdida de tratamiento o días de menos para dar la dosis con respecto a otro esquema. Para los tejidos de respuesta lenta existe un consenso generalizado de que este factor es despreciable. Emplearemos el *modelo lineal cuadrático con reparación incompleta* descrito por Thames y Hendry (158).

DBE= $D(1+d/\alpha/\beta)$ para una fracción al día. [1]

DBE= $D(1+d/\alpha/\beta + d.H_m/\alpha/\beta)$ para más de una fracción al día. [2]

D es la dosis total en Gy, d la dosis fracción en Gy y H_m factor de reparación incompleta cuando el intervalo no es lo suficiente para permitir la total reparación del daño subletal (tabla 1.10).

El Hipofraccionamiento utilizado en el ensayo holandés (84) administraba 25 Gy con 5 Gy fracción. Para α/β de 10 tendríamos:

$$DBE=25(1+5/10)=37.5 \text{ Gy.}$$

Hiperfraccionamiento del presente estudio, 50.6 Gy, 1.15 Gy fracción, 2 fracciones al día con un intervalo mínimo de 6 horas DBE=56.50 Gy.

$$DBE=50.6(1+1.15/10+1.15*0.0156/10)= 56.5 \text{ Gy}$$

$H_m=0.0156$ para un tiempo medio de reparación ($T_{1/2}$) de 1 hora e intervalo de 6 horas.

Tomando como criterio de valoración, recidivas locales el tratamiento hiperfraccionado debe ser superior, para control local, al hipofraccionamiento. En este ensayo del grupo holandés las recidivas locales fueron del 5.6%, mientras que nosotros obtuvimos 10% global y 12.1% para la radioterapia sola. Luego parece que la predicción del modelo para α/β de 10 para el tumor no debe ser acertada. Boulis-wassif (108) con esquema de 34.5 Gy y 2.3 Gy fracción con una DBE de 42.4 Gy presenta 14.9% de recidivas locales también superior a las obtenidas en el ensayo holandés, cuando debería ser inferiores por tener una DBE mayor. El problema de dilucidar el α/β en este caso no es sencillo por cuanto existen otros factores que pueden alterar el resultado como es la técnica quirúrgica (con TME los resultados son notoriamente mejores), el tiempo total de tratamiento o la adición de quimioterapia. Seleccionando en nuestra serie a los pacientes con TME y sin quimioterapia (13 pacientes) las recidivas locales son del 7.7% que aunque superiores podrían considerarse similares (9% para el grupo polaco con TME). Para que esto último se cumpla el cociente α/β no puede ser 10.

Asumiendo que los resultados del hiperfraccionamiento y del hipofraccionamiento en pacientes con TME son similares (5.6%-9% y 7.7%) su DBE debe ser igual.

Entonces tendremos que $DBE_{\text{hipo}}=DBE_{\text{hiper}}$

$$25(1+5/ \alpha/\beta)=50.6(1+1.15/ \alpha/\beta + 1.15*0.0156/ \alpha/\beta)$$

Resolviendo la ecuación $\alpha/\beta = 2.57$.

Glimelius y Isacson (198) informan en una carta al director que en análisis, no publicado, de 15 estudios aleatorizados el α/β sería de 2.7 cuando se utiliza corrección de tiempo y de 3.9 cuando no se utiliza. Estos datos coinciden plenamente con el obtenido en el presente trabajo. *Lo verdaderamente interesante es que la obtención de dicho cociente se realizó en ensayos con un fraccionamiento al día y nosotros lo hemos obtenido utilizando el modelo lineal cuadrático con reparación incompleta, con más de una sesión al día (hiperfraccionamiento) a partir de nuestros propios resultados.*

Con este cociente la DBE para el hipofraccionamiento sería de 73 Gy, el mismo para el hiperfraccionamiento (50.6 Gy con dos fracciones al día de 1.15 Gy) y 66 Gy para el esquema de 34.5 Gy, 2.3 Gy fracción. Ahora la predicción del modelo se cumple, claro que parte de la diferencia entre los 14.9% y 5.6% se debe a la TME.

Boset (109) y Gerard (79) presentan 16% y 17% de recidivas locales con 45 Gy 1.8 Gy fracción (llamaremos estándar) aunque la TME no era obligatoria fue empleada en muchos pacientes. Planteamos 2 situaciones:

Con $\alpha/\beta = 2.6$ DBE= 76 Gy las recidivas deberían ser similares al hipofraccionamiento pero son mucho mayores.

Con $\alpha/\beta = 10$ DBE= 53 Gy debería tener menos recidivas que el hipofraccionamiento, hecho que no ocurre.

¿Qué cociente debería ser el adecuado?

$DBE_{\text{hipo}} > DBE_{\text{estándar}}$ Ya que el efecto es mayor (menos recidivas locales)

$25\text{Gy}(1+5\text{Gy}/\alpha/\beta) > 45\text{Gy}(1+1.8\text{Gy}/\alpha/\beta)$ donde α/β es la única incógnita.

Resolviendo la inecuación obtenemos que el cociente debe ser menor a 2.2. Aunque el valor exacto es discutible, lo que parece claro que no es 10 y se asemeja al obtenido previamente.

¿Son estos datos consistentes con los resultados obtenidos con esquemas no habituales? Nos basaremos inicialmente en los resultados sin quimioterapia. Coucke (143) con un esquema acelerado de 41.6 Gy, 2 fracciones al día de 1.6 Gy obtiene 6.4% de recidiva local. Su $DBE_{10} = 49$ Gy luego debería conseguir resultados superiores al hipofraccionamiento con DBE_{10} de 37.5 Gy. Como los resultados asumimos que son equiparables vamos a buscar el valor de α/β para que se cumpla lo observado. Podemos igualar sus respectivas DBE y aplicando la fórmula [1] para el hipofraccionamiento y [2] para el tratamiento con varias fracciones al día, α/β sería la única incógnita. Resolviendo la ecuación se obtiene un resultado de 3.45, nuevamente los resultados obtenidos solo se pueden explicar con un cociente α/β bajo.

Widder (145) usando 2 fracciones al día de 2.5 Gy y una dosis total de 25 Gy obtiene 2.1% de recaídas locales, luego su DBE debería ser mayor que la del hipofraccionamiento clásico, algo totalmente imposible por cuanto administra la misma dosis, en el mismo intervalo de tiempo pero más fraccionada. Solo se podría esperar de este fraccionamiento menor toxicidad al disminuir la dosis fracción. Brook con la

misma dosis total y con fracciones diarias de 1.66 Gy obtiene 5% de recidivas locales a 3 años (similar al hipofraccionamiento) lo cual si es lógico y consistente con el modelo lineal cuadrático.

Allal (146) con un esquema similar al de la presente tesis, salvo dosis fracción de 1.25 Gy, informa de 9.5% de recidivas a los 3 años. En este caso asumiremos que el tratamiento es menos efectivo que el hipofraccionamiento, por la cifra en sí misma y seguimiento más corto por lo que es presumible alguna recaída más. Procediendo como en los supuestos anteriores $DBE_{hipo} > DBE_{hiper}$ resolviéndola obtenemos que el cociente α/β debe ser menor a 2.41 nuevamente obtenemos un valor similar a los previos.

Suwinski (153) y colaboradores calculan el cociente α/β a partir de los resultados obtenidos en tres grupos de pacientes tratados en su institución con 3 esquemas diferentes preoperatorios sin quimioterapia, hipofraccionamiento con 25 Gy 5Gy fracción, 30 Gy, 3 Gy fracción e hiperfraccionamiento acelerado, 42 Gy, y dos fracciones diarias de 1.5 Gy y obtienen un cociente α/β en torno a 5.06. Realizando un reanálisis de sus datos según los procedimientos previamente descritos obtendríamos un valor entre 3 y 7. Sin la aplicación del factor tiempo y calculando un dosis de proliferación diaria de 0.15 Gy/día el cociente sería de 11.1 Gy. Pero la aplicación del modelo lineal cuadrático con factor tiempo es muy controvertido en esta situación. El factor tiempo es un tema más complejo de lo pensado inicialmente (160), el efecto de la repoblación es insignificante en las primeras semanas, por lo que la aplicación de dicho factor es muy influenciado por el tiempo en que se realizó la interrupción y además no sería aplicable a los tejidos de repoblación lenta complicándose el cálculo sobremanera con pérdida de precisión.

Encontrar un cociente α/β bajo ya no resulta tan sorprendente por cuanto también se ha descrito en otros adenocarcinomas como los de próstata y mama.

Ya hemos mencionado que la recidiva local también está influenciada por otros factores como la cirugía o la suma de quimioterapia. La respuesta patológica completa parece a priori un excelente criterio de valoración para determinar el cociente α/β . Pero existe un inconveniente importante, y es que ahora no podemos utilizar el tratamiento hipofraccionado como referencia por cuanto sabemos que la cirugía se ha realizado de forma inmediata y por tanto prácticamente no podemos ver el efecto antitumoral de la radiación.

Autor	Tratamiento	D/fx día	DBE ₁₀ DBE ₃		n	pCR	Fallo local	CE	Super 5
Radioterapia									
Coucke (143)	41.6Gy	1.6 Gy/2	49	69	250	1.2	6.4	56.4	59.6
Brooks (144)	25Gy	1.66Gy/3	31	54	20	0	5 ¹	30	72 ¹
Widder (145)	25Gy	2.5Gy/2	32	51	184	NI	2.1	72	68 ¹
Allal (146)	50Gy	1.25Gy/2	57	76	50	14	9.5 ¹	80 ⁵	81.4 ⁶
Radioquimio									
Voelter (147)	41.6Gy/Cpt11	1.66Gy/2	49	70	28	0	0 ²	64	66 ³
Valentini ⁴ (148)	40.8 Gy/5Fu	1.2Gy/2	46	61	59	8.5	47.5	NP	39.3
Mohiuddin (149)	A. 55.6-60Gy B. 50-54Gy/5Fu-Cpt11	1.2Gy/2 1.8Gy/1	68 60	90 86	106	26 26	NI	NI	NI
Allal (150)	50Gy/gemcitabina	1.25 Gy/2	57	76	37	17	5.5 ¹	NI	85 ¹
Nabhan (151)	30-40Gy 5F-MC	1.5 Gy/2	47	49	83	7	4	NI	71
Presente tesis	50.4 Gy+-Q	1.15Gy/2	57	75	191	16	10	62	64
	50.4 Gy	1.15Gy/2	57	75	40	15	12.1	59	47
	50.4Gy/UFT	1.15Gy/2	57	75	41	10	7.3	50	61
	50.4Gy/tegafur	1.15Gy/2	57	75	58	19	10.3	60	71
	50.4/capecitabina	1.15Gy/2	57	75	50	20	10	68	78

Tabla 5-4 Ensayos fase I/II de fraccionamientos no convencionales con y sin quimioterapia

1 -a 3 años. 2- media seguimiento 2 años. 3- se informa de supervivencia libre de enfermedad de 66% a los dos años. 4- recidivas pélvicas en pacientes previamente radiados. 5- para tumores a menos de 7 cm del margen anal se conservaron el 70%. 6- supervivencia actuarial a los 3 años. 7- supervivencia actuarial a los 4 años.

d/fx día= dosis fracción/número de fracciones día, n=número de pacientes. pCR=respuestas patológicas completas. CE=conservación de esfínteres. Super 5= supervivencia a 5 años. NI=no informado. NP=no procede. Cpt11=irinotecan. MC mitomicina C.

DBE: dosis biológica efectiva= $n \cdot d(1 + d/(\alpha/\beta))$ n= numero de fracciones, d= dosis fracción.

α/β para tumor de 10 y Tiempo medio de reparación 2 horas

α/β para tejido conectivo 3 y tiempo medio de reparación 3 horas intervalo 6 horas mínimo.

5.1.4. Cociente alfa/beta para efectos secundarios tardíos

En cuanto a la toxicidad tardía, el esquema empleado en la presente tesis, para $\alpha/\beta=3$, Dosis en pelvis de 39.1 Gy, DBE₃=54.8 Gy

10.4 Gy al área tumoral, dosis total 50.6 Gy DBE=70.9

Hemos seleccionado para realizar la comparación el ensayo de Sauer (115) del grupo alemán como referencia, ya que los efectos secundarios los informan de una manera similar al presente trabajo y se emplea un esquema de tratamiento estándar.

Dosis total 50,40 Gy, 1.8 Gy fracción más 5 Fu concomitante. DBE=80.6 Gy

Nuestro esquema según la predicción del modelo lineal cuadrático debe tener menos efectos secundarios. En la siguiente tabla siguiente vemos como esto se cumple, con una reducción especialmente en la toxicidades grado 3-4 e intestinales.

		Sauer
Toxicidad intestinal¹		9%
Oclusión intestinal	9(4.7%)	
Diarreas ocasionales	1(0.52%)	
Toxicidad rectal²		4%
Estenosis rectal	2(1.77%)	
Fístulas	3(2.6%)	
Incontinencia de gases	1(0.9%)	
Toxicidad urológica¹		2%
Incontinencia	1(0.52)	
Hidronefrosis bilateral	1(0.52%)	
Hematuria	1(0.52%)	
Cualquier toxicidad G3-4	6.8%	14%

Tabla 5-5 Comparación de toxicidad tardía con serie de Sauer

1. 191 pacientes. 2 114 pacientes con resección anterior

Consideramos de sumo interés, tras haber obtenido un valor para el cociente α/β sorprendentemente bajo para el tumor, realizar el mismo procedimiento para calcular el valor del cociente α/β para efectos secundarios tardíos, ya que este es más conocido y aceptado estando alrededor de 3 Gy. De esta manera, de obtenerse un valor aproximado a 3 Gy reforzaría la metodología empleada en la obtención del cociente α/β tumoral.

Tenemos que puntualizar que determinar el cociente α/β para toxicidad tardía de forma global puede presentar mayor incertidumbre que la determinación para el tumor donde, el criterio de valoración está muy definido, recidiva local sí o no. En este caso el criterio de valoración es más subjetivo y sujeto a variaciones por los distintos órganos implicados, intestino, vejiga, tejido conjuntivo etc., aunque se consideren globalmente. Además para la comparación debemos excluir ensayos con quimioterapia, la cual pudiera alterar el resultado, en nuestro caso no hubo diferencias significativas entre los pacientes con quimioterapia y sin quimioterapia, lo que no podemos asegurar en otros estudios. Por el contrario tenemos la ventaja que el factor corrector de tiempo no se aplica en estos tejidos por considerarse que la proliferación de los mismos (tejidos de repoblación lenta) durante el tratamiento es despreciable.

Para el esquema hipofraccionado, con α/β de 3 Gy es: $DBE=25(1+5/3)=66.66$ Gy mientras que la DBE para nuestro esquema para una dosis de 50.6 Gy es de 70.29 Gy con $T_{1/2}$ de 1 hora luego nuestro esquema debería producir mayor toxicidad, hecho que no parece ser cierto.

Vamos a intentar resolver esta inconsistencia.

Si los efectos secundarios tardíos del hipofraccionamiento son mayores que el esquema hiperfraccionado tendremos empleando nuevamente las fórmulas [1] y [2]:

$$DBE_{\text{hipo}} > DBE_{\text{hiper}} \text{ luego } 25(1+5/\alpha/\beta) > 50.6(1+1.15/\alpha/\beta + 1.15 \cdot 0.0156/\alpha/\beta)$$

$$25 + 125/\alpha/\beta > 51.50 + 58.19/\alpha/\beta;$$

$$66.81/\alpha/\beta > 26.5$$

$2.52 > \alpha/\beta$, luego $\alpha/\beta < 2.52$ Gy que no parece estar muy lejos del cociente habitualmente empleado de 3 Gy para efectos tardíos.

Si consideramos un $T_{1/2}$ de 3 horas obtendríamos un valor de 2 Gy.

Frykholm (99) y colaboradores del grupo sueco informan de un 5% de oclusiones intestinales con el hipofraccionamiento preoperatorio. Ahora sí podemos comparar con un criterio de valoración bien definido, como son las oclusiones intestinales. Este porcentaje es prácticamente igual al presente estudio (4.7%), con lo cual podríamos igualar ambas DBE obteniéndose un cociente α/β de 2.56% para $T_{1/2}$ de 1 hora y de 2 Gy para $T_{1/2}$ de 3 horas, valores que son totalmente compatible con el considerado actualmente.

En cualquier caso, con estas incertidumbres incluidas, si se considera el valor de este cociente por encima de 3 Gy deberíamos obtener que hiperfraccionamiento presenta mayor toxicidad, lo cual no parece ser real.

Allal (146) y colaboradores con un esquema similar al empleado en el presente estudio informan de un 8% de complicaciones tardías grado III-IV. Este porcentaje es cercano al obtenido en la presente serie (6.8%), dado que su DBE es casi idéntica al esquema empleado por nosotros esta coincidencia no resulta sorprendente.

Si consideráramos valores de α/β mayores, la DBE del hipofraccionamiento iría disminuyendo, para un valor de 5 Gy la DBE sería de 50 Gy, para α/β de 8 Gy su DBE sería de 40 Gy, mientras que para el hiperfraccionamiento sería de 62 y 58 Gy respectivamente con lo cual el modelo lineal cuadrático predeciría una tendencia

claramente ventajosa para el hipofraccionamiento en cuanto a toxicidad, hecho contrario a lo visto en la clínica. Con 2-2.56 Gy el efecto sería equivalente en ambos fraccionamientos, por debajo de este valor notaríamos ventaja para el hiperfraccionamiento.

Gerard (110) con un esquema de 45 Gy a 1.8 Gy aunque no especifica claramente la toxicidad tardía si informa de un 7.7% de fístulas que es una toxicidad tardía grado 4, por lo que su toxicidad tardía grado 3-4 es al menos de este valor. La $DBE_{3\text{ Gy}}$ para este esquema es de 72 Gy muy similar al de nuestro esquema (70.29 Gy) por lo que los efectos secundarios deberían ser similares, hecho que no parece suceder. En este caso un valor inferior a 3 Gy sería más adecuado para describir lo observado. Pero las toxicidades informadas en ese estudio están por encima de las presentadas en otros estudios con mayor dosis.

Hemos calculado el cociente α/β comparando 3 tratamientos, hipofraccionamiento, tratamiento estándar e hiperfraccionamiento y hemos obtenido valores no muy lejos de 3 Gy, que es el valor que se seleccionó en la mayoría de los estudios, incluyendo el presente, para calcular las equivalencias para efectos tardíos entre los distintos fraccionamientos. Hemos utilizado el modelo *lineal cuadrático con reparación incompleta* que se ha mostrado consistente, tanto para recidiva local como para los efectos secundarios tardíos. No hemos utilizado el modelo lineal cuadrático con el factor tiempo por no estar considerado tan exacto como se mencionó previamente.

En conclusión, los resultados obtenidos en la presente serie de pacientes, control local y efectos secundarios tardíos son compatibles con un cociente α/β para tumor y efectos secundarios tardíos en torno a 3. Hasta la fecha se ha considerado que el carcinoma de recto tiene un cociente α/β de 10 Gy y así se obtuvieron los $DBE_{10\text{ Gy}}$ para el tumor a la hora de determinar las equivalencias (66), aunque se sospechaba que pudiera ser menor de lo esperado a la vista de los resultados obtenidos con el hipofraccionamiento.

Son escasísimos los artículos publicados donde se aborda esta cuestión directamente. Suwinsky (153) obtiene un valor de 5 Gy comparando tres esquemas de tratamiento empleado en la misma institución, 2 de hipofraccionamiento, 25 Gy en 5 sesiones y 30 Gy en 10 sesiones y uno hiperfraccionado acelerado, 42 Gy, 1.5 Gy fracción, 2 fracciones al día. Para la obtención de dicho valor utilizan modelos predictivos como TCP (tumor control probability) $TCP = \exp [-\exp (\ln K - \alpha D - \beta Dd)]$. El método empleado (además de introducir el factor tiempo) en el cálculo puede explicar esta diferencia.

Otra referencia la hemos encontrado en una carta al director enviada por Glimelius e Issacson (198) en réplica a otra carta y en esta se menciona el resultado del cociente α/β encontrados en un estudio no publicado. Estos valores obtenidos fueron de 3.9 Gy sin corrección con factor tiempo y de 2.7 Gy con factor tiempo. A la vista de lo expuesto, estos resultados no resultan sorprendentes, sabiendo que valores similares ya han sido informados en otros adenocarcinomas (carcinoma de próstata y mama).

6. Conclusiones.

1. La radioterapia preoperatoria hiperfraccionada con y sin fluoropirimidinas orales es un tratamiento efectivo y bien tolerado para el cáncer de recto. No se observan diferencias en la tolerancia entre los distintos fármacos o radioterapia sola.
2. De las fluoropirimidinas empleadas la Capecitabina consiguió el mayor porcentaje de respuestas patológicas completas seguida por el Tegafur. Las respuestas completas del UFT fueron significativamente menores.
3. Los resultados de nuestro estudio con fluoropirimidinas orales son comparables a los publicados con 5 fluorouracilo en infusión.
4. La adición de quimioterapia a la radioterapia mejoró la supervivencia global pero no el control local. La Capecitabina fue la que obtuvo mejor supervivencia con un 78% a los 5 años; aunque sin diferencias significativas con las otras fluoropirimidinas utilizadas.
5. Las metástasis a distancia resultaron la principal causa de fracaso terapéutico.
6. Márgenes distal y proximal menores de 2 mm se asociaron a un mayor porcentaje de recidiva local. No encontramos diferencias significativas entre márgenes de 3 a 10 mm frente a más de 10 mm.
7. No hubo diferencias en la conservación de esfínteres entre los distintos grupos de quimioterapia ni con el de radiación sola.
8. Los factores que influyeron en la conservación de esfínteres fueron la distancia del tumor inicial al margen anal y la respuesta patológica completa al tratamiento.
9. El grupo con menor tasa de recidivas locales fue el de resección anterior con escisión mesorrectal completa y radioquimioterapia.
10. Los estadios 0 y 1 postquirúrgicos tuvieron significativamente menos recidivas que los estadios 2 y 3. Los pacientes con remisión patológica completa presentaron una supervivencia global a los 5 años significativamente mayor.
11. No encontramos diferencias entre la planificación 2D conformada y 3D en control local, supervivencia global o toxicidad.
12. La comparación de los resultados de nuestra serie hiperfraccionada con otras normo o hipofraccionadas nos da un α/β teórico para el adenocarcinoma rectal en torno a 3 Gy, mucho menor de lo esperado. Para efectos secundarios tardíos el valor obtenido fue también cercano los 3 Gy lo que sí coincide con los valores establecidos.

En Santa Cruz de Tenerife, Marzo de 2010



Índice de tablas

Tabla 1-1 Estudios aleatorizados de cirugía versus radioterapia preoperatoria	37
Tabla 1-2 Estudios aleatorizados cirugía versus radioterapia postoperatoria	38
Tabla 1-3 Ensayo Holandés radioterapia hipofraccionada preoperatoria versus TME sola	39
Tabla 1-4 Segundos tumores en pacientes con radioterapia en combinación con recidiva local. Grupo sueco.	42
Tabla 1-5 Calidad de la TME	45
Tabla 1-6 Ensayos fase III radioterapia preoperatoria versus otros esquemas de radioquimioterapia	46
Tabla 1-7 Estudios fase II con radioquimioterapia preoperatoria con fluoropirimidinas orales	50
Tabla 1-8 Ensayos fase I/II de radioterapia preoperatoria con fraccionamientos no convencionales.	54
Tabla 1-9 Valores de α/β y $T_{1/2}$ (161)	66
Tabla 1-10 Valor de Hm para más de dos fracciones al día. (De Clinical Basic Radiobiology 3ª edición)	69
Tabla 1-11 Valores de T_{pot} en tumores humanos (161)	71
Tabla 1-12 Fraccionamientos no convencionales	77
Tabla 3-1 Toxicidad aguda RTOG/EORTC 1995	85
Tabla 3-2 Toxicidad tardía RTOG/EORTC 1995	86
Tabla 4-1 Edad	88
Tabla 4-2 Distribución por edad y sexo	88
Tabla 4-3 Estimación y contraste de dos medias poblacionales por edad y sexo	89
Tabla 4-4 Distribución por Histologías	89
Tabla 4-5 Distancias la margen anal	90
Tabla 4-6 Grupos según el tratamiento recibido	93
Tabla 4-7 Modificación de la dosis de quimioterapia	95
Tabla 4-8 Toxicidad Aguda intestinal baja	96
Tabla 4-9 Toxicidad Aguda intestinal alta	96
Tabla 4-10 Toxicidad aguda genitourinaria	97
Tabla 4-11 Toxicidad intestinal en pacientes con quimioterapia	97
Tabla 4-12 toxicidad aguda genitourinaria en pacientes con quimioterapia	97
Tabla 4-13 Toxicidad hematológica	98
Tabla 4-14 Toxicidad hematológica en pacientes con quimioterapia	99
Tabla 4-15 Toxicidad hematológica en los pacientes que no recibieron quimioterapia	100
Tabla 4-16 Toxicidad hematológica (leucopenia) en función de la quimioterapia	100
Tabla 4-17 Toxicidad hematológica (anemia) en función de la quimioterapia	101
Tabla 4-18 Toxicidad hematológica (leucopenia) en función de la quimioterapia	101
Tabla 4-19 Toxicidades tardías	102
Tabla 4-20 Cirugía según distancia al margen anal	104
Tabla 4-21 Tipo de cirugía según periodo	104
Tabla 4-22 Tipo de cirugía según periodo en tumores a 6 cm o menos de margen anal	105
Tabla 4-23 Intervalo de tiempo entre el fin de la radioterapia y la cirugía	106
Tabla 4-24 Estadios postquirúrgicos	108
Tabla 4-25 T pre y postratamiento	109
Tabla 4-26 Estadio postquirúrgico en pacientes con estadio clínico conocido	109
Tabla 4-27 Resto tumoral tras tratamiento neoadyuvante	110
Tabla 4-28 Distribución de pacientes en función del tratamiento recibido	110
Tabla 4-29 Resto tumoral según el grupo de tratamiento	112
Tabla 4-30 de comparaciones múltiples. Kruskal –Wallis. *Diferencia significativa	113
Tabla 4-31 Recidiva local por estadio clínico	114
Tabla 4-32 Técnica diagnóstica empleada en el estadio clínico	115
Tabla 4-33 recidiva local según estadio postquirúrgico	116

Tabla 4-34 Recidiva local según técnica de tratamiento empleada	117
Tabla 4-35 Recidiva local según la técnica quirúrgica empleada.	117
Tabla 4-36 Recidiva local en función del tratamiento recibido	119
Tabla 4-37 Recidiva local en pacientes con TME en función del resto tumoral	119
Tabla 4-38 Test de Kruskal-Wallis de comparaciones múltiples recidiva local en función de estado ganglionar postquirúrgico	122
Tabla 4-39 Distribución de metástasis a distancia	124
Tabla 4-40 Distribución de metástasis en función de quimioterapia recibida	124
Tabla 4-41 Metástasis en pacientes que presentaron recidiva local	125
Tabla 4-42 Estadio postquirúrgico en grupo de pacientes con y sin quimioterapia	127
Tabla 4-43 Estadio clínico en grupo de pacientes con y sin quimioterapia	127
Tabla 4-44 Edad en grupos con y sin quimioterapia	128
Tabla 5-1 Tipo de cirugía según periodo en tumores a 6 cm o menos del margen anal.	135
Tabla 5-2 Distribución de pacientes en función del tratamiento recibido	137
Tabla 5-3 toxicidades tardías (1 en pacientes con resección anterior)	141
Tabla 5-4 Ensayos fase I/II de fraccionamientos no convencionales con y sin quimioterapia	158
Tabla 5-5 Comparación de toxicidad tardía con serie de Sauer	159

Índice de Figuras

Figura 1-1 Relaciones anteriores y posteriores del recto en el varón	16
Figura 1-2 Relaciones anteriores y posteriores del recto en la mujer	16
Figura 1-3 Peritoneo rectal (esquemática)	17
Figura 1-4 Celda rectal y los espacios perirrectales, vistos en corte mediosagital	18
Figura 1-5 Espacio mesorrectal visto en RMN	19
Figura 1-6 Capas de la pared rectal y su relación con la penetración tumoral, afectación ganglionar y estadio (De National Cancer institute. www.cancer.gov)	20
Figura 1-7 Arterias del recto vistas en su cara anterior	21
Figura 1-8 Linfáticos del recto	23
Figura 1-9 Representación esquemática del margen de resección circunferencial.	25
Figura 1-10 TAC para estadiaje	27
Figura 1-11 RMN para estadiaje	28
Figura 1-12 Invasión del tumor en la pared rectal (T) (esquemático)	30
Figura 1-13 Curvas de supervivencia celular a la irradiación para tejidos de proliferación lenta y rápidamente proliferativos.	62
Figura 1-14 Representación esquemática del concepto del cociente α/β . (De Basic Clinical Radiobiology 4 edición)	65
Figura 1-15 Curvas de dosis respuesta	75
Figura 1-16 Curvas de supervivencia en tratamientos fraccionados para tejidos rápidamente proliferativos, arriba y lentamente proliferativos, abajo. Los cambios en el fraccionamiento son más acusados en estos últimos. (De Radiobiology for the Radiologist 3 edición Hall modificado)	76
Figura 4-1 Histograma de distribución por edad	87
Figura 4-2 Distancia al margen anal	91
Figura 4-3 Grupos según el tratamiento recibido	94
Figura 4-4 Dosis de Tegafur	94
Figura 4-5 Dosis Capecitabina	95
Figura 4-6 Tipo de cirugía	103
Figura 4-7 Histograma tipo de cirugía según grupo distancia al margen anal	105

<i>Figura 4-8 Intervalo de tiempo entre el fin de la radioterapia y la cirugía</i>	106
<i>Figura 4-9 Infección local</i>	107
<i>Figura 4-10 Dehiscencia de suturas</i>	107
<i>Figura 4-11 Respuesta patológica según fármaco empleado</i>	111
<i>Figura 4-12 Recidivas locales</i>	114
<i>Figura 4-13 Técnica diagnóstica empleada en el estadio clínico</i>	115
<i>Figura 4-14 Fallo local según estadio clínico</i>	115
<i>Figura 4-15 Supervivencia libre de fallo local según distancia margen de resección</i>	118
<i>Figura 4-16 Recidiva local en pacientes con TME en función del resto tumoral</i>	120
<i>Figura 4-17 Curva de supervivencia libre de fallo local</i>	120
<i>Figura 4-18 Curva de supervivencia libre de fallo local según quimioterapia recibida o no</i>	121
<i>Figura 4-19 Curva de supervivencia libre de fallo local en función del resto tumoral.</i>	121
<i>Figura 4-20 Curva de supervivencia libre de fallo local según estado ganglionar postquirúrgico.</i>	123
<i>Figura 4-21 Curva de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años</i>	125
<i>Figura 4-22 Curva de supervivencia libre de enfermedad en función de quimioterapia</i>	126
<i>Figura 4-23 Curva de supervivencia libre de enfermedad para los distintos grupos de tratamiento.</i>	126
<i>Figura 4-24 Curva de supervivencia global</i>	129
<i>Figura 4-25 Curvas de supervivencia global en función de quimioterapia recibida</i>	129
<i>Figura 4-26 Curvas de supervivencia global según grupos de tratamiento.</i>	130
<i>Figura 4-27 Curvas de supervivencia global para estadios clínicos</i>	130
<i>Figura 4-28 Curvas de supervivencia global para estadios clínicos I y II versus III</i>	131
<i>Figura 4-29 Curvas de supervivencia global según resto tumoral</i>	131
<i>Figura 4-30 Curvas de supervivencia global resto tumoral 0 versus resto tumoral 1 y 2</i>	132
<i>Figura 4-31 Curvas de supervivencia global para los estadios postquirúrgicos</i>	132
<i>Figura 4-32 Curvas de supervivencia global en pacientes con fallo local</i>	133
<i>Figura 5-1 Supervivencia según estadio clínico realizado con RMN o TAC</i>	153

Bibliografía

- (1) Instituto de la Salud Carlos III. La situación del Cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
- (2) IARC(WHO). Cancer incidence in five continents vol.VIII D.M. Parkin SWJF, editor. Lyon: IARC Scientific Publications No. 155; 2002.
- (3) Consejería Canaria de la Salud. Consejería de Sanidad del Gobierno de Canarias. [Online].; 2003 [cited 2009 enero 2. Available from: http://www.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/3/3_6/cancer/registro/registro_2003.jsp.
- (4) Young J, Jenkins M, Parry S, Young B, Nancarrow D, English D, et al. Serrated pathway colorectal cancer in the population: genetic consideration. *Gut*. 2007; 56(10): p. 1453-9.
- (5) Strate LL, Syngal S. Hereditary colorectal cancer syndromes. *Cancer Causes Control*. 2005; 16(3): p. 201-13.
- (6) van Duijnhoven FJ, Bueno-De-Mesquita HB, Ferrari P, Jenab M, Boshuizen HC, Ros MM, et al. Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2009 May; 89(5): p. 1441-52.
- (7) Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, et al. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Apr 1; 93(7): p. 525-33.
- (8) Kampman E, Giovannucci E, van 't Veer P, Rimm E, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Calcium, vitamin D, dairy foods, and the occurrence of colorectal adenomas among men and women in two prospective studies. *Am J Epidemiol*. 1994 Jan 1; 139(1): p. 16-29.
- (9) Rosenberg L, Louik C, Shapiro S. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and reduced risk of large bowel carcinoma. *Cancer*. 1998 Jun 15; 82(12): p. 2326-33.
- (10) Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med*. 2004 Apr 20; 140(8): p. 603-13.
- (11) Howard RA, Freedman DM, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A, Leitzmann MF. Physical activity, sedentary behavior, and the risk of colon and rectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer causes control*. 2008 Nov; 19(9): p. 939-53.
- (12) Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2007 Sep; 86(3): p. 556-65.
- (13) Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz CA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1994; 331(25): p. 1669-1674.
- (14) Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, O'Brien mJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Eng J Med*. 1996 May; 334(20): p. 82-7.

- (15) Winawer SJ. Screening of colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2005 Oct; 14(4): p. 699-722.
- (16) Testut L, Latarjet A. *Tratado de Anatomía Humana*. 2nd ed. Barcelona: Salvat Editores; 1978.
- (17) Libutti SK, Tepper JE, Saltz LB. DeVita, Hellman and Rosemberg. Section 13: Rectal cancer. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 8th ed. Kluwer W, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- (18) Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Compton C, Benson AB, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2001 Jan ; 19(1): p. 157-63.
- (19) Kim YW, Kim NK, Min BS, Lee KY, Sohn SK, Cho CH. The influence of the number of retrieved lymph nodes on staging and survival in patients with stage II and III rectal cancer undergoing tumor-specific mesorectal excision. *Ann Surg*.. 2009 Jun; 249(6): p. 965-72.
- (20) Griffin MR, Bergstrahl EJ, Coffey RJ, Beart RW, Melton LJ. Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Cancer*. 1987 Nov 1; 60(9): p. 2318-24.
- (21) Jen J, Kim H, Piantadosi S, Liu ZF, Levitt RC, Sistonen P, et al. Allelic Loss of Chromosome 18q and Prognosis in Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 1994 July 28; 331(4): p. 213-221 .
- (22) Carethers JM, Hawn MT, Greenson JK, Hitchcockshort CL, Boland RC. Prognostic significance of allelic loss at chromosome 18q21 for stage II colorectal cancerstar, open. *Gastroenterology*. 1998 June; 114(6): p. 1188-1195.
- (23) Sarli L, Bottarelli L, Bader G, Iusco D, Pizzi S, Costi R, et al. Association between recurrence of sporadic colorectal cancer, high level of microsatellite instability, and loss of heterozygosity at chromosome 18q. *Dis Colon Rectum*. 2004 Sep; 47(9): p. 1467-82.
- (24) Popat S, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of the relationship between chromosome 18q genotype, DCC status and colorectal cancer prognosis. *Eur J Cancer*. 2005 September; 41(14): p. 2060-2070.
- (25) Liersch T, Langer C, Ghadimi BM, Kulle B, Aust DE, Baretton GB, 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 Sep 1; 24(25): p. 4049-50.
- (26) Nagtegaal ID, Quirque P. What is the role for the circumferencial margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol*. 2008 January 10; 26(2): p. 303-312.
- (27) Yoon JW, Lee SH, Ahn BK, Baek SU. Clinical characteristics of multiple primary colorectal cancers. *Cancer Res Treat*. 2008 Jun; 40(2): p. 71-4.
- (28) Cunliffe WJ, Hasleton PS, Tweedle DE, Schofield PF. Incidence of synchronous and metachronous colorectal carcinoma. *Br J Surg*. 1984 December; 71(12): p. 941-3.

- (29) Fucci L, Pirrelli M, Caruso ML. Carcinoma and synchronous hyperplastic polyps of the large bowel. *Pathologica*. 1994 Aug; 86(4): p. 371-5.
- (30) Wolberink SV, Beets-Tan RG, de Haas-Kock DF, Span MM, van de Jagt EJ, van de Velde CJ, et al. Conventional CT for the Prediction of an Involved Circumferential Resection Margin in Primary Rectal Cancer. *Dig Dis*. 2007; 25(1): p. 80–85.
- (31) Vliegen R, Dresen R, Beets G, Daniels-Gooszen A, Kessels A, van Engelshoven J, et al. The accuracy of Multi-detector row CT for the assessment of tumor invasion of the mesorectal fascia in primary rectal cancer. *Abdom Imaging*. 2008 Sep-Oct; 33(5): p. 604-10.
- (32) Kwok H, Bissett IP, Hill GL. Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2000 Feb; 15(1): p. 9-20.
- (33) Dworák O. Number and size of lymph nodes and node metastases in rectal carcinomas. *Surg Endosc*. 1989; 3(2): p. 96-9.
- (34) 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. 2004 September ; 232(3): p. 773-83.
- (35) Solomon MJ, McLeod RS. Endoluminal transrectal ultrasonography: accuracy, reliability, and validity. *Dis Colon Rectum*. 1993 Feb; 36(2): p. 200-5.
- (36) Garcia-Aguilar J, Pollack J, Lee SH, Hernandez de Anda E, Mellgren A, Wong WD, et al. Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum*. 2002 Jan; 45(1): p. 10-5.
- (37) Zagoria RJ, Schlarb CA, Ott DJ, Bechtold RI, Wolfman NT, Scharling ES, et al. Assessment of rectal tumor infiltration utilizing endorectal MR imaging and comparison with endoscopic rectal sonography. *J Surg Oncol*. 1997 Apr; 64(4): p. 312-7.
- (38) Brown G, Richards CJ, Newcombe RG, Dallimore NS, Radcliffe AG, Carey DP, et al. Rectal Carcinoma: Thin-Section MR Imaging for Staging in 28 Patients. *Radiology*. 1999; 211: p. 215–222.
- (39) Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: how accurate can imaging predict the T stage and the circumferential resection margin? *Int J Colorectal Dis*. 2003 Sep; 18(5): p. 385-91.
- (40) Iafrate F, Laghi A, Paolantonio P, Rengo M, Mercantini P, Ferri M, et al. Preoperative Staging of Rectal Cancer with MR Imaging: Correlation with Surgical and Histopathologic Findings. *Radiographics*. 2006 May-June; 26(3): p. 701–714.
- (41) Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, Van Boven H, De Bruine A, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *The Lancet*. 2001 February; 357(9255): p. 497 - 504.
- (42) Calvo FA, Domper M, Matute R, Martinez-Lázaro R, Arranz JA, Desco M, et al. 18F-FDG Positron Emission Tomography staging and restaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 58(2): p. 528–535.

- (43) Capirci C, Rampin L, Erba PA, Galeotti F, Crepaldi G, Banti E, et al. Sequential FDG-PET/CT reliably predicts response of locally advanced rectal cancer to neo-adjuvant chemo-radiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Oct; 34(10): p. 1583-93.
- (44) Jass JR, Sobin LH. *Histological Typing of intestinal tumours*. In collaboration with pathologists of 9 countries. Second edition ed. Jass&Sobin, editor. Berlin: Springer-Verlag; 1989.
- (45) UICC. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6th ed. Sobin LH, Wittekind C, editors. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons; 2002.
- (46) Valentini V, Glimelius B, Minsky BD, Van Cutsem E, Bartelink H, Beets-Tan RG, et al. The multidisciplinary rectal cancer treatment: main convergences, controversial aspects and investigational areas which support the need for an European Consensus. *Radiother Oncol*. 2005 Sep; 76(3): p. 241-50.
- (47) Valentini V, Beets-Tan R, Borrás J, Krivokapic Z, Leer JW, Pahlman L, et al. Evidence and research in rectal cancer. *Radiother Oncol*. 2008 Jun; 87(3): p. 447-74.
- (48) Valentini V, Aristei C, Glimelius B, Minsky BD, Beets-Tan R, Borrás J, et al. Multidisciplinary rectal cancer management: 2nd European rectal cancer consensus conference (EURECA-CC2). *Radiother Oncol*. 2009 august; 92(a): p. 148-163.
- (49) Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1986 Jun; 1(8496): p. 1479-1482.
- (50) Myers MH, Ries LA. Cancer patient survival rates: SEER program results for 10 years of follow-up. *CA Cancer J Clin*. 1989;(39): p. 21-32.
- (51) Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun M. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;(59): p. 225-249.
- (52) Ggunderson L. Colorectal cancer. In Pérez CA, Brady LW. *Principles and practice of Radiation Oncology*. Philadelphia: Lippincott Company; 1987. p. 813-829.
- (53) Hoffman JP, Riley L, Carp NZ, Litwin S. Isolated locally recurrent rectal cancer: a review of incidence, presentation, and management.. *Semin Oncol*. 1993 oct; 20(5): p. 506-19.
- (54) Rutkowski A, Bujko K, Nowacki MP, Chmielik E, Nasierowska-Guttmejer A, Wojnar A. Distal bowel surgical margin shorter than 1 cm after preoperative radiation for rectal cancer: is it safe? *Ann Surg Oncol*. 2008 Nov; 15(11): p. 3124-31.
- (55) Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery - the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982. 1982; 69(10): p. 613-616.
- (56) Quirke P, Dixon MF, Durdey P, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. *The Lancet*. 1986 November; 328(8514): p. 996-999.
- (57) Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal Cancer: The Basingstoke Experience of Total Mesorectal Excision, 1978-1997. *Arch Surg*. 1998; 133: p. 894-898.

- (58) MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1993 February; 341(8843): p. 457-60.
- (59) Wiii JN, Carlsen E, Soreide O. Mesorectal excision for rectal cancer: a view from Europe. *Semin Surg Oncol*. 1998 sep; 15(2): p. 78-86.
- (60) Goldberg S, Klas JV. Total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer: a view from the USA. *Semin Surg Oncol*. 1998 sep; 15(2): p. 87-90.
- (61) Martling A, Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Holm T. The surgeon as a prognostic factor after the introduction of total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg*. 2002; 89(8): p. 1008-13.
- (62) Eriksen MT, Wibe A, Haffner J, Wiig JN. Prognostic groups in 1,676 patients with T3 rectal cancer treated without preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum*. 2006; 50(2): p. 156-167.
- (63) Group TCOoSTS. A Comparison of Laparoscopically Assisted. *N Engl J Med*. 2004 May; 350(20): p. 2050-59.
- (64) Leung KL, Kwok SP, Lam SC, Lee JF, Yiu RY, Ng SS, et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet*. 2004 April; 363(9416): p. 1187-92.
- (65) NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA*. 1990; 264: p. 1444-50.
- (66) Glimelius B, Grönberg H, Järhult HJ, Wallgren A, Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncol*. 2003; 42(5-6): p. 476-92.
- (67) Colorectal cancer collaborative group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet*. 2001 October; 358(9290): p. 1291-1304.
- (68) Duncan W, Smith AN, Freedman LS, Alderson MR, Arnott SJ, Bleehen NM. The evaluation of low dose pre-operative xray therapy in the management of operable rectal cancer, results of a randomly controlled trial. *Br J Surg*. 1984;(71): p. 21-25 (C1/824).
- (69) Sause WT, Pajak TF, Noyes RD, Dobelbower R, Fischbach J, Doggett S, et al. Evaluation of preoperative radiation therapy in operable colorectal cancer. 1994 November; 220(5): p. 668-75.
- (70) Herrmann T, Petersen S, Hellmich G, Baumann M, Ludwig K. Spättoxizität nach präoperativer Kurzzeitvorbestrahlung und risikoadaptierter postoperativer Nachbestrahlung bei operablem Rektumkarzinom. *Strahlenther Onkol*. 1999; 175: p. 430-36.
- (71) Goldberg PA, Nicholls RJ, Porter NH, Love S, Grimsey JE. Long-term results of a randomised trial of short-course low dose adjuvant pre-operative radiotherapy for rectal cancer: reduction in local treatment failure. *Eur J Cancer*. 1994; 30(11): p. 1602-6.
- (72) Niebel W, Schultz U, Ried M, Erhard J, Beersiek F, Blöcher G, et al. Five-year results of a

prospective and randomized study: experience with combined radiotherapy and surgery of primary rectal carcinoma. *Recent Results Cancer Res.* 1988; 110: p. 111-3.

- (73) Higgins G, Humphrey E, Dwight R, Roswit B, Lee L, Keehn R. Preoperative radiation and surgery for cancer of the rectum. *VASOG Trial II. Cancer.* 1986 Jul; 58(2): p. 352-9.
- (74) Horn A, Halvorsen JF, Dahl O. Preoperative radiotherapy in operable rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1990; 33(10): p. 823-8.
- (75) Roswit B, Higgins G, Keehn R. Preoperative irradiation for carcinoma of the rectum and rectosigmoid colon: report of a National Veterans Administration randomized study. *Cancer.* 1975; 35(6): p. 1597-602.
- (76) Marsh PJ, James RD, Schofield PF. Adjuvant preoperative radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. Results of a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum.* 1994; 37(12): p. 1205-14.
- (77) Kutzner J, Bruckner R, Kempf P. Preoperative radiotherapy in rectal cancer. *Strahlentherapie.* 1984 April; 160(4): p. 236-8.
- (78) Boulis-Wassif S. The role of pre-operative adjuvant therapy in the management of borderline operability rectal cancer. *Clin Radiol.* 1982; 33: p. 353-8.
- (79) Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J, Pène F, Kempf P, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. *Ann Surg.* 1988; 208 nOV; 208(5): p. 606-14.
- (80) Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. *Lancet.* 1996 Dec 14;348(9042):1610-4. 1996 Dec; 348(9042): p. 1610-4.
- (81) Reis Neto JA, Quilici FA, Reis Jr JA. A comparison of nonoperative vs preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. A 10-year randomized trial. *Dis Colon Rectum.* 1989 Aug; 32(8): p. 702-10.
- (82) Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative shortterm radiation therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer.* 1990 Jul; 66(1): p. 49-55.
- (83) Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 1997;(336): p. 980-7.
- (84) Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *Dutch Colorectal Cancer Group. N Engl J Med.* 2001 Aug; 345(9): p. 638-46.
- (85) Penopoulos V, Handolias M, Avgerinos A, Maris T, Ilias T, Issopoulos N, et al. A short course of preoperative radiotherapy improves prognosis of operable rectal carcinoma: a case control study. *Hepatogastroenterology.* 2008 Jul-Aug; 55(85): p. 1280-7.
- (86) Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial.

Stockholm Colorectal Cancer Study Group. *Cancer*. 1995 May; 75(9): p. 2269-75.

- (87) Martling A, Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedermark B. The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study. *Cancer*. 2001 Aug; 92(4): p. 896-902.
- (88) Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol*. 2005 Aug; 23(24): p. 5644-50.
- (89) Balslev I, Pedersen M, Teglbaerg TS, Hanberg-Soerensen F, Bone J, Jacobsen NO, et al. Postoperative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. A randomized multicenter study. *Cancer*. 1986 Jul; 58(1): p. 22-28.
- (90) Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. *Lancet*. 1996; 348: p. 1610-4.
- (91) Mameghan H, Gray BN, de Zwart J, Richer R, Burns I. Adjuvant post-operative radiotherapy in rectal cancer: results from the ANZ Bowel Cancer Trial (Protocol 8202). *Australas Radiol*. 1991 Feb; 35(1): p. 61-5.
- (92) Group GTS. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *New Engl J Med*. 1985; 312(23): p. 1465-72.
- (93) Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst*. 1988 Mar; 80(1): p. 21-29.
- (94) Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov NV, Romond EH, 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 Mar; 92(5): p. 388-96.
- (95) Arnaud JP, Nordlinger B, Bosset JF, Boes GH, Sahmoud T, Schlag PM, et al. Radical surgery and postoperative radiotherapy as combined treatment in rectal cancer. Final results of a phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Surg*. 1997 Mar; 84(3): p. 352-7.
- (96) Treurniet-Donker AD, van Putten WL, Wereldsma JC, Bruggink ED, Hoogenraad WJ, Roukema JA, et al. Postoperative radiation therapy for rectal cancer. An interim analysis of a prospective, randomized multicenter trial in The Netherlands. *Cancer*. 1991 Apr; 67(8): p. 2042-8.
- (97) Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, et al. The TME Trial after a median follow-up of 6 years increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg*. 2007 Nov; 246(5): p. 693-701.
- (98) Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kapiteijn E, Kranenbarg K, Noordijk EM, Van Krieken JH, et al. Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal Cancer patients: report of multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 55(5):

p. 1311-20.

- (99) Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum*. 1993 Jun; 36(6): p. 564-72.
- (100) Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, 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 March; 373: p. 811-20.
- (101) Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg*. 2006; 93: p. 1215-23.
- (102) Siegel R, Burock c S, Werne KD, Kretschmar A, Dietel M, Loy V, et al. Preoperative short-course radiotherapy versus combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a multi-centre prospectively randomised study of the Berlin Cancer Society. *BMC cancer*. 2009; 9(50): p. <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/9/50>.
- (103) Wong RK, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. Efecto de la radioterapia preoperatoria y de la cirugía curativa para el tratamiento del carcinoma rectal localizado. *The Cochrane collaboration*. 2008.
- (104) Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: The Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol*. 1999 Aug; 17(8): p. 2396-402.
- (105) Marijnen CA, kapiteijn CJ, Van de Velde CJ, Martijn H, Steup WH, Wiggers T, et al. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiototherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*. 2002; 20: p. 817-825.
- (106) Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, Martijn H, Junggeburst JM, Klein Kranenbarg E, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients—A Dutch Colorectal Cancer Group Study. *J Clin Oncol*. 2005 September; 23(25): p. 6199-6206.
- (107) Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Occurrence of second cancers in patients treated with radiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005 September; 23(25): p. 6126-6131.
- (108) Boulis-Wassif S, Gerard A, Loygue J, Camelot D, Buyse M, Duez N. 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 EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group*. *Cancer*. 1984 May; 53(9): p. 1811-8.
- (109) Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer. *EORTC Radiotherapy*

Group Trial 22921. *N Engl J Med*. 2006 September; 355(11): p. 1114-23.

- (110) Gérard GP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 2006 October; 24(28): p. 4620-5.
- (111) Quirque P, Steel R, Monson J, R G, Khanna S, Couture J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet*. 2009 March; 373(9666): p. 821-28.
- (112) Brændengen M, Tveit KM, Berglund A, Birkemeyer E, Frykholm G, Pålman L, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 August; 26(22): p. 3687-94.
- (113) Frykholm GJ, Pålman L, Glimelius B. Combined chemo- and radiotherapy vs. radiotherapy alone in the treatment of primary, nonresectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 June; 50(2): p. 427-34.
- (114) Taher AN, El-Baradie MN, Nasr AM, Khorshid O, Morsi A, Hamza MR, et al. Locally advanced rectal carcinoma: preoperative radiotherapy versus postoperative chemoradiation, 10-year follow-up results of a randomized clinical study. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2006 September; 18(3): p. 233-43.
- (115) Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 October; 351(17): p. 1731-40.
- (116) Ceelen W, Fierens K, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009 Jun; 124(12): p. 2966-2972.
- (117) De la Torre A, García-Berrocal MI, Arias F, Mariño A, Valcárcel F, Magallón R, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for rectal cancer: Randomized trial comparing oral uracil and tegafur and oral leucovorin vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 January; 70(1): p. 102-110.
- (118) De la Torre A, Ramos S, Valcarcel FJ, Candal A, Regueiro CA, Romero J, et al. Phase II study of radiochemotherapy with UFT and low-dose oral leucovorin in patients with unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Oct 1;45(3):629-34. 1999 October; 45(3): p. 629-34.
- (119) Fernández-Martos C, Aparicio J, Bosch C, Torregrosa M, Campos JM, Garcera S, et al. Preoperative uracil, tegafur, and concomitant radiotherapy in operable rectal cancer: a phase II multicenter study with 3 years' follow-Up. .
- (120) Giralt J, Tabernero J, Navalpotro B, Capdevila J, Espin E, Casado E, et al. Pre-operative chemoradiotherapy with UFT and Leucovorin in patients with advanced rectal cancer: A phase II study. *Radiother Oncol*. 2008 December; 89(3): p. 263-9.
- (121) Díaz-González JA, Calvo FA, Cortés J, De La Mata D, Gómez-Espí M, Lozano MA, et al.

Preoperative chemoradiation with oral tegafur within a multidisciplinary therapeutic approach in patients with T3-4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 April; 61(5): p. 1378-84.

- (122) Uzcudun AE, Battle JF, Velasco JC, Sánchez Santos ME, Carpeño JC, Grande AG, et al. Efficacy of preoperative radiation therapy for resectable rectal adenocarcinoma when combined with oral tegafur-uracil modulated with leucovorin: results from a phase II study. *Dis Colon Rectum.* 2002 October; 45(10): p. 1349-58.
- (123) Krishnan S, Janjan NA, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Wolff RA, Das P, et al. Phase II study of capecitabine (Xeloda) and concomitant boost radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 November; 66(3): p. 762-71.
- (124) Kim JC, Kim TW, Kim JH, Yu CS, Kim HC, Chang HM, et al. Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63(2): p. 346-353.
- (125) De Paoli A, Chiara S, Lupp G, Friso ML, Beretta GD, Del Prete S, et al. Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced, resectable, rectal cancer: a multicentric phase II study. *Ann Oncol.* 2006 February; 17(2): p. 246-51.
- (126) Zampino MG, Magni E, Leonardi MC, Petazzi E, Santoro L, Luca F, et al. Capecitabine initially concomitant to radiotherapy then perioperatively administered in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 75(2): p. 421-427.
- (127) Das P, Lin EH, Bhatia S, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, et al. Preoperative chemoradiotherapy with capecitabine versus protracted infusion 5-fluorouracil for rectal cancer: a matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 66(5): p. 1378-83.
- (128) Kim JS, Kim JS, Cho MJ, Yoon WH, Song KS. Comparison of the efficacy of oral capecitabine versus bolus 5-Fu in preoperative radiotherapy of locally advanced rectal cancer. *J Korean Med Sci.* 2006; 21: p. 52-7.
- (129) Kim DY, Jung KH, Kim TH, Kim DW, Chang HJ, Jeong JY, et al. Comparison of 5 fluoracil/leucovorin and capecitabine in preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67(2): p. 378-84.
- (130) Saif MW, Hashmi S, Zeltermann D, Almhanna K, Kim R. Capecitabine vs continuous infusion 5-FU in neoadjuvant treatment of rectal cancer. A retrospective review. *Int J Colorectal Dis.* 2008 February; 23(2): p. 139-45.
- (131) Rödel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T, Hohenberger W, Schmoll HJ, Sauer R. Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003 August; 21(16): p. 3098-104.
- (132) Rödel C, Liersch T, Hermann RM, Arnold D, Reese T, Hipp M, et al. Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007 January; 25(1): p. 110-7.
- (133) CAO/ARO/AIO-04. ClinicalTrial. [Online]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00349076>.

- (134) Gerard J, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne P, et al. Randomized multicenter phase III trial comparing two neoadjuvant chemoradiotherapy (CT-RT) regimens (RT45-Cap versus RT50-Capox) in patients (pts) with locally advanced rectal cancer (LARC): Results of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2. *J Clin Oncol*. 2009;(27 suppl): p. 18s (abstr LBA4007).
- (135) Aschele C, Pinto C, Rosati G, Luppi G, Bonetti A, Miraglia S, et al. Pre-operative FU-based chemoradiation +/-weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer. Preliminary safety findings of the STAR (Studio Terapia Adiuvante Retto)-01 randomized trial. In *Gastrointestinal Cancers Symposium* ; abstrat 233.
- (136) EORTC. [Online]. [cited 2009 Enero 9. Available from: <http://www.eortc.be/protoc/listopen.asp>.
- (137) NSAPB. National cancer institute. [Online]. [cited 2009 Enero 9. Available from: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/NSABP-R-04>.
- (138) Czito BG, Bendell JC, Willett CG, Morse MA, Blobe GC, Tyler DS, et al. Bevacizumab, oxaliplatin, and capecitabine with radiation therapy in rectal cancer: Phase I trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 June; 68(2): p. 472-8.
- (139) Crane CH, Eng C, Feig BW, Das P, Skibber JM, Chang GJ, et al. Phase II Trial of Neoadjuvant Bevacizumab, Capecitabine, and Radiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 May; in press.
- (140) Rödel C, Arnold D, Hipp M, Liersch T, Dellas K, Ilesniaks 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 March; 70(4): p. 1081-6.
- (141) Hofheinz RD, Horisberger K, Woernle C, Wenz F, Kraus-Tiefenbacher U, Kähler G, et al. Phase I trial of cetuximab in combination with capecitabine, weekly irinotecan, and radiotherapy as neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 December; 66(5): p. 1384-90.
- (142) Horisberger K, Treschl A, Mai S, Barreto-Miranda M, Kienle P, Ströbel P, 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 August; 74(5): p. 1487-93.
- (143) Coucke PA, Notter M, Matter M, Fasolini F, Calmes JM, Schlumpf R, et al. Effect of timing of surgery on survival after preoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) for locally advanced rectal cancer (LARC): is it a matter of days? *Acta Oncol*. 2006; 45(8): p. 1086-93.
- (144) Brooks S, Glynn-Jones R, Novell R, Harrison M, Brown K, Makris A. Short course continuous, hyperfractionated, accelerated radiation therapy (CHART) as preoperative treatment for rectal cancer. *Acta Oncol*. 2006; 45(8): p. 1079-85.
- (145) Widder J, Herbst F, Dobrowsky W, Schmid R, Pokraja B, Jech B, et al. Preoperative short-term radiation therapy (25 Gy, 2.5 Gy twice daily) for primary resectable rectal cancer (phase II). *Br J Cancer*. 2005 April; 92(7): p. 1209-14.

- (146) Allal AS, Bieri S, Bründler MA, Soravia C, Gertsch P, Bernier J, et al. Preoperative hyperfractionated radiotherapy for locally advanced rectal cancers: a phase I-II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 November; 54(4): p. 1076-81.
- (147) Voelter V, Zouhair A, Vuilleumier H, Matter M, Bouzourene H, Leyvraz S, et al. CPT-11 and concomitant hyperfractionated accelerated radiotherapy induce efficient local control in rectal cancer patients: results from a phase II. *Br J Cancer*. 2006 September; 95(6): p. 710-6.
- (148) Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA, Mohiuddin M, Doglietto GB, Coco C. Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: A multicentric phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 March; 64(4): p. 1129-39.
- (149) Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, Hanna N, Yuen A, Nichols C, 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 February; 24(4): p. 650-5.
- (150) Allal AS, Bieri S, Gervaz P, Soravia C, Bernier J, Gertsch P, et al. Preoperative concomitant hyperfractionated radiotherapy and gemcitabine for locally advanced rectal cancers: a phase I-II trial. *Cancer J*. 2005 April; 11(2): p. 133-9.
- (151) Nabhan C, Ragam A, Samuels B, Milton DT, Prasad L, Hooberman A, et al. Mitomycin-C/5-fluorouracil/leucovorin and hyperfractionated radiation therapy for rectal carcinoma: a phase II study with long-term follow-up. *Clin Colorectal Cancer*. 2007 mARCH; 6(6): p. 436-41.
- (152) Ceelen w, Boterberg T, Pattyn P, van Eijkeren M, Gillardin JM, Demetter P, et al. Neoadjuvant chemoradiation versus hyperfractionated accelerated radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007 February; 14(2): p. 424-31.
- (153) Suwinski R, Wzietek I, Tarnawski R, Namysl-Kaletka A, Kryj M, Chmielarz A, et al. Moderately low alpha/beta ratio for rectal cancer may best explain the outcome of three fractionation schedules of preoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 November; 69(3): p. 793-9.
- (154) NCCN g. National Comprehensive Cancer Network. [Online].; 2010 [cited 2010 enero 8. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/rectal.pdf.
- (155) de Gramont A, Boni C, Navarro M. Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2007; 25(165s): p. Abstract 4007.
- (156) Collette L, Bosset JF, den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, 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 Rad. *J Clin Oncol*. 2007; 25(28): p. 4379-86.
- (157) Group QC. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*. 2007; 370: p. 2020-29.

- (158) Thames HD, Hendry JH. Fractionation in radiotherapy Taylor&Francis , editor. London; 1987.
- (159) Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. Br J Radiol. 1989; 62: p. 679-694.
- (160) Joiner M, Bentzen S. Fractionation: the linear-quadratic approach. In Arnold E, editor. Basic Clinical Radiobiology. Cuarta edición ed. London; 2009. p. 102-119.
- (161) Fuentes C, Villar A, Matín JJ, González R, Perez MD, Belloso E, et al. Modelo lineal-cuadrático: del laboratorio a la clínica. Neoplasia. 1996; 13(6): p. 214-221.
- (162) Curtis SB. Lethal and potentially lethal lesions induced by radiation, a unified repair model. Radiat Res. 1986; 106: p. 252-70.
- (163) Thames HD, Bentzen SM, Turesson I, Overgaard M, Van den Bogaert W. Time-dose factors in radiotherapy: a review of the human data. Radiother Oncol. 1990 November; 19(3): p. 219-35.
- (164) Steel GG, Peacock JH. Why are some human tumours more radiosensitive than others? Radiother Oncol. 1989 May; 15(1): p. 63-72.
- (165) Hopewell JW, van den Aardweg GJ. Studies of dose-fractionation on early and late responses in pig skin: a reappraisal of the importance of the overall treatment time and its effects on radiosensitization and incomplete repair. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991 November; 21(6): p. 1441-50.
- (166) Wong CS, Van Dyk J, Simpson WJ. Myelopathy following hyperfractionated accelerated radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma. Radiother Oncol. 1991 January; 20(1): p. 3-9.
- (167) Guttenber R, Thames HD, Ang KK. Is the experience with chart compatible with experimental data? A new model of repair kinetics and computer simulation. Radiother Oncol. 1992; 25: p. 280-6.
- (168) Joiner M. Quantifying cell kill and cell survival. In Arnold E, editor. Basic clinical radiobiology. London: Hodder Arnold; 2009. p. 41-55.
- (169) Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, Chenal C, Schraub S, Alfonsi S, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. Radiother Oncol. 1992 December; 25(4): p. 231-41.
- (170) Dische S, Saunders M, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. Radiother Oncol. 1997; 44(2): p. 123-36.
- (171) Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Griffit G, Palmar M. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. Radiother Oncol. 1999; 52(2): p. 137-48.

- (172) Bentzen SM, Saunders MI, Dische S. Repair halftimes estimated from observations of treatment-related morbidity after CHART or conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 1999; 53(3): p. 219-26.
- (173) Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the european organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int J Rad Oncol Biol phys*. 1995; 31(5): p. 1341-1346.
- (174) Mohiuddin M, Marks J, Marks G. Management of rectal cancer: short vs long-course preoperative radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72(3): p. 636-43.
- (175) Glynne-Jones R, Mawdsley S, Pearce T, Buyse M. Alternative clinical end points in rectal cancer-are we getting closer? *Ann Oncol*. 2006 August; 17(8): p. 1239-48.
- (176) Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, Füzesi L, Klimpfing M, Fietkau R, et al. Prognostic significant of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005 December; 23(34): p. 8688-96.
- (177) Valentini V, Coco C, Picciocchi A, Morganti AG, 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): p. 664-74.
- (178) Stipa F, Chessin DB, Shia J, Paty PB, Weiser M, Temple LK, et al. A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined modality therapy results in improved oncological outcomes compared with those who achieve no downstaging on the basis of preoperative endorectal ultrasonography. *Ann surg oncol*. 2006 August; 13(8): p. 1047-53.
- (179) Pucciarelli S, Toppan P, Friso ML, Russo V, Pasetto L, Urso E, et al. Complete pathological response following preoperative chemoradiation therapy for middle to lower rectal cancer is not a prognostic factor for a better outcome. 2004 November; 47(11): p. 1798-807.
- (180) Janjan NA, Khoo VS, Rich TA, Evetts PA, Goswitz MS, Allen PK, et al. Locally advanced rectal cancer: surgical complication after infusional chemotherapy and radiation therapy. *Radiology*. 1998; 206: p. 131-6.
- (181) Kaminsky MC, Thierry C, Luporsi E, Peiffert D, Lapeyre M, Boissel P, et al. Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3-T4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 42(5): p. 935-41.
- (182) Janjan N, Khoo V, Abruzzese J, Pazdur R, Dubrow R, Cleary KR, et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999; 44(5): p. 1027-38.
- (183) Kim TH, Chang HJ, Kim DY, Jung KH, Hong YS, Kim SY, et al. Pathologic Nodal Classification Is the Most Discriminating Prognostic Factor for Disease-Free Survival in Rectal Cancer Patients Treated with Preoperative Chemoradiotherapy and Curative Resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; en prensa.
- (184) Shihab OC, Brown G, Daniels IR, Heald RJ, Quirke P, Moran BJ. Patients with low rectal

cancer treated by abdominoperineal excision have worse tumors and higher involved margin rates compared with patients treated by anterior resection. *Dis Colon Rectum*. 2010 January; 53(1): p. 53-56.

- (185) Wibe A, Syse A, Andersen E, Tretli S, Myrvold HE, Søreide O, et al. Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: anterior vs. abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum*. 2004 January; 47(1): p. 48-58.
- (186) Chapet O, Romestaing P, Mornex F, Souquet JC, Favrel V, Ardiet JM, et al. Preoperative radiotherapy for rectal adenocarcinoma: which are strong prognostic factors? *Int J Radiat Incol Biol Phys*. 2005; 61(5): p. 1371-77.
- (187) Kusters M, Marijnen CA, van de Velde CJ, Rutten HJ, Lahaye MJ, Kim JH, et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. *Eur J Surg Oncol*. 2010; Pendiente de publicación.
- (188) Cella L, Ciscognetti N, Martin G, Liuzzi R, Punzo G, Solla R, et al. Preoperative radiation treatment for rectal cancer: comparison of target coverage and small bowel NTCP in conventional vs. 3D-conformal planning. *Med Dosim*. 2009; 34(1): p. 75-81.
- (189) Fesinmeyer MD, Mehta V, Blough D, Tock L, Ramsey SD. Effect of Radiotherapy Interruptions on Survival in Medicare Enrollees with Local and Regional Head-and-Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; En prensa.
- (190) Bese NS, Sut PA, Sut N, Ober A. The impact of treatment interruptions on locoregional control during postoperative breast irradiation. *J BUON*. 2007; 12(3): p. 359-9.
- (191) D'Ambrosio DJ, Li T, Horwitz EM, Chen DY, Pollack A, Buyyounouski MK. Does treatment duration affect outcome after radiotherapy for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. ; 72(5): p. 1402-7.
- (192) Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, Shia J, Mazumdar M, Enker W, et al. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg*.. 2005 May; 241(5): p. 829-36.
- (193) Shivnani AT, Small WJ, Stryker SJ, Kiel KD, Lim S, Halverson AL, et al. Preoperative chemoradiation for rectal cancer: results of multimodality management and analysis of prognostic factors. *Am J Surg*. 2007 March; 193(3): p. 389-93.
- (194) Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet*. 2006 september; 368(9538): p. 843-54.
- (195) Wang JZ, Guerrero M, Li XA. How low is the alpha/beta ratio for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 January; 55(1): p. 194-203.
- (196) Group ST, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008 April; 9(4): p. 331-41.
- (197) Glimelius B, Isacson U. Preoperative radiotherapy for rectal cancer. *Acta Oncol*. 2001;

40(8): p. 958–967.

(198) Glimelius B, Isacsson U. In reply to Dr Courdi. *Acta Oncol.* ; 46(3): p. 396.