



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Paula
Peleteiro Higuero

Tesis doctoral

Radioterapia de ciclo corto
neoadyuvante y cirugía diferida
en el tratamiento del cáncer de
recto localmente avanzado

Santiago de Compostela, 2022



TESIS DE DOCTORADO

**RADIOTERAPIA DE CICLO CORTO
NEOADYUVANTE Y CIRUGÍA DIFERIDA
EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE
RECTO LOCALMENTE AVANZADO**

Paula Peleteiro Higuero

**ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE
LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN
INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA**

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2022





DECLARACIÓN DEL AUTOR/A DE LA TESIS

D./Dña. **Paula Peleteiro Higuero**

Título de la tesis: **Radioterapia de ciclo corto neoadyuvante y cirugía diferida en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado**

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
- 2) De ser el caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
- 3) Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.
- 4) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide la versión impresa con la presentada en formato electrónico.

Y me comprometo a presentar el Compromiso Documental de Supervisión en el caso que el original no esté depositado en la Escuela.

En **Santiago de Compostela, 01 de agosto de 2022.**

Firma electrónica



AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/TUTOR DE LA TESIS

D./Dña. **Jesús Pedro Paredes Cotoré**

En condición de: **Tutor/a y director/a**

Título de la tesis: **Radioterapia de ciclo corto neoadyuvante y cirugía diferida en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D/Dña **Paula Peleteiro Higuero**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En **Santiago de Compostela, 01 de agosto de 2022**

Firma electrónica



CONFLICTO DE INTERÉS

El doctorando declara no tener ningún conflicto de interés en relación con la tesis doctoral.

Firma electrónica

Dedicatoria

A Pepe, para que la leas desde el cielo. Tu ausencia duele, mucho.

A Cora, siempre motivándome para alcanzar mis sueños.

Os lo debo todo.

Agradecimientos

Al Profesor Jesús Pedro Paredes Cotoré, por su preocupación, apoyo, esfuerzo, disponibilidad y por sus valiosas recomendaciones. Sin él, este trabajo no se habría llevado a cabo.

Al Dr. Urbano Anido, por su infinita paciencia y su ayuda estadística.

A Manu, por su interés, cariño y apoyo incondicional. Siempre a mi lado.

A Pepe y a Lolo por el tiempo que les he robado y por su confianza ciega en mí. Son mi gran tesoro.

A Diana, por su ánimo y por haberme soportado, toda la vida.

A mis amigos, porque solo pensar en ellos me hace sonreír y la vida fácil. Me siento muy afortunada.

A mis compañeros de Oncología Radioterápica y de otros Servicios del Hospital con los que trabajo habitualmente, por haber aprendido y madurado con ellos, como profesional y como persona.

A mis pacientes y sus familias, por enseñarme tanto.

Resumen

Ensayos clínicos aleatorizados comparan, en el tratamiento neoadyuvante en el cáncer de recto localmente avanzado (CRLA) la radioquimioterapia (RCT) y la radioterapia de ciclo corto (RTCC) y, aunque con matices, se obtiene una eficacia oncológica similar. Esta Tesis Doctoral analiza la aplicabilidad de la RTCC en nuestro entorno, valorando el grado de regresión tumoral, la tasa de recidivas locales, las supervivencias global y libre de enfermedad. Se ha estudiado la toxicidad de la radioterapia y las complicaciones quirúrgicas relacionadas. Con los resultados obtenidos, y la evidencia científica, podemos afirmar que la RTCC es una buena opción de tratamiento para pacientes con CRLA de riesgo intermedio de recurrencia y para aquellos no aptos para recibir un régimen más intensivo. En estos pacientes, la neoadyuvancia con RTCC representa un tratamiento con los mismos resultados oncológicos sin: complicaciones añadidas, dificultades de administración, disminución del coste y reducción de la espera quirúrgica.

PALABRAS CLAVE Cáncer de recto. Radioterapia de ciclo corto. Neoadyuvancia

Resumo

Ensaio clínicos aleatorizados comparan, no tratamento neoadxuvante do cancro de recto localmente avanzado (CRLA) a radioquimioterapia (RCT) e a radioterapia de curta duración (RTCC) e, inda que con matices, obtense una eficacia oncolóxica similar. Esta Tese de Doutoramento analiza a aplicabilidade da RTCC no noso entorno, valorando o grao de regresión do tumor, a taxa de recidiva local e as supervivencia global e libre de enfermidade. Estudamos a toxicidade da radioterapia e as complicacións cirúrxicas relacionadas. Cos resultados obtidos, e coa evidencia científica, podemos afirmar que a RTCC é unha boa opción de tratamento para os pacientes con CRLA con risco intermedio de recidiva e para aqueles non aptos para recibir un réxime máis intensivo. Nestes pacientes, o tratamento neoadxuvante con RTCC representa un tratamento cos mesmos resultados oncolóxicos sen: complicacións engadidas, facilidade de administración, menor custo e redución do tempo de espera para a cirurxía.

PALABRAS CLAVE Cancro de recto. Radioterapia de ciclo curto. Neoadxuvancia

Abstract

Randomized clinical trials compare, in neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer (LARC), radiochemotherapy (RCT) and short-course radiotherapy (RSC) and, although with nuances, a similar oncological efficacy is obtained. This Doctoral Thesis analyzes the applicability of RSC in our setting, assessing the degree of tumor regression, the local recurrence rate, overall survival and disease-free survival. The toxicity of radiation therapy and related surgical complications have been studied. With the results obtained, and the scientific evidence, we can assure that RSC is a good treatment option for patients with LARC at intermediate risk of recurrence and for those not suitable for receiving a more intensive regimen. In these patients, neoadjuvant treatment with RSC represents a treatment with the same oncological results without: added complications, ease of administration, cost reduction and reduction in surgical waiting time.

KEY WORDS Rectal cancer. Short-course radiotherapy. Neoadjuvant treatment

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AAP:	Amputación abdominoperineal
AAPC:	Amputación abdominoperineal cilíndrica
AETS:	Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias
AJCC:	<i>American Joint Committee on Cancer.</i>
AMI:	Arteria Mesentérica inferior
AP:	Anatomía Patológica
APP:	Área pélvica posterior
ASCO:	Sociedad Americana de Oncología Médica
CAP:	Colegio de patólogos americanos
CA19-9:	Antígeno carbohidrato 19-9.
CCR:	Cáncer colorrectal.
CDDP:	Cisplatino
CEA:	Antígeno carcinoembrionario.
CL:	Control local
CR:	Cáncer de recto
CRLA:	Cáncer rectal localmente avanzado
CTV:	Volumen tumoral clínico
cT/cN/cM:	Estadio clínico tumoral, ganglionar o metastásico
CTCEA:	Criterios comunes de terminología de los efectos adversos

ECO:	Ecografía
ECOG:	Estado funcional
EER:	Ecografía endorrectal
EGFR:	Receptor de factor de crecimiento epidérmico
EMT:	Escisión mesorrectal total
EMVI:	Invasión vascular extramural
ESMO:	Sociedad Europea de Oncología Médica
EUROCARE:	Registro Europeo de supervivencia y atención de pacientes con cáncer
GRT:	Grado de regresión tumoral
HDV:	Histograma dosis volumen
IARC:	Agencia Internacional de Registros de cáncer
Ic:	infusión continua
IC:	Intervalo de confianza
ICRU:	Comisión Internacional de Unidades de Radiación y medidas
IMRT:	Radioterapia de Intensidad Modulada
RIO:	Radioterapia intraoperatoria
ITV:	Volumen interno
LPE:	Linfadenectomía pélvica extendida
M:	Metástasis
MRC:	Margen de resección circunferencial
N:	Adenopatías
NA:	No alcanzado
NCCN:	<i>Clinical Practice Guidelines in Oncology for the Rectal Cancer</i>

NCI:	Instituto Nacional del cáncer
NS:	No significativo
OAR:	Órganos de riesgo
PAAF:	Punción aspiración con aguja fina
PET:	Tomografía de emisión de positrones.
PS:	Estado funcional
pT/N:	Estadio patológico tumoral y ganglionar
PTV:	Volumen de tratamiento planificado
QT:	Quimioterapia
Q:	Cirugía
RA:	Resección anterior
RAP:	Resección abdomino-perineal
RCC:	Respuesta clínica completa
RPC:	Respuesta patológica completa
RECIST:	Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos
RG:	Región ganglionar
RL:	Recidiva local
RM:	Resonancia magnética
RP:	Respuesta parcial
RCT:	Radioterapia de ciclo largo y quimioterapia
R0:	Márgenes quirúrgicos libres
R1:	Márgenes afectos microscópicamente
R2:	Márgenes afectos macroscópicamente
RR:	Riesgo relativo
RT:	Radioterapia

RTCC:	Radioterapia de ciclo corto
RTE:	Radioterapia externa
RTOG:	Grupo de Radioterapia Oncológica
SEOR:	Sociedad Española de Oncología Radioterápica
SD:	Desviación estándar
SG:	Supervivencia global
SLP:	Supervivencia libre de progresión
SLM:	Supervivencia libre de metástasis
SLRL:	Supervivencia libre de recaída local
T:	Tumor
TAMIS:	Cirugía transanal mínimamente invasiva
TC:	Tomografía computarizada.
TEM:	Microcirugía transanal endoscópica
TEO:	Operación transanal endoscópica
TNM:	Sistema de estadificación del cáncer
GRT:	Grado de regresión tumoral
VEGF:	Factor de endotelio vascular
VEGFR:	Receptor del factor de endotelio vascular
ypT/N:	Estadio patológico tumoral y ganglionar tras neoadyuvancia
3D-CRT:	Radioterapia tridimensional conformada
5-FU:	5-fluoracilo

ÍNDICE

I.	JUSTIFICACIÓN	29
II.	INTRODUCCIÓN	33
2.1.	Cáncer de recto	33
2.1.1.	Indicencia e importancia.....	33
2.1.2.	Anatomía	36
2.1.2.1.	Anatomía descriptiva y límites del recto....	36
2.1.2.2.	Recto pélvico	39
2.1.2.3.	Mesorrecto	40
2.1.2.4.	Recto perineal y aparato esfinteriano	41
2.1.2.5.	Suelo de la pelvis	44
2.1.2.6.	Vascularización.....	45
2.1.2.7.	Drenaje linfático	46
2.1.2.8.	Inervación.....	48
2.1.2.9.	Vías de diseminación.....	50
2.1.3.	Diagnóstico y estadificación.....	52
2.1.4.	Histopatología	62
2.1.5.	Factores pronósticos y predictivos	67
2.2.	Tratamiento del cáncer rectal	69
2.2.1.	Enfoque multidisciplinar: comité de tumores	69
2.2.2.	Tratamiento quirúrgico	70
2.2.2.1.	Extensión de la resección	70

2.2.2.2. Vía de abordaje	76
2.2.2.3. Tipos de intervención	80
2.2.2.4. Valoración del intervalo quirúrgico	84
2.2.2.5. Complicaciones postoperatorias de la cirugía de recto	86
2.2.3. Radioquimioterapia	89
2.2.3.1. Radioterapia externa	89
2.2.3.1.1. Historia	89
2.2.3.1.2. Principios físicos	101
2.2.3.1.3. Mecanismo de acción.....	116
2.2.3.1.4. Definición de volúmenes de irradiación.....	122
2.2.3.1.5. Órganos de riesgo. Limitación de dosis	123
2.2.3.1.6. Complicaciones	124
2.2.3.2. Radioquimioterapia adyuvante versus neoadyuvante	126
2.2.3.3. Neoadyuvancia: ciclo largo, ciclo corto...	128
2.2.3.4. Quimioterapia adyuvante	128
2.2.3.5. Radioterapia intraoperatoria	130
2.2.4. Estrategia de abstención quirúrgica (“Wait and Watch”).....	134
2.2.5. Valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante	137
2.2.6. Seguimiento oncológico: estándares de calidad	139
2.2.6.1. Recidiva local	140
2.2.6.2. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad	140
III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	143
3.1. Hipótesis de trabajo	143
3.2. Objetivos.....	144

IV. MATERIAL Y MÉTODOS	149
4.1. Tipo de estudio.....	149
4.2. Población de estudio.....	149
4.3. Criterios de inclusión.....	150
4.4. Criterios de exclusión.....	150
4.5. Justificación del tamaño muestral	150
4.6. Diagnóstico y estadificación	151
4.7. Metodología de la radioterapia de ciclo corto (dosis, cuestiones técnicas)	153
4.8. Intervalo neoadyuvancia-cirugía.....	157
4.9. Tratamiento quirúrgico.....	157
4.10. Complicaciones quirúrgicas	158
4.11. Estudio anatomopatológico.....	159
4.12. Evaluación de la respuesta a la neoadyuvancia	162
4.13. Quimioterapia adyuvante	162
4.14. Seguimiento postoperatorio	163
4.15. evolución oncológica.....	163
4.16. Variables del estudio	164
4.17. Análisis estadístico	167
4.18. Aspectos éticos	168
V. RESULTADOS	171
5.1. Descripción de la serie	171
5.2. Estudio descriptivo	171
5.2.1. Variables demográficas	171
5.2.2. Variables relacionadas con el tumor	174
5.2.3. Tratamiento	177

5.2.3.1. Tratamiento radioterápico.....	177
5.2.3.2. Tratamiento quirúrgico.....	177
5.2.3.4. Quimioterapia.....	181
5.2.4. Variables relacionadas con el estudio anatómo- patológico.....	181
5.3. Seguimiento.....	188
5.3.1. Recidiva locoregional.....	188
5.3.2. Metástasis a distancia.....	189
5.3.3. Mortalidad.....	190
5.4. Curvas de supervivencia.....	192
5.4.1 Supervivencia global.....	192
5.4.2 Supervivencia libre de progresión.....	203
VI. DISCUSIÓN.....	217
VII. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO. LÍNEAS FUTURAS.....	253
VIII. CONCLUSIONES.....	257
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	261
X. Anexos.....	287
Anexo I. Índice de figuras y tablas.....	289
Figuras.....	289
Tablas.....	293
Anexo II. Contrato de estudio de investigación Biomédica.....	295

I. Justificación

I. JUSTIFICACIÓN

La eficacia de la cirugía en el cáncer de recto (CR) está condicionada por dos factores fundamentales: la ausencia de serosa en la porción inferior del recto y la dificultad para obtener márgenes de resección amplios debido a la presencia de la estructura ósea pélvica, de manera que el problema fundamental cuando hablamos de CR reside en una cirugía óptima del mesorrecto¹. Un mesorrecto intacto refleja la calidad de la cirugía y predice el pronóstico del paciente.

El empleo de esta resección de mesorrecto ha demostrado que se pueden conseguir buenos resultados sin la ayuda de tratamiento complementario en tumores en estadios iniciales².

Pero la realidad constata que más del 60% de los pacientes son diagnosticados en estadios II y III, donde las cifras de recidiva local (RL), a pesar de la cirugía mesorrectal total, van desde 10 al 45% según la profundidad de la extensión tumoral en la pared intestinal y la presencia de afectación ganglionar en el brazo quirúrgico de ensayos multicéntricos aleatorizados³. La RL influye de manera importante en el pronóstico, de manera que la supervivencia (SG) a 5 años disminuye de un 85% en pacientes sin recidiva a un 20% en pacientes con recidiva³. Por otro lado, el desarrollo de una RL causa una profunda morbilidad con síntomas severos que comprometen la calidad de vida y son de difícil manejo terapéutico (dolor, perforación, obstrucción, fistulas).

Por lo tanto, aunque la cirugía sea el instrumento principal en el tratamiento de estos tumores, el abordaje del cáncer colorrectal (CCR) es un proceso multidisciplinar que permite individualizar el tratamiento y seleccionar pacientes candidatos a terapias combinadas

en base a la localización, estadio y resecabilidad del tumor. Es un hecho probado que los tratamientos neoadyuvantes y adyuvantes permiten mejorar las tasas de control local y supervivencia en determinados estadios tumorales. El optimizar la cirugía (Q), radioterapia (RT) y quimioterapia (QT) ha permitido que en las últimas décadas la RL haya descendido desde un 50% a menos de un 10% y la SG haya aumentado de un 50% a cerca de un 80% en los pacientes con cáncer de recto no metastásico¹.

El tratamiento adyuvante postoperatorio empleado hace años era el abordaje de elección. Sin embargo, el cambio en la estrategia a tratamiento neoadyuvante se adoptó como estándar en Estados Unidos y en Europa después del 2004 de la mano de la mejoría en resultados oncológicos obtenidos en tres ensayos aleatorizados que analizaremos más adelante (CAO/ARO/AIO-94, EORTC 22921 y FFCD 9203). El debate posterior está en si un esquema de radioterapia de ciclo corto hipofraccionada (RTCC) en 5 días obtendría los mismos resultados oncológicos que la radioquimioterapia (RQT) convencional³.

II. Introducción

II. INTRODUCCIÓN

2.1. CÁNCER DE RECTO

2.1.1. Indicencia e importancia

El proyecto GLOBOCAN de la OMS tiene el objetivo de prever estimaciones actualizadas sobre la incidencia, mortalidad y prevalencia de los principales tipos de cáncer, a nivel nacional, de 184 países diferentes. Estas estimaciones se basan en los datos más recientes disponibles en la Agencia Internacional de registros de cáncer (IARC) y en la información a disposición del público en Internet⁴.

Según los datos de GLOBOCAN 2020, la incidencia del CCR está aumentando constantemente en los países en desarrollo. Los CCR son la tercera neoplasia diagnosticada con mayor frecuencia a nivel mundial, y representan el 11% de todos los diagnósticos de cáncer⁵ (Figura 1).

Se estima que en el 2018 se diagnosticaron alrededor de 1.096.000 nuevos casos de cáncer de colon y aproximadamente 704.000 nuevos casos de cáncer de recto. En conjunto, estos comprenden 1.8 millones de nuevos casos de CCR. La incidencia del CCR es mayor entre los hombres que entre las mujeres (casi un 25% más) y de 3 a 4 veces más común en los países desarrollados que en los países en desarrollo⁶.

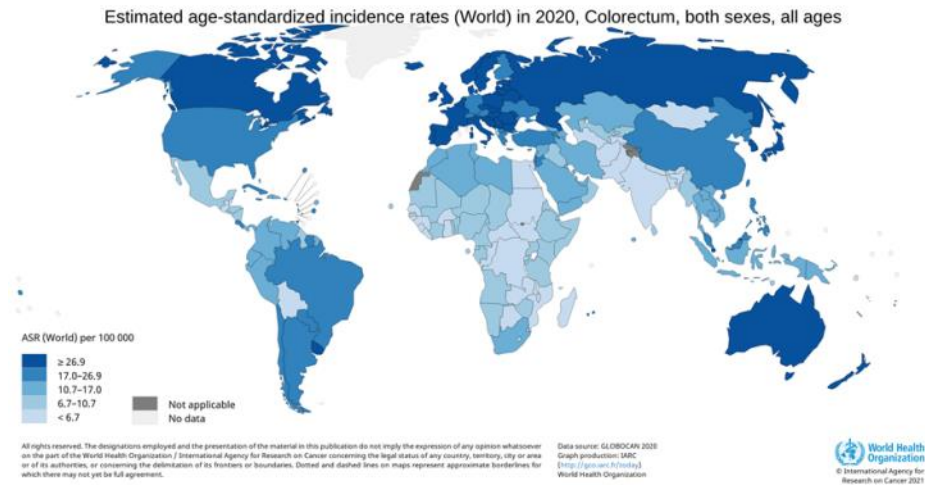


Figura 1. Mapa que muestra las tasas de incidencia estimadas estandarizadas por edad de CCR a nivel mundial en 2020. Fuente: GLOBOCAN⁵. (<http://gco.iarc.fr/today/home>, licencia creative commons)

Alrededor del 20-25% de los pacientes son metastásicos al diagnóstico, y el 20-25% desarrollarán metástasis en el curso de su enfermedad resultado una mortalidad global en torno al 40-45%. La supervivencia a 5 años es del 64% siendo de un 90% para los estadios localizados y de un 10% para el estadio IV o metastásicos. A pesar de estos datos desalentadores, en las dos últimas décadas ha disminuido de manera significativa la mortalidad, especialmente en el norte y oeste de Europa, probablemente debido a una detección precoz, así como a mejores estrategias terapéuticas⁵.

En relación a la mortalidad, el CCR es el segundo cáncer más mortal en todo el mundo, tras el cáncer de pulmón, con aproximadamente 881.000 en 2018⁴.

A nivel mundial el cáncer colorrectal es el cuarto cáncer más frecuente en ambos sexos (1.360.000, 9.7% del total) tras cáncer de mama, próstata y pulmón; el tercer cáncer más frecuente en varones (746.000 casos, 10% del total) tras el cáncer de pulmón y próstata y el segundo

en mujeres (614.000, 9.2% del total) tras el cáncer de mama. El 54.8% de los nuevos casos de cáncer colorrectal eran varones. Supone la quinta causa de muerte en ambos sexos (694.000 muertes, 8.5% del total) por detrás del cáncer de pulmón, mama, hígado, y estómago; es la cuarta causa de muerte en varones (374.000, 8.0% del total) tras el cáncer de pulmón, hígado y estómago; y la tercera causa de muerte en mujeres (320.000, 9,0%) tras el cáncer de mama y de pulmón. Mueren ligeramente más (52%) en las regiones menos desarrolladas, lo que refleja la supervivencia tan pobre que existe en estas regiones.

El proyecto EURO CARE (*European Cancer Registry based study on survival and care of cancer patients*) es el estudio de base poblacional más amplio de Europa que proporciona, desde hace más de 20 años, estimaciones de la supervivencia de cáncer en nuestro continente. Para el cáncer de recto, la supervivencia media a los cinco años estandarizada por edad fue del 55.8%, con mejor supervivencia para mujeres respecto a los hombres. Europa del Norte y Central tiene la mayor supervivencia y similar al cáncer de colon, alrededor del 60%. Europa del Sur, Reino Unido e Irlanda tiene una supervivencia intermedia, alrededor del 55%, y Europa del Este bastante menor, cercana al 45%⁴.

La incidencia de CCR ha aumentado constantemente en ambos sexos y en todos los grupos de edad durante las últimas décadas en España, a diferencia de otros países donde la incidencia disminuyó durante este período. Este aumento probablemente sea debido a una alta exposición a factores de riesgo como el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, el sobrepeso y la diabetes⁷.

En España, datos más recientes reportados por GLOBOCAN, el número estimado de casos de CCR para el 2020 en ambos sexos era de 40.441 (14.3%), ocupando el tercer lugar después del cáncer de próstata y de mama (Figura 2). En los hombres el número de casos

para el mismo año fue de 24.610 (15%), mientras que en las mujeres fue de 15.831 (13.3%), siendo uno de los 5 cánceres más frecuentes. En concreto, se diagnosticaron 12.754 casos de cáncer de recto (4.5%), con una mortalidad de 4.321 casos (3.8%) y una supervivencia a los 5 años para todas las edades de 40.312 casos⁸.

España tiene unas tasas de supervivencia a los 5 años del 64%, por encima de la media de los países europeos, que se sitúa en el 57%.

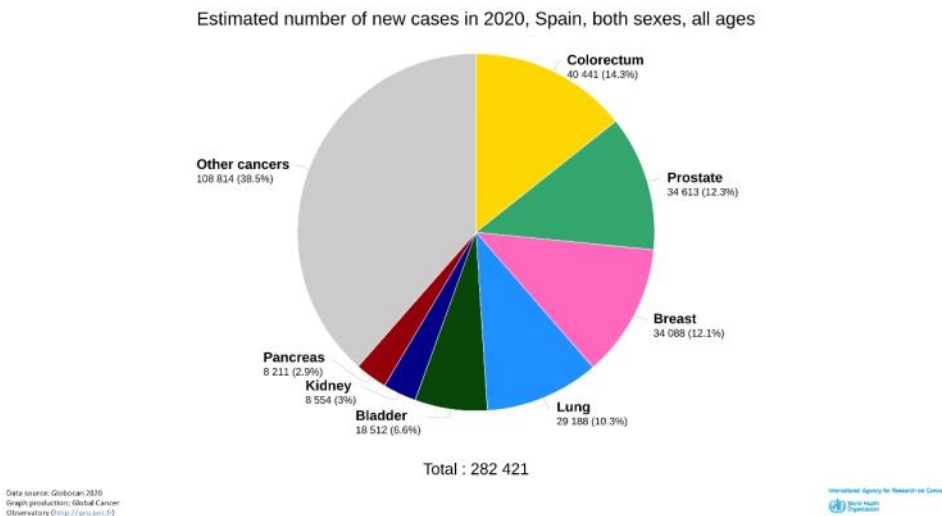


Figura 2. Tasas de incidencia estimadas estandarizadas por edad de CCR a en España en 2020. Fuente: GLOBOCAN⁸. (<http://gco.iarc.fr/today/home>, licencia creative commons)

2.1.2. Anatomía

2.1.2.1. Anatomía descriptiva y límites del recto

El recto es la continuación directa del colon sigmoide y comienza delante del cuerpo de la tercera vértebra sacra (unión rectosigmoidea) y su límite inferior corresponde a la unión ano

cutánea. Está compuesto por dos partes distintas: el recto pélvico o ampolla rectal (reservorio contráctil localizado en la concavidad sacrococcígea) y el recto perineal o conducto anal (cilindro estrecho y corto de 3-4 cm que pasa a través del diafragma pélvico formado por la porción puborrectal del músculo elevador del ano cuyas fibras se unen en la parte profunda del esfínter anal externo). La orientación longitudinal del recto se ajusta a la concavidad ventral del sacro. Así, el recto corre inicialmente hacia atrás, y luego hacia abajo y hacia adelante para alcanzar el hiato del elevador (el espacio en el suelo pélvico entre los dos músculos elevadores del ano a través de los cuales las vísceras pélvicas pasan por debajo del perineo). Esta curva ventral natural en el recto se denomina flexura sacra. En el hiato del elevador, el recto se vuelve continuo con el canal anal. La unión ano-rectal está situada aproximadamente 4 cm por delante de la punta del cóccix. Así el recto, está situado por encima del nivel del suelo pélvico y por debajo del nivel del borde pélvico, por lo tanto, es una víscera completamente intrapélvica⁹.

Además de mostrar la curva ventral, el recto posee una sucesión de tres curvas lisas orientadas lateralmente. La parte superior y las curvas inferiores se dirigen a la derecha y la curva media a la izquierda. Cada una de las tres "curvas" posee, en su aspecto luminal, pliegues transversales en forma de hoz. También conocidos como las "válvulas de Houston", estos pliegues son producidos por el músculo engrosado en la pared rectal que se proyecta hacia adentro cubierto con mucosa suprayacente. La flexura rectal media es la más constante y prominente de las tres flexuras. La válvula inferior está a 7 cm del ano, otra 2 cm más arriba con forma de media luna y la tercera a 11-13 cm del ano¹⁰. Como estas válvulas son pliegues mucosos sin localización precisa no pueden ser consideradas como puntos anatómicos para la segmentación del recto (Figura 3).

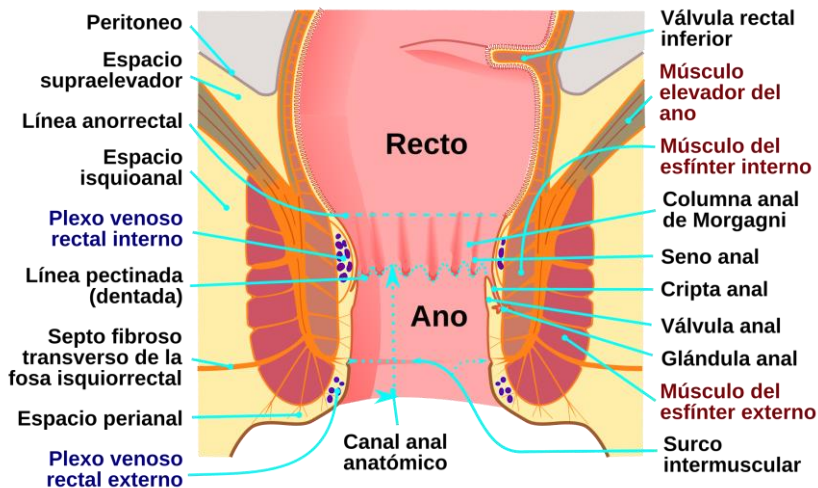


Figura 3. Anatomía del recto.

(https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/4/41/Human_anus-es.svg/351px-Human_anus-es.svg.png, licencia creative commons)

Las haustraciones, apéndices epiploicas y taeniae coli que caracterizan el sigmoide y otros segmentos del colon están notablemente ausentes en la pared rectal. De hecho, es este abrupto cambio en la apariencia externa es lo que permite identificar la unión rectosigmoidea. Esta unión generalmente se encuentra unos 6 cm por debajo del nivel del promontorio sacro. Sin embargo, cuando se realiza una sigmoidoscopia rígida o flexible, la unión rectosigmoidea se ve a 14-18 cm del borde anal, y generalmente se toman 18 cm como medida¹⁰.

El recto en el adulto mide entre 10 y 14 cm de longitud. A diferencia del colon transverso y el colon sigmoide, el recto carece de mesenterio. Por tanto, la cara posterior del recto es completamente libre de una cubierta peritoneal. A este respecto el recto se asemeja a los segmentos ascendentes y descendentes del colon, y todos estos segmentos pueden, por lo tanto, considerarse como retroperitoneales¹⁰.

La cara anterior del tercio proximal del recto está cubierta por peritoneo visceral, que hace una reflexión hacia adelante pasando a

recubrir la cara posterior del útero en la mujer y la cara posterior e inferior de la vejiga y vesículas seminales en el hombre. Esta reflexión peritoneal se localiza a 7-9 cm de margen anal en varones y a 5-7 cm en las mujeres y se conoce como bolsa de Douglas o fondo de saco pélvico y actúa como asiento de metástasis “por goteo” de los tumores viscerales. A partir de esta reflexión el recto no tiene más peritoneo y su cara anterior mira a la fascia de Denonvilliers o tabique recto-vaginal en la mujer⁹.

Desde el punto de vista quirúrgico el recto se puede dividir en tres partes: recto superior que es la mitad superior de la ampolla rectal, se sitúa a grosso modo por encima del fondo de saco de Douglas, clásicamente se extiende de 6-12 cm a 15-18 cm desde el margen anal. Recto inferior que comienza en la mitad inferior de la ampolla rectal y desciende hasta el borde superior de los elevadores; corresponde al recto infraperitoneal y se puede explorar mediante tacto rectal. Por último, el recto perineal o conducto anal situado entre 0 y 3-4 cm del margen anal. En esta porción asientan carcinomas epidermoides de origen cutáneo, carcinomas cloacogénicos y adenocarcinomas rectales¹¹.

2.1.2.2. Recto pélvico

El peritoneo divide el recto en dos partes, una superior parcialmente intraperitoneal; y otra inferior, de accesibilidad quirúrgica más complicada. El recto infraperitoneal está envuelto por la fascia pélvica, que se compone de dos hojas: la hoja visceral, que envuelve al recto propiamente dicho, y la hoja parietal de la fascia pélvica. Las dos hojas se fusionan en su parte anterior y posterior por debajo del fondo de saco de Douglas, formando así la aponeurosis de Denonvilliers en el varón y el septo rectovaginal en la mujer por delante; y por detrás, a nivel de S4 (a 3-4 cm de la unión anorrectal) se forma el ligamento sacro rectal, que se ha de seccionar para abordar el músculo elevador del ano. Esta formación debe extirparse con el recto

en las proctectomías realizadas en los cánceres como lo proponen los promotores de la exéresis total del mesorrecto¹².

2.1.2.3. Mesorrecto

El mesorrecto es un tejido linfograso vascular y neural, situado entre la muscularis propia rectal y la hoja visceral de la fascia pélvica o fascia recti, que asienta sobre las tres cuartas partes de la circunferencia rectal infraperitoneal, posterior y lateralmente. La cara anterior del recto infraperitoneal no suele poseer tejido graso, salvo en las personas con gran cantidad de tejido adiposo. Los 2 últimos centímetros de recto pélvico tampoco cuentan con tejido graso. El mesorrecto comienza a nivel del promontorio, donde la arteria hemorroidal superior se divide en ramas derecha e izquierda, y desciende hasta la fascia de Waldeyer. La fascia recti que lo recubre está separada de la fascia presacra por una capa de tejido areolar laxo relativamente avascular por el que discurren los nervios hipogástricos. Lateralmente hay condensaciones de tejido conectivo que unen el mesorrecto a las paredes laterales de la pelvis (son los ligamentos o alerones rectales), y que contienen el plexo autonómico pélvico.

Los tumores rectales que atraviesan la pared se extienden por el mesorrecto y pueden alcanzar la fascia pélvica, e incluso sobrepasarla, para llegar a la fascia parietal. Dicha extensión tumoral lateral perirrectal, también llamada radial, se conoce desde hace tiempo. Sin embargo, el pronóstico asociado a la invasión lateral de la fascia recti se ha subestimado durante largo tiempo. Ésta puede ser la causa de cierto número de recidivas locorregionales consideradas inexplicables.

Un estudio histológico correcto de las piezas obtenidas por proctectomía debe incluir hoy en día secciones transversales, a fin de analizar la extensión radial y detectar una invasión de la sección

circunferencial, que tiene el mismo valor negativo para el pronóstico que la invasión en una sección distal¹³.

El drenaje linfático discurre sobre todo dentro del mesorrecto en dirección ascendente, pero, en caso de tumor, puede que el drenaje sea descendente algunos centímetros. Asimismo, existen ciertas vías de drenaje por fuera de la fascia recti, e incluso exteriores a la fascia parietal. En la práctica clínica, se ha demostrado sin embargo que una invasión de estas características en los linfáticos de la pared pélvica o en el mesorrecto en dirección descendente superior a 4 cm corresponde a una difusión metastásica o ganglionar para la que la cirugía no resulta curativa. Por ello, en los tumores de tercio superior, está indicada la exéresis extrafascial "holy plane" de Heald del mesorrecto 5 cm por debajo del tumor. Las resecciones más amplias provocan graves secuelas sin beneficio terapéutico para el paciente. En los tumores de localización más baja, sin embargo, es precisa la exéresis total del mesorrecto¹³.

En diversos estudios se ha demostrado una relación directa entre la calidad de la extirpación y el margen circunferencial negativo, lo que tiene una estrecha correlación con la recidiva local¹⁴.

2.1.2.4. Recto perineal y aparato esfinteriano

El canal anal es anatómicamente peculiar y tiene una fisiología compleja, que explica su papel crucial en la continencia. El ano u orificio anal es una hendidura cutánea anteroposterior, que junto con el canal anal permanece virtualmente cerrado en reposo, como resultado de la contracción circunferencial tónica de los esfínteres y la presencia de cojines o almohadillas anales. El borde del orificio anal, el borde o margen anal (línea ano cutánea de Hilton), marca el borde más bajo del canal anal y a veces es el nivel de referencia para las mediciones tomadas durante la sigmoidoscopia. Otros prefieren la línea dentada

como punto de referencia porque es más preciso. La diferencia entre el borde anal y la línea dentada suele ser de 1 a 2 cm¹².

Se divide en tres partes, zona columnar, zona transicional y zona cutánea (Figura 3).

La zona columnar, también denominada región supra pectínea o supra valvular, constituye la mitad superior del conducto anal, y mide aproximadamente 1,5 cm. Está compuesta por pliegues longitudinales de mucosa conocidas como las columnas de Morgagni¹³. Cada columna se ensancha en su base, que forma un pliegue transversal o válvula. La alineación de estas válvulas representa la línea pectínea, aquí se encuentran las criptas anales en donde desembocan las glándulas anales. La infección de las glándulas y la obstrucción de los conductos que comunican con las criptas dará lugar a los abscesos perianales. La mucosa de la zona columnar es un epitelio de tipo glandular y contiene receptores sensibles a la consistencia de las heces, por lo que juega un papel importante en la continencia anal.

La zona transicional, también denominada región infra pectínea o infra valvular, comienza por debajo de la línea pectínea. Mide alrededor de 1,5 cm, y está formada por un epitelio de tipo escamoso, plano y estratificado. Es la zona sensible del conducto anal. Su límite inferior se encuentra marcado por un anillo púrpura denominado línea blanca, que se sitúa entre la parte subcutánea del esfínter externo del ano y el límite inferior del esfínter interno.

La zona cutánea comienza por debajo de la línea blanca, mide aproximadamente 8 mm, es difícil de ver y presenta pliegues provocados por la contracción del músculo corrugador del ano

El recto perineal o conducto anal se halla insertado en la musculatura del aparato esfinteriano. A este nivel y al contrario que en el recto pélvico, no existe ni plano ni espacio perirrectal que se desprege de forma espontánea. El aparato esfinteriano se compone de dos anillos

circulares: el esfínter interno y el esfínter externo, separados por una capa intermedia de fibras verticales llamada músculo o capa longitudinal (Figura 4).

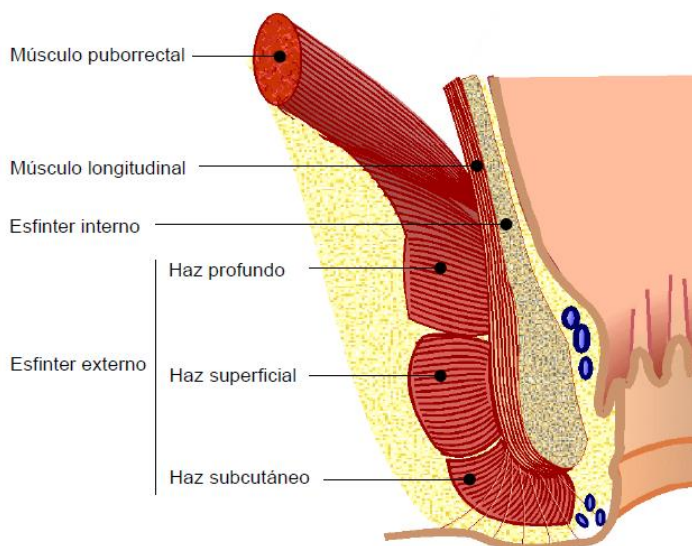


Figura 4. Aparato esfinteriano, corte frontal.
(<https://slideplayer.es/slide/3303463/>, licencia creative commons)

El esfínter interno corresponde a la prolongación y al engrosamiento de la capa muscular circular del recto. Se halla integrado por fibras musculares lisas y forma un manguito muscular que envuelve las tres cuartas partes superiores del conducto anal, unos 30 mm. Rebase el borde superior del esfínter externo, que mide alrededor de 10 mm. Es un músculo involuntario y su límite inferior se marca como un escalón que recibe el nombre de línea blanca de Hilton. Su tono asegura la continencia involuntaria.

El esfínter externo se compone de fibras musculares estriadas, envuelve el esfínter interno, asegura la continencia voluntaria y está formado por tres fascículos. Se han realizado varias descripciones que lo consideran como una extensión perineal del músculo elevador del ano¹⁴.

2.1.2.5. Suelo de la pelvis

Los músculos del suelo de la pelvis, como los del mecanismo esfinteriano anal, provienen de la cloaca primitiva. El suelo o diafragma de la pelvis consta de los músculos pubococcígeo, iliococcígeo y puborrectal, un grupo que forma, en conjunto, el músculo elevador del ano. El diafragma pélvico (Figura 5), se sitúa entre el sacro, la fascia obturatriz, las espinas ciáticas y el pubis, y forma un suelo fuerte que sustenta los órganos de la pelvis y regula, coordinadamente con el esfínter externo del ano, la defecación. El "hiato del elevador" es una abertura creada entre las fibras que se decusan del músculo pubococcígeo y permite la salida del conducto anal, la uretra y la vagina femeninas.

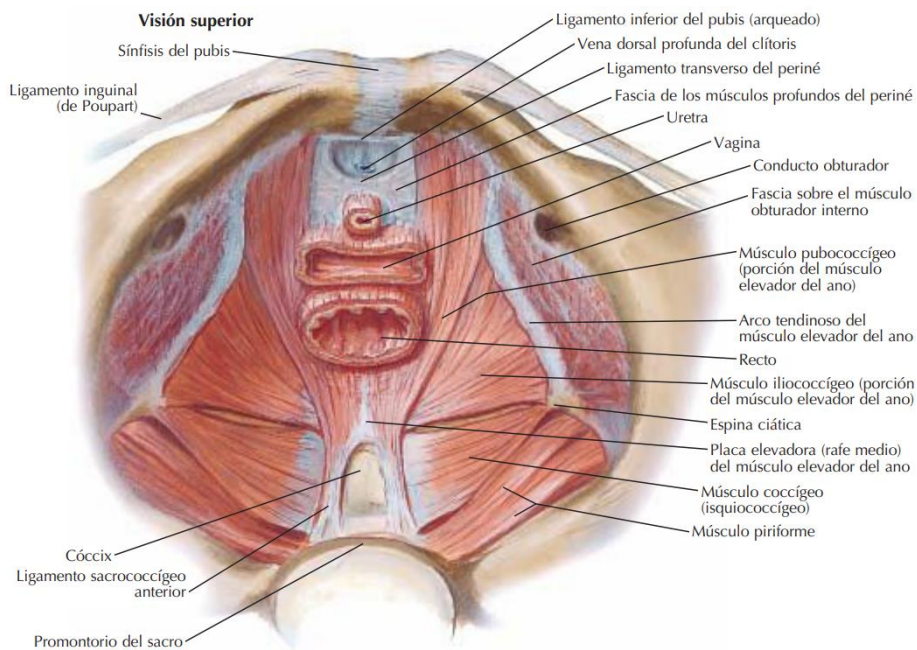


Figura 5. Diafragma pélvico, visión superior.
(<https://rebrand.ly/xrg196b>, licencia creative commons)

El músculo puborrectal es un asa robusta de músculo estriado, con forma de U, que recorre el recto, justo por encima del plano de los esfínteres anales. Se encuentra en un estado de contracción continua, factor esencial para mantener la continencia y su relajación endereza el ángulo anorrectal y permite el descenso de las heces; su contracción ejerce el efecto antagónico.

La disfunción del mismo es una causa importante de trastornos defecatorios. Con toda probabilidad, los músculos pubococcígeo e iliococcígeo participan de la continencia al ejercer una compresión lateral que estrecha el hiato del elevador¹¹.

2.1.2.6. Vascularización

La arteria principal que irriga el recto es la arteria rectal superior (hemorroidal superior), rama terminal de la arteria mesentérica inferior, que discurre detrás del recto, en el mesorrecto, se ramifica y vuelve a entrar en la submucosa rectal. El conducto anal también recibe perfusión arterial de las arterias rectal media, rectal inferior y arteria sacra media¹⁵ (Figura 6).

El drenaje venoso del recto, forma una imagen especular con la perfusión arterial. Se realiza a través de la vena rectal superior y, de manera accesoria de las venas rectal inferior, media y la vena sacra media. La vena rectal superior se compone de la unión de 5 a 6 venas que atraviesan la pared muscular del recto y convergen en un gran tronco venoso que queda por delante o a la izquierda de la arteria epónima. Forma, junto con las venas sigmoideas, la vena mesentérica inferior. Las venas rectales inferiores y medias, inconstantes y de pequeño calibre, drenan el conducto anal y la parte baja de la ampolla rectal hacia la vena pudenda y la vena ilíaca interna. La vena sacra media es una vía venosa accesoria y drena la parte superior del recto perineal hasta alcanzar la vena ilíaca primitiva izquierda¹⁵.

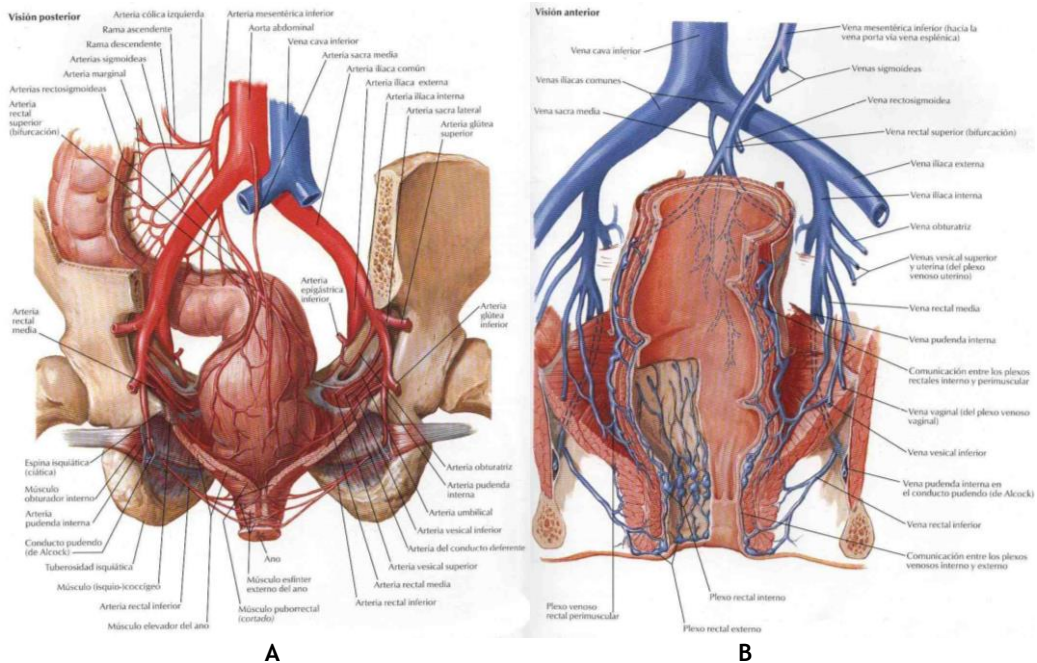


Figura 6. Vascularización arterial (A), drenaje venoso del recto (B).
 (A) <https://www.medicinavademecum.info/pelvis-y-perine-arteria-del-recto-y-conducto-anal>
 (B) <https://www.medicinavademecum.info/wp-content/uploads/2021/02/venas-del-recto-y-conducto-anal.jpg>, licencia creative commons)

2.1.2.7. Drenaje linfático

Los vasos linfáticos se forman a partir de los plexos linfáticos, localizados en la pared rectal bajo la mucosa rectal y anal. Alcanzan los ganglios perirrectales, localizados en el tejido graso perirrectal.

La vía principal de drenaje linfático del recto (Figura 7) se realiza a través de los vasos del mesorrecto, y se encuentra próxima a la raíz del mesocolon izquierdo. Los ganglios perirrectales drenan a un grupo ganglionar perirrectal localizado en la bifurcación de la arteria rectal superior (el ganglio principal del recto de Mondor para los anatomistas). Los linfáticos acompañan a la arteria mesentérica inferior, hasta alcanzar los ganglios peri aórticos, localizados en el

origen de la arteria mesentérica inferior y, más tarde los ganglios superiores, hasta llegar al conducto torácico. Algunos linfáticos acompañan a la vena mesentérica inferior y alcanzan los ganglios retro pancreáticos. Entonces, pueden seguir a las arterias hasta las estaciones ganglionares, localizados en el origen de la arteria mesentérica superior, o a las venas hasta el pedículo portal.

La parte más baja del recto pélvico y el recto perineal drena a través de linfáticos localizados bajo la fascia parietal (Figura 7). Las vías linfáticas eferentes drenan bien a los ganglios ilíacos internos, siguiendo los vasos rectales medios; o directamente a los ganglios ilíacos primitivos a partir de los ganglios perirrectales posteriores. En este caso se localizan bajo la fascia parietal, por fuera del mesorrecto, entre el plexo nervioso pélvico y la pared pélvica. Algunos autores explican así que la tasa de recidivas pélvicas sea más elevada para lesiones más bajas y los falsos negativos, ya que no se detecta metástasis ganglionar en los ganglios del mesorrecto, con lo que no existe invasión ganglionar aparente. Las lesiones se clasificarían de forma errónea N-pues la técnica convencional de proctectomía no extirpa otros ganglios que no sean los mesorrectales. Sólo los grupos japoneses, que usan la técnica de búsqueda de ganglios centinela, han propuesto realizar la exéresis programada en los casos en los que los linfáticos de estas cadenas se puedan localizar, a pesar de las graves secuelas de este tipo de vaciamiento y la ausencia de pruebas que confirmen su utilidad.

Una parte de los linfáticos que drenan el recto perineal pasan a través del elevador. Por ello, en las amputaciones clásicamente se propone la exéresis del elevador en bloque con el recto. La sección se realiza al nivel de su inserción parietal. La extensión fuera de estos límites es inaccesible para el cirujano, aunque se efectúe desde la parte inferior del recto hacia los ganglios pudendos, a través de la fosa isquiorrectal, o desde la parte baja del conducto anal por debajo de la línea pectínea

hacia los ganglios inguinales superficiales, siguiendo los vasos linfáticos subcutáneos. La parte superior del conducto anal puede tener un doble drenaje linfático hacia los ganglios ilíacos internos y los ganglios inguinales superficiales. Todo ello explica porque el riesgo de recidiva locorregional es más elevado cuanto más baja se localice la lesión en el recto¹⁶.

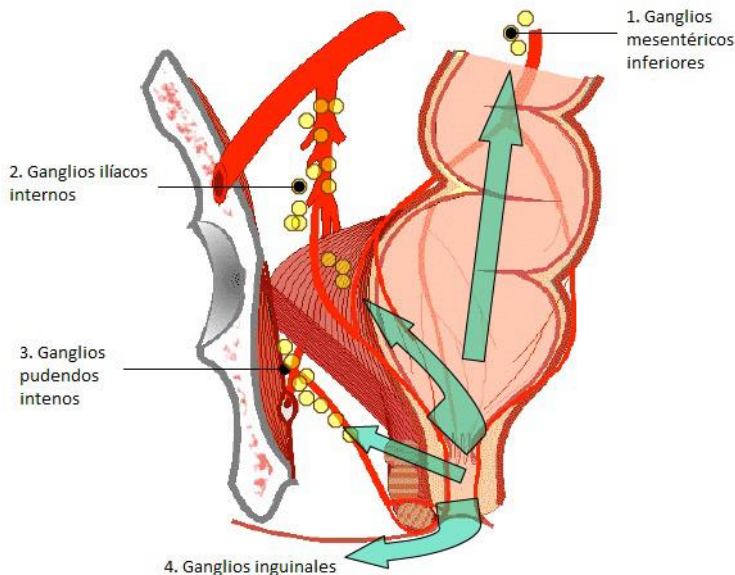


Figura 7. Sección frontal del recto con los linfáticos. 1. Ganglios del mesorrecto a lo largo del pedículo rectal superior; 2. ganglios ilíacos internos; 3. ganglios del espacio isquirrectal del conducto anal y del recto terminal (vía pudenda); 4. ganglios inguinales del conducto anal (vía subcutánea).
(<https://slideplayer.es/slide/3141609/11/images/13/Hacia+los+ganglios+inguinales.jpg>, licencia creative commons)

2.1.2.8. Inervación

El plexo hipogástrico se encarga de la inervación de la zona pélvica, que abarca recto, vejiga y órganos sexuales. En el contexto oncológico del recto, se puede preservar la inervación pélvica si ésta no ha sido invadida directamente por el tumor, aunque implica poseer

conocimientos anatómicos precisos. Así se consigue minimizar las secuelas urinarias y sexuales de la cirugía de cáncer de recto, estimadas en un 21 y 44%, respectivamente, en una revisión reciente.

Las raíces simpáticas surgen de L1, L2 y L3 y constituyen el plexo intermesentérico, localizado por delante de la aorta, aunque también se denominan nervios hipogástricos superiores en función de que su estructura sea plexiforme o se encuentre desdoblada, fenómeno muy frecuente. Existen un tronco izquierdo, muy próximo a los vasos mesentéricos inferiores, y un tronco derecho, más distal, en el ángulo diedro aortocava.

El plexo presacro, o nervio presacro cuando el plexo tiene forma troncular, se divide al nivel del promontorio en dos nervios pélvicos, o hipogástricos, derecho e izquierdo, cuyo trayecto es internamente paralelo al de los uréteres a 1 o 2 cm, y como ellos, siempre posteriores a la fascia urinaria de Gerota, y también posterior a la fascia presacra de Waldeyer. Resulta útil recordar que el uréter se sitúa en un plano posterior a estos planos, y si se visualiza de modo directo significa que nos encontramos demasiado posteriores y debemos volver por delante de la fascia para estar en un buen plano de disección. Los nervios pélvicos discurren por la parte posterosuperior del mesorrecto, por fuera de la hoja visceral de la fascia pélvica, hasta convertirse a cada lado en aferencias del plexo hipogástrico inferior o plexo pélvico.

El plexo pélvico es parasagital y vertical, se incluye dentro de una lámina neurovascular recubierta y envuelta por la hoja parietal de la fascia pélvica. La parte anteroinferior del plexo se acerca al mesorrecto al nivel de los bordes laterales de la aponeurosis de Denonvilliers, donde las dos hojas de la fascia pélvica se unen. A este nivel, se encuentra por debajo y por delante el ligamento lateral del recto, cuya realidad anatómica es, como ya se ha visto, discutida por algunos, pero que contiene las ramas nerviosas que nacen de este

plexo con destino al recto. Es el responsable de los mecanismos de eyaculación en el varón y de la lubricación en la mujer.

Las raíces parasimpáticas provienen de S2, S3 y S4, y son las responsables de la erección en el varón. Los nervios erectores (cavernosos o de Eckardt) discurren junto con las ramas simpáticas en los paquetes neurovasculares de Walsh, por fuera de la aponeurosis de Denonvilliers, muy próximas a la cara anterolateral del bajo recto, al nivel de las vesículas seminales¹⁶.

2.1.2.9. Vías de diseminación

El cáncer de recto, debido a la proximidad a otras estructuras localizadas en la cavidad pélvica, tiene mayores probabilidades de progresión locorregional. Si se desarrollan metástasis a distancia, éstas suelen ser en el hígado o en los pulmones en función de la localización del tumor en el recto.

Las vías de diseminación del CR pueden ser:

- Diseminación hematogena: a través de los vasos de la pared colorrectal y, mediante el drenaje venoso portal, al hígado, que es el órgano más frecuentemente afecto por metástasis en el cáncer de colon (seguido del pulmón, suprarrenales, hueso...) y tercio superior del recto. Los tumores del tercio medio e inferior del recto drenan en la cava inferior, por lo cual pueden causar metástasis pulmonares (localización más frecuente en estos casos), óseas, cerebrales, etc., en ausencia de metástasis hepáticas.
- Diseminación linfática: es el tipo de diseminación más importante porque se trata de uno de los criterios fundamentales a la hora de decidir la amplitud de exéresis quirúrgica. Por ello, el cirujano debe realizar sistemáticamente la exéresis total de los trayectos y vías linfáticas correspondiente al segmento en que asienta el

cáncer. En el CR la diseminación puede seguir las siguientes direcciones: diseminación ascendente, siguiendo la hemorroidal superior hasta los ganglios mesentéricos inferiores y desde allí hasta los lumboaórticos; diseminación lateral hacia los grupos de la hipogástrica y obturatrices; y diseminación descendente a través de los ganglios linfáticos para-rectales, en el dorso del recto y a lo largo de los plexos linfáticos, en la piel anal y perianal, los esfínteres anales y la grasa isquiorrectal, para alcanzar eventualmente a los ganglios inguinales, o a los ganglios a lo largo de los vasos ilíacos internos hacia los ganglios inguinales superficiales; esta última se ve cuando el tumor invade el canal anal coexistiendo con bloqueo linfático masivo.

- Diseminación directa: por continuidad a la pared intestinal y a través de ella, a las estructuras adyacentes. La extensión local del tumor se produce, principalmente, porque crece en profundidad invadiendo todas las capas que forman la pared del tubo digestivo; es decir, crece desde la mucosa hasta la serosa pasando por las capas submucosa y muscular. Una vez que el tumor traspasa toda la pared del intestino puede invadir cualquier órgano contenido en el abdomen. Los órganos más frecuentemente afectados son la vejiga, la próstata o la vagina dependiendo del sexo, el sacro y la grasa que le rodea.
- Diseminación peritoneal: poco frecuente, aunque muy grave, ya que significa que el cáncer es irresecable. Ocurre por penetración transmural y liberación de células tumorales a la superficie peritoneal. El peritoneo aparecerá sembrado con pequeños nódulos, existiendo abundante ascitis que puede ser hemorrágica.
- Diseminación intraluminal: por implantación en otros puntos del intestino, es frecuente que las recidivas locales ocurran en las líneas de sutura de la anastomosis intestinal, sugiriendo que se deban al injerto de células desprendidas en la luz intestinal tras la

manipulación tumoral. Esto es diferente a la recidiva que se produciría si el cirujano dejase los bordes de la pieza quirúrgica con afectación microscópica. Ello parece justificar el lavado rectal intraoperatorio (con suero salino u otros agentes) antes de realizar la anastomosis, lo que trata de eliminar estas células exfoliadas en la manipulación del tumor. A pesar de que no hay evidencia concluyente de un efecto beneficioso de esta técnica en la recurrencia local después de la resección anterior del cáncer de recto, la irrigación rectal debiera ser una práctica a realizar de forma sistemática ^{11,13}.

2.1.3. Diagnóstico y estadificación

El diagnóstico del CCR se realiza mediante el examen histológico de una biopsia que generalmente se obtiene durante una endoscopia o de una muestra quirúrgica.

Se puede sospechar CCR a partir de uno o más de los síntomas y signos descritos anteriormente o puede ser asintomático y descubrirse mediante exámenes de detección de rutina en sujetos de riesgo.

La estadificación clínica preoperatoria que también incluyo en este apartado, se realiza mediante un examen físico, TC tórax-abdomen-pelvis y RM pélvica.

Para el diagnóstico es imprescindible una anamnesis con exploración física completa, que permita conocer la comorbilidad del paciente y por tanto nos aproxime al riesgo quirúrgico. Se debe realizar una analítica con hemograma, bioquímica y antígeno carcinoembrionario (CEA). Se observa con frecuencia una anemia microcítica. Unos niveles de CEA preoperatorios superiores a 10-20 ng/ml están asociados a una probabilidad elevada de evolución adversa¹⁷, así como

si el paciente presenta ascitis, hepatomegalia, linfadenopatías palpables o fijación del cáncer de recto.

El tacto rectal permite valorar la localización, grado de fijación y tamaño tumoral. Existe una importante variabilidad inter-observador y los resultados son altamente dependientes de la experiencia del especialista¹⁷.

La rectoscopia complementa el examen digital, proporcionando información más exacta de la localización y la distancia al margen anal. Se debe determinar el tamaño (porcentaje circunferencia y longitud) y morfología¹⁸.

Colonoscopia

Constituye la prueba de diagnóstico más precisa y versátil para el diagnóstico de CCR ya que permite la visualización y localización de la lesión, la toma de muestras para estudio anatomopatológico, detectar neoplasias sincrónicas (ocurre en aproximadamente un 3% de los pacientes), extirpar pólipos y marcar de zonas de interés¹⁸. Es una exploración invasiva que no está exenta de complicaciones, aunque poco frecuentes, pueden ser graves¹⁹. Pueden ser secundarias a la preparación, a la propia exploración y/o a la pseudo-analgia. Las más frecuentes e importantes son las derivadas de la técnica, fundamentalmente hemorragia y perforación. Si no es posible realizar una colonoscopia completa (por perforación, obstrucción, estenosis) debe realizarse en los primeros 3-6 meses tras la cirugía con el objetivo de identificar lesiones sincrónicas²⁰.

Colonografía-TAC (“Colonoscopia virtual”)

Proporciona una perspectiva endoluminal simulada del colon distendido lleno de aire. Se trata de una exploración mínimamente

invasiva que no requiere sedación ni analgesia. Se necesita una preparación intestinal mecánica similar a la necesaria para el enema de bario, ya que las heces pueden simular pólipos.

Los resultados de dos meta-análisis indican que la especificidad y la sensibilidad para el diagnóstico de pólipos de entre 6-9 mm y mayores de 1 cm es elevada para plantearla como alternativa o complementaria a la colonoscopia, en pólipos de entre 6-9 mm la sensibilidad oscila entre 70-86% y la especificidad 86-93%, y para los de más de 9 mm la sensibilidad y especificidad oscilan entre 85-93% y 97% respectivamente; en los de menos de 6 mm no se logran resultados fiables. Sin embargo, no puede sustituir a la colonoscopia en el CCR por la imposibilidad de toma de muestras para estudio anatomopatológico¹⁹.

Se recomienda su uso en pacientes con sospecha o diagnóstico de CCR por colonoscopia convencional, o en los que no se ha podido alcanzar el ciego.

Ecografía endorrectal (EER)

La pared rectal se visualiza con esta técnica como una alternancia de capas híper e hipocogénicas. Ofrece las ventajas de ser una prueba accesible económicamente, fácilmente transportable y disponible en la mayoría de centros.

Es la técnica más sensible para evaluar estadios precoces (T1-T2), siendo menos útil en estadios avanzados, ya que no visualiza correctamente la fascia mesorrectal y, por tanto, no predice de modo adecuada el margen circunferencial. Alcanza una precisión para determinar el estadio T entre el 70 y 90%. Su precisión disminuye en la determinación de la afectación ganglionar al 70-75%²¹. Se considera que ni el tamaño de las adenopatías ni sus características ecográficas son predictores fiables de malignidad. Se requiere adquirir

experiencia, por lo que se necesita superar una curva de aprendizaje con una recomendación de al menos 50 exploraciones. Además, es observador dependiente, lo que conlleva a posibles errores de interpretación. Presenta limitaciones técnicas como son la imposibilidad de valorar tumores estenosantes, tumoraciones a más de 10 cm y errores de imagen causados por dificultad de posicionar correctamente la sonda respecto al tumor. La interposición de aire o heces o cambios anatómicos debidos a biopsias puede producir artefactos. Todo ello puede ser causante de la sobre-estadificación y como hemos dicho presenta una mayor limitación que la RM en la evaluación de la afectación del margen circunferencial lateral y la fascia mesorrectal²².

RM pélvica

Permiten visualizar y evaluar las paredes rectales y su relación con todas las estructuras pélvicas que la rodean, fundamentalmente con el mesorrecto y su fascia. No se precisa preparación especial, a lo sumo una limpieza previa mediante enema.

La RM tiene una precisión para la invasión de pared en torno al 75-85% y de un 74% para infiltración ganglionar. Alta eficacia en la valoración de tumoraciones T3 voluminosas y T4, disminuyendo en estadios precoces. La reacción desmoplásica que se produce en torno al tumor conlleva un riesgo de sobre-estadificación del 38-62% en T2 y del 5-18% en T3²³.

En el meta-análisis de Purkayastha²⁴ se confirma que la RM de alta resolución predice la invasión del margen de resección circunferencial (MRC) con una sensibilidad y especificidad de 94% y 85%, respectivamente. Los resultados del estudio multicéntrico MERCURY²⁵ también lo confirman, con un 82% de concordancia entre RMN y los hallazgos anatomopatológicos, en la predicción de la extensión mural en la grasa mesorrectal y, por lo tanto, es una prueba

imprescindible y definitiva para la estadificación, y en consecuencia para la toma de decisiones terapéuticas.

La evaluación radiológica de la estadificación ganglionar (N) es menos fidedigna que la T. La precisión global varía en torno al 60-80%. La profundidad de la invasión tumoral se correlaciona no solo con el riesgo de afectación ganglionar positiva sino también con la precisión de la estadificación ganglionar. Los criterios de afectación nodal son el descenso de la ecogenicidad y presentar una forma redondeada en vez de oval (EER), incremento de la intensidad de señal o inhomogeneidad (RM), e incremento del tamaño y contorno irregular en ambas técnicas²⁶. Los límites de resolución de RM a nivel nodal son de 3 mm, aunque un 25% son ganglios positivos y miden menos de 3 mm. Un estudio demuestra que la presencia de un contorno irregular y una intensidad de señal no homogénea son predictores más precisos de metástasis ganglionar que el tamaño.

TAC tóraco-abdomino-pélvico

Es una prueba de imagen óptima para la valoración de metástasis a distancia (M) (hepáticas y pulmonares), invasión de órganos próximos, afectación ganglionar y complicaciones relacionadas con el tumor como fistulas, perforación, obstrucción.... La sensibilidad para detectar metástasis es mayor (75-87%) que para detectar compromiso ganglionar (45-73%) aunque este porcentaje ganglionar es mayor en los tumores rectales (66%). Se presupone que una adenopatía perirrectal es maligna ya que la adenopatía benigna normalmente no se observa en esta área en ausencia de un proceso inflamatorio demostrable como fístulas o abscesos²⁷.

Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

Es una prueba de limitada calidad para definir la profundidad de invasión y tiene escasa sensibilidad en establecer la clasificación T, por lo que no se recomienda de rutina, pero en ocasiones puede ser de gran utilidad en la práctica clínica²⁸.

Comparado con la TAC, tiene mayor sensibilidad (87% frente 66%) y especificidad (68% frente a 59%) a la hora de localizar enfermedad oculta hepática o pulmonar.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Sanidad (AETS), recomienda su utilización en las siguientes situaciones:

- Re-estadificación con sospecha de recurrencia (recidiva frente fibrosis) en un caso susceptible de cirugía.
- Elevación progresiva de CEA con pruebas diagnósticas no concluyentes.
- Valoración de respuesta terapéutica previa a la cirugía de lesiones metastásicas ante técnicas de imagen no concluyentes.

Otras

Antes una sospecha de metástasis o si existe sintomatología: Punción aspiración con aguja fina (PAAF) o biopsia, Gammagrafía ósea, TAC cerebral, RM hepática...

Marcadores tumorales

Ni el CEA sérico ni ningún otro marcador incluso el CA 19-9, deben usarse como prueba de detección o diagnóstico para el CCR, pero el CEA hay que pedirlo en la analítica inicial ya que los niveles de CEA

tienen valor en el pronóstico y seguimiento de pacientes con CCR como veremos más adelante.

El CEA tiene una capacidad de diagnóstico baja para detectar CCR primario debido a la superposición significativa con la enfermedad benigna y la baja sensibilidad para los estadios iniciales. Un metanálisis concluyó que la sensibilidad combinada de CEA para el diagnóstico de CCR era solo del 46% (IC95% 0.45-0.47). Ningún otro marcador tumoral convencional tuvo una mayor sensibilidad diagnóstica, incluida en antígeno carbohidrato 19-9 (sensibilidad 0.30; IC95% 0.28-0.32)²⁹.

Además, la especificidad de CEA también es limitada. En el metanálisis mencionado anteriormente, la especificidad de CEA para el diagnóstico de CCR fue de 89% (IC95% 0.88-0.92). Las causas no relacionadas con el cáncer de un CEA elevado incluyen gastritis, úlcera péptica, diverticulitis, enfermedad hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y cualquier estado inflamatorio agudo o crónico. Y, además, los niveles de CEA son significativamente más altos en fumadores.

En resumen, se prefiere la EER y la RM para la valoración de la T y la N; aunque la ecografía ofrece ventajas en estadios iniciales y la RM para estadios avanzados, ya que subestratifica mejor los T3 basándose en el nivel de invasión de grasa perirrectal e invasión vascular. Para estadificación sistémica, es suficiente con el empleo de TAC tóraco-abdomino-pélvico.

La estadificación preoperatoria es imprescindible para planificar la técnica quirúrgica y el tratamiento neoadyuvante. El sistema preferido por la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) es el TNM: Tumor, Nódulo y Metástasis. En la octava edición de este manual de estadificación, el capítulo sobre cáncer colorrectal proporciona una

descripción ampliada de la anatomía, seguida de reglas para la clasificación clínica y patológica. Aunque la estructura de estadificación básica se ha mantenido igual, ha habido muchas actualizaciones y aclaraciones³⁰.

Una de las adiciones importantes en la discusión de la clasificación patológica es la descripción detallada de la displasia de los tumores in situ (Tis). Al penetrar en la lámina propia con posible invasión de la muscularis mucosa, las lesiones Tis se denominan adenocarcinoma intramucoso. La penetración a través de la membrana basal en cualquier sitio gastrointestinal se considera invasiva, pero en el cáncer colorrectal, solo los tumores que invaden la submucosa hacen metástasis. Debido a la posibilidad de errores de muestreo, las lesiones Tis se registran en el registro de cáncer, mientras que aquellas con otras formas de displasia, incluida la de alto grado, no lo están³¹.

Las categorías T no han cambiado con respecto a la séptima edición (Tabla 1). Como en la séptima edición de la AJCC, T4 se subdivide en T4a y T4b. Los tumores que invaden la superficie serosa (peritoneo visceral) se denominan T4a. También se aclara que los tumores con perforación, en los que las células tumorales son continuas con la superficie serosa a través de la inflamación, también se consideran T4a. En áreas del colon y recto sin recubrimiento peritoneal, como las caras posteriores del colon ascendente y descendente y el recto inferior, T4a no es aplicable. Los tumores que invaden directamente o se adhieren a órganos o estructuras adyacentes se consideran T4b³⁰.

Tabla 1. Clasificación TNM según la séptima edición del AJCC³²

ESTADIO	T	N	M	
I	T1	N0	M0	T1: Invade submucosa
	T2	N0	M0	T2: Invade muscularis propia
IIA	T3	N0	M0	T3: Invade a través de la muscularis propia en los tejidos pericólicas
IIB	T4a	N0	M0	T4a: Penetra en la superficie del peritoneo visceral
IIC	T4b	N0	M0	T4b: Invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras. Si no hay invasión microscópica se clasificará entre T1 a T4a
IIIA	T1-T2	N1 - N1c	M0	N1: 1 a 3 ganglios afectos N1a: 1 ganglio afecto N1b: 2 a 3 ganglios afectos N1c: Depósitos tumorales en la subserosa, mesenterio o en tejidos pericólicos o perirectales no peritoneales sin metástasis ganglionares regionales
	T1	N2a	M0	N2a: 4 a 6 ganglios afectos
IIIB	T3 - T4a	N1 - N1c	M0	
	T2 - T3	N2a	M0	
	T1 - T2	N2b	M0	N2b: 7 o más ganglios afectos
IIIC	T4a	N2a	M0	
	T3 - T4a	N2b	M0	
	T4b	N1 - N2	M0	
IVA	T1 - T4	N0 - N2	M1a	M1a: Metástasis confinada a un órgano
IVB	T1 - T4	N0 - N2	M1b	M1b: Metástasis en más de un órgano o localización o en el peritoneo

Las categorías N tampoco han cambiado; sin embargo, existe una amplia discusión sobre las células tumorales aisladas en los ganglios linfáticos y las micrometástasis. Las células tumorales aisladas, que

generalmente constan de hasta 20 células dentro del seno subcapsular o marginal de un ganglio linfático, tienen un valor pronóstico controvertido. Según el AJCC 8, deben designarse como N0 (o N0i +), pero su presencia no eleva la enfermedad al estadio III³².

La octava edición de la AJCC aclara la interpretación de nódulos tumorales discretos que se encuentran dentro del área de drenaje linfático de un carcinoma primario de colon o recto. Los nódulos que no contienen tejido de ganglio linfático o estructuras vasculares / neurales identificables deben considerarse depósitos tumorales y designarse como N1c. La forma, el contorno y el tamaño del depósito no se consideran en estas designaciones. Los depósitos tumorales dentro de la pared de un vaso deben considerarse invasión linfovascular, con las designaciones específicas del sitio L + para invasión linfática o de venas pequeñas y V + para depósitos en espacios revestidos de células endoteliales con glóbulos rojos o células de músculo liso asociados. Si se encuentran nódulos tumorales alrededor de una estructura neural, deben clasificarse como invasión perineural³⁰. N1c eleva la enfermedad al estadio III, incluso en ausencia de metástasis ganglionares. El número de depósitos tumorales se registra con factores específicos del sitio, pero no influye en la designación (es decir, un paciente con un depósito tumoral y un paciente con cuatro depósitos tumorales se clasifican como N1c). El número de depósitos tumorales no se suma al número de ganglios linfáticos positivos³¹.

La categoría M se ha ampliado, con la adición de M1c para metástasis peritoneales (M1a denota metástasis a un sitio u órgano distante, y M1b denota metástasis a más de uno). El fundamento de la designación M1c es que los pacientes con metástasis peritoneales generalmente evolucionan peor que aquellos con metástasis en órganos viscerales³¹.

Una adición importante en la octava edición del AJCC es el énfasis en un enfoque personalizado para diagnosticar y tratar el cáncer colorrectal. La discusión ampliada de los marcadores moleculares incluye mutaciones somáticas y de la línea germinal que conducen a una deficiencia en la reparación de errores de apareamiento o inestabilidad de microsatélites, y mutaciones de la vía RAS como KRAS, BRAF y NRAS, todas incluidas en factores específicos del sitio³⁰.

Los hallazgos radiográficos y endoscópicos (incluida la biopsia) se pueden utilizar para asignar un estadio clínico (cT,cN,cM), como hemos visto. La evaluación del estadio patológico (denominado pT,pN,pM) requiere un examen histológico de la muestra de resección. La radioterapia y quimioterapia preoperatorias pueden alterar significativamente la estadificación clínica; como resultado, la estadificación patológica posterior a la terapia se designa con el prefijo yp (ypT, ypN)³¹.

En cuanto a la valoración de respuesta tras neoadyuvancia, plantea problemas de interpretación con cada una de las pruebas descritas debido a la fibrosis y edema de los tejidos tratados. Por ello la valoración del descenso de estadificación o *downstaging* se reserva a la descripción de los hallazgos quirúrgicos y a la estadificación patológica definitiva, salvo si se hace RM entre las 4-6 semanas tras finalizar el tratamiento neoadyuvante³¹.

2.1.4. Histopatología

La mayoría (> 90%) de los cánceres rectales son adenocarcinomas. Algunos adenocarcinomas presentan un componente mucinoso, que puede ser extracelular (coloide) o intracelular (células en anillo de sello). Los cánceres coloides, constituyen entre el 15-50% de los adenocarcinomas, no son un factor

pronóstico independiente en contraposición al de células en anillo de sello que si se asocian con pronóstico adverso y se dan entre el 1-2% de los adenocarcinomas³³. Otros tipos histológicos poco frecuentes son: carcinoide, leiomioma, linfoma y de células escamosas³³.

Los adenocarcinomas pueden ser clasificados por su grado de diferenciación histológica, que tiene en cuenta en grado en el que están formadas las glándulas colónicas. De esta forma los adenocarcinomas pobremente diferenciados o indiferenciados (tumores de alto grado) no forman estructuras glandulares bien definidas, consisten predominantemente en hojas o cordones de células infiltrantes, frecuentemente con marcada atipia celular, polimorfismos y un alto índice mitótico. El tumor bien diferenciado presenta más del 95% de crecimiento glandular, el tumor moderadamente diferenciado presenta formación glandular entre el 50-95%, el tumor pobremente diferenciado entre el 5-50% y el tumor indiferenciado <5%.

En la unión anorrectal el carcinoma de células escamosas es el más frecuente, hasta en un 80%, si bien es posible hallar carcinomas originados a partir del epitelio de transición (carcinoma cloacogénico) y melanomas. Como el recto es relativamente inmóvil y carece de cubierta serosa, los cánceres rectales tienden a extenderse por contigüidad y afectar progresivamente a las estructuras locales. El carcinoma de células escamosas se caracteriza por su extensión local y ganglionar, hallándose en un 30% afectación ganglionar abdominoperineal, en un 20% afectación de los ganglios inguinales y en un 10% de los pacientes las metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.

El estadio patológico proporciona información decisiva sobre la pieza quirúrgica. Mucha de esta información se detalla en el informe de anatomía patológica que incluye los siguientes parámetros: descripción macro/microscópica de la muestra, así como grosor

tumoral, grado histológico, profundidad de penetración y extensión a estructuras adyacentes (T), número de ganglios evaluados, número de ganglios positivos para infiltración tumoral (N), presencia de metástasis a distancia a otros órganos incluyendo áreas ganglionares no regionales (M), margen circunferencial, proximal y distal, grado de regresión del tratamiento neoadyuvante (GRT), invasión linfovascular, perineural y número de depósitos tumorales³⁴.

El manual de la octava edición³⁰ incluye una sugerencia al cirujano para que marque en la pieza quirúrgica el área más profundamente afectada por la infiltración tumoral y que la delimite mediante clips quirúrgicos para que el patólogo pueda evaluar directamente el estado de los márgenes de resección. Los márgenes quirúrgicos se estratifican atendiendo al estado patológico, en el que R0 es cuando se ha logrado una resección completa del tumor con márgenes quirúrgicos negativos, es decir, libres de infiltración tumoral; R1 cuando la resección es incompleta y existe afectación microscópica en los márgenes y por último R2, cuando, al igual que el previo, la resección es incompleta y existe residuo.

Los márgenes de resección circunferencial (MRC) son un importante parámetro patológico en cánceres de recto³⁵. La identificación del MRC se determina a través de la evaluación del exterior de la circunferencia de la pieza resecada y mesorrecto, el cual requiere a menudo la tinción de las superficies externas y el corte-laminado de la muestra. Se considera positivo si el tumor se encuentra a 1 mm del margen seccionado. La precisión en su valoración es muy importante, ya que se ha comunicado que es un potente indicador, tanto de recurrencia local, como de supervivencia global.

En un estudio retrospectivo con 17.000 pacientes, el MRC fue el mejor indicador de recurrencia local en pacientes tratados con cirugía como primera opción terapéutica, respecto a aquellos que recibieron

tratamiento preoperatorio³⁵. El margen circunferencial intranodal positivo muestra menor porcentaje de recurrencia que el de extensión directa tumoral.

El AJCC y el Colegio de Patólogos Americanos (CAP) recomiendan la evaluación de 10-14 y 12-18 ganglios para identificar con precisión el estadio colorrectal, respectivamente. Los expertos no alcanzan un consenso sobre el número de ganglios que se deben evaluar para identificar con precisión el estadio tumoral³⁶. Esto es debido a que no discriminan entre colon y recto y que reflejan en el caso de colon la cirugía como primera opción terapéutica. Si atendemos a dos estudios que evalúan exclusivamente tumores rectales, estos ponen de manifiesto que se precisan más de 10 o 14 como mínimo para identificar con precisión un estadio II rectal³⁶. Se conoce que el número medio de ganglios aislados en los pacientes tratados con tratamiento neoadyuvante es significativamente menor que los tratados con cirugía exclusiva (13 vs 19, $p < 0,05$; 7 vs 10, $p \leq 0,0001$)³⁷. Los expertos (NCCN) recomiendan examinar un mínimo de 12 ganglios.

Las guías recomiendan que se defina el grado de regresión experimentado por el tumor tras la administración de tratamiento preoperatorio. De acuerdo con las recomendaciones tanto de la NCCN como del Colegio de Patólogos americanos, la respuesta tumoral debería cuantificarse en una escala que vaya del grado 0 (respuesta completa, no células tumorales viables) al grado 5 (pobre respuesta, mínimo o nula muerte de células tumorales, por tanto, extenso cáncer residual)³⁸.

Múltiples estudios han demostrado que la presencia de invasión perineural (PNI) se asocia con un pronóstico comprometido³⁹. Uno de ellos, retrospectivo con 269 pacientes describió una supervivencia cuatro veces mayor en pacientes sin invasión perineural en comparación con aquellos tumores que invadían estructuras neurales

próximas. Análisis multivariantes de pacientes con estadio macroscópico postquirúrgico intrapelvico II rectal muestran que estos presentan invasión perineural, y una peor supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años, comparada con los que no presentan PNI (29% vs 82%; $p = 0,0005$). Resultados similares se objetivaron en estadio III³⁹.

Los depósitos tumorales mesorrectal extranodales o “nódulos satélite”, son agregados tumorales presentes irregularmente en la grasa pericólica o perirrectal, los cuales no muestran evidencia de afectación ganglionar. Parecen ser debidos a la invasión linfovascular o perineural. El número de depósitos extranodales debe ser cuantificado, porque se asocia con una reducción tanto de la supervivencia global como la libre de enfermedad⁴⁰.

Según el Colegio Americano de patólogos el informe anatomopatológico de la pieza quirúrgica debe incluir datos relevantes del estudio macroscópico y del estudio microscópico que repercuten en el estadiaje y pronóstico del paciente.

Desde el punto de vista macroscópico se indicará⁴¹: longitud total de la pieza de resección, tamaño, localización y configuración del tumor, distancia a los márgenes de resección quirúrgica (proximal, distal y radial), presencia de perforación y otros hallazgos relevantes como la presencia de pólipos asociados, describiendo número, tamaño y localización. Desde el punto de vista microscópico se incluirá: focalidad tumoral (uni o multifocal) y tamaño, tipo histológico, grado de diferenciación, estado microscópico de los márgenes y la distancia al margen más próximo, estadio tumoral TNM, número de ganglios aislados y número de ganglios con metástasis, presencia de características histológicas que se asocien a inestabilidad de microsatélites.

2.1.5. Factores pronósticos y predictivos

El pronóstico es multifactorial, existen variedad de factores asociados al paciente, al tumor o al tratamiento y a la biología tumoral. El estadio patológico es el factor pronóstico más importante en los pacientes con cáncer de recto, claramente relacionado con el estadiaje TNM⁴² y con una serie de parámetro adicionales como la invasión linfática, venosa o perineural, la respuesta inflamatoria linfática, la afectación de los márgenes de resección, la edad al diagnóstico (antes de los 40 o después de los 70 años) o la existencia de otras comorbilidades, que también determinan el pronóstico.

Según las guías ESMO⁴² con respecto a los factores que dependen del paciente, aquellos pacientes sintomáticos en el momento del diagnóstico suelen tener una enfermedad más avanzada y un peor pronóstico, otros factores que hay que tener en cuenta son el nivel socioeconómico y las comorbilidades asociadas.

Los relacionados con el tumor son la localización de las metástasis y el número de las mismas, la existencia de afectación peritoneal, el tratamiento adyuvante previo con oxaliplatino y si existe una recaída precoz (<6 meses). Los factores relacionados con la biología tumoral son la alta frecuencia e inestabilidad de microsatélites, la mutación KRAS o EGRF⁴².

Los niveles séricos de CEA tienen utilidad pronóstica en pacientes con CCR recién diagnosticado. Los pacientes con CEA sérico preoperatorio >5ng/ml tienen un peor pronóstico que aquellos con niveles más bajos, aunque algunos datos sugieren que el CEA preoperatorio elevado que se normaliza después de la resección (1-4 meses después) no es un indicador de mal pronóstico. Si no se normalizan implican la presencia de enfermedad persistente y la necesidad de una evaluación adicional⁴³. Además, se debe realizar un

análisis de los niveles postoperatorios de CEA durante 5 años en estadios II y III por si pueden ser candidatos potenciales a tratamiento. Los biomarcadores aceptados por las guías de práctica clínica son los siguientes⁴²:

Inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR): La mutación KRAS impide la eficacia de tratamiento con anticuerpos contra EGFR y la determinación del estado de KRAS es obligatoria antes de iniciar el tratamiento. Su análisis, ya sea mediante inmunohistoquímica o de secuenciación genética, debe realizarse en el tumor primario o en las metástasis. Se ha demostrado que la mutación en los codones 12 y 13 del exón 2 (5%) de la región codificada del gen KRAS, predice la ausencia de eficacia de los anticuerpos anti-EGFR, aunque los datos son controvertidos. Por consiguiente, se recomienda genotipar el tejido tumoral en los pacientes en la etapa de diagnóstico, para adaptar el tratamiento sistémico al perfil molecular⁴⁴.

Los pacientes con la mutación V600E-BRAF presentan un peor pronóstico ya que muestran un descenso significativo en la supervivencia libre de progresión (2.7 frente 9.8 ms; $p < 0.001$), y en la media de supervivencia total (14 frente 30 ms; $p < 0.001$) en aquellos pacientes que contenían BRAF nativo⁴⁵.

Inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular. No hay marcadores predictores todavía para Bevacizumab. Su eficacia no depende del estado mutacional de KRAS o BRAF, receptor soluble del factor de crecimiento del endotelio vascular (sVEGFR) o niveles plasmáticos VEGF. Los cambios en los niveles de factores angiogénicos (fibroblastos, placenta, factor de crecimiento hepatocito) durante el tratamiento con Bevacizumab pueden indicar desarrollo de resistencia; pero no son predictores sino marcadores asociados a progresión²⁷.

Quimioterapia: La sobreexpresión de topoisomerasa 1, se ha mostrado beneficiosa en el tratamiento con Irinotecan y potencialmente con Oxaliplatino. Los polimorfismos del gen de reparación de escisión de ADN (ERCC1), timidinafosforilasa o timidilato sintetasa (TS) se asocian con eficacia al Oxaliplatino y 5FU; sin embargo, en la práctica clínica no se emplean de manera rutinaria para la selección terapéutica²⁷.

Factores predictores de toxicidad ⁴⁶:

- Déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD): A pesar del riesgo de toxicidad letal potencial con el empleo de fluoropirimidinas (FU) en caso de déficit de DPD, que constituye el 0,3%-1,5% de los pacientes, no se recomienda habitualmente la determinación de DPD. Solo en caso de toxicidad severa se evalúa si existe o no dicho déficit.
- Polimorfismo de UGT1A1: Solo si ocurre una toxicidad severa con el uso de irinotecan, se debe comprobar la presencia de dicho polimorfismo. Es especialmente importante cuando se administra a altas dosis (300-350 mg/m²).

2.2. TRATAMIENTO DEL CÁNCER RECTAL

2.2.1. Enfoque multidisciplinar: comité de tumores

En los últimos 15-20 años se han producido importantes avances en el tratamiento del cáncer colorrectal que han mejorado extraordinariamente el pronóstico de estos pacientes. Estos avances están en continua evolución y su conocimiento por parte de los especialistas implicados es un factor pronóstico muy importante⁴⁷⁻⁵⁰. El aumento de los recursos diagnóstico-terapéuticos disponibles para

esta neoplasia ha incrementado la complejidad de su tratamiento y la necesidad de adaptar e individualizarlos a cada paciente.

Este abordaje multidisciplinar, unido a un plan de cribado que ponga el enfoque en la detección precoz y la prevención ha mejorado las expectativas en el diagnóstico y tratamiento del cáncer colorrectal.

El equipo estaría formado por especialistas de Digestivo, Cirugía, Oncología Radioterápica y Médica, Radiodiagnóstico, Anatomía Patológica, Medicina Nuclear, que se reúnen periódicamente para trazar los abordajes terapéuticos de cada paciente. También se recomienda la participación o apoyo de personal de enfermería, nutricionistas, farmacéuticos, trabajadores sociales... En este proceso juega también un papel fundamental el médico de Atención Primaria cuya implicación directa con el paciente permite realizar un seguimiento exhaustivo de las pautas de tratamiento, así como intensificar la detección precoz entre la población diana⁵¹.

En la actualidad se acepta que los pacientes atendidos en unidades especializadas presentan mejores resultados quirúrgicos y, probablemente, una mayor supervivencia a largo plazo. Dada la complejidad del proceso diagnóstico-terapéutico, la coordinación de los recursos y la adecuada información a los pacientes, son fundamentales para optimizar los resultados⁵².

2.2.2. Tratamiento quirúrgico

2.2.2.1. Extensión de la resección

La extensión de la resección se determina según la localización del tumor, su vascularización, drenaje linfático y la presencia o no de invasión de órganos vecinos, asegurando una resección en bloque de toda la zona infiltrada por la neoplasia.

La decisión de hacer una amputación abdominoperineal (AAP) o una intervención que conserve el esfínter anal se plantea básicamente en los cánceres de situación más baja, cercanos a la unión anorrectal. Hasta la conferencia de consenso de 1994 el posible efecto de reducción tumoral inducido por la radioterapia preoperatoria no modificaba la decisión del tipo de intervención que había sido programado. Sin embargo, en base a estudios no aleatorizados el modificar la técnica quirúrgica en función de los resultados de la radioterapia preoperatoria podría realizarse en centros muy especializados, a ser posible en el marco de protocolos de investigación clínica, tras recibir el consentimiento informado de los pacientes y siempre de forma individualizada⁵³⁻⁵⁶.

Los límites de la exéresis curativa de un cáncer de recto deben definirse en cuatro campos: la extensión de la proctectomía hacia abajo; la exéresis del mesorrecto; la conservación o no de la innervación pélvica y la extensión del vaciamiento ganglionar.

Extensión de la proctectomía hacia abajo.

Debe realizarse en función de la situación del extremo inferior del tumor⁵⁷⁻⁵⁹:

- En los tumores de la mitad superior, cuyo extremo inferior está a más de 10 cm del margen anal, no es accesible al tacto rectal salvo que haya un prolapso tumoral, y que por tanto se sitúa a más de 5 cm de la unión anorrectal, se recomienda seccionar el recto, y, sobre todo, el mesorrecto, 5 cm por debajo del borde inferior del tumor para evitar cualquier riesgo de que el borde de resección sea invadido, mientras que las secuelas no disminuyen significativamente si se deja un muñón rectal mayor.

- En los tumores cuyo extremo inferior esté a menos de 5 cm de la unión anorrectal, la mayoría de los cirujanos consideran que es suficiente una sección del recto 2 cm (el mínimo aceptable es de 1 cm tras recibir radioterapia) por debajo del borde inferior del tumor, siempre que se haga una exéresis completa del mesorrecto.

Exéresis del mesorrecto

En el mesorrecto se produce la parte esencial de la invasión linfática de los cánceres rectales, de ahí la gran importancia de su exéresis total. La extensión tiene lugar en tres direcciones, principalmente hacia arriba, esto justifica la exéresis en bloque del mesorrecto que contiene el pedículo rectal superior. Como en la pared rectal, también puede haber émbolos tumorales linfáticos o ganglios invadidos hacia abajo en el mesorrecto, hasta 4 cm por debajo del borde inferior del tumor; esto justifica el margen distal de 5 cm para el mesorrecto, que se reduce a 2 cm para la parte más baja del recto, donde ya no hay tejido celulolinfático.

Se conocía la invasión linfática lateral en el mesorrecto hacia la fascia rectal, pero durante mucho tiempo se ha infravalorado el valor pronóstico de los márgenes circunferenciales. Actualmente se considera que este margen tiene tanta importancia como el margen distal y que probablemente da lugar a algunas recidivas locorregionales de los cánceres de recto mal explicadas hasta el momento. Esto justifica la exéresis extrafascial del mesorrecto en su totalidad, hasta su plano de sección, para evitar el "efecto cono" descrito cuando el cirujano que disecciona el mesorrecto tiende a acercarse cada vez más al recto y al tumor, a medida que la disección se hace más profunda en la pelvis y más difícil.

En la práctica clínica, Heald, que desarrolló la técnica de exéresis completa del mesorrecto (ETM), ha señalado que con este método la

tasa de recidivas locorregionales a los 5 años ha disminuido del 20-36 % al 4-12% ⁶⁰. Estos resultados deben interpretarse con prudencia, ya que se trata de estudios unicéntricos, retrospectivos o prospectivos no aleatorizados, procedentes de centros muy especializados. Sin embargo, las tasas de recidivas locorregionales registradas en estos estudios son inferiores a las de los grupos de control y los grupos tratados en los estudios aleatorizados en los que se evaluó la eficacia de los tratamientos adyuvantes o neo adyuvantes del cáncer de recto. Por eso muchos cirujanos consideran que la exéresis completa del mesorrecto es una de las aportaciones más importantes de los últimos años en el tratamiento quirúrgico del cáncer de recto y que debería considerarse como la técnica quirúrgica de referencia. Un estudio prospectivo aleatorizado que se llevó a cabo en Holanda, en el que se compararon los resultados de la exéresis completa del mesorrecto, sola o asociada a radioterapia preoperatoria, ha confirmado que la exéresis completa del mesorrecto era la técnica quirúrgica de referencia y que debía asociarse a radioterapia preoperatoria⁵⁶.

Extensión del vaciamiento ganglionar.

El nivel de ligadura de la Arteria mesentérica inferior (AMI) continúa siendo hoy día un tema controvertido que depende en gran medida del cirujano.

Esta elección del nivel de ligadura arterial en la cirugía del cáncer de recto puede basarse en tres aspectos básicos, según un punto de vista oncológico, anatómico y/o técnico.

Desde el punto de vista oncológico, sabemos que la afectación ganglionar es un factor pronóstico importante para la supervivencia después de la cirugía del cáncer de recto, por lo que el principio básico de la ligadura alta es el de la resección del mayor número de ganglios linfáticos afectados. Sin embargo, se ha visto que la incidencia de

ganglios linfáticos metastásicos en el origen de AMI es baja, entre el 0,3 a 8.6 %, y corresponden a tumores pT3 y pT4⁶¹. De acuerdo con esto, una ligadura alta podría ser beneficioso sólo para los pacientes con enfermedad ganglionar, en tumores localmente avanzados. En estos casos de afectación ganglionar a este nivel, parece existir una alta probabilidad de afectación ganglionar más alta, a lo largo de la aorta, lo que empeora el pronóstico y supera las posibilidades de una exéresis curativa; por tanto, los trabajos en los que se comparan la ligadura de la AMI en su origen o después del nacimiento de la arteria cólica izquierda no han mostrado diferencias de supervivencia entre los dos métodos que fueran estadísticamente significativas. Actualmente, la mayoría de los cirujanos considera que la ligadura de la AMI después del nacimiento de la arteria cólica izquierda es suficiente para una exéresis curativa del cáncer de recto. Aunque ya existen estudios recientes que recuperan la tendencia de ligar la AMI en su origen con el fin de no comprometer los resultados oncológicos⁶², como limitaciones de estos estudios tenemos que incluyen además de cáncer de recto el cáncer de sigma y no son estudios prospectivos ni aleatorizados.

Desde el punto de vista técnico, a veces es necesaria la sección de la AMI cerca de su origen en la aorta y de la vena mesentérica inferior en el borde inferior del páncreas, por ejemplo, para permitir el descenso del colon y poder realizar una anastomosis sin tensión. Algunos autores afirman que para garantizar una anastomosis libre de tensión es indispensable la ligadura de la AMI en su origen. Sin embargo, esto se puede lograr con una ligadura baja, tras seccionar la rama descendente de la cólica izquierda⁶³. Hasta donde sabemos, no existen estudios que evalúan el efecto de diferentes técnicas de unión en la tensión de la anastomosis, por tanto, este es un aspecto que, como la mayoría, debe individualizarse según el caso y las dificultades técnicas en el momento de la cirugía.

Desde el punto de vista anatómico, parece que la ligadura alta de la AMI podría comprometer la buena vascularización de la anastomosis dado que su vascularización depende por completo de la cólica media y sus ramas marginales, esto preocupa fundamentalmente en pacientes de edad avanzada y con arterioesclerosis importante. A pesar de la evidencia de una disminución de la perfusión del cabo proximal de la anastomosis después de una ligadura alta, se puede concluir que hasta ahora el beneficio de la ligadura baja en relación con la perfusión de la anastomosis no se ha probado, y, por otro lado, esta vascularización debería ser suficiente en el caso de la ligadura alta. También es importante desde el punto de vista anatómico la preservación del sistema nervioso autónomo para prevenir la disfunción urogenital y anorrectal, ya mencionado previamente. Existe evidencia suficiente de que la ligadura baja tiene un mejor pronóstico en relación con la función autonómica⁶¹.

En resumen, no hay pruebas suficientes para apoyar la ligadura de la AMI en su origen como la técnica de elección. Aunque la desventaja anatómica en relación con alteración de la perfusión y la inervación del colon proximal no se ha demostrado suficientemente con respecto a la fuga anastomótica y disfunción intestinal hasta ahora, la ligadura baja es anatómicamente menos invasiva y preferible en la cirugía del cáncer rectal.

La diseminación linfática por fuera del mesorrecto es posible también a lo largo de otros pedículos rectales, sobre todo hacia los vasos ilíacos internos, por lo que se ha propuesto la linfadenectomía ilíaca, pero ¿es necesaria? Varios trabajos, realizados fundamentalmente por equipos japoneses, han intentado responder a esta cuestión^{64,65}. Han mostrado una ligera mejoría de la supervivencia a los 5 años si se añade una linfadenectomía ilíaca, aunque a costa de una morbilidad postoperatoria urológica y sexual mucho mayor. Se trata de trabajos

retrospectivos realizados con un número reducido de pacientes cuyos resultados se compararon con un grupo histórico de exéresis sin linfadenectomía ilíaca⁶⁶. Ya que no existen estudios prospectivos aleatorizados, la mayoría de los cirujanos europeos consideran que esto no es suficiente para demostrar el beneficio de la linfadenectomía ilíaca y que por tanto no está justificada.

2.2.2.2. Vía de abordaje

Laparotomía

La cirugía abierta es la vía de abordaje más utilizada para el acceso del cáncer de recto. Existen distintos tipos de laparotomías, siendo en el caso del cáncer de recto, la laparotomía media suprainfraumbilical hasta la sínfisis del pubis, la más utilizada, por la dificultad técnica que supone acceder a la pelvis, sobre todo en el varón. La ventaja de la cirugía abierta en el cáncer de recto, es la sensación táctil que se pierde en cirugía laparoscópica, y una de las desventajas más importantes, es la menor visualización de las estructuras pélvicas.

Laparoscopia

Son muchos autores los que han demostrado que cirugía laparoscópica en el tratamiento del cáncer de recto es técnicamente factible con resultados equiparables a los obtenidos con cirugía convencional⁶⁷⁻⁶⁹. Todos los beneficios ya conocidos del abordaje laparoscópico pueden resultar inútiles si no se pueden obtener resultados oncológicos cuanto menos equiparables a la cirugía convencional. Hasta el momento estudios prospectivos comparativos y algunos aleatorizados multicéntricos han demostrado que la recurrencia y la supervivencia de los pacientes son similares cuando se compararon ambos métodos para el tratamiento del cáncer colónico. Se ha observado que el abordaje laparoscópico ofrece ventajas en la disección pélvica ya que

provee una visión magnificada de los planos y una iluminación que es difícil de generar con cirugía convencional. El hecho de utilizar instrumentos más pequeños hace que las disecciones sean más delicadas y precisas, lo que podría permitir respetar la fascia presacra y reducir el índice de lesiones del plexo hipogástrico. El menor traumatismo quirúrgico que produce el abordaje laparoscópico genera menores pérdidas sanguíneas y menor inmunodepresión. Esto redundaría en mejores resultados oncológicos.

Si bien la disección mesorrectal pareciera ser fácil de realizar por vía laparoscópica puede también resultar muy tediosa y dificultosa. Se ha observado un incremento en el índice de conversión cuando se lo compara con otro tipo de patologías tratadas. Por ejemplo, Hartley y Delgado, han mostrado índice de conversión del 30%. Esto se debe, en parte, a que en estas series la selección de pacientes fue menos estricta que en otras ya que se incluyeron tumores grandes y en estadios avanzados. Existen también factores inherentes al paciente que predisponen la conversión. La presencia de una pelvis estrecha, en pacientes con alto índice de masa corporal aumentan las posibilidades de que fracase el procedimiento. Las limitaciones técnicas que aún existen para realizar la sección rectal a la altura del plano de los elevadores también predisponen a una mayor conversión⁷⁰. Aun así, es recomendable iniciar el procedimiento por vía laparoscópica, ya que puede ligarse la arteria y vena mesentérica inferior y descender el ángulo esplénico con mejor visibilidad. De esta manera, si existe la necesidad de convertir, se completaría el procedimiento con una incisión infraumbilical menor o una incisión transversa suprapúbica.

Robótica

El uso de la cirugía robótica podría abordar potencialmente la mayoría de las limitaciones conocidas de la cirugía laparoscópica convencional, al tiempo que se preservan todas las ventajas de la

cirugía robótica. Por ello existe un aumento constante en el interés en la adopción de la técnica robótica en la cirugía colorrectal, sobre todo en la cirugía rectal por su mayor complejidad técnica.

El sistema robótico ofrece un sistema de cámara controlado por el cirujano combinado con una visión de ampliación tridimensional de diez veces, lo que da lugar a una visibilidad excepcionalmente clara del campo operatorio. Este abordaje tiene una ventaja particular durante la disección pélvica, ya que el cirujano obtiene acceso igual a ambos lados de la pelvis. Además, la presencia de instrumentos multiarticulados permite un rango de ángulos para acercarse al recto desde diferentes direcciones, permitiendo así una disección aguda y precisa alrededor de la parte inferior del recto y del mesorrecto. Las asas robóticas transfieren los movimientos de la mano del cirujano a la punta de los instrumentos, ofreciendo una cómoda y ergonómica posición quirúrgica⁷¹⁻⁷³.

Sin embargo, estos sistemas robóticos también tienen algunas limitaciones, y es que requieren un posicionamiento preciso para un resultado quirúrgico óptimo y evitar la colisión robótica del brazo. Se sabe que el procedimiento de acoplamiento y separación de un carro robótico del paciente es un procedimiento que consume mucho tiempo. Además, la posición del paciente no se puede cambiar sin desacoplar los brazos robóticos. Esto aumenta el tiempo quirúrgico en comparación con la cirugía laparoscópica estándar, y puede ser un gran problema, además, en caso de necesidad de conversión inmediata por hemorragia intraoperatoria grave u otra complicación que amenace la vida del paciente^{72,73}.

Resección local transanal

El abordaje para la resección local de neoplasias extraperitoneales de recto ha evolucionado de forma radical desde su primera descripción

por Lisfranc en 1826, pasando por técnicas transanales como la excisión local promovida por Parks, llegando hasta las plataformas de cirugía transanal modernas como el TEM y TEO (*Transanal Endoscopic Microsurgery* y *Transanal Endoscopic Operation*) y la más reciente, TAMIS (*Transanal Minimally Invasive Surgery*)^{74,75}.

En los pacientes con cáncer de recto en estadio localmente no avanzado (Tis y T1) la cirugía local transanal sola puede ser curativa, siempre que no tengan adenopatías ni factores de mal pronóstico; es decir, que sean tumores bien diferenciados, sin invasión linfovascular y con márgenes libres de tumor. Por otro lado, se puede realizar de forma paliativa en aquellos casos de estadios más avanzados no subsidiarios de resección radical (por alto riesgo quirúrgico, rechazo del paciente...), incluso combinándose con radioterapia paliativa o técnicas de ablación transanal, siempre seleccionando los casos de forma individual⁷⁶.

La NCCN (*Clinical Practice Guidelines in Oncology for the Rectal Cancer*)⁴⁸ establece como criterios para poder realizar una resección transanal: pólipos no resecables por endoscopia, aquellos resecados por endoscopia con cáncer o anatomía patológica indeterminada, y los cánceres T1 o T2 (realizar con precaución en T2 por las altas tasas de recurrencia), sin evidencia de adenopatías en el estudio de estadificación clínica, que ocupen menos del 30% de la circunferencia, menores de 3 cm de tamaño, móviles y localizados en los últimos 8-10 cm desde el margen anal. Desde el punto de vista histopatológico deben cumplirse las siguientes condiciones: obtención de márgenes libres de más de 3 mm, no existencia de invasión linfovascular ni perineural, y que sean adenocarcinomas bien diferenciados⁷⁷. Está indicado además de forma paliativa en aquellos casos de estadios más avanzados no subsidiarios de resección radical (por alto riesgo quirúrgico, rechazo del paciente...)⁷⁸.

A pesar de sus potenciales beneficios, el rol oncológico de la resección transanal en el cáncer de recto es controvertido, ya que la resección de pared completa no contempla una linfadenectomía adecuada, aumentando el riesgo de recidiva local, siendo este el principal inconveniente de la resección local. De ahí la importancia de la selección individual de los casos siguiendo las indicaciones mencionadas, y la necesidad de una estadificación preoperatoria precisa (ecoendoscopia, resonancia magnética).

Es necesario un seguimiento estricto de los pacientes sometidos a resecciones locales, y tener en cuenta la posibilidad de necesidad de cirugía radical en caso de estadio patológico superior al esperado previo a la intervención.

2.2.2.3. Tipos de intervención

La elección del tipo de intervención a realizar es una decisión importante y fundamentalmente derivada de la localización del tumor y la extensión locoregional del mismo, del estado funcional del esfínter anal, de la morfología del paciente además de la experiencia del cirujano.

Es imprescindible establecer una estrategia quirúrgica individualizada para decidir si se realizará o no una cirugía conservadora de esfínteres. Aunque en general es una decisión tomada preoperatoriamente y consensuada con el enfermo, en ocasiones los hallazgos intraoperatorios o la regresión tumoral, nos permiten modificar el planteamiento inicial en uno u otro sentido.

La localización del tumor es, en definitiva, uno de los elementos más importantes a la hora de decidir si se conserva o no el sistema esfinteriano. En los cánceres de la porción alta del recto, siempre es posible conservar el esfínter anal respetando las reglas de exéresis

oncológica definidas previamente. En los cánceres que afectan al conducto anal o que están situados a menos de 1 cm de la línea dentada, la AAP suele ser la única intervención curativa que se puede realizar, exceptuando determinados casos de tumores pequeños que pueden ser tratados con métodos conservadores. La controversia aparece en los tumores cuyo extremo inferior está situado a 1 o 2 cm del borde superior del esfínter. La infiltración tumoral del esfínter externo o del músculo elevador del ano es una indicación absoluta de AAP⁶¹.

Las dificultades técnicas que se encuentran en el curso de la cirugía rectal varían considerablemente también en función de la morfología del paciente. La cirugía rectal es más difícil en los varones que en las mujeres, ya que la pelvis ósea del hombre es más profunda y estrecha. La obesidad es otro factor complementario que incrementa de forma importante la dificultad. Paradójicamente, la laparoscopia, que técnicamente es más difícil en los obesos, parece facilitar en estos pacientes la disección de la pelvis⁶⁸⁻⁷⁰.

A continuación, hablaremos brevemente de las características de cada técnica quirúrgica por separado.

Resección anterior.

Es una intervención conservadora de esfínteres que conlleva una resección parcial o total del recto y del mesorrecto (según la localización del tumor), y una anastomosis entre el colon y el recto o el conducto anal, evitando así al paciente una colostomía definitiva. En algunos casos, se protege o desfuncionaliza la anastomosis con una colostomía o ileostomía temporal (estoma de "protección")⁷⁹⁻⁸². Esto se realiza fundamentalmente en resecciones anteriores bajas, que presentan una tasa de dehiscencia de sutura de hasta el 18%.

Amputación abdomino-perineal (AAP).

La AAP, es una técnica de cirugía radical indicada en los tumores de la porción baja del recto en los que una exéresis curativa no permite conservar el aparato esfinteriano, así como para ciertos tumores del canal anal. A la resección del recto se añade la exéresis del conducto anal y del aparato esfinteriano, seguida por una colostomía definitiva, mediante un doble abordaje a través del abdomen y del periné.

Un conjunto de factores como: la distancia al margen anal, profundidad de invasión o morfotipo del enfermo, influyen en la necesidad de realizar una amputación. Los tumores situados a menos de 1 cm de la línea dentada y los pacientes con una función anorrectal preoperatoria alterada deben ser tratados mediante una AAP.

Algunas modificaciones a la técnica original, sugieren el aumento de la radicalidad a través de una resección cilíndrica (amputación abdominoperineal extraelevadora). Esta estrategia permite ampliar los márgenes de resección circunferencial, con menor posibilidad de perforación o apertura tumoral, permitiendo así una menor recidiva local y mejores resultados oncológicos. El término “extraelevador” no es del todo exacto debido a que en esta técnica la resección del músculo elevado no es completa sino parcial, con un manguito remanente de dicha estructura; por lo tanto, parece que el término más apropiado es “Amputación Abdominoperineal Cilíndrica” (AAPC) para denominar a esta variación técnica. Además, esta técnica permite una menor movilización en la pelvis menor por la vía abdominal, mejor exposición y visualización del periné, mayor asistencia por parte de los ayudantes y menor índice de perforación de la pieza. En detrimento, esta variante trae implícitos los riesgos de un mayor defecto perineal⁸³.

Intervención de Hartmann.

Consiste en realizar una resección colorrectal sin restablecer la continuidad intestinal. Con el colon proximal se confecciona una colostomía terminal en la fosa ilíaca izquierda, habitualmente por un trayecto directo, mientras que el muñón rectal distal cerrado, se abandona en la cavidad pélvica. La operación de Hartmann puede hacerse en el curso de una exéresis paliativa, o con intención curativa: en caso de cáncer complicado con una oclusión o perforación, en los pacientes ancianos o con comorbilidad, o en caso de incontinencia anal preoperatoria. Deja la posibilidad teórica de restablecer posteriormente la continuidad intestinal, pero esto ocurre en menos del 10% de los pacientes, dada las indicaciones de esta técnica (edad avanzada, comorbilidad, incontinencia...).

Resección local.

Vista en el apartado anterior de resección local transanal.

Estomas.

La realización de un estoma es el abocamiento de un segmento intestinal al exterior con el fin de dar salida al contenido intestinal. Este abocamiento puede ser temporal o definitivo⁸⁴.

En el caso del cáncer de recto debemos mencionar la posibilidad de realización de estomas de derivación tras una resección oncológica, que debe tenerse en cuenta en cirugías en pacientes con alto riesgo de fallo de anastomosis (en las que se realiza una anastomosis muy baja, pacientes radiados...), para "proteger" dicha anastomosis⁸⁵. Este estoma derivativo puede realizarse en el colon transverso o íleon distal. En la práctica diaria la tendencia es a realizarla en íleon

terminal, por la facilidad de reconstrucción, a pesar de una mayor morbilidad derivada sobre todo de trastornos electrolíticos y deshidratación.

También puede ser necesaria la realización de una colostomía de descarga de forma urgente, en aquellos casos de tumores que provocan obstrucción intestinal, previo a la intervención quirúrgica programada y/o tratamiento neoadyuvante. En este caso es preferible su realización en colon transversal, donde su realización no interfiere en la cirugía posterior y en cuyo caso podría utilizarse, de ser necesario, como estoma derivativo para "proteger" la anastomosis.

En ocasiones es preciso su realización de forma definitiva: en aquellos tumores localmente avanzados no resecables que producen oclusión de la luz intestinal, aunque esa situación se produce con mayor frecuencia en el caso del cáncer de colon. En el caso del cáncer de recto realizamos un estoma definitivo en el caso de las AAP, o intervención de Hartmann, por la propia naturaleza de la intervención.

2.2.2.4. Valoración del intervalo quirúrgico

El momento óptimo desde el fin de la neoadyuvancia y la intervención quirúrgica es tema de controversia⁸⁶; el intervalo ideal para alcanzar el máximo efecto de la neoadyuvancia y permitir una cirugía segura con óptimos resultados sigue sin establecerse barajándose amplios intervalos en las diferentes guías de consenso^{50,87}.

Varios estudios randomizados y al menos 3 metanálisis han intentado establecer el momento más adecuado de la intervención quirúrgica.

En 1999 el estudio de Lyon R90-01⁸⁸ demostró que un intervalo largo entre el fin de la neoadyuvancia y la cirugía (6-8 semanas) se asociaba con mayor tasa de respuesta al tratamiento (53.1% frente 71.7%

$p=0.007$) y mayor tasa de *downstaging* con respecto al intervalo corto (26% frente 10.3%, $p= 0.0054$). En 2016⁸⁹ los resultados de este estudio fueron revisados tras un seguimiento de 15 años, el grupo de intervalo largo hasta cirugía, demostró superioridad en cuanto a respuestas patológicas completas (26% frente a 10.3%, $p = 0,015$). La respuesta patológica se relacionó con mejores resultados de supervivencia para los pacientes ($p=0.0048$). No se observaron diferencias significativas entre ambos brazos del estudio en relación con la recidiva local o la supervivencia.

En 2017⁹⁰ y 2019⁹¹ se publican los resultados de dos subestudios del “Stockholm III trial” (multicéntrico fase 3 con 3 brazos 1.RT ciclo corto y cirugía precoz, 2.RT ciclo corto y cirugía diferida 4-8 semanas y 3.RT ciclo largo con cirugía diferida 4-8 semanas), concluyendo que no se observaron diferencias significativas en cuanto a recurrencia local entre los 3 brazos del estudio y que el ciclo corto con cirugía diferida presentaba una mayor tasa de respuestas completas sin diferencias en las complicaciones postoperatorias.

El estudio GRECCAR-6⁹² es un estudio randomizado cuyos resultados indican que un intervalo de espera quirúrgica tras neoadyuvancia superior a 11 semanas no incrementa la tasa de respuestas completas patológicas, pero si lleva a una mayor morbilidad y dificultad quirúrgica. Este hallazgo del estudio GRECCAR-6 no se ha visto confirmado en otros estudios prospectivos como los de García Aguilar⁹³ o Fokas⁹⁴ en los que un mayor intervalo entre el tratamiento de radioquimioterapia y quimioterapia de consolidación como “tratamiento neoadyuvante total” no incrementaba la morbilidad quirúrgica.

En 2018 Kim y col⁹⁵ analizan los resultados de 249 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado operados a diferentes intervalos de tiempo tras finalizar el tratamiento neoadyuvante. La mayoría de los pacientes (113 pacientes, 45.4%) fueron operados en el intervalo

entre la 7ª y 9ª semana. La tasa de respuestas completas patológicas (RPC) fue mayor en el intervalo de 9 a 11 semanas (3 pacientes, 8.6%; $p=0.886$) aunque la diferencia no fue significativa. El mayor *downstaging* se vio en la cohorte de 7 a 9 semanas (52.9% $p= 0.087$), pero esta diferencia tampoco fue significativa.

Varios metanálisis han investigado el momento óptimo de la intervención quirúrgica concluyendo que la tasa de RCP y el *downstaging* es mayor con un intervalo ≥ 8 semanas tras la neoadyuvancia sin diferencias en las tasas de resección R0, recurrencia local, preservación de esfínteres, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global o complicaciones postoperatorias⁹⁶⁻⁹⁸.

2.2.2.5. Complicaciones postoperatorias de la cirugía de recto

Las complicaciones que resultan del tratamiento quirúrgico del cr son muy similares a las de cualquier procedimiento abdominal mayor, e incluyen sepsis, ileo paralítico, infarto de miocardio, tromboembolismo pulmonar, neumonía, accidentes cerebrovasculares y problemas en la herida quirúrgica⁸⁵. Existen algunos problemas específicos relacionados con el cáncer rectal, que mencionaremos a continuación:

Complicaciones intraoperatorias.

- Lesiones vasculares: Durante la disección rectal puede producirse una hemorragia venosa masiva del espacio presacro, por lesión del plexo venoso presacro. Es un tipo de hemorragia difícil de controlar porque proviene de estructuras venosas intraóseas^{84,85}.
- Lesiones ureterales: Los uréteres, la vejiga y la uretra prostática o membranosa están expuestos al riesgo de sufrir una lesión accidental

durante la disección rectal. Esto ocurre principalmente cuando hay adherencias en la zona, una tumoración exteriorizada, un proceso inflamatorio severo o radiación previa, aunque en ocasiones puede ocurrir al extirpar un tumor móvil debido a un error en la técnica⁹⁹. La frecuencia de esta lesión varía, naturalmente, según la experiencia del cirujano, ya que, mediante una disección cuidadosa de estas estructuras, se puede evitar la lesión en los puntos vulnerables.

- Lesiones vesicales: En manos expertas, la lesión accidental de la vejiga sólo ocurre cuando se trata de un tumor localmente avanzado, en estos casos puede abrirse de forma inadvertida. Si la pared de la vejiga se encuentra infiltrada por el tumor o existe una fístula con el colon, será necesario practicar una cistectomía parcial o total en función de la lesión⁹⁹⁻¹⁰¹.

- Lesiones de la uretra prostática: Esta lesión puede producirse durante la disección anterior de la fase perineal de la intervención, como consecuencia de abrir un falso plano en la región de los músculos rectouretrales o bien de los intentos de “rebanar” parte del dorso de la próstata en bloque con el recto en caso de tumores extensos adheridos en cara anterior⁹⁹.

- Lesión del sistema nervioso autónomo: Estas lesiones durante la disección rectal producen una alteración en la función sexual importante que puede resultar totalmente abolida en los varones, o alteraciones de la micción^{85, 99, 100}.

- Lesiones intestinales: Las lesiones de intestino delgado son relativamente frecuentes en la cirugía colorrectal, pero generalmente son reconocidas durante la intervención y fácilmente solucionadas utilizando técnicas convencionales de sutura¹⁰¹.

Complicaciones postoperatorias.

Se define como complicación postoperatoria cualquier desviación del curso postoperatorio normal^{102,103}.

- Dehiscencia anastomótica: Se trata de la comunicación del compartimento intra y extraluminal por defecto en integridad de anastomosis. Dicha integridad de la anastomosis depende de múltiples factores dependientes del paciente, y de otros relacionados con la técnica quirúrgica. Factores dependientes del paciente que influyen negativamente en la anastomosis tenemos la malnutrición, la diabetes, consumo de tabaco y alcohol, la radiación previa, la inestabilidad hemodinámica, obstrucción intestinal, el uso de corticoesteroides o la necesidad de transfusión sanguínea en el preoperatorio. Entre los factores técnicos tenemos una vascularización inadecuada, la tensión en la línea de sutura y defectos en la técnica quirúrgica^{85, 99}. En conjunto, la tasa global de dehiscencias debe ser inferior al 15%, considerando las series de los grupos con una mayor experiencia^{104,105}.

- Infección del área quirúrgica: La infección de la herida quirúrgica es el resultado de la interacción de cuatro tipos de factores básicos¹⁰⁶:

Relacionados con el germen: tipo, número, virulencia...

Relacionados con el huésped: edad, obesidad, hipoproteinemia, infección distante, comorbilidad, anergia preparatoria, inmunodepresión...

Factores inherentes a la intervención: duración de la misma, material de sutura, urgencia, preparación cutánea, preparación intestinal...

Factores dependientes de la técnica quirúrgica: cirujano, manejo de los tejidos, tipo de cirugía, hemostasia, transfusiones, isquemia, espacios muertos, drenajes...

- Complicaciones de los estomas: Los estomas realizados en la cirugía del cáncer de recto también pueden presentar complicaciones¹⁰⁷⁻¹⁰⁸ (Tabla 2).

Tabla 2. Complicaciones de los estomas

Complicaciones precoces %	Complicaciones tardías %
Alt. hidroelectrolíticas 20-29	Cutáneas 12-43
Cutáneas 6-42	Estenosis 2-15
Dehiscencia mucocutánea 7-25	Hernia paraestomal 0-52
Hundimiento/retracción 3-35	Malposición 8-43
Infección/absceso 2-15	Prolapso 2-25
Necrosis 1-34	
Obstrucción intestinal 2-7	
Sangrado 2-3	

2.2.3. Radioquimioterapia

2.2.3.1. Radioterapia externa

2.2.3.1.1. Historia

La Radioterapia es un tratamiento oncológico que utiliza radiaciones de alta energía que proceden de distintas fuentes cuya finalidad es dañar el ADN de las células tumorales y destruir su capacidad para dividirse y crecer.

Se puede administrar utilizando máquinas llamadas aceleradores lineales (radioterapia externa), o mediante fuentes radioactivas que se colocan en el interior del paciente de forma temporal o permanente (braquiterapia).

La historia de la radioterapia comienza en noviembre de 1895 con el descubrimiento de los Rayos X por el físico alemán Wilhelm Roentgen. Poco después, en 1896 Henry Becquerel a través de la fosforescencia que producía el sulfato de potasio-uranio con la luz, dedujo que se generaba una emisión espontánea de radiación denominada rayos Becquerel.

Con este conocimiento previo, Marie Curie descubre la radioactividad que emitía el Polonio y el Radio (Figura 8). Accidentalmente se observó que las personas que trabajaban con el radio presentaban lesiones en las manos debido a su continua manipulación. En 1901 Curie sugirió que se insertase un pequeño tubo de radio en contacto con un tumor superficial. Este era el descubrimiento de la braquiterapia, y la primera vez que la radioterapia se utilizaba con finalidades terapéuticas.



Figura 8. Becquerel, Pierre Curie, Marie Curie
(<https://rebrand.ly/9glrtiy>, licencia creative commons)

Tres hitos históricos, relacionados con el arranque del empleo de las radiaciones ionizantes para el tratamiento de los tumores malignos, antes de finalizar el siglo XIX^{109,110}.

El diseño de los primeros tubos de Rx (Figura 9) generaba haces de radiación de poca energía y consecuentemente de poca penetración. Esto significaba que tenían utilidad para tratar lesiones cutáneas o relativamente superficiales, pero no tumores profundos como un cáncer de recto, de próstata o de cérvix. Además, en los tratamientos fraccionados, cada sesión era de duración excesiva, la precisión era escasa, no existían ni conceptos dosimétricos mínimamente seguros ni procedimientos fiables para delimitar la localización tumoral y los conocimientos que sustentaban el plan de tratamiento eran frágiles.

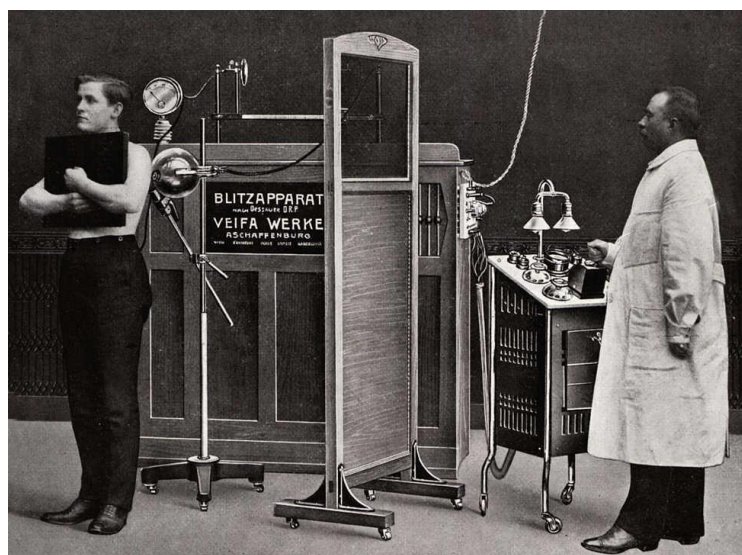


Figura 9. Primeros aparatos de Rx.
<https://rebrand.ly/uk23xet>, licencia creative commons)

El desarrollo de tubos de Rx con mayor tensión, alrededor de 250-300KV, ya permitió un tratamiento más eficaz de tumores semiprofundos, pero con severas reacciones cutáneas, tanto agudas como crónicas. Esta situación mejoró claramente con la aparición de las unidades de Cobalto-Co (Figura 10), que emitían un haz de radiación más penetrante y que ya permitía una adecuada protección de la piel.

Poco a poco también se fueron desarrollando las bases biológicas de la Radioterapia: fraccionamiento y radiosensibilidad de los tejidos.

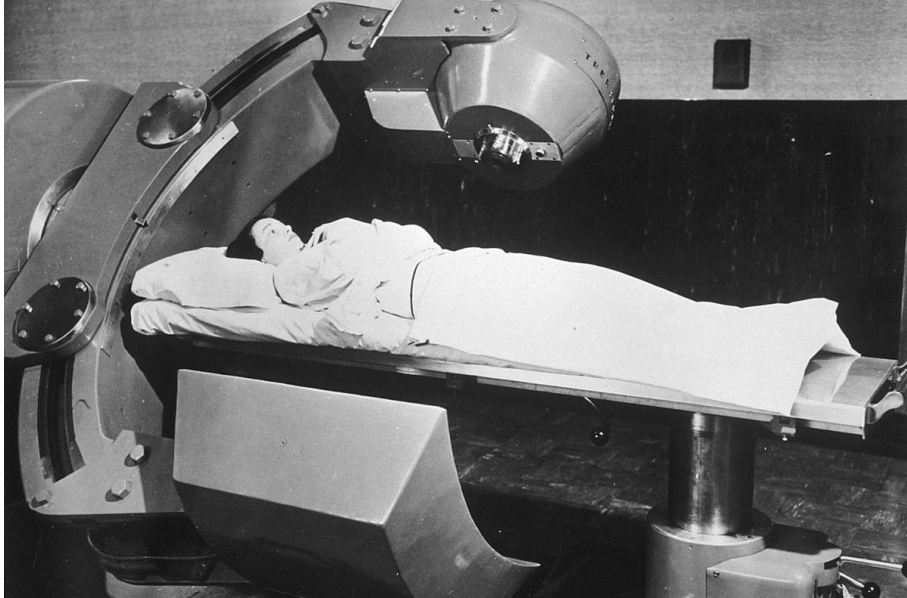


Figura 10. Unidad de Cobalto.
(<https://rebrand.ly/nm8gzbr>, licencia creative commons)

Cada vez se fueron desarrollando unidades de tratamiento más avanzadas: al montarse el cabezal en un brazo giratorio isocéntrico, ya fue posible utilizar diversas puertas de entrada (anterior, posterior, lateral...) sin mover al paciente. Se empezaron a instalar unos nuevos generadores, llamados aceleradores lineales de electrones (ALE) (Figura 11), mucho más complejos, pero que hicieron posible disponer de un haz de radiación de alta energía (4-18MV), muy penetrante y precisa, con muy poca penumbra y dispersión lateral y alta tasa de dosis. La piel ya no presentaba ningún problema al quedar con una dosis muy baja. En esas décadas empezó a haber también sistemas para la dosimetría, herramientas para la planificación a mano del tratamiento en dos dimensiones (2D) ^{109,110}.



Figura 11: ALE en 1970. (<https://rebrand.ly/lmj8jh0>, licencia creative commons).

Sin embargo, el avance más trascendental procedente del diagnóstico por imágenes hay que situarlo en 1972, año señalado comúnmente como el de la incorporación de la tomografía computarizada (TC) comercial a la práctica médica¹¹¹. En pocos años la TC se incorporó a la planificación de la radioterapia, significando una revolución no sólo en el campo del diagnóstico sino también en el del tratamiento.

Aunque la computarización había llegado a la planificación radioterápica en los años 60, ésta continuó siendo en 2D casi dos décadas todavía. No fue hasta disponer del TC y ya en los años 80, con su utilización sistemática para obtener información en 3D del tumor y de su relación con las estructuras adyacentes, procesable con programas informáticos específicos, cuando la radioterapia conformada tridimensional (RTC3D) comienza a estandarizarse para los tratamientos con intención curativa^{112,113} distribuyendo la dosis de irradiación homogéneamente en un volumen blanco con haces de radiación conformados.

Para optimizar al máximo la conformación se requieren numerosos haces incidiendo sobre el volumen seleccionado, frente a los dos a

cuatro haces convencionales. En el proceso de elección del grado de optimización debe analizarse el coste beneficio, balanceando la reproductibilidad del plan de tratamiento en cada sesión y el tiempo de duración de las mismas, entre otros factores, frente a la ganancia terapéutica con el aumento de la conformación.

Conscientes actualmente de que el comportamiento funcional de los tejidos resulta crucial para localizar sus márgenes, progresivamente se están utilizando cada vez más el PET y otras técnicas funcionales en la obtención de información para la planificación de los tratamientos radioterápicos, de tal manera que el estudio del comportamiento funcional de los tejidos se ha convertido en objetivo preferente de la investigación en radioterapia¹¹⁴.

En la actualidad se han desarrollado técnicas (que veremos a continuación) muy sofisticadas y complejas que permiten una óptima protección de los tejidos y órganos sanos vecinos al tumor. La IMRT o Radioterapia de intensidad modulada de dosis, es un buen ejemplo, al igual que la radioterapia estereotáxica en sesión única (Radiocirugía) o fraccionada (SBRT) (Figura 12).



Figura 12. ALE en la actualidad. (Elaboración propia).

La Braquiterapia o radioterapia a corta distancia ha progresado enormemente. La sustitución del Radium por isótopos más seguros como el Cs137 o el Ir-192 de alta tasa de dosis y los aparatos de carga diferida, han mejorado los resultados en neoplasias ginecológicas y otras localizaciones. La realización de implantes mediante control de TAC y RMN ha aumentado la precisión enormemente, así como la prevención de efectos secundarios¹¹⁵.

Todas estas mejoras en los tratamientos radioterápicos permiten una mayor precisión en el tratamiento para poder aumentar la dosis total que recibe el volumen tumoral, así como reducir la dosis que reciben los órganos de riesgo consiguiendo así un mayor control local de la enfermedad y en consecuencia una mayor supervivencia.

Con respecto al fraccionamiento (que es la dosis por sesión, la estándar era de 180-200 cGy/ sesión), una de las mejoras del tratamiento radioterápico ha sido modificar el fraccionamiento estándar para administrar más dosis por sesión reduciendo el tiempo de tratamiento, el cual tiene impacto en la calidad de vida de los pacientes sin que ello afecte el resultado oncológico. Permite acortar tratamientos que antes duraban 5-8 semanas de tratamiento, a esquemas de hipofraccionamiento de 3-4 semanas, o incluso de días o en el caso de la radioterapia intraoperatoria, en el que el tratamiento radioterápico se realiza en el momento de la cirugía.

Con respecto a las mejoras tecnológicas:

- Radioterapia 3D-CRT Se generan imágenes tridimensionales detalladas del cáncer, generalmente mediante tomografía computarizada. El equipo de tratamiento usa estas imágenes para dirigir los haces de alta energía con mayor precisión. Esto significa que pueden usar dosis más altas de radioterapia de forma segura, y al

mismo tiempo reducir el daño al tejido sano. Esto disminuye el riesgo de efectos secundarios.

- Planificación con fusión de imágenes: la combinación de imágenes de RM o de PET con las del TC de planificación permite una delimitación más precisa del volumen a irradiar. En esta imagen se muestra la fusión de RM y TC para mejorar la delimitación de volúmenes en un tumor cerebral (Figura 13).

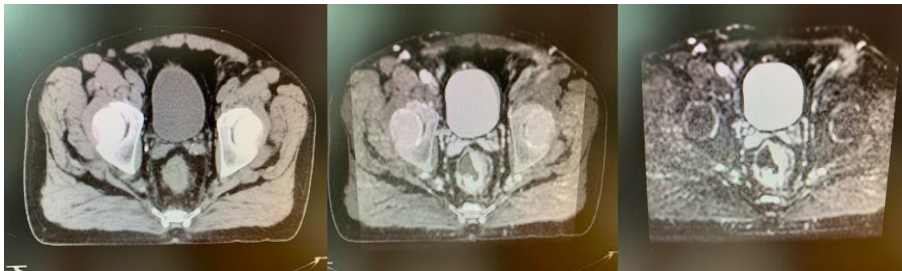


Figura 13. Combinación de RMN y TAC de planificación. (Elaboración propia).

- Planificación 4D: incorpora el tiempo, es útil en órganos que se mueven con la respiración para poder coordinar y decidir en qué momento del ciclo respiratorio se hace la irradiación y así se establece en cada sesión. Por ejemplo: en casos de mama izquierda, se recomienda hacer el tratamiento durante la fase de inspiración ya que el corazón queda alejado de la pared torácica y se protege durante el tratamiento radioterápico.

- *Intensity Modulated Radiotherapy* (IMRT): modalidad de radioterapia de alta precisión, donde la dosis se conforma a la estructura tridimensional del tumor. Permite el máximo grado de conformación entre la dosis administrada (la forma de las isodosis seleccionadas) y el volumen blanco. Puede considerarse el desarrollo lógico para obtener la máxima optimización en la RTC3D: modular o

ajustar la intensidad de la dosis prescrita para un volumen determinado, atendiendo también a las variables que presenta el tejido que debe atravesar cada haz de irradiación en el sentido de fluencia del mismo. Si la RTC3D esculpe las isodosis con la forma del volumen blanco en la sección perpendicular a la dirección del haz, con la IMRT se aporta el relieve al cuadro resultante^{156,117} (Figura 14).

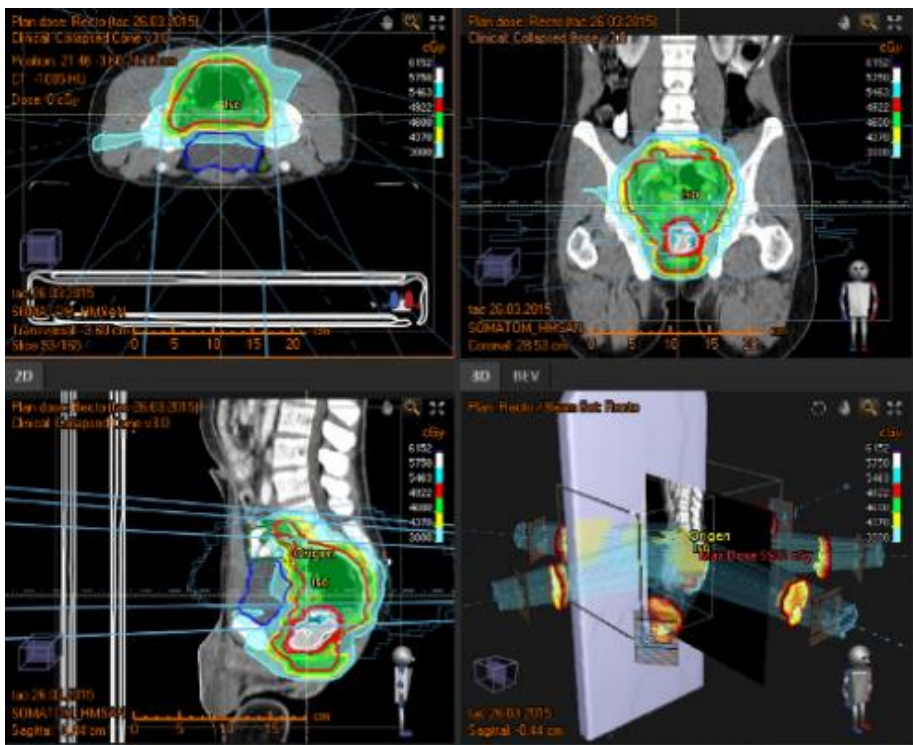


Figura 14. IMRT cáncer de recto.
(<https://rebrand.ly/v4awosz>, licencia creative commons)

- *Intensity Modulated Arc Therapy (IMAT)*: IMRT más sofisticada, en la que el cabezal del AL gira a la vez que irradia. Permite tratamientos precisos y más rápidos que la IMRT.

- *Image Guided Radiotherapy* (IGRT): son las técnicas de imágenes que se realizan antes de cada sesión y que permiten verificar los tratamientos. Se pueden realizar con dispositivos de imagen *On Board Imaging Device* (OBI): imágenes portales (*electronic portal imaging devices-EPID*) y TCs. Los requisitos mínimos actualmente son semanales, pero hay muchos tratamientos en los que se debe realizar diariamente antes de cada sesión. Este tipo de terapia permite que el médico obtenga imágenes del paciente a lo largo del tratamiento. Estas imágenes pueden compararse luego con las imágenes que se usaron para planear el tratamiento para detectar cambios en el tamaño y ubicación del tumor. Esto permite mejorar la precisión del tratamiento y ayudar a reducir el daño causado al tejido sano.

- IMRT y IGRT: se complementan, la combinación de ambas permite aumentar la precisión y disminuir los márgenes de los volúmenes a tratar. La IMRT nos permite conformar el volumen de irradiación, mientras que la IGRT nos precisa dónde administramos la radioterapia.

- Tomoterapia Es un tipo de IMRT que usa una máquina que es una combinación de escáner de tomografía computarizada y de máquina de radiación externo. Las máquinas de tomoterapia toman imágenes del tumor justo antes de las sesiones de tratamiento para permitir que se apunte muy precisamente al tumor y no se afecten los tejidos normales ¹¹⁸.

- Protones: modalidad de radioterapia en la que se utiliza un haz de partículas de protones, ello permite poder administrar más dosis al tumor y proteger más al tejido sano. Se utiliza para algunos tipos de cáncer.

- Radioterapia adaptativa: se puede ir adaptando la distribución de la dosis según los cambios que se produzcan durante el tratamiento. Por ejemplo, en tumores que responden durante el tratamiento, se van reduciendo los campos del mismo.

- Radioterapia esterotáxica: administración de una dosis única o pocas sesiones de radioterapia sobre un volumen tumoral definido y localizado mediante un marco esterotáxica en el caso de la radioterapia esterotáxica craneal (radiocirugía). Está indicada en: malformaciones arteriovenosas, tumoraciones benignas intracraneales, metástasis cerebrales... El paciente debe permanecer inmóvil. Para limitar los movimientos, se utilizan soportes para la cabeza o moldes corporales individuales. Esta terapia se administra a menudo en un único o en pocos tratamientos (Figura 15).



Figura 15. Radiocirugía.
(<https://rebrand.ly/0w5iqm4>, licencia creative commons)

- La radioterapia esterotáxica extracraneal (SBRT) para el tratamiento de tumores primarios pulmonares y hepáticos, así como de metástasis pulmonares, hepáticas y óseas, entre otras (Figura 16).

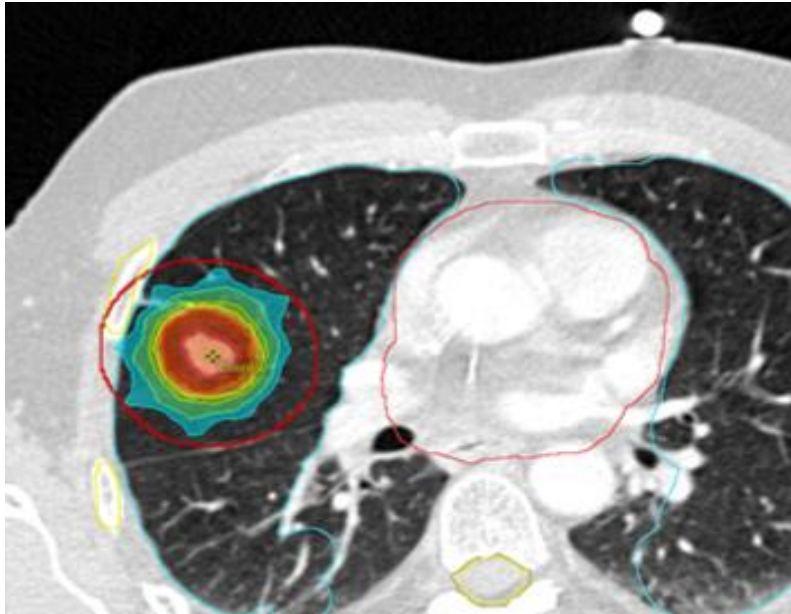


Figura 16. SBRT pulmonar.

(<http://www.radioterapiahm.com/new-page-2>, licencia creative commons)

- Radioterapia intraoperatoria (RIO): la RIO ha avanzado en estos últimos años. Hace más de una década que la RIO se realizaba en pocos hospitales, ya que precisaba de una importante infraestructura, se tenía que trasladar al paciente desde el quirófano hasta la sala de radioterapia para la realizar el tratamiento. En la actualidad, gracias a los AL portátil, la RIO ha resurgido aumentando sus indicaciones. Más adelante hablaremos de su indicación en el cáncer de recto.

El progreso tecnológico en radioterapia en las últimas 3 décadas años ha sido espectacular: en los medios para obtención de imágenes incorporados a las distintas etapas del proceso radioterápico, en los programas de planificación y en los equipos para administrar la radiación. Estos avances han puesto al alcance de muchos pacientes tratamientos radioterápicos de alta precisión que ofrecen perspectivas de producirse con menor toxicidad y de mejorar el control tumoral¹¹⁵.

2.2.3.1.2. Principios físicos

La radiobiología es la ciencia que estudia los fenómenos que se producen en los seres vivos tras la absorción de energía procedente de las radiaciones ionizantes.

Las dos grandes razones que han impulsado la investigación de los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes son¹¹⁹:

1. Protección Radiológica: Poder utilizar esas radiaciones de forma segura en todas las aplicaciones médicas o industriales que las requieran.
2. Radioterapia: Utilización de las radiaciones ionizantes principalmente en neoplasias, preservando al máximo los órganos críticos (tejido humano sano).

Características de los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes

1. Aleatoriedad: La interacción de la radiación con las células es una función de probabilidad y tiene lugar al azar. Un fotón o partícula puede alcanzar a una célula o a otra, dañarla o no dañarla y si la daña puede ser en el núcleo o en el citoplasma.
2. Rápido depósito de energía: El depósito de energía a la célula ocurre en un tiempo muy corto, en fracciones de millonésimas de segundo.
3. No selectividad: La radiación no muestra predilección por ninguna parte o biomolécula, es decir, la interacción no es selectiva.
4. Inespecificidad lesiva: Las lesiones de las radiaciones ionizantes es siempre inespecífica o lo que es lo mismo esa lesión puede ser producida por otras causas físicas.

5. Latencia: Las alteraciones biológicas en una célula que resultan por la radiación no son inmediatas, tardan tiempo en hacerse visibles a esto se le llama "tiempo de latencia" y puede ser desde unos pocos minutos o muchos años, dependiendo de la dosis y tiempo de exposición.

Tipos de efectos de la radiación sobre los seres vivos

Los efectos de las radiaciones ionizantes sobre los seres vivos se pueden clasificar desde distintos puntos de vista:

- ✓ Según el tiempo de aparición
 - Precoces: Aparecen en minutos u horas después de haberse expuesto a la radiación, por ejemplo, eritema cutáneo, náuseas.
 - Tardíos: Aparecen meses u años después de la exposición, por ejemplo, cáncer radioinducido, radiodermatitis crónica, mutaciones genéticas.
- ✓ Desde el punto de vista biológico
 - Efectos somáticos: Sólo se manifiestan en el individuo que ha sido sometido a la exposición de radiaciones ionizantes por ejemplo el eritema.
 - Efecto hereditario: No se manifiestan en el individuo que ha sido expuesto a la radiación, sino en su descendencia, ya que lesionan las células germinales del individuo expuesto, por ejemplo, las mutaciones genéticas.
- ✓ Según la dependencia de la dosis
 - Efecto estocástico: Son efectos absolutamente aleatorios, probabilísticos; pudiendo aparecer tras la exposición a pequeñas dosis de radiación ionizante. No necesitan una dosis umbral determinada para producirse; si bien al aumentar la dosis aumenta la probabilidad de aparición de estos efectos, que suelen ser de

tipo tardío. Se cree que el único efecto estocástico es el cáncer radioinducido y las mutaciones genéticas.

- Efecto no estocásticas: Se necesita una dosis umbral para producirlos, por debajo de la cual, la probabilidad de aparición de los mismos es muy baja. Suelen ser efectos precoces, por ejemplo, el eritema cutáneo.

Etapas de la acción biológica de la radiación

Los efectos de las radiaciones ionizantes sobre la materia viva son el resultado final de las interacciones físicas (ionización) y (excitación) de los fotones o partículas con los átomos que la componen. Los efectos de la radiación sobre los seres vivos pasan por sucesivas etapas que se ordenan aquí según su escala de tiempo, de menor a mayor (Figura 17).

Procesos de los efectos de las radiaciones		
Duración	Etapas	Proceso
Física	10^{-15} s	Absorción de energía, ionización
Físico-química	10^{-6} s	Interacción de iones con moléculas, formación de radicales libres
Química	segundos	Interacción de radicales libres con moléculas, células y ADN
Biológica	decenas de minutos a decenas de años	Muerte celular, cambio de la información genética en las células, mutaciones

Figura 17. Etapas del proceso de absorción de las radiaciones ionizantes. (Adaptada de <https://rebrand.ly/ox2b2j6>)

1. Fase física: es la fase en la que se absorbe la energía de las radiaciones ionizantes y se producen excitaciones e ionizaciones de los átomos. Es una respuesta inmediata que ocurre entre

billonésimas y millonésimas de segundo. En esta etapa se produce la interacción de los electrones corticales con los fotones o partículas que constituyen el haz de radiación. Los electrones secundarios originados en la interacción, excitan e ionizan a otros átomos provocando una cascada de ionizaciones. Se estima que un Gray de dosis absorbida produce 100000 ionizaciones en un volumen de 10 micras cúbicas.

- La acción directa de la radiación es consecuencia de ionizaciones que se producen en los átomos que forman la molécula del ADN, fenómeno dominante en radiaciones con alta transferencia lineal de energía (LET) como las partículas alfa, beta y protones, que inciden directamente sobre los átomos de las moléculas.
- La acción indirecta de la radiación es la interacción del haz de radiación con otros átomos y moléculas de la célula como el agua, produciéndose radicales libres que, al difundir hasta la molécula de ADN, la dañan de manera indirecta (Figuras 18 y 19).

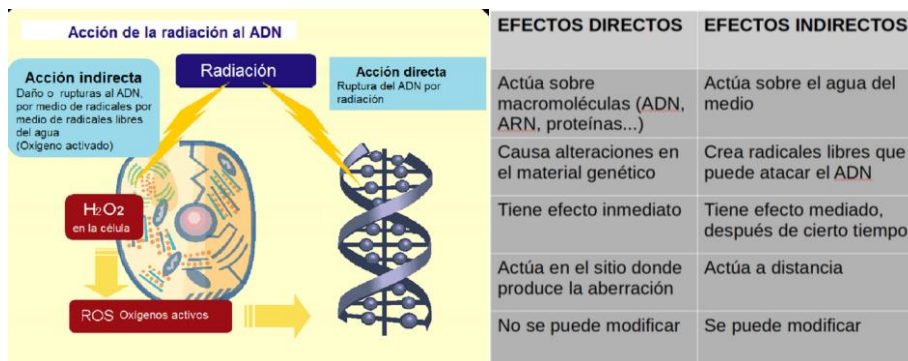


Figura 18 y 19. Efectos directos e indirectos de la radioterapia en el ADN. (<http://radiobiologiayproteccionradiologica.blogspot.com/2016/08/fisica-y-quimica-de-la-absorcion-de-la.html>, licencia creative commons)
(Elaboración propia)

2. Fase química: estas ionizaciones producen cambios moleculares en las células, también en el material genético. Esta etapa es de un orden ligeramente mayor estando en una escala de entre una millonésima de segundo y un segundo. Es el proceso de la interacción de los radicales libres resultantes de la radiolisis del agua, que originan una serie de reacciones químicas con moléculas de solutos presentes en el medio irradiado y que producirán la inducción de un cierto grado de lesión biológica. Cuando las radiaciones interaccionan con la materia viva se producen fenómenos fisicoquímicos, pues la ionización y excitación suponen un incremento de energía para las moléculas, lo que compromete su estabilidad; dependiendo de la importancia de la molécula afectada, la lesión biológica será más o menos importante.
3. Fase biológica: los cambios en el material genético pueden implicar alteraciones en los tejidos biológicos, que se pueden reparar o no. Se inicia con la activación de reacciones enzimáticas para reparar el daño producido por las radiaciones. Algunas de estas lesiones serán reparadas y no influyen en la viabilidad celular y otras no serán reparadas con lo que se producirá la muerte celular en interfase, mitosis o incluso después de varias divisiones celulares tras la exposición a la radiación.

Las consecuencias biológicas de la irradiación celular se manifiestan mucho tiempo después como¹²⁰:

- La respuesta de los tumores a la radioterapia.
- Los efectos secundarios agudos y tardíos asociados a la radioterapia.
- Desarrollo de neoplasias radioinducidas a largo plazo por mutaciones en células somáticas.

- Desarrollo de malformaciones genéticas en la descendencia por mutaciones en células germinales.

Tipo de lesiones radioinducidas

- Lesión letal: Es irreversible e irreparable, que conduce necesariamente a la muerte de la célula.
- Lesión subletal: En circunstancias normales puede ser reparada en las horas siguientes a la irradiación, salvo que la inducción de nuevas lesiones subletales por sucesivas fracciones de la dosis determine letalidad.
- Lesión potencialmente letal: Es una lesión particular que está influida por las condiciones ambientales del tejido irradiado durante y después de la irradiación.

El número de lesiones inducidas por radiación es mucho mayor que el que ocasionalmente provoca la muerte de las células. La dosis letal media (D₀) es la dosis de radiación que origina aproximadamente una lesión letal por célula y que destruirá al 63% de éstas, siendo aún viables el 37% restante. El valor de dosis letal media en células epiteliales humanas bien oxigenadas es de aproximadamente 3 Gy. El número de lesiones que se detectan en el ADN inmediatamente después de irradiar a una dosis "D₀" ha sido estimado en:

- Daño de bases: > 1000.
- Roturas simples de cadena: Alrededor de 1000.
- Roturas dobles de cadena: Alrededor de 40.

La lesión del ADN es de vital importancia en radioterapia para combatir las células tumorales.

La radiación produce distinto tipo de lesiones en el ADN entre las que destacan:

- **Rotura simple de cadena:** Se produce en el enlace fosfodiéster, entre el fosfato y la desoxirribosa, o más frecuentemente entre la base nitrogenada y la pentosa. Es la lesión más abundante tras la radiación, produciéndose entre 500 y 1000 roturas simples de cadena (rsc) por Gray (Gy). Ocurre de tres a cuatro veces más frecuente en las células humanas bien oxigenadas que en las hipóxicas, y se pueden originar en una sola hebra o en las dos del ADN. Tras la rotura del enlace fosfodiéster las dos cadenas de ADN se separan con penetración de moléculas de agua en esa zona, rompiéndose los puentes de hidrógeno entre las bases. A la rotura simple de cadena también se le llama lesión subletal, porque no existe relación alguna con la muerte celular.
- **Rotura doble de cadena:** Es una lesión compleja que se produce como consecuencia de la rotura de las dos hebras del ADN en sitios muy próximos tras la interacción única o por combinación de dos roturas simples de cadenas complementarias, cuando una segunda partícula o fotón choca en la misma región del ADN antes de que la primera rotura simple haya tenido tiempo de ser reparada. La rotura doble es homóloga cuando ocurre al mismo nivel de pares de bases y heteróloga en caso contrario, siendo éstas más frecuentes. Cada Gy de radiación ocasiona unas 40 roturas dobles de cadena por célula, aunque puede esperarse una gran variabilidad. A la rdc se le llama también lesión letal, porque existe una estrecha relación con la muerte celular.
- **Lesión en las bases nitrogenadas:** Consiste en la pérdida de una o más bases, la modificación química de alguna de ellas y la ligadura entre dos bases contiguas, formando dímeros. La mayor parte de estos tipos de lesión, de frecuencia elevada, entre 800 y 1000 por Gy, afectan a la timina. La radiosensibilidad, en orden decreciente de las bases, vendría dada por la secuencia Timina>Citosina>Adenina>Guanina. Son por otra parte lesiones

susceptibles de reparación, proceso que cuando no transcurre correctamente puede provocar el desarrollo de una mutación puntual.

- Entrecruzamiento del ADN y las proteínas: Es una lesión frecuente en la radiación que se produce unas 150 veces en la célula por Gray. Se localiza sobre todo en regiones activas del ADN desde el punto de vista de la replicación o transcripción.
- Daño múltiple localizado: Se origina con la formación de racimos de ionizaciones de cierto tamaño en la proximidad de la molécula del ADN. Combina una o más roturas dobles de cadena, con un número variable de roturas simples de cadena, lesiones de bases y azúcar, difíciles de reparar y que conduce a la muerte celular radioinducida.

Radiosensibilidad

La radiosensibilidad es la magnitud de respuesta de las estructuras biológicas, provocada por las radiaciones ionizantes. Un elemento biológico es más sensible cuanto mayor es su respuesta a una dosis determinada de radiación. El elemento biológico es más radiosensible cuando necesita menos dosis de radiación para alcanzar un efecto determinado. El concepto opuesto a radiosensibilidad, es radiorresistencia. No existe célula ni tejido normal o patológico radiorresistente de forma absoluta; pues si se aumenta ilimitadamente la dosis, siempre se puede alcanzar su destrucción. Administrando dosis mínimas en órganos o tejidos, se observarán diferentes grados de alteraciones morfológicas o funcionales, según las líneas celulares de que se trate.

- Escala de radiosensibilidad

Las células presentan diferente grado de sensibilidad a la radiación, según la estirpe o línea celular. Tomando como punto de referencia, la

muerte celular, pueden clasificarse en cinco grupos de mayor a menor sensibilidad¹²¹:

- 1. Muy radiosensibles: leucocitos, eritroblastos, espermatogonias.
- 2. Relativamente radiosensibles: mielocitos, células de las criptas intestinales, células basales de la epidermis.
- 3. Sensibilidad intermedia: células endoteliales, células de las glándulas gástricas, osteoblastos, condroblastos, espermatoцитos, etc.
- 4. Relativamente radioresistentes: granulocitos, osteocitos, espermatozoides, eritrocitos.
- 5. Muy radioresistentes: fibrocitos, condrocitos, células musculares y nerviosas.
- Leyes de radiosensibilidad

La radiosensibilidad celular está regida por una serie de determinantes que han sido estudiados y aplicados a todas las células del organismo, enunciándose unas leyes biológicas, que conceden mucha importancia a la actividad mitótica, siendo las más importantes:

- Ley de Bergonié y Tribondeau:

Está basada en la observación de irradiaciones sobre células testiculares, y en función de la actividad mitótica y diferenciación celular, se establecen los siguientes puntos:

1. Una célula es tanto más radiosensible, cuanto mayor es su actividad reproductiva.
2. Una célula es tanto más radiosensible, cuanto más largo sea su porvenir de división, es decir, cuantas más divisiones deba cumplir en el futuro.

3. Una célula es tanto más radiosensible, cuanto menos diferenciadas estén desarrolladas sus funciones.
- Ley de Ancel y Vitemberg: La sensibilidad de toda célula que ha de experimentar lesiones por radiación es la misma, pero el tiempo que tardan en aparecer las lesiones inducidas, varía según los distintos tipos de células. Los factores que influyen en el tiempo que tardan en aparecer las lesiones radioinducidas son:
 1. El estrés biológico que actúa sobre la célula. La actividad reproductiva representa un estrés biológico considerable.
 2. Las condiciones en que se encuentra la célula en el periodo de pre y post radiación.
 3. Ciclo celular: la situación de la célula en el momento en que se produce la irradiación, es un factor biológico que influye notablemente en la radiosensibilidad, así las células durante la fase de mitosis son más radiosensibles que durante la fase de síntesis.
 4. Radiosensibilidad hística: aunque la radiosensibilidad de un tejido es similar a la de las células que lo forman, no es una expresión directa de la misma, a lo que contribuyen varios factores. Un tejido u órgano está formado por dos componentes: el parénquima (compartimento que contiene las células características del tejido en cuestión) y el formado por tejido conjuntivo y vasos (mesénquima). Los dos tienen distinta radiosensibilidad. La complejidad del funcionamiento de un tejido, implica que en todo momento, coexisten en él, células en actividad mitótica, en reproducción y con buena o mala oxigenación.

La radiosensibilidad es la forma en la que se manifiesta la acción biológica producida por la radiación sobre una determinada población celular o tejido. Datos experimentales demuestran que :

- 1. El daño inicial sobre una célula por unidad de dosis es variable y dependiente intrínsecamente de dicha célula.
- 2. Células de distintos tipos muestran diferente capacidad y eficacia en el proceso de reparación de las lesiones radioinducidas.
- 3. Distintas células pueden tolerar niveles desiguales de daño residual.

Aunque la radiación lesiona y puede destruir tanto a las células tumorales como a las normales, estas últimas pueden repararse y recuperar su funcionamiento adecuado. Los principales mecanismos radiobiológicos de respuesta de los tumores a la irradiación se describen habitualmente como **las 5 R de la Radioterapia** que son:

- Reparación del daño celular: si se administra una dosis de radiación que causa un daño subletal, las células expuestas pueden reparar los danos. Cuando la dosis se fracciona en sesiones, es necesaria una dosis total mayor para eliminar la misma población. Por este motivo se administra la radioterapia en sesiones, ya que así se permite una mayor reparación de las células del tejido sano.
- Reoxigenación: la presencia de oxígeno en la célula estabiliza los radicales libres creados con las radiaciones y permite aumentar el daño que causen, por este motivo las células hipóxicas necesitan más radiación para ser destruidas.
- Redistribución dentro del ciclo celular: Hay fases del ciclo donde la célula es más radiosensible (G2 y mitosis). Las células con un ciclo celular de corta duración son más radiosensibles (células de mucosas, piel y sangre).
- Repoblación celular: incrementa la capacidad de regeneración de la fracción superviviente. Como los tumores de proliferación

rápida se regeneran mas rápido, se deben hacer más sesiones continuadas para evitar la reaparición de la masa tumoral.

- Radiosensibilidad tisular: depende de la radiosensibilidad del parénquima (células funcionales) y del estroma (medio de sostén). Cuando el tejido está formado por diversas poblaciones celulares, la sensibilidad del tejido depende de las células más sensibles.

Los fundamentos biológicos del fraccionamiento en radioterapia se han entendido tradicionalmente en unos términos sencillos, que apelan a estas cinco erres de la radiobiología: reparación de la lesión subletal, redistribución de las células del ciclo celular, repoblación, reoxigenación y radiosensibilidad.

Dividir el tratamiento en varias fracciones permite respetar el tejido normal al dejar un plazo entre su aplicación para la reparación del daño subletal, también pone las condiciones para redistribuir a las células tumorales hacia fases más radiosensibles del ciclo celular, y su reoxigenación acentúa la radio-sensibilidad.

Sin embargo, si se deja pasar demasiado tiempo entre su administración, podría producirse una repoblación o proliferación de las células tumorales, aunque ya hemos visto que es más complejo, ya que las poblaciones tumorales del tejido normal representan un grupo heterogéneo de células, cuya respuesta es diferente.

Los radiobiólogos piensan que es la proporción de células capaces de formar colonias por división celular mantenida la que predice con mayor fidelidad los efectos de una dosis de la irradiación. Por tanto, las curvas de la supervivencia celular han resultado muy importantes en este campo para calcular la supervivencia de las células tumorales dentro de una población que recibe dosis crecientes de radiación.

Se han concebido diversos modelos matemáticos para intentar describir las formas de las curvas de supervivencia celular que se

observan de forma experimental y uno de los modelos más influyentes en la práctica clínica es el modelo cuadrático lineal, por figurar entre los que mejor se ajustan al comportamiento de las células tras su exposición a las dosis de radiación dentro de los límites empleados en la clínica ya que en muchos tipos celulares el modelo cuadrático lineal resulta útil para describir la respuesta de las dosis recibidas por una población de células.

El modelo lineal-cuadrático fue concebido por Kellerer y Rossi. Estos autores propusieron que la destrucción celular inducida por las radiaciones obedecía a dos fenómenos posibles, uno de los cuales sigue una relación lineal con la dosis ($\text{EXP}(-\alpha D)$) y otro, una relación cuadrática ($\text{EXP}(-\beta D^2)$).

Esto se expresó en lenguaje matemático con la ecuación “ $\alpha - \beta$ ”, de $S = E - (\alpha D + \beta D^2)$, cuyo cumplimiento se comprobó en la mayor parte de las curvas de supervivencia observados por métodos experimentales. “S” representa la supervivencia de una población celular después de aplicar una dosis “D”. Chadwick¹²² señala que esta ecuación manifestaba una realidad molecular apuntando que la lesión letal era la rotura de la doble hélice del ADN y que podría producirse por un solo fenómeno de depósito de energía (αD) o por dos independientes cada uno de los cuales afectaría a la única hebra de ADN (βD^2), seguidos después por su interacción.

También deriva de esta expresión el coeficiente alfa/beta que se obtiene transformando la ecuación descrita. En la curva de supervivencia puede describirse un punto donde se observa la igualdad entre los dos componentes de destrucción celular, es decir, $\alpha D = \beta D^2$, o $D = \alpha/\beta$. Es decir, para una población celular determinada existe una dosis de radiación en la que coinciden las contribuciones lineales α y la cuadrática β .

Esta dosis equivale al coeficiente entre α y β , es decir, α/β . La fracción α/β es específica para una población celular y refleja la sensibilidad de la célula frente a los dos tipos supuestos de lesión. Según esta fórmula los tejidos que presentan una respuesta precoz a las radiaciones (piel, epitelio intestinal y células tumorales) tienen un coeficiente $\alpha-\beta$ alto.

Los tejidos de respuesta rápida son los responsables de la toxicidad diferida ocasionada por la radioterapia. Estas estructuras como la medula espinal, el tejido conjuntivo en muchos órganos están compuestos en su mayoría por elementos plenamente diferenciados y carecen de una población de células progenitoras. Dado que estos tejidos proliferan con rapidez, la prolongación del tiempo total de tratamiento da la oportunidad a que se produzca este fenómeno y, por tanto, aminora la intensidad de la respuesta global. Esto es esencialmente cierto en las interrupciones del tratamiento, durante las cuales las reacciones mucosas y cutáneas pueden alcanzar una cicatrización apreciable en cuestión de pocos días.

Los tejidos de respuesta tardía no proliferan durante los ciclos terapéuticos de 6 a 7 semanas y, por tanto, el resultado final no se encuentra supeditado al tiempo total de tratamiento. Sin embargo, estos tejidos si son muy sensibles al tamaño de la fracción.

Varios estudios clínicos han dejado claro en la actualidad que ante una misma dosis total, las fracciones grandes provocan una reacción tardía peor que las más pequeñas. Esto resulta comprensible dada la curva de supervivencia celular en los tejidos de reacción precoz y tardía. Los tejidos de reacción tardía tienen unos coeficientes alfa-beta bajo y sus curvas de supervivencia giran a dosis más altas, lo que genera una diferencia considerable entre la destrucción celular ocasionada por las fracciones grandes y por las pequeñas.

En general, hipofraccionamiento estaría reservado cuando el tumor tiene un alfa-beta del mismo rango o más bajo que los tejidos

normales. Los tejidos normales tienen un bajo alfa/beta (0,5-6 Gy) para los efectos tardíos que se expresan meses o años después de la irradiación y un alto alfa/beta (7-20 Gy) para efectos agudos que se expresan en el periodo de días o semanas después de la irradiación.

Para los tumores se considera un alto alfa/beta (7-20 Gy) a excepción de los melanomas, sarcomas y próstata. Este último concepto con amplio debate actual¹²³.

Con el hipofraccionamiento hay que tener muy en cuenta la existencia de los órganos de riesgo asumiendo que la dosis absorbida por los órganos de riesgo es la misma que la dosis asumida por el tumor.

En general se puede decir que el hipofraccionamiento tiene:

- Una teórica ventaja en los tumores con alto índice de repoblación durante los tratamientos.
- Favorable para tumores con alfa/beta pequeños menor que el α / β para los órganos de riesgo.
- Ventajas económicas y para el paciente al reducir el número de fracciones.

Este esquema de ciclo corto (25Gy) es equivalente al de ciclo largo (50Gy), ya que, aunque es el doble de la dosis; al analizar esto desde una perspectiva radiobiológica, estas dosis son equivalentes ya que los 25 Gy se administran en dosis de 500 cGy por sesión frente a los 180-200 cGy por sesión para la RT de ciclo largo. Además, el tratamiento se completa en solo 1 semana frente a 5-5,5 semanas. De hecho, el tratamiento de 1 semana administra una dosis equivalente a 3570 cGy en comparación con 3440 cGy, que es la dosis administrada en el tratamiento de larga duración, si se utiliza el modelo cuadrático lineal y se tiene en cuenta el tiempo total de tratamiento¹²².

2.2.3.1.3. Mecanismo de acción

Hay dos tipos principales de Radioterapia, de haz externo y radioterapia interna¹¹⁵.

Radioterapia externa (85%): La fuente de radiación está alejada del paciente. En el pasado se utilizaban fuentes naturales de cobalto radiactivo, sustituyéndose por AL por sus beneficios desde el punto de vista de protección radiológica como hemos visto en el apartado anterior. Este AL crea y dirige los haces de alta energía desde fuera del cuerpo hacia el tumor para destruir las células tumorales. Un programa informático especial ajusta el tamaño y la forma del haz, lo que permite dirigirlo de modo que apunte al tumor sin tocar el tejido sano cercano a las células tumorales. (Figura 20).

La mayoría de los tratamientos se administran todos los días de la semana durante varias semanas de forma ambulatoria. Los tipos de radioterapia de haz externo ya los hemos comentado en el apartado anterior: 3D-CRT, IMRT, RC, SBRT, IGRT...



Figura 20. Acelerador lineal de partículas actual.
(<https://www.medicaexpo.es/prod/elekta/product-70692-821250.html>,
licencia creative commons)

Braquiterapia (15%): también llamada radioterapia interna, donde la fuente de radiación está en contacto con el tumor. Se coloca una fuente de radiación dentro o cerca del tumor en el cuerpo. Con algunos tipos de braquiterapia, la radiación se puede colocar y dejar en el cuerpo para que surta efecto. Algunas veces se coloca en el cuerpo por un tiempo y luego se retira. El que los implantes sean permanentes o temporales se decide en función del tipo de cáncer.

Se logra administrar altas dosis de radiación a cortas distancias, de tal forma, que llega muy poca dosis a los tejidos sanos circundantes al implante.

Dependiendo del tipo de implante en algunos casos es necesario permanecer ingresado en el hospital 1 o 2 días mientras que en otros casos el paciente puede irse a casa el mismo día.

La colocación de isótopos radiactivos se efectúa bajo sedación o anestesia general en una habitación preparada para tal fin.

Los tipos de radioterapia interna incluyen los siguientes:

- Implantes permanentes

Estos implantes son como pequeñas semillas de acero que contienen material radioactivo. Las cápsulas son del tamaño de un grano de arroz aproximadamente, y liberan la mayor parte de la radioterapia alrededor del área del implante. Sin embargo, una pequeña cantidad de radiación puede escaparse del cuerpo del paciente. Esto requiere que se tomen medidas de seguridad para proteger a los demás contra la exposición a la radiación. Los implantes pierden su radioactividad con el tiempo y las semillas inactivas permanecen en el cuerpo.

- Implantes temporales

La radioterapia se administra mediante unos tubos, denominados catéteres, que transportan el material radiactivo hacia dentro o fuera del cuerpo

Según la tasa de dosis:

- Baja tasa de dosis (*LDR- Low Dose Rate*): la tasa de dosis oscila entre 0,4 – 2 Gy/h. La administración dura más tiempo, hasta días, y requiere que el paciente permanezca ingresado en el hospital.
- Media tasa de dosis: la tasa de dosis oscila entre 2- 12 Gy/h.
- Alta tasa de dosis (*HDR- High Dose Rate*): la tasa de dosis es > 12Gy/h. Permite la administración de la radioterapia en minutos y una vez finalizado el mismo, el paciente puede irse a su domicilio. Requiere instalaciones blindadas y más costosas (Figura 21),

Según la situación de la fuente:

- Endocavitaria: para tumores ginecológicos.
- Superficial: para el cáncer de piel.
- Intersticial: se utilizan agujas que atraviesan el tejido a tratar, para el cáncer de mama o de cabeza y cuello.
- Endoluminal: para tumores de pulmón o de esófago.

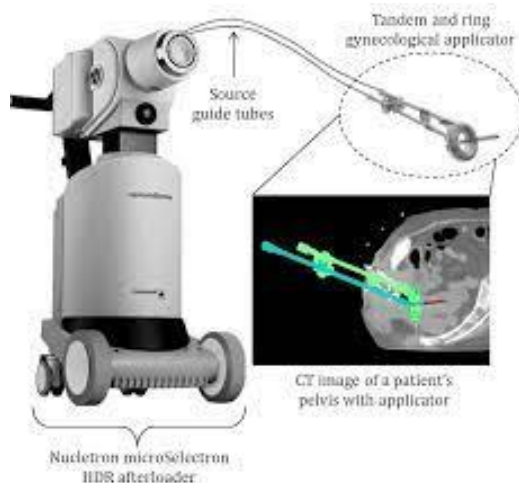


Figura 21. microselectron HDR para el tratamiento con braquiterapia.
(<https://rebrand.ly/2bt56ip>, licencia creative commons)

Indicaciones de la radioterapia

- Radioterapia curativa (60%): cuyo objetivo es eliminar o erradicar el tumor.

Radioterapia radical o exclusiva: la radioterapia es una excelente alternativa a la cirugía en diferentes tumores iniciales (cánceres de cabeza y cuello, pulmón o próstata).

La radioterapia se administra en varias sesiones mientras que la cirugía se hace en un solo día. La radioterapia permite un menor impacto estético y funcional (por ejemplo, en el cáncer de próstata, la prostatectomía tiene más probabilidad de causar incontinencia urinaria o impotencia sexual).

Radioterapia complementaria: se administra además de la cirugía.

- Radioterapia preoperatoria o neoadyuvante: la radioterapia-quimioterapia concomitante preoperatoria es el tratamiento estándar en tumores localmente avanzados (cánceres de cabeza y cuello, pulmón, esófago, cérvix uterino, recto). La administración preoperatoria de radioterapia y/o quimioterapia simultáneamente permitir la reducción del tumor y facilitar la cirugía.

- Radioterapia postoperatoria o adyuvante: la radioterapia es el tratamiento complementario en diversos tumores (por ejemplo, 90% pacientes con cáncer de mama reciben radioterapia postoperatoria). La cirugía como tratamiento único presenta mayor porcentaje de recidivas, por ello se indica radioterapia postoperatoria, para mejorar los índices de recidivas locales. Se utiliza en la gran mayoría de cánceres.

- Radioterapia paliativa (40%): el objetivo es mejorar o aliviar los síntomas provocados por el tumor o por las metástasis.

Radioterapia analgésica: para reducir el dolor, fundamentalmente se utiliza en metástasis óseas. Es la indicación más frecuente de radioterapia paliativa.

Radioterapia desobstructiva: se utiliza en el síndrome de la vena cava superior.

Radioterapia descompresiva: se utiliza en la compresión medular.

Radioterapia hemostática: para detener el sangrado de un tumor, por ejemplo, en cérvix, endometrio, vejiga, entre otros.

- Importancia de la Oncología Radioterápica

La Oncología Radioterápica es una rama de la medicina clínica que utiliza la radiación ionizante, sola o en combinación con otras modalidades terapéuticas, para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades no neoplásicas.

La especialidad está reconocida en España desde 1978 y con la denominación descrita desde 1984.

En la esfera clínica, el campo de acción de la especialidad abarca el diagnóstico, tratamiento, seguimiento, cuidado y el apoyo de: pacientes oncológicos y pacientes no oncológicos portadores de enfermedades susceptibles de tratamiento con radiación. Es parte integral del equipo multidisciplinar y de la investigación en el estudio y en el tratamiento del cáncer.

El oncólogo radioterápico tiene la responsabilidad clínica en el uso de tratamientos de radiación junto con tratamientos sistémicos y participa junto con otros especialistas en la prestación, asistencia y apoyo de cuidados continuos y paliativos.

La Radioterapia es uno de los pilares fundamentales, aunque por desgracia invisible del tratamiento del cáncer. Existe un gran desconocimiento de esta especialidad por parte de la sociedad y

muchas veces de nuestros propios compañeros. Desde la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR) estamos haciendo una campaña para darle mayor visibilidad ya que la Radioterapia contribuye en más del 40% de las curaciones del cáncer, cerca de un 16% de estas curaciones son atribuibles a esta especialidad de manera exclusiva. Un 60% de los pacientes oncológicos necesitan recibirla en algún momento de su enfermedad, bien con intención curativa o paliativa, y solo supone un 5% del gasto sanitario (Figura 22).



Figura 22. Contribución de la Radioterapia a la curación del cáncer (adaptada de Prof. Sir Mike Richards, NCR1 Cancer Conference 2011, Plenary Lecture)

Con la incorporación de nuevas tecnologías en los distintos hospitales de España, gracias a la donación de la fundación de Amancio Ortega, y la excelente formación de los Oncólogos Radioterápicos se pueden tratar tumores con precisión milimétrica, aumentando así las posibilidades de controlar localmente el tumor y con ello incrementar la supervivencia.

2.2.3.1.4. Definición de volúmenes de irradiación

Para la realización de TC de simulación, el paciente puede estar colocado en decúbito prono o supino, preferiblemente con la vejiga llena y sistemas de inmovilización con dispositivos o formas que obliguen al desplazamiento del intestino delgado en dirección antero-superior.

La definición de los volúmenes de irradiación se realizará según los criterios ICRU-50^{124, 125} (Figura 23).

- Volumen tumoral macroscópico (GTV): incluye la enfermedad macroscópica. Esto comprende el tumor y su extensión local visible, así como las adenopatías patológicas visualizadas en estudios de imagen.
- Volumen clínico de tratamiento (CTV) incluirá el GTV y las áreas con riesgo de afectación microscópica:

Enfermedad tumoral macroscópica a nivel rectal con un margen de 1,5 cm radialmente y 2 cm en dirección cráneo-caudal.

Enfermedad tumoral macroscópica ganglionar con un margen de 1,5 cm en todas las direcciones.

Los ganglios iliacos internos y obturadores y en tumores T4 también se incluirán los iliacos externos (margen de 0,7 cm sobre los vasos correspondientes).

Los ganglios presacos (Desde la mitad de sacro desde S5-S1 y hasta 8 mm del tejido anterior al borde anterior del hueso sacro).

Mesorrecto y linfáticos perirrectales.

Se pueden contornear utilizando estructuras anatómicas:

Borde posterior: el borde anterior de sacro y el glúteo mayor.

Bordes laterales: el ilion y los músculos piriforme y obturador.

Borde anterior: englobará un 1 cm de la cara posterior de vejiga, vagina o próstata.

- Volumen blanco de planificación (PTV): añadiendo al CTV un margen de 10 mm, por incertidumbre técnica.

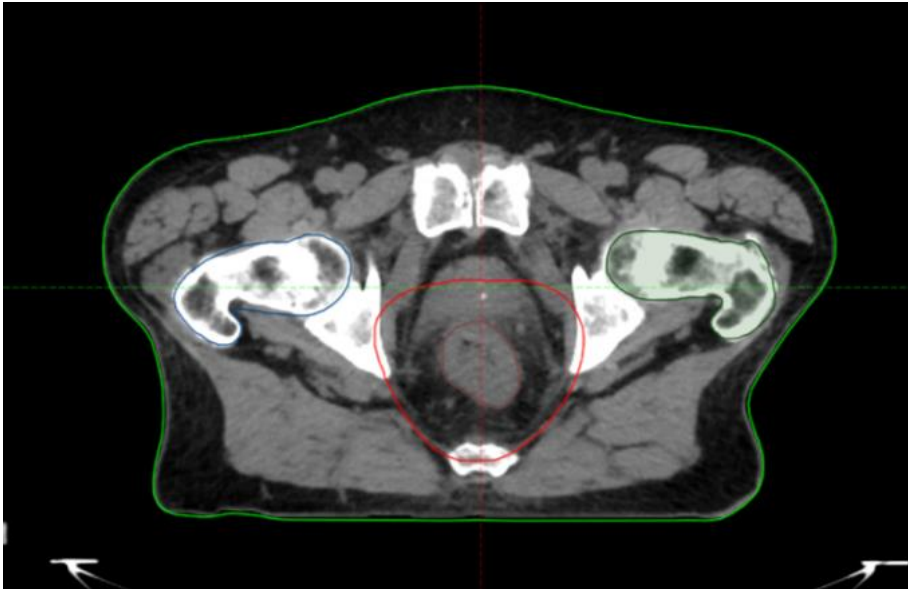


Figura 23. Delimitación de volúmenes de interés en tumores de recto. (Elaboración propia).

2.2.3.1.5. Órganos de riesgo. Limitación de dosis

- Intestino delgado: se puede utilizar contraste oral o agua para diferenciarlo de intestino grueso y facilitar su contorneo. Se deben contornear las asas intestinales incluidas en la pelvis y hasta 3 cm por encima del borde superior del PTV. El volumen que reciba dosis iguales o superiores a 45 Gy será menor de un 25% del volumen total ($V_{45} < 25\%$) o bien $V_{40} < 150$ ml (en este caso en volumen y no porcentaje de órgano, ya que no se contornea entero) ^{124, 125}.

- Vejiga: se debe contornear en su totalidad desde la base hasta la cúpula. La dosis administrada a la vejiga se mantendrá, siempre y cuando la vejiga no conforme el PTV, de acuerdo a los siguientes parámetros $V_{70} < 25\%$ y $V_{60} < 40\%$ a fin de evitar la aparición de cistitis rádica.
- Cabezas femorales: desde la parte superior de la cabeza del fémur hasta la parte proximal del fémur a la altura de la parte inferior de las tuberosidades isquiáticas incluyendo ambos trocánteres. La dosis de ambas cabezas se mantendrá habitualmente por debajo de los 50 Gy ($V_{50} < 5-10\%$) para evitar necrosis y fracturas de las mismas.

2.2.3.1.6. Complicaciones

La toxicidad de la radiación en los tejidos puede ser aguda y crónica¹²⁶:

- Toxicidad aguda (aparición en menos de 6 meses después de la irradiación): afecta a los tejidos de rápida proliferación celular. Pueden ser reversibles y restaurarse (inflamación, edema, hemorragia...) o irreversibles. Depende de la dosis total de radiación recibida.
- Toxicidad tardía/crónica (aparición pasados 6 meses después de la irradiación): por alteraciones en el estroma conectivo y vascular. Son irreversibles y dejan secuelas (fibrosis, atrofia...). Depende de la dosis total y de la dosis por sesión de radiación administrada.

Existen distintos factores que alteran la toxicidad de la irradiación:

- Tipo de tejido irradiado.
- Volumen.
- Dosis, fraccionamiento y tiempo.

- Cambios bioquímicos.
- Radiosensibilizadores.

Con respecto a la toxicidad más frecuente inducida por radioterapia en el cáncer de recto podemos tener¹²⁷:

1. Colitis Producida por inflamación de la mucosa, alteración de la flora intestinal, de la motilidad y de la absorción. Tiene distintos grados: I (asintomática), II (dolor abdominal, moco y/o sangre en la deposición), III (dolor abdominal severo, alteraciones del ritmo intestinal, signos peritoneales) y IV (riesgo vital).
2. Rectitis aguda Producida por daño directo de la radiación sobre la mucosa rectal. Puede presentarse durante y hasta 12 semanas tras finalizar la radioterapia. Tiene distintos grados: I (molestias rectales leves), II (síntomas rectales moderados: tenesmo, deposiciones con sangre y/o moco. Mínima limitación para actividades diarias), III (síntomas rectales severos: dolor anorrectal, tenesmo, incontinencia rectal, urgencia, hematoquecia. Incapacidad para actividades diarias) y IV (riesgo vital).
3. Rectitis crónica Daño directo producido por la irradiación sobre la mucosa rectal. Endarteritis arteriolar, fibrosis submucosa y aparición de telangiectasias. Aparece a partir de las 12 semanas tras finalizar la radioterapia Tiene distintos grados: I (diarrea y molestias abdominales leves, mínimo sangrado, atrofia leve de la mucosa), II (diarrea y dolor cólico abdominal moderados, abundante moco y sangrado rectal intermitente, atrofia moderada de la mucosa y telangiectasias), III (sangrado rectal continuo que requiere maniobras invasivas, marcada atrofia de la mucosa y telangiectasias severas) y IV

(ulceración de la mucosa, necrosis, fístulas o perforación rectal. Riesgo vital).

4. Tenesmo rectal Deseo continuo, doloroso y generalmente ineficaz de defecar, secundario a la inflamación por radioterapia del complejo ano-rectal.
5. Dolor rectal Dolor intenso con la deposición secundario a la inflamación o existencia de una úlcera en la mucosa producida por la radioterapia.
6. Cistitis no infecciosa Inflamación de la vejiga no causada por infección del tracto urinario Tiene distintos grados: I hematuria microscópica, leve aumento de la frecuencia miccional, urgencia, disuria o nicturia, aparición de incontinencia. II hematuria moderada, aumento moderado de la frecuencia, urgencia, disuria, nicturia o incontinencia, indicación de sonda vesical. III hematuria severa, indicación de transfusión, medicación in, hospitalización o intervención endoscópica, radiológica o quirúrgica. IV consecuencias con amenazas para la vida, indicación de intervención urgente.

2.2.3.2. Radioquimioterapia adyuvante versus neoadyuvante

Con el objetivo de mejorar tanto el control local como la supervivencia diversos grupos desarrollaron múltiples ensayos aleatorizados investigando el papel de la radioterapia y quimioterapia en el tratamiento adyuvante en el cáncer de recto¹²⁸⁻¹³³. Sus principales conclusiones pueden resumirse en⁸⁶ que la cirugía exclusiva presenta una elevada tasa de recidiva local, la radioterapia postoperatoria aumenta el control local pero no aumenta la supervivencia, la quimioterapia postoperatoria aumenta la supervivencia, pero no aumenta el control local, la radioquimioterapia basada en 5-FU aumenta el control local y la supervivencia cuando se compara

radioterapia postoperatoria sola o control, el añadir radioterapia a la quimioterapia no aumenta la supervivencia global ni la supervivencia libre de enfermedad, pero si disminuye la tasa de recurrencia local, la administración de 5-FU en infusión continua durante la radioterapia es superior al bolus en supervivencia general, supervivencia libre de enfermedad, y riesgo de metástasis a distancia, no existen ventajas para la adición de leucovorin al 5-FU y la administración de 5-FU en infusión continua durante todo el tratamiento adyuvante no es superior al bolus en tasa de recurrencia locoregional, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global si bien la toxicidad hematológica grado 3-4 es inferior (4% frente 50%).

Hasta el 2004, el tratamiento estándar para el CRLA era la RT adyuvante con o sin QT, ya que había demostrado una mejoría significativa en los resultados oncológicos frente a la cirugía sola¹³⁴.

El desplazamiento de la radioterapia desde la adyuvancia a la neoadyuvancia se debe a la teórica superioridad que supone, en términos de eficacia y toxicidad, el administrar este tratamiento antes de la cirugía. Sus ventajas son⁸⁶: 1. aumento de la radioquimiosensibilidad en células tumorales bien vascularizadas y oxigenadas, no alteradas por la cirugía, 2. esterilización del campo operatorio con disminución del riesgo de siembra quirúrgica, 3. lograr una disminución del tamaño tumoral con el consiguiente aumento de la reseccabilidad, 4. aumentar la posibilidad de preservación del esfínter, 5. disminuir la toxicidad aguda y crónica al evitar irradiar asas intestinales en la pelvis (en caso de amputación abdominoperineal del recto) y la anastomosis, 6. mayor grado de adherencia al tratamiento que no se retrasa o anula por complicaciones quirúrgicas o mal estado del paciente.

Tenemos distintos estudios¹³⁵⁻¹³⁹ que han comparado la administración de RCT neoadyuvante frente a RCT adyuvante, los describiremos con detalle en la discusión.

Su resumen es que la RCT preoperatoria se asocia con una reducción del riesgo de recurrencia local de un 50% en cáncer rectal cT3-4, posibilidad de preservación del esfínter y menos toxicidad comparado con RCT postoperatoria, sin encontrar diferencias en términos de supervivencia.

2.2.3.3. Neoadyuvancia: ciclo largo, ciclo corto

Hemos visto como hay dos formas mayoritarias de utilizar esta neoadyuvancia en el CRLA resecable: la RTCC y la RCT. En la RTCC se administran 25 Gy de forma hipofraccionada: 5 Gy en 5 días y con la RCT se administran 50 Gy: en 1,8-2 Gy en 25-28 sesiones y capecitabina concomitante como radiosensibilizador.

Ambos abordajes han evolucionado de manera paralela: la RTCC se desarrolló principalmente en Escandinavia, Holanda y Gran Bretaña, mientras que la RCT en Estados Unidos y en el centro y sur de Europa. Los ensayos que han llevado a la utilización de uno u otro abordaje los comentaremos ampliamente en la discusión.

En estos estudios concluyen que la RTCC asociada a cirugía radica, obtiene unos resultados similares a largo plazo en términos de control local, SG y calidad de vida a la RCT. El RTCC podría representar un tratamiento con los mismos resultados oncológicos sin complicaciones añadidas, facilidades de administración ya que el paciente solo tiene que acudir 5 días y no 25, disminución del coste por proceso, disminución del coste por proceso y reducción de los tiempos de espera para la cirugía.

2.2.3.4. Quimioterapia adyuvante

La quimioterapia adyuvante se recomienda en los pacientes con estadio II/III tras neoadyuvancia sin tener en cuenta los resultados

anatomopatológicos, si no la recibieron de forma neoadyuvante. Sin embargo, pocos estudios han evaluado el efecto de la quimioterapia adyuvante en el cáncer de recto y su papel no está bien definido¹⁴⁰.

La adicción de quimioterapia adyuvante basada en 5FU tras RCT preoperatoria no proporciona beneficio en el porcentaje de recurrencia local en el estudio EORTC 22921 (European Organization for Research and Treatment of Cancer). Tampoco muestra beneficio en supervivencia libre de enfermedad ni en la SG¹⁴¹. Las limitaciones de este ensayo incluyen el hecho que solo el 43% de los participantes recibió el ciclo completo de quimioterapia adyuvante.

La mayor parte de soporte del empleo de FOLFOX o Capecitabina en adyuvancia en cáncer rectal es una extrapolación de los datos de cáncer colonico. El estudio fase III de la ECOG E3201¹⁴² fue diseñado para investigar el efecto de la adicción de Oxaliplatino o Irinotecan a 5FU/LV adyuvante. Este fue remplazado por un estudio alternativo con Bevacizumab, los resultados preliminares mostraron que la adyuvancia con FOLFOX se podía emplear de modo seguro. En el estudio MOSAIC¹⁴³, los pacientes con estadio II/III eran tratados 6 meses con FOLFOX en adyuvancia. El empleo de curso corto (4 meses) está justificado cuando se administró RCT preoperatoria. El NSABP-07 muestra beneficios similares SLE a los alcanzados en MOSAIC con el régimen FLOX (5FU bolus/LV + Oxaliplatino)¹⁴⁴.

El beneficio de la quimioterapia adicional después de la RCT preoperatoria no es uniforme para todos los pacientes con cáncer de recto, y los subgrupos de pacientes que probablemente se beneficiarían más de esta terapia adicional no se han identificado definitivamente, lo que genera variaciones en la práctica clínica¹⁴⁰. El ensayo ADORE asignó al azar a pacientes con cáncer de recto tratados con RCT neoadyuvante y cirugía a tratamiento adyuvante con FOLFOX frente 5-FU y el grupo de FOLFOX tuvo una SLE a los 3 años más alta¹⁴⁵. En un metanálisis que incluyeron datos aleatorizados

y no aleatorizados, la quimioterapia adyuvante con oxaliplatino se asoció con una mejoría estadísticamente significativa en la SLE en comparación con los regímenes basados en 5-FU, pero el beneficio de la SG del oxaliplatino fue inconsistente y pareció ser más significativo entre los pacientes cuyos tumores se redujeron después de la terapia neoadyuvante¹⁴⁶.

Varios estudios han demostrado que el intervalo de tiempo entre la resección y el inicio de la quimioterapia adyuvante afecta el beneficio de supervivencia. Un metanálisis mostró que cada aumento de 4 semanas en el tiempo hasta la terapia adyuvante se asoció con una disminución tanto en la SG como en la SLE¹⁴⁷.

Aunque faltan datos concluyentes sobre los beneficios de la terapia adyuvante en pacientes con cáncer de recto en estadios II/III, el panel de expertos de la NCCN⁴⁸ recomienda su uso con Folfox o capeox como opciones preferidas para pacientes de mayor riesgo y 5FU/LV como opciones adicionales en algunos casos y las guías clínicas SEOM-GEMCAD-TTD⁴⁷ nos recomiendan que es razonable considerar la QT adyuvante después de la RCT preoperatoria en pacientes con alto riesgo. Esta opción debe valorarse de forma personalizada para cada paciente. Para aquellos pacientes frágiles, con comorbilidades significativas o esperanza de vida menos de 5 años debería omitirse.

2.2.3.5. Radioterapia intraoperatoria

El principal papel de la radioterapia en el tratamiento del cáncer es el control de la enfermedad locorregional y la mayor parte de los avances en la aplicación clínica de la misma están basados en la obtención de diferentes distribuciones de dosis en el tumor y en el tejido normal. Se considera que en la mayoría de las neoplasias la habilidad de la radioterapia para controlar la enfermedad aumenta a

medida que aumenta su capacidad para administrar dosis elevadas de radiación sobre el volumen tumoral. Sin embargo, la dosis total de radiación que puede ser administrada con seguridad está limitada por la tolerancia de los tejidos sanos adyacentes.

De esta necesidad de alcanzar mayores dosis efectivas sin un aumento paralelo en la toxicidad surge la filosofía de la Radioterapia Intraoperatoria (RIO). La visualización directa del tumor o del lecho tumoral permite tanto una mayor precisión en la definición de las áreas de potencial riesgo de recidiva como el desplazamiento y protección de los tejidos sanos radiosensibles. Estas ventajas son evidentes, pero no debemos de olvidar que si con métodos convencionales de tratamiento (radioterapia, quimioterapia y cirugía) obtenemos elevadas tasas de control local con mínimas complicaciones, la adición de RIO podría resultar innecesaria. Sin embargo, esta situación está lejos de ser alcanzada en diversos tumores abdominales y pélvicos (cáncer de recto localmente avanzado irresecable) donde las tasas de recaída local son muy elevadas y la presencia de órganos de riesgo impide la utilización de dosis elevadas de radiación¹.

En sentido estricto la RIO se refiere a la administración de radioterapia durante la cirugía con el objetivo de aumentar el control local del tumor. En un sentido más amplio puede definirse como una modalidad de tratamiento radioterápico basada en la administración de una dosis única y elevada de radiación sobre el lecho quirúrgico ó sobre un tumor irresecable, al tiempo que se desplazan fuera del haz de radiación los tejidos sanos circundantes. Se trata en definitiva de una técnica de alta precisión y calidad dosimétrica (homogeneidad en el depósito de la dosis) que permite intensificar el tratamiento¹⁴⁸.

La principal ventaja biológica de la RIO es la posibilidad de separar los tejidos sanos del campo de radiación con la consiguiente disminución de la toxicidad. Sin embargo, la administración de una fracción única también presenta una serie de desventajas frente a la radioterapia

fraccionada como son la posible limitación en los procesos celulares de reparación, repoblación, redistribución y reoxigenación. Estos inconvenientes teóricos pueden minimizarse mediante la combinación de la RIO con la radioterapia externa (RTE), lo cual permitiría tanto la cobertura de áreas de posible enfermedad subclínica como la inclusión selectiva del tumor. Las ventajas de esta asociación pueden resumirse en que va a producir un aumento en el control locorregional de la enfermedad debido a la disminución del riesgo de recurrencia marginal y a la ventaja radiobiológica de la irradiación fraccionada, va a existir una disminución del riesgo de daño a los tejidos normales debido a la disminución del volumen de sobreimpresión por visualización directa del tumor y a la exclusión de estructuras radiosensibles por manipulación, protección ó uso de determinadas energías de radiación y se va a intensificar el tratamiento.

Por tanto, una buena alternativa en pacientes con tumores localmente avanzados es utilizar un esquema de radioquimioterapia preoperatorio y administrar un suplemento de radiación durante la cirugía. Por otro lado, debemos de tener en cuenta que la efectividad biológica de una dosis de IORT es equivalente a 2-3 veces la misma dosis con radioterapia fraccionada, de manera que la dosis efectiva de 45-50 Gy de RTE más 10 Gy de RIO es de 65-80 Gy, ascendiendo a 75-95 Gy con dosis de 15 Gy de RIO y a 85-110 Gy con dosis de 20 Gy¹⁴⁹.

Evaluar la efectividad de la RIO en el tratamiento del cáncer de recto en función de la evidencia científica disponible, tanto en términos de control local como supervivencia, resulta complicado. El principal inconveniente reside en la dificultad para realizar ensayos randomizados multicéntricos debido a las peculiaridades intrínsecas de la técnica y complejidad del procedimiento, de manera que la mayor parte de los datos disponibles proceden de experiencias monoinstitucionales con muestras pequeñas de pacientes. De hecho,

con la excepción de dos pequeños ensayos clínicos toda la literatura disponible queda reducida a estudios de limitada calidad metodológica. Por otra parte, la comparación con otros tratamientos está limitada por factores como la selección de candidatos y el carácter retrospectivo de los estudios. Un problema añadido es que la RIO se enmarca dentro del manejo multidisciplinar del paciente con cáncer por lo que resulta difícil analizar su efectividad separándola del resto de modalidades terapéuticas.

En general podemos afirmar que la mayoría de los resultados obtenidos con RIO combinada con cirugía y radioquimioterapia neoadyuvante en cáncer colorrectal localmente avanzado (irreseccable o recurrente) presentan una tendencia general a la mejoría en el control local y, en algunos casos, en la supervivencia en pacientes sometidos a una resección quirúrgica óptima¹⁴⁸.

En la actualidad la RIO está incluida en guías clínicas (Nacional Cancer Compressive Network, ESMO) como integrante del tratamiento del cáncer de recto. Recientemente la ESTRO y su comité asesor (ESTRO-ACROP) han publicado unas recomendaciones para su uso¹⁴⁹ que tienen como objetivo definir las indicaciones, los criterios de selección de pacientes y los aspectos técnicos de la técnica, así como estandarizar su uso en los centros que ya utilizan IORT y para orientar y ayudar a las instituciones que tengan el proyecto de iniciar el desarrollo de programas de RIO todo ello dentro del entorno multidisciplinar del tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado.

En la figura 24 podemos apreciar un tratamiento con RIO en un paciente con cáncer de recto que había recibido RCT preoperatorias con margen posterior con riesgo de no poder realizarse una cirugía óptima.



Figura 24. Tratamiento de CR con RIO. (Elaboración propia).

2.2.4. Estrategia de abstención quirúrgica (“Wait and Watch”)

Como hemos visto, para la mayoría de los pacientes con cáncer de recto, la cirugía con TME es compatible con la preservación del esfínter anal, pero en los tumores distales, aquellos cuyo borde inferior está a 6 cm o menos del margen anal, la TME resulta, casi invariablemente, en una colostomía permanente, con un importante deterioro en la calidad de vida del paciente. Además, también hemos hablado que la cirugía, conlleva una tasa de morbilidad y mortalidad postoperatoria de 6 -35% y 2-8%, respectivamente, con dehiscencias de suturas e infecciones, y alteraciones a largo plazo de las funciones urinarias, anorectales y sexuales, que también inciden en la calidad de vida de los pacientes^{150,151}. Eso ha llevado a valorar si estos pacientes

podrían ser tratados de forma conservadora, como los carcinomas escamosos de canal anal, con radioquimioterapia exclusivamente, dejando la cirugía para el rescate de posibles recidivas.

Después de haber conseguido importantes mejoras en el control local, ha llegado la hora de enfocar nuestros esfuerzos en reducir la morbilidad y mejorar los resultados funcionales en cáncer de recto¹⁵².

La neoadyuvancia produce una reducción tumoral en el 80% de los casos, y una respuesta completa en 20-30%, con ausencia de tumor en la pieza quirúrgica. El riesgo más alto para estos pacientes consiste en la aparición de metástasis a distancia, y éste no se reduce por la intervención quirúrgica.

La estrategia de “Wait and Watch” (WW) propuesta por primera vez por Angelita Habr-Gama¹⁵³ y su equipo se basa en identificar a los pacientes con respuesta clínica completa después del tratamiento neoadyuvante, omitiendo en ellos la cirugía.

Se ha demostrado que la estrategia de “esperar y ver” es oncológicamente segura. En los centros expertos, los pacientes que tuvieron recidiva local, en torno al 10-30%, pudieron ser rescatados con cirugía radical¹⁵³. Muy pocos pacientes sufrieron de una situación local incontrolable y de diseminación de la enfermedad. Las cuatro series publicadas sugieren que el exceso de mortalidad por cáncer se sitúa en menos del 2-3%. Para conocer el impacto real en la supervivencia se necesitarían estudios randomizados comparando la cirugía TME con la preservación del órgano, pero éstos serían muy difíciles de llevar a cabo en pacientes con RCC, especialmente cuando se enfrentan a una amputación rectal. En su lugar, se ha creado el “International Watch & Wait Database”¹⁵⁴ para unificar datos de forma prospectiva, analizar los riesgos y beneficios de las estrategias conservadoras y desarrollar las mejores guías prácticas clínicas en conservación de recto.

Tanto la escisión local como la estrategia de “esperar y ver” admiten una mayor incidencia de enfermedad residual que con la cirugía TME, y por eso se basan en el seguimiento activo ("watchful waiting") para detectar y tratar la recidiva cuando todavía es susceptible de cirugía de rescate con intención radical.

Sin embargo, el tratamiento conservador, aunque muy deseable, tiene sus limitaciones, siendo la principal la dificultad para establecer de manera precisa si la respuesta clínica a la RCT ha sido completa. Ni el tacto rectal, la endoscopia con biopsia, la TC, la RM ni el PET, permiten distinguir de manera fehaciente los cambios fibróticos post-radioterapia de la presencia de tumor residual.

Uno de los desafíos en aquellos pacientes que presentan una respuesta clínica completa (RCC) es qué tipo de seguimiento estrecho debe efectuarse para identificar posibles recidivas. Algunos grupos proponen la monitorización trimestral con examen digital y endoscópico y con marcadores tumorales asociando la biopsia de cualquier zona sospechosa. La mayoría de las recidivas aparece en los primeros doce meses, periodo en el cual el paciente podría ser candidato a cirugía de rescate.

Los resultados oncológicos a largo plazo del watch and wait requieren aún una validación formal, ya que, aunque parezca que la cirugía en el re-crecimiento es factible, aún no sabemos si este retraso en el procedimiento quirúrgico podría jugar en contra de pacientes que hubieran sido susceptibles de cirugía radical del tumor con anastomosis coloanal. De mismo modo, el método para predecir esta remisión completa es actualmente la RM, que, aunque en manos de un radiólogo entrenado, es un buen método, probablemente no es perfecto.

En este contexto de selección de pacientes, determinar el mejor seguimiento de cada uno de ellos, el papel de la biología molecular y

los marcadores será importante para decidir en qué pacientes podremos aplicar un ww y en cuáles no. Además, no debemos olvidar que el riesgo potencial de una mayor tasa de recurrencia sistémica con este esperar y ver debe ser analizado.

En estos momentos la decisión debe ser personalizada, y de acuerdo mutuo entre el cirujano y el paciente, y en el contexto de ensayos clínicos, dado que en ww es un tratamiento no estandarizado que puede suponer un riesgo potencial para la cura del paciente y asociar cirugías extendidas o radicales en el caso de un recrecimiento de la lesión.

2.2.5 Valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante

La reestadificación después de la neoadyuvancia en el cáncer de recto puede afectar la planificación del tratamiento de dos maneras:

En primer lugar, los resultados de la RM posterior a la neoadyuvancia pueden servir como "hoja de ruta" para optimizar la estrategia quirúrgica. En los tumores distales que invadieron principalmente el esfínter anal, la reducción de tamaño puede hacer que el tumor se retraiga del esfínter, lo que permite la cirugía de conservación del esfínter. De manera similar, la retracción de los órganos inicialmente invadidos en tumores T4 puede permitir la conversión de una resección extendida a una escisión mesorrectal total estándar (TME).

En segundo lugar, como ya hemos visto, con el cambio de paradigma actual hacia las estrategias de tratamiento de preservación de órganos, la resonancia magnética, junto con el examen rectal digital y la endoscopia, pueden desempeñar un papel en la selección de los candidatos adecuados.

La RM es una de las principales herramientas utilizadas para evaluar la respuesta, pero tiene dificultades para evaluar la respuesta dentro de las áreas de fibrosis posterior a la radiación. Por eso, las secuencias de RM, como las imágenes ponderadas por difusión, se adoptan cada vez más en los protocolos clínicos de RM para mejorar la diferenciación entre tumor y fibrosis.

La reducción de volumen y la transformación fibrótica son los dos signos principales de respuesta que se pueden apreciar en la resonancia magnética morfológica (potenciada en T2) y se utilizan para ayudar a guiar la estrategia de tratamiento después de la neoadyuvancia. La resonancia magnética morfológica se ve obstaculizada principalmente por su incapacidad para discriminar entre la fibrosis esterilizada y la fibrosis que aún contiene un tumor viable. Esto limita el rendimiento de la resonancia magnética para identificar a los respondedores completos, que es un problema clínico cada vez más importante dado el reciente cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer de recto hacia tratamientos de preservación de órganos. La adición de imágenes ponderadas por difusión al protocolo de RM mejora el rendimiento para discriminar entre tumor y fibrosis, pero es necesario tener en cuenta ciertos inconvenientes. El conocimiento de patrones específicos de morfología y señal de difusión puede ayudar a optimizar aún más el rendimiento del diagnóstico. Los métodos de cuantificación de imágenes son prometedores y pueden proporcionar valiosos biomarcadores de imágenes para evaluar la respuesta, pero hasta la fecha, estos métodos aún se encuentran en la fase de investigación y aún no están listos para ser adoptados en la práctica clínica habitual¹⁵⁵.

2.2.6. Seguimiento oncológico: estándares de calidad

El control evolutivo de los pacientes es necesario para evaluar el riesgo de complicaciones o secuelas (diarrea crónica, disfunción urogenital...) derivadas del tratamiento, para realizar un diagnóstico temprano de recurrencia y para la identificación de neoplasias metacrónicas.

El riesgo de desarrollo de cáncer metacrónico es de 0,35% por año de seguimiento. La detección de tumores metacrónicos se realiza fundamentalmente por colonoscopia²⁷.

Alrededor del 25-40% de los pacientes que presentan cáncer de recto en estadio II o III desarrollarán recurrencia. Está documentado que más del 90% de las recurrencias ocurren en los primeros 5 años después cirugía y la mayoría de ellos dentro de los primeros 3 años².

Las ventajas de un seguimiento estrecho en estadios II/III han sido demostradas en numerosos estudios²⁷ ya que se ha sugerido que una supervivencia prolongada es posible en pacientes tratados de recurrencia, si se establece un seguimiento más estrecho de los mismos.

Parece razonable seguir algún tipo de protocolo, como las recomendaciones de la SEOM-GEMCAD.TTD⁴⁷ (que vemos a continuación) pero adaptándolo a las particularidades de cada hospital y a las diferentes circunstancias concretas del paciente individual. Ya que no tiene sentido perseguir recidivas o metástasis si el enfermo no es subsidiario, por su avanzada edad, comorbilidad... de una reintervención o cualquier otra modalidad terapéutica.

La periodicidad de las revisiones será más frecuente (cada 3-4 meses) durante los 2 primeros años; de los 2 a 5 años se realizarán cada 6 meses y a partir del quinto año serán anuales. Esta periodicidad podría modificarse si aparecen signos síntomas que obliguen a realizar nuevas pruebas o estudios.

Realizar anamnesis, exploración y CEA en todas las consultas. TAC pueden hacerse periódicamente cada seis meses, para aquellos con alto riesgo de recidiva, especialmente en los primeros años después del tratamiento. Si tenían existía metástasis en el hígado o en los pulmones sería necesario realizar este estudio con mayor frecuencia durante los primeros años. Colonoscopia: Se realiza aproximadamente año después de la cirugía. Si los resultados son normales, se realiza otra a los 3 años. En caso de que los resultados de ese examen sean normales, se realizarán cada 5 años. Si la colonoscopia muestra áreas anormales o pólipos, puede que se requiera hacer con más frecuencia (anuales o cada 2 años).

2.2.6.1. Recidiva local

Se define como la reaparición de una neoplasia tras un periodo más o menos largo de ausencia de enfermedad. Puede ser intramural, en este caso aparece en la misma zona donde estaba localizado el tumor de origen, a nivel de la línea de sutura intestinal o localizada a 5 cm de la anastomosis o extramural que se define como el crecimiento tumoral alrededor del lecho tumoral primario, incluyendo la grasa pericolónica, el mesenterio adyacente, los ganglios linfáticos y estructuras contiguas o adherentes al tumor primario; incluyendo la cicatriz abdominal y los orificios de salida de drenajes.

2.2.6.2. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad

La supervivencia global (SG) se define como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa, y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) es el tiempo desde el diagnóstico hasta la aparición de signos y/o síntomas de la enfermedad o muerte.

III. Hipótesis y Objetivos

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El CCR representa un importante problema de salud en los países desarrollados. En España se diagnosticaron 32.240 casos nuevos (15% de la incidencia global de cáncer) y fallecieron 14.700 pacientes en 2012 (14% de la mortalidad total por cáncer). Aproximadamente el 35% de estos tumores se localizan en el recto¹.

El adenocarcinoma de recto es una enfermedad heterogénea y las recomendaciones de tratamiento actuales se basan en una evaluación multidisciplinar. La cirugía, basada en la extirpación total del mesorrecto, sigue siendo el pilar terapéutico fundamental, con tratamiento neoadyuvante basado en radioterapia con o sin quimioterapia en los tumores localmente avanzados.

Existen dos formas de aplicar la radioterapia: RTCC y RCT. En la RTCC se administran 25 Gy de forma hipofraccionada: 5 Gy en 5 días (siguiendo una fórmula cuadrática lineal, este esquema equivale a una dosis de 42 Gy administrada fraccionamiento convencional). Con la RCT se administran 50 Gy: en 1,8-2 Gy en 25-28 sesiones y capecitabina concomitante como radiosensibilizador. En la RTC la cirugía se realiza de forma diferida, a las 4-10 semanas y en la RTCC la cirugía inicialmente era inmediata (dentro de la semana posterior a finalizarla) pero así no se dejaba tiempo necesario para que se exprese la reacción del tumor a la radiación por lo que se empezó a aumentar el intervalo RTCC-cirugía².

Ambos abordajes han evolucionado de manera paralela: la RTCC se desarrolló principalmente en Escandinavia, Holanda y Gran Bretaña, mientras que la RCT en Estados Unidos y en el centro y sur de Europa, sobre todo tras el estudio alemán CAO/ARO/AIO-94. Hay 2 ensayos clínicos aleatorizados que comparan la RTCC con la RCT y, aunque con matices, en ninguno se observaron diferencias significativas relativas a la frecuencia de recurrencia local, metástasis o supervivencia.

La radioterapia preoperatoria de ciclo corto (RTCC) asociada a cirugía radical, obtiene, probablemente, unos resultados en el control local y supervivencia no inferiores a los de la radioquimioterapia (RCT) convencional en cáncer de recto localmente avanzado.

Existe poca información sobre el uso y resultados de la RTCC en España, donde de manera mayoritaria se emplea la RCT. La RTCC podría representar un tratamiento con los mismos resultados oncológicos y con ventajas como: facilidad de administración, disminución del coste por proceso y reducción de los tiempos de espera para la cirugía.

En esta Tesis Doctoral analizamos el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado con radioterapia neoadyuvante tipo ciclo corto y cirugía diferida.

3.2. OBJETIVOS

Principales

1. Analizar la aplicabilidad de la radioterapia de ciclo corto neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de recto.
2. Valorar el grado de regresión tumoral a la neoadyuvancia.
3. Analizar la tasa de recurrencia local.

Secundarios

1. Medir la toxicidad de la radioterapia y las complicaciones quirúrgicas relacionadas.
2. Conocer las supervivencia global y libre de enfermedad.

IV. Material y métodos

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Análisis descriptivo de una corte retrospectiva, monoinstitucional, con inclusión de 101 pacientes tratados desde el 2011 hasta el 2017 en el Hospital Clínico de Santiago de Compostela con RTCC y cirugía diferida. Todos los datos de interés fueron recogidos de la historia clínica electrónica de los pacientes a una base de datos asistencial según lo indicado en la Instrucción 7/2019, relativa al protocolo para el tratamiento de datos complementarios a los registros de historias clínicas.

4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Esta Tesis Doctoral se lleva a cabo con 101 pacientes tratados en los Servicios de Oncología Radioterápica y Cirugía General del Hospital Clínico de Santiago de Compostela durante el periodo 2011-2017, que cumplieran los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Dentro del Comité Multidisciplinar de Tumores Digestivos del centro, se seleccionaron posibles candidatos a ser tratados con RTCC: aquellos pacientes con CRLA sin fascia mesorrectal afecta. Todos estos pacientes recibieron 25 Gy en 5 fracciones de radioterapia externa y cirugía diferida a partir de las 8 semanas.

4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Paciente mayor de 18 años.
- Confirmación histológica de adenocarcinoma de recto.
- Tumor rectal entre 0 y 15 cm de margen anal.
- Estadío cT3-4N0-2 M0, cT2N1-2M0.
- Tratamiento neoadyuvante con radioterapia de ciclo corto.
- Resección quirúrgica con excisión mesorrectal .

4.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Gestación.
- Tipos histológicos distintos al adenocarcinoma.
- Estadío IV.
- Resección local.
- Resección R2.
- Contraindicación para cirugía.
- Radioterapia pélvica previa.

4.5. JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

Se desea demostrar que la tasa estimada de recurrencia de pacientes que se sometieron a terapia RTCC durante el período (2011-2017) en el Servicio de Oncología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (tasa₁ = 10%) es no es inferior a la tasa descrita en bibliografía (tasa₂ = 10%). Se decide fijar el límite de no inferioridad en el 5% ($\epsilon=0.05$). Si se incluyen 100 pacientes en el

estudio (n=100) se aseguró una potencia del 80.21% ($\beta=0.80$) para poder concluir no inferioridad con un nivel de significación del 5% ($\alpha=0.05$).

4.6. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

A los pacientes se les aplicó un protocolo uniforme de diagnóstico y estadificación preoperatoria basado en la valoración clínica, tacto rectal, rectoscopia rígida, colonoscopia completa, biopsia, RM y TAC tóraco-abdomino-pélvico.

En la historia clínica se evaluaron antecedentes personales relevantes: enfermedad inflamatoria intestinal con afectación colónica, pólipos adenomatosos en colon, CCR, mama, endometrio, ovario; así como los antecedentes familiares: CCR, poliposis de colon, CCR hereditario no asociado a poliposis –CCHNP-) en busca de factores de riesgo.

En la anamnesis se recogieron alteraciones del hábito intestinal como cambio de frecuencia o cambio de consistencia y/o forma de las heces; dolor abdominal, tenesmo rectal, hemorragia digestiva baja, anemia, obstrucción intestinal y otros síntomas posibles en relación con enfermedad avanzada son: adelgazamiento, ictericia, tos u otra clínica dependiente de la afectación tumoral / metastásica de otro órgano (hueso, SNC, hígado...).

Con respecto a la exploración física se prestó especial atención al tacto rectal, que informa sobre la morfología de la lesión, señalando: distancia en centímetros del borde inferior del tumor al margen anal, localización y extensión de la afectación circunferencial (cuadrantes afectados), grado de movilidad o fijación del mismo, sospecha de afectación tumoral del aparato esfinteriano, aunque su valor depende de la experiencia del examinador.

Se realizó hemograma completo, parámetros de función hepática y renal y CEA.

Rectoscopia rígida: explora los últimos 12-15 cm del recto. Es el único procedimiento válido para la medida exacta de la distancia entre el borde inferior del tumor y el margen anal. La longitud del recto es entre 12-15 cm desde la unión rectosigmoidea hasta la unión mucocutánea anal, y se divide en tres tercios de 5 cm cada uno: superior, medio e inferior (Figura 25).

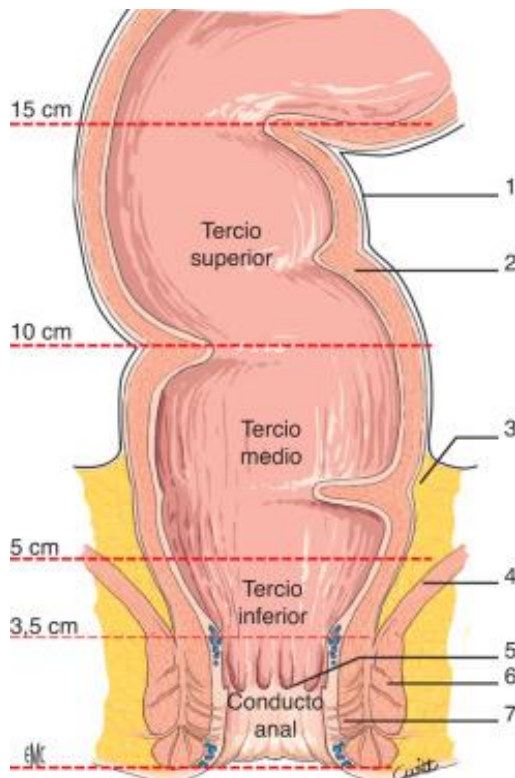


Figura 25. Clasificación de la localización del tumor. Tercio superior (10-15 cm), tercio medio (5-10 cm), tercio inferior (0-5 cm) (adaptada de <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1282912919424653-gr2.jpg>)

Se realizó colonoscopia completa con biopsia del tumor y evaluación pólipos y lesiones sincrónicas. Si el tumor era obstructivo y la colonoscopia incompleta, se recomendaba la realización de colonoscopia virtual (y realizar una colonoscopia completa cuando se pueda).

RM: Con ella realizamos la evaluación específica de la T y N del TNM

También evaluamos el margen de resección circunferencial (MRC) preoperatorio que se define como la mínima distancia entre el borde exterior del tumor y la fascia mesorrectal. En este estudio el MRC fue clasificado como afecto, amenazado o libre, de acuerdo a la distancia del margen, como $<1\text{mm}$, $1-2\text{ mm}$ o $>2\text{mm}$ respectivamente.

La definición pre terapéutica basada en la RM de un margen circunferencial positivo es un factor pronóstico independiente para la SG a 5 años, la SLE y la RL.

TC tóraco-abdomino-pélvico para detección de metástasis a distancia (M del TNM).

Otras pruebas que la sintomatología o la situación clínica del enfermo sugieran como necesarias (PET, ...).

Para la clasificación se utilizó el sistema de clasificación TNM de AJCC 7ª edición (ver Tabla 1)³².

4.7. METODOLOGÍA DE LA RADIOTERAPIA DE CICLO CORTO (DOSIS, CUESTIONES TÉCNICAS)

Para la realización del TAC de planificación, los pacientes fueron colocados en decúbito supino con los brazos cruzados sobre el tórax. Se empleó como inmovilizador de la pelvis un plano de pelvis con posicionador de pies y rodillas. Los límites del TAC de simulación

fueron aproximadamente desde L2 hasta 4 cm por debajo del isquion con cortes de 5 mm de espesor. No se administró ningún contraste. Se ingieren 500 ml de agua para repleccionar la vejiga. Se realizaron referencias con tinta china en ambas cabezas femorales y por encima del ombligo.

Una vez procesadas las imágenes, se usaron criterios estándar para definir los volúmenes de tratamiento (CTV, GTV y PTV) así como los órganos de riesgo (OAR), idénticos para todos los pacientes incluidos en el estudio, según normativa internacional ICRU-62^{124,125} y según la guía de contorneo *International Consensus guidelines on cilical target volume delineation in rectal cancer*¹⁵⁶.

- GTV (*Gross Tumor Volume*): volumen tumoral macroscópico.
- CTV (*Clinical Target Volume*) GTV mas el área con riesgo subclínico.
- ITV (*Internal Target Volume*) CTV más margen de seguridad interno (internal margin).
- SM (*Set up Margin*) margen de seguridad por incertidumbres en el tratamiento.
- PTV (*Planning Target Volume*) proporciona un margen alrededor del CTV para compensar las incertidumbres inter e intrafraccion debidas a las variaciones en el posicionamiento diario y a los movimientos de los órganos internos (PTV: ITV+SM). Debemos tener en cuenta que entre los errores diarios de posicionamiento son más frecuentes los de lateralización y rotación, y estos repercuten fundamentalmente en la dirección anteroposterior. Por tanto, el PTV resultante del proceso de contorneo y delimitación del volumen blanco debía incluir la enfermedad rectal primaria, las áreas de drenaje linfático

regional pélvico, el mesorrecto, la región presacra y perineal y un margen. El margen del PTV no tiene por qué ser simétrico, ya que el movimiento rectal es anisotrópico y es, de manera general, de 1 cm.

- OAR (órganos de riesgo): vejiga, cabezas femorales, colon, intestino delgado.

Las recomendaciones para la delimitación de los campos de tratamiento fueron las siguientes:

- Superior: unión L5-S1 o L4-L5 para los tumores localizados por encima de los 10 centímetros desde el margen anal. En lesiones sigmoides (por encima de 12 centímetros desde el margen anal) se aceptó extender los campos de tratamiento a las regiones ganglionares hasta L2.
- Inferior: al menos 5 centímetros por debajo del margen inferior del tumor, o el esfínter anal para los tumores más distales (por debajo de los 5 cm de margen anal).
- Anterior: 1 cm por delante de la sínfisis de pubis en los T4 y en su mitad en los T3.
- Posterior: hasta incluir la totalidad del sacro.

La planificación dosimétrica se llevó a cabo por los especialistas en Radiofísica hospitalaria, y se ajustó a la normativa ICRU-62, prescribiéndose la dosis terapéutica en el punto de normalización (ICRU).

Se trataron con planificación 3D, se emplearon 4 campos convergentes opuestos, isocéntricos y conformados para generar el volumen blanco, cuyas incidencias fueron anterior, posterior, lateral derecho e izquierdo.

Se adjuntó un informe del Histograma Dosis-Volumen (DHV) resultante, tanto del PTV como de todos los órganos de riesgo con significación clínica, controlando las restricciones establecidas con anterioridad, así como la dosis media, dosis mínima dosis máxima.

Se utilizaron haces de fotones de alta energía generados por un acelerador lineal (*Siemens Mevatron Primus*): 15 MV en la mayoría de los casos, y al menos 6 MV en pacientes con anatomía pélvica de pequeñas dimensiones y dosimetría aceptable.

El ajuste de los dispositivos de colimación se realizó de forma automática a 0,5 cm del PTV definido. Se utilizaron dispositivos de colimación multilaminas automatizados para lograr la conformación individualizada de los campos y proteger los tejidos no expuestos a riesgo de afectación tumoral o recidiva postquirúrgica.

Una vez realizada la planificación del tratamiento, el oncólogo radioterápico responsable, revisó y aprobó la planificación, la dosimetría y el histograma de los órganos de riesgo y los volúmenes blanco.

El tratamiento radioterápico fue administrado por un acelerador lineal *Siemens Mevatron Primus*.

Durante el tratamiento, se llevaron a cabo verificaciones diarias de posicionamiento a todos los pacientes mediante comparación de imágenes obtenidas en un sistema de imagen portal con las correspondientes DRR (radiografía digital reconstruida) exportadas por el sistema de planificación.

Todos los pacientes recibieron 25 Gy en 5 fracciones de Radioterapia externa.



Figura 26. Tratamiento RT3D cáncer de recto (elaboración popia)

La toxicidad la aguda se registró de acuerdo con la escala del Grupo de Oncología de Radioterapia/Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC)¹²⁷.

4.8. INTERVALO NEOADYUVANCIA-CIRUGÍA

La resección quirúrgica radical se programó a partir de las 8 semanas de finalizar la neoadyuvancia. La mediana de tiempo en la que fue llevada a cabo fue de 9 semanas con un rango comprendido entre las 6 y las 12 semanas.

4.9. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Los pacientes fueron intervenidos por cirujanos colorrectales expertos con alto volumen de casos/año (>70), por un abordaje mínimamente invasivo.

Siempre se realizó la intervención quirúrgica de acuerdo con los principios oncológicos establecidos.

Se realizó una excisión mesorrectal total en los tumores de tercio medio e inferior.

El margen distal al tumor debe ser ≥ 10 mm.

Según la localización del tumor se realizó o no restablecimiento de la continuidad intestinal, mediante resección anterior con anastomosis colo-rectal baja o ultrabaja o colo-anal (preservación de esfínteres) o con amputación abdomino-perineal de recto “clásica” o extendida (extra-elevadora) y colostomía iliaca.

En caso de anastomosis bajas y/o radioterapia neoadyuvante se realizó una ileostomía lateral desfuncionalizante temporal.

4.10. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS

Las complicaciones postoperatorias se evaluaron según la clasificación Clavien –Dindo¹⁵⁷ (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de Clavien -Dindo

GRADO	DEFINICIÓN
I	Cualquier desviación del postoperatorio normal que no requiera intervención abierta ni laparoscópica. Se considera incluir el uso de soluciones electrolíticas, antieméticos, antipiréticos, analgésicos y fisioterapias. Incluye infección superficial tratada en la cama del paciente.
II	Se requiere tratamiento farmacológico diferente a los anteriores. Uso de transfusiones sanguíneas o de hemoderivados y nutrición parental.
III	Requiere reintervención quirúrgica endoscópica o radiológica
a	Sin anestesia general
b	Con anestesia general
IV	Complicaciones que amenazan la vida del paciente y requieren tratamiento en cuidados intermedios o intensivos
a	Disfunción orgánica única (incluye la diálisis)
b	Disfunción orgánica múltiple
V	Muerte del paciente

4.11. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

Todas las piezas quirúrgicas han sido analizadas por patólogos expertos en patología colorrectal siguiendo el protocolo para examinar piezas quirúrgicas de carcinoma colorrectal del colegio americano de patólogos³⁴.

Se recogen los siguientes datos:

Localización tumoral: distancia en cm a margen anal.

Tamaño tumoral.

Tipo histológico.

Grado de diferenciación:

- Grado I: bien diferenciado (>95% tejido glandular).
- Grado II: moderadamente diferenciado (50-96% tejido glandular).
- Grado III: pobremente diferenciado (<50% tejido glandular).
- Grado IV: indiferenciado (sin tejido glandular ni mucina, sin diferenciación escamosa ni neuroendocrina).

El grado de invasión de la pared del tumor (pT) (pTNM, *AJCC 7th Edition*)³².

- pTx: el tumor primario no se puede evaluar.
- pT0: sin evidencia de tumor primario.
- pTis: carcinoma in situ (intramucoso, afectación de la lámina propia).
- pT1: El invade la submucosa.
- pT2: el tumor invade la muscular propia.
- pT3: el tumor atraviesa la muscular propia invadiendo la subserosa o el tejido perirrectal no recubierto de peritoneo.
- pT4a: el tumor invade el peritoneo visceral.
- pT4b: el tumor invade otros órganos o estructuras.

En la pieza quirúrgica también se estudia la distancia del tumor al margen proximal, distal y radial o si este está afecto.

Presencia de invasión linfovascular y/o perineural.

Presencia de depósitos tumorales.

Presencia de *budding*.

Tipo de resección quirúrgica: R0: sin tumor residual; R1:tumos residual microscópico, R2:tumor residual macroscópico.

Se valora macroscópicamente la disección del mesorrecto según los siguientes criterios:

- Mesorrecto incompleto: existen defectos hasta la muscular propia o en la sección transversal, el margen de resección circunferencial aparece de forma muy irregular o adelgazamiento de la pieza hacia el margen distal (*coning*).
- Mesorrecto casi incompleto: irregularidades en la superficie del mesorrecto superiores a 5 mm pero sin llegar a la muscular propia o en la sección transversal el margen de resección circunferencial aparece de manera irregular o *coning* moderado.
- Mesorrecto completo: superficie lisa, intacta o con mínimas irregularidades inferiores a 5 mm pero sin llegar a la muscular propia o en la sección transversal, el margen de resección circunferencial aparece liso o no existe *coning*.

Se valoran los ganglios linfáticos regionales presentes en la pieza quirúrgica:

- pNx: los ganglios no se pueden evaluar.
- pN0: no hay evidencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.
- pN1: tenemos entre 1 y 3 ganglios linfáticos regionales metastásicos.

- pN2: presencia de 4 o más ganglios linfáticos regionales metastásicos.

Existen varios sistemas de estimación del grado de regresión tumoral patológico, todos ellos basados en la proporción relativa de fibrosis y tumor residual en la pieza quirúrgica. El sistema que utilizamos en este estudio es la gradación según la escala de Mandard¹⁵⁸ (Figura 27), con la determinación de los siguientes grados de regresión tumoral:

GR1: ausencia de células tumorales residuales y fibrosis en la pared rectal.

GR2: algunas células tumorales residuales en el seno de la fibrosis.

GR3: la fibrosis predomina sobre los nidos tumorales residuales.

GR4: los nidos tumorales residuales predominan sobre la fibrosis.

GR5: ausencia de cambios regresivos.

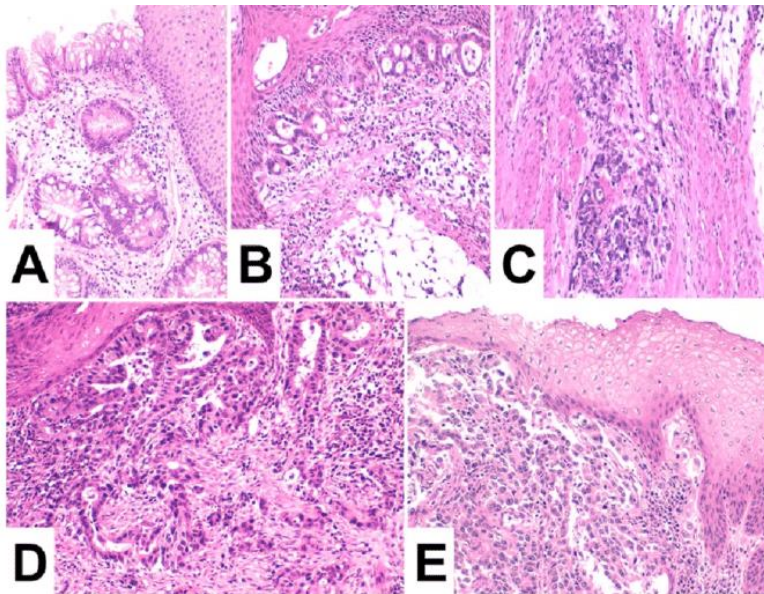


Figura 27. Grados de regresión de Mandard: (A): GR1 (B): GR2 (C): GR3 (D):GR4 (E): GR5 (adaptado de <https://rebrand.ly/4c7lmas>)

4.12. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A LA NEOADYUVANCIA

La RM post tratamiento neoadyuvante es el método más empleado ya que es el más preciso para evaluar la respuesta tumoral.

En nuestro hospital, la RM post tratamiento se realiza de forma selectiva a aquellos pacientes T4 y con MRC en riesgo por lo que en este estudio no se realizó a ningún paciente.

4.13. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Después de la cirugía, se administrará quimioterapia adyuvante, a juicio del Servicio de Oncología Médica, generalmente si existen factores de mal pronóstico en la pieza quirúrgica como tumores T4 (si existe invasión del perineo visceral y/o otros órganos o estructuras), existencia de metástasis ganglionares, resección R1-R2 (presencia de tumor residual microscópico o macroscópico), invasión venosa o perineural, grado tumoral pobremente diferenciado, MRC positivo o resección mesorrectal incompleta.

El Oncólogo Médico responsable también podía omitir la administración de quimioterapia adyuvante debido a criterios de comorbilidad o estado funcional de paciente que cuestionasen una intensidad de dosis quimioterápica aceptable¹⁵⁹.

El tratamiento quimioterápico inicial en el cáncer de recto era el esquema de la Clínica Mayo¹⁶⁰ 5-Fluoracilo (5-FU) y Leucovorin, administrando 4 ciclos, con una duración de cinco días consecutivos cada uno, los días 1–5, 29–33, 57–61, y 85–89, comenzando 4–6 semanas después de la intervención quirúrgica. Tras los resultados de múltiples EC, las guías⁴⁷⁻⁵⁰ nos recomiendan el uso de fluoropirimidinas solas o combinadas con oxaliplatino, que es el que recibieron nuestros pacientes.

4.14 SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO

Cada paciente ha sido seguido en consultas externas por el cirujano o el oncólogo para control de su evolución oncológica según un esquema de acuerdo con las guías clínicas vigentes (ESMO⁴⁹ y NCCN⁴⁸):

- Controles clínicos cada 3 meses durante 2 años y luego cada 6 meses hasta 5 años.
- CEA cada visita de seguimiento durante al menos los primeros 3 años.
- Colonoscopia completa un año tras la cirugía para excluir nuevas lesiones, o de 3 a 6 meses después de la cirugía si el colon no se había estudiado antes. La frecuencia de las colonoscopias posteriores depende de los hallazgos de la del primer año, si el paciente no tenía pólipos se repite cada 3 años y al año si presentaba pólipos.
- TAC tóraco-abdomino-pélvico anual hasta 5 años.

4.15. EVOLUCIÓN ONCOLÓGICA

La recidiva local fue definida como la presencia de tumor en anastomosis, pelvis, peritoneo o periné documentada a través de rectoscopia, prueba de imagen o biopsia durante el seguimiento postoperatorio. Se definió recurrencia sistémica como la recurrencia de la enfermedad en cualquier otra localización.

Se registraron los datos referentes a la recidiva local y sistémica, así como al exitus relacionado o no con el tumor.

4.16. VARIABLES DEL ESTUDIO

- Edad: Considerada en el momento del diagnóstico y expresada en años.
- Sexo.
- Estado funcional o *performance estatus*. Escala confeccionada por el *Eastern Cooperative Oncology Group*¹⁵⁹. Su puntuación oscila entre 0 y 5 puntos de acuerdo a la funcionalidad del paciente (Tabla 4).

Tabla 4. Escala ECOG

Puntuación	Características
0	Actividad normal, sin limitaciones
1	Limitación de actividades que requieren un gran esfuerzo físico. Capaz de realizar trabajos ligeros
2	Capaz de realizar todas las actividades de autocuidado. No puede realizar trabajos, aunque sean ligeros. Permanece levantado más del 50% del día
3	Limitación en las actividades de autocuidado. Intomático. Confinado a vida de cama-sillón más de 50% del día
4	Completamente imposibilitado. Puede precisar hospitalización. Encamado la mayor parte del día
5	Exitus

- Antecedentes personales: tabaquismo, enolismo, neoplasias previas y tipo, cirugía abdominal previa y tipo, diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), hiperlipemia, hemorroides, enfermedad inflamatoria intestinal.
- Hemoglobina (Hb) al diagnóstico.
- CEA al diagnóstico.
- Pruebas de estadificación empleadas: rectoscopia, colonoscopia completa o incompleta, TAC. USE, RM, PET.
- Tamaño tumoral.

- Distancia del tumor al margen anal.
- Estadificación tumoral preoperatoria TNM.
- Invasión de la fascia y distancia a la misma.
- Tipo histológico.
- Grado de diferenciación.
- Presencia de componente mucinoso.
- Tratamiento con Radioterapia: fecha de inicio y de fin, dosis total y por fracción, adherencia al tratamiento, necesidad de ajuste de dosis, posicionamiento del paciente, disposición de campos, energía empleada.
- Toxicidad aguda intestinal y grado (I-IV): dolor abdominal, diarrea. Ileo.
- Toxicidad aguda vesical y grado (I-IV): cistitis, hematuria, incontinencia urinaria, retención urinaria, urgencia urinaria.
- Toxicidad aguda recto anal y grado (I-IV): incontinencia anal y proctitis.
- Toxicidad aguda cutánea y grado (I-IV): radiodermitis.
- Astenia.
- Cirugía:

Tipo de intervención

Tipo de estoma

Complicaciones intraoperatorias

- Hemorragia
- Contaminación intraperitoneal
- Lesión intestino
- Lesión esplénica
- Lesión ureteral
- Lesión vesical
- Lesión vaginal
- Lesión vascular
- Lesión nerviosa
- Perforación recto/tumor

Complicaciones postoperatorias

- Infección herida abdominal o perineal
 - Absceso intraabdominal o pélvico
 - Peritonitis difusa
 - Sepsis
 - Dehiscencia anastomótica
 - Hemoperitoneo
 - Hemorragia digestiva
 - Ileo prolongado
 - Obstrucción intestinal
 - Isquemia intestinal
 - Retención urinaria
 - Infección urinaria
 - Insuficiencia renal
 - Lesión ureteral
 - Insuficiencia cardiaca
 - Infarto de miocardio
 - Arritmia
 - Neumonía
 - Insuficiencia respiratoria
 - Tromboembolismo pulmonar
 - Tromboflebitis profunda
 - Fiebre de origen desconocido
 - Infección catéter venoso
 - Insuficiencia hepática
 - FMO
 - Complicaciones del estoma
 - Exitus
- Examen pieza quirúrgica: tamaño de la lesión, mesorrecto óptimo, margen proximal afectación o distancia al mismo, margen distal afectación o distancia al mismo, margen circunferencial afectación o distancia al mismo, tipo

histológico, grado de diferenciación, invasión linfovascular y/o perineural, invasión linfática y extensión extracapsular, número de ganglios examinados y número de ganglios afectos, grado de regresión tumoral, estadificación tumoral postoperatorio TNM patológico, grado de resección, disminución de tamaño del tumor, disminución de estadio, presencia de respuesta patológica completa.

- QT adyuvante: tipo, fecha de inicio y de fin.
- CEA postratamiento.
- Recurrencia local: presencia, localización, fecha diagnóstica, tipo tratamiento.
- Recurrencia sistémica: presencia, localización, fecha diagnóstica, tipo tratamiento.
- Estado clínico: exitus, vivo con enfermedad o sin enfermedad
- Fecha y causa éxitos.
- Fecha último seguimiento.

4.17. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico de la base de datos asistencial se ha utilizado el paquete estadístico IBM® SPSS® Statistics, en su versión 20 y R version 4.0.3 (2020-10-10) -- "Bunny-Wunnies Freak Out", Copyright (C) 2020 The R Foundation for Statistical Computing Platform: x86_64-apple-darwin17.0 (64-bit).

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de la muestra del estudio. Las variables cuantitativas se expresaron con media y desviación típica o mediana y rango intercuartílico en función al ajuste a la normalidad. Las variables cualitativas se han expresado mediante frecuencias absolutas y porcentajes.

Las variables categóricas se compararon con el test de Chi-cuadrado y con las cuantitativas con el test t de Student y cuando hubo más de 2

categorías se usó el análisis de la varianza (ANOVA one way). Para las correlaciones se utilizó el test de Pearson (test de Spearman si distribución no normal o relación no lineal) y la regresión lineal. El análisis multivariable se llevó a cabo mediante regresión logística y el modelo de riesgos proporcionales de Cox para el análisis de supervivencia. Las curvas de supervivencia se analizaron mediante el método de Kaplan-Meier y el test log-Rank.

Se consideraron significativos aquellos valores de $p < 0.05$ y siempre que fue posible se precisó el intervalo de confianza del 95% para el parámetro al que se haya hecho referencia.

4.18. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizó conforme con las normas de Buena Práctica Clínica y según los postulados éticos fundamentados en la Declaración de Helsinki en su última actualización (Fortaleza 2013).

Los datos se trataron de forma seudonimizada, de acuerdo a los términos exigidos en la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Organica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales), que en su Disposición Adicional 17ª obliga a la separación técnica y funcional entre el equipo investigador y quienes realicen la seudonimización y conserven la información que posibilite la reidentificación.

El equipo investigador se compromete a mantener la confidencialidad de los datos y a no realizar ninguna actividad de reidentificación de los datos en su origen a no ser que se aprecie la existencia de un peligro real y concreto para la seguridad o salud de una persona o grupo de personas, o una amenaza grave para sus derechos o sea necesaria para garantizar una adecuada asistencia sanitaria. Se adoptarán medidas de seguridad específicas para evitar la reidentificación y el acceso de terceros no autorizados. El centro es el responsable del tratamiento de los datos.

V. Resultados

V. RESULTADOS

5.1. DESCRIPCIÓN DE LA SERIE

La serie a estudiar está constituida por 101 pacientes con adenocarcinoma de recto localmente avanzado, tratados en el periodo 2011-2018 por los Servicios de Oncología Radioterápica y Cirugía General del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Se empleó el esquema de radioterapia ciclo corto 25 Gy en 5 fracciones y cirugía diferida.

5.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO

5.2.1. Variables demográficas

De los 101 pacientes, 57 son varones y 44 mujeres (Figura 28).

La media de edad es de 74.2 años con una desviación típica de 10.7 años. La mediana se sitúa en los 77 años, con un intervalo comprendido entre los 44 y los 91 años.

En las mujeres la media de edad es de 74.2 años con una desviación típica de 9.9 años, la mediana es de 78 años, con un intervalo comprendido entre los 44 y los 86 años.

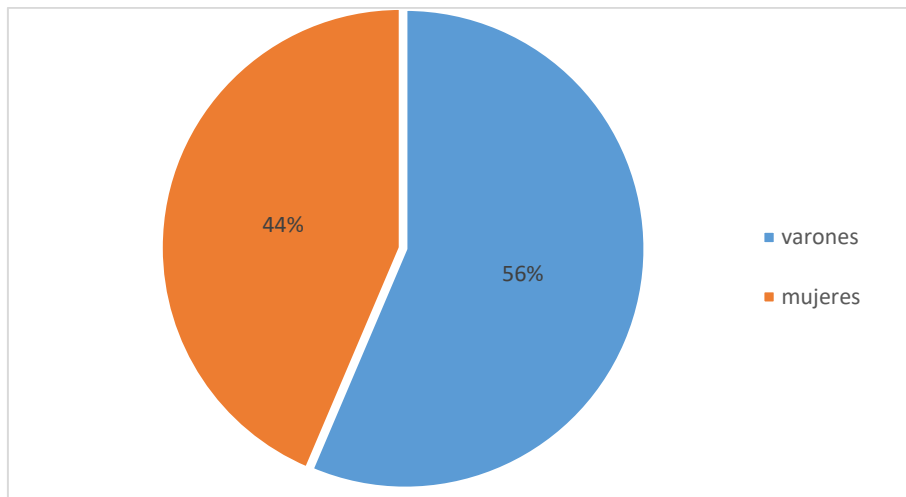


Figura 28. Distribución por sexos. (Elaboración propia).

La media de edad de los varones es de 74.2 años con una desviación típica de 9.6 años, la mediana se sitúa en los 77 años con un intervalo comprendido entre los 45 y los 91 años (Figura 29).

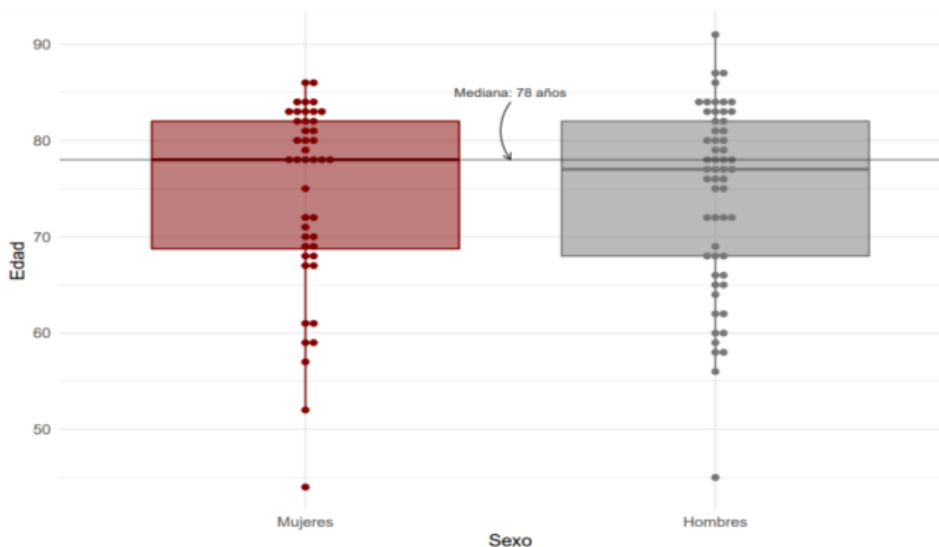


Figura 29. Distribución de la edad por sexos. (Elaboración propia).

El estado funcional de nuestros pacientes en el momento del diagnóstico está registrado en la tabla 5:

Tabla 5. Estado funcional.

ECOG	%
0-1	84.8
2	13.1
3	2

Presentaban comorbilidades asociadas 84 pacientes (Tabla 6). Los hábitos tóxicos están descritos en la tabla 7.

Tabla 6. Comorbilidades asociadas.

	N	%
HTA	53	52.5
Cirugía abdominal previa	23	22.8
Neoplasias previas	20	19.8
Diabetes	16	15.8

Tabla 7. Hábitos tóxicos.

	N	%
Enolismo	23	22.8
Tabaquismo	15	14.9

Las intervenciones quirúrgicas previas fueron: apendicetomía (9), hernioplastia inguinal (6), colecistectomía (3), histerectomía (2), prostatectomía (2), cirugía por úlcera duodenal (1).

Las neoplasias previas de los pacientes de esta serie están recogidas en la figura 30.

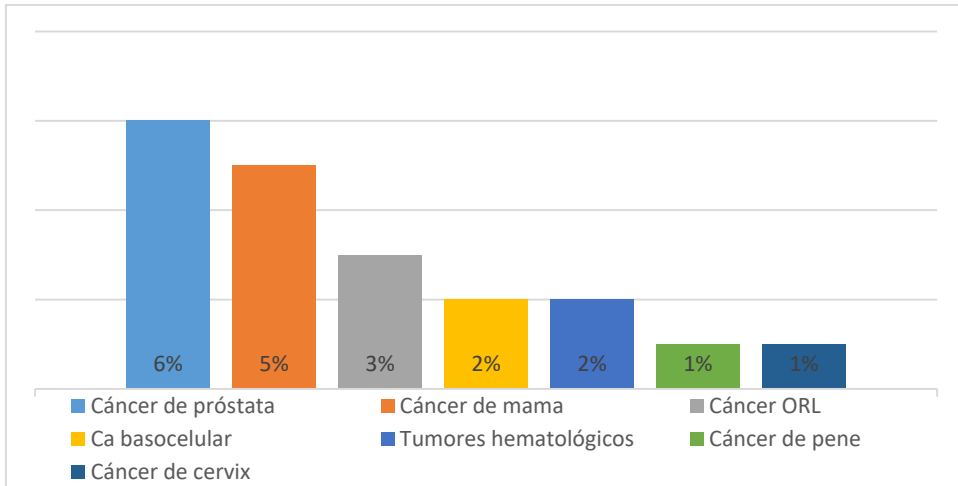


Figura 30. Neoplasias previas. (Elaboración propia).

5.2.2. Variables relacionadas con el tumor

La media de CEA basal recogida es de 12.85 ng/ml con una desviación típica de 15.84 ng/ml, mientras que la mediana se sitúa en los 4.10 ng/ml, con un intervalo comprendido entre los 0.6 y 46.8 ng/ml. En 48 pacientes el tumor estaba localizado en el tercio medio, en 33 en tercio superior y en 20 en el tercio inferior (Figura 31).

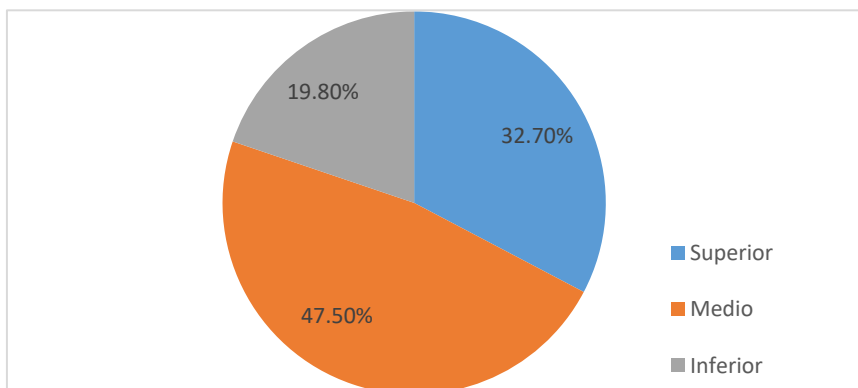


Figura 31. Localización del tumor. (Elaboración propia).

La media de distancia tumoral al margen anal es de 8.3 cm, con una desviación típica de 3.7 cm. La mediana se sitúa en 8.7 cm con un intervalo comprendido entre los 2 y los 15 cm. (Figura 32).

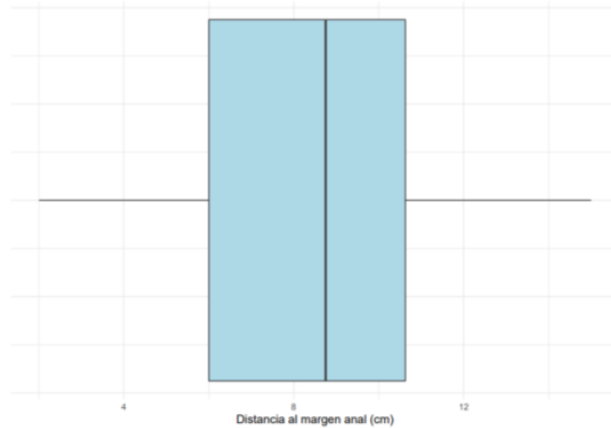


Figura 32. Distancia al margen anal. (Elaboración propia).

La mediana del tamaño tumoral al diagnóstico es de 4 cm, con un intervalo comprendido entre 1.5 y 10 cm. La media se sitúa en 4.2 cm con una desviación típica de 1.52 cm (Figura 33).

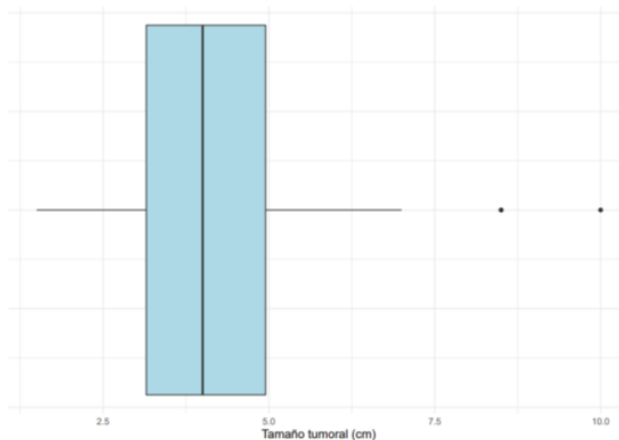


Figura 33. Tamaño tumoral. (Elaboración propia).

En la serie, 38 pacientes se estadiaron como estadio II y 63 estadio III. Con respecto a la afectación ganglionar, tenemos 38 pacientes cN0, 56 N1 y 7 N2. Se clasificaron 10 pacientes como cT2, 86 cT3 y 5 cT4 (Tabla 5).

El 99 % de los tumores se clasificaron como adenocarcinomas de bajo grado y tan solo un 1% de alto grado (Tabla 8).

Tabla 8. Características del tumor.

	N	%
Grado de diferenciación		
Bajo	100	99
Alto	1	0.9
Localización del tumor		
Inferior	20	19.8
Medio	48	47.5
Superior	33	32.7
cT2	10	9.9
cT3	86	85.1
cT4	5	5
cN0	38	37.6
cN1	56	55.4
cN2	7	6.9
TNM II	38	37.6%
TNM III	63	62.4%

5.2.3. Tratamiento

5.2.3.1. Tratamiento radioterápico

Toda la serie completó el tratamiento con Radioterapia y 76 pacientes no tuvieron ningún tipo de toxicidad aguda derivada de dicho tratamiento.

La toxicidad aguda manifestada en 25 pacientes era grado 1-2, no habiendo ningún caso de toxicidad grado 3-4 (Tabla 9).

De los 17 pacientes que tuvieron toxicidad ano-rectal hubo 15 casos de tenesmo, 5 de dolor rectal y uno de incontinencia. Los 5 pacientes que tuvieron toxicidad intestinal, corresponden a 4 casos de diarrea y 2 de dolor abdominal. La toxicidad vesical de 3 pacientes consistió en urgencia urinaria. Hubo 4 casos de radiodermatitis y tan solo un paciente presentó síndrome constitucional.

Tabla 9. Toxicidad aguda grado 1-2.

	N	%
Ano-rectal	17	16.8
Intestinal	5	4.9
Radiodermatitis	4	4
Vesical	3	3

5.2.3.2. Tratamiento quirúrgico

La intervención quirúrgica de estos pacientes fue llevada a cabo a las 9 semanas con un intervalo comprendido entre las 6 y las 14.6 semanas (Figura 34).

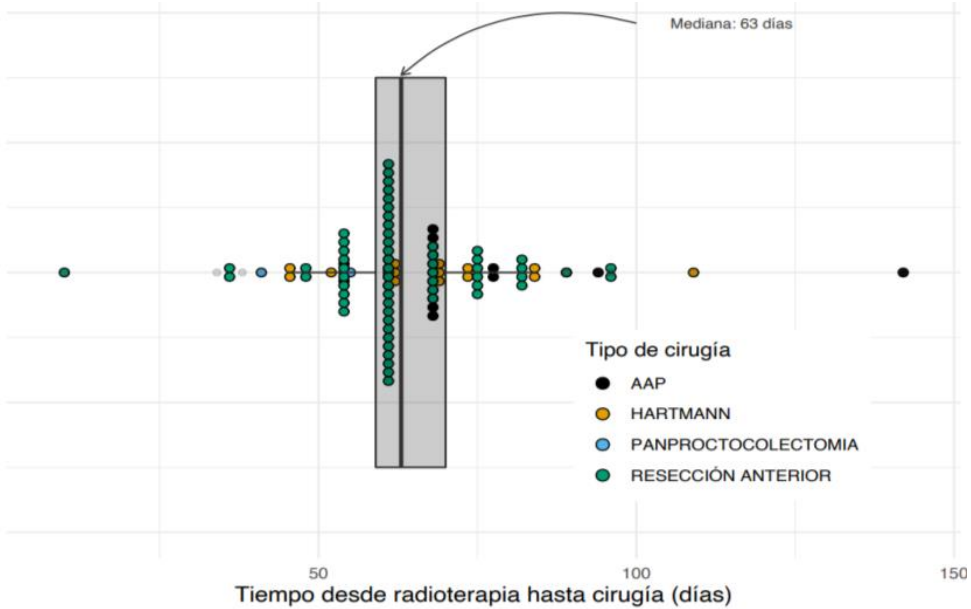


Figura 34. Intervalo radioterapia-cirugía (días). (Elaboración propia).

Todos los pacientes fueron intervenidos por vía laparoscópica, no hubo ninguna conversión a cirugía abierta. La localización del tumor primario ha motivado la distribución de la técnica quirúrgica como se indica en la tabla 10.

Tabla 10. Técnica quirúrgica.

	Tercio superior	Tercio medio	Tercio inferior	TOTAL %	N
Resección anterior	25.7	34.6		60.3	61
Intervención de Hartmann	6.9	6.9		13.8	14
Amputación abdominoperineal		3.9	18.8	22.7	23
Panproctocolectomía		1.9	0.9	2.8	3

La intervención de Hartmann se realizó en 3 pacientes por perforación del tumor, en 4 por oclusión intestinal y en 7 por edad avanzada y comorbilidades.

La panproctocolectomía se realizó en 3 pacientes que presentaban además neoplasias sincrónicas en colon transversal (3) y ascendente (2).

La amputación abdominoperineal fue llevada a cabo en el 92% de los casos en decúbito supino.

La resección anterior baja fue la técnica de elección en 53 pacientes y 8 fueron intervenidos con una resección anterior alta.

Se realizaron 96 estomas, 56 temporales: 37 colostomías (14 intervenciones de Hartmann y 23 amputaciones abdomino perineales), 3 ileostomías con intención definitiva (en las 3 panproctocolectomías) y 56 ileostomías de protección, de las cuales se cerraron el 90% (Tabla 11).

Tabla 11. Colostomías e ileostomías.

	N	%
Estomas	96	95
Colostomías	37	36.6
Ileostomías	59	58.4

No hubo complicaciones relacionadas con la cirugía en 90 pacientes. En la tabla 12 se describen las complicaciones intraoperatorias registradas en 11 pacientes.

Tabla 12. Complicaciones intraoperatorias (*una hemorragia y una lesión esplénica).

	N	%
Perforación recto-tumor	3	2.9
Lesión vaginal	3	2.9
Lesión uretral	2	2
Lesión nerviosa	2	2
Otros*	2	2

No hubo complicaciones postoperatorias en 62 pacientes y si en 39, reflejadas en las tablas 13 y 14.

Tabla 13. Complicaciones postoperatorias quirúrgicas.

	N	%
Complicaciones del estoma	7	6.9
Infección de la herida perineal	6	5.9
Ileo prolongado	6	5.9
Dehiscencia anastomótica	5 (3A, 2B)	4.9
Infección de la herida abdominal	4	3.9
Absceso pélvico	4	3.9
Sepsis	3	3
Obstrucción intestinal	3	3
Retención urinaria	3	3
Hemoperitoneo	1	0.9

Tabla 14. Complicaciones postoperatorias médicas (*2 síndromes de abstinencia alcohólica y 4 complicaciones neurológicas: 2 estatus epilépticos y 2 síndromes confusionales).

	N	%
Insuficiencia cardíaca	2	2
Neumonía	2	2
Anemia	2	2
Insuficiencia respiratoria	1	0.9
Disfunción vesical	1	0.9
Infección catéter venoso	1	0.9
Otras*	6	5.9

De estas complicaciones, el 4.9% se corresponden a grado III en la clasificación de Clavien-Dindo y estos pacientes necesitaron una reintervención quirúrgica (Tabla 15).

Tabla 15. Complicaciones Clavien-Dindo III.

	N	Tiempo transcurrido	Tipo de reintervención
Obstrucción intestinal	2	7 días	Reconstrucción ileostomía
Absceso pélvico	2	10 y 14 días	Drenaje de absceso
Hemoperitoneo	1	1 día	Laparoscopia exploradora. Hemostasia

5.2.3.4. Quimioterapia

De los 101 pacientes de nuestro estudio, 77 no recibieron quimioterapia adyuvante y el resto se resume en la tabla 16.

Tabla 16. Quimioterapia adyuvante.

	N	%
Capecitabina y oxaliplatino	18	17.8
Capecitabina	6	5.9

De los pacientes que no la recibieron: 43 estadios 0 y I y 34 por fragilidad o comorbilidades.

5.2.4. Variables relacionadas con el estudio anatómico-patológico

Los diferentes aspectos de su análisis se describen en la tabla 17.

Tabla 17. Anatomía patológica

	N	%
pT0	10	9.9
pT1	8	7.9
pT2	33	32.7
pT3	49	48.5
pT4	1	1
pN0	76	75.2
pN1	21	20.8
pN2	4	4
Grado de diferenciación		
Bajo	90	89.1
Alto	1	1
Margen circunferencial afecto	1	1
Margen distal afecto	0	0
Mesorrecto		
Óptimo	89	88.1
Subóptimo	12	11.9
Infiltrado linfovascular	25	24.7
Infiltrado perineural	11	10.9
Grado de regresión de Mandard		
I	10	9.9
II	33	32.7
III	46	45.5
IV	10	9.9
V	2	2
Estadio patológico		
0	10	9.9
I	33	32.7
II	33	32.7
III	25	24.8
Disminución estadio	65	64.3
Disminución tamaño	92	91.1
Resección		
R0	100	99
R1	1	1
Respuesta patológica completa	10	9.9

Un paciente presentó afectación del margen circunferencial. La media de la distancia al margen distal es de 45.7 mm con una desviación típica de 35.6 mm y una mediana de 40 mm con un intervalo comprendido entre 2 y 170 mm (Figura 35). La mediana al margen circunferencial es de 15 mm con un intervalo comprendido entre 1 y 50 mm y la media de 15.7 mm con una desviación típica de 10.4 mm (Figura 36).

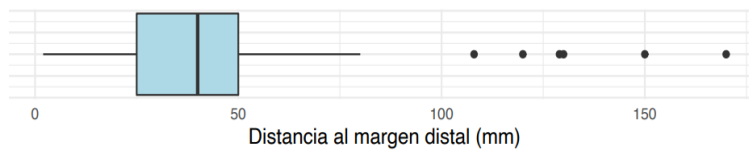


Figura 35. Distancia al margen distal

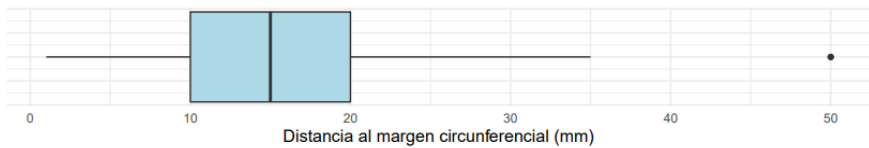


Figura 36. Distancia al margen circunferencial. (Elaboración propia).

Mediante la cirugía realizada se logró una resección R0 en 100 pacientes y R1 en uno. No hubo resección R2 (Figura 37).

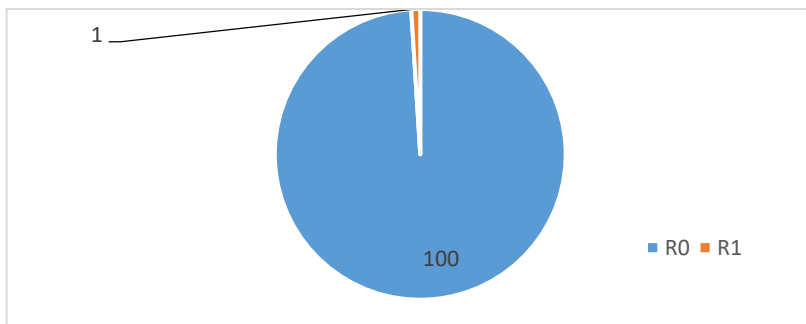


Figura 37. Tipo de resección. (Elaboración propia).

El tamaño tumoral tiene un valor medio de 2.2 cm con una desviación típica de 1.3 cm y la mediana de 2 cm con un intervalo comprendido entre 0 y 5.5 cm. Se obtuvo una disminución del tamaño tumoral en 92 pacientes (91.1%).

La media de ganglios aislados es de 17.2 con una desviación típica de 6.9 y una mediana de 16 con un intervalo comprendido entre 2 y 42. La mediana de ganglios afectados fue de 0.5 con un intervalo comprendido entre 0 y 5 (Figura 38).

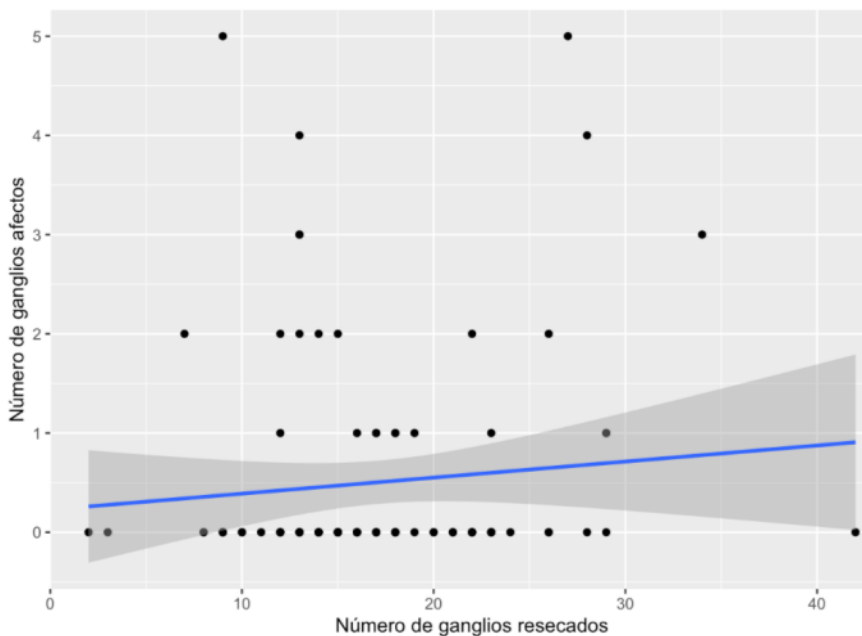


Figura 38. Número de ganglios resecaos y afectados. (Elaboración propia).

En 65 pacientes se ha conseguido una disminución del estadio: en 10 pacientes estadio 0, en 33 estadio I, en 33 estadio II y en 25 estadio III (Figuras 39 y 40).

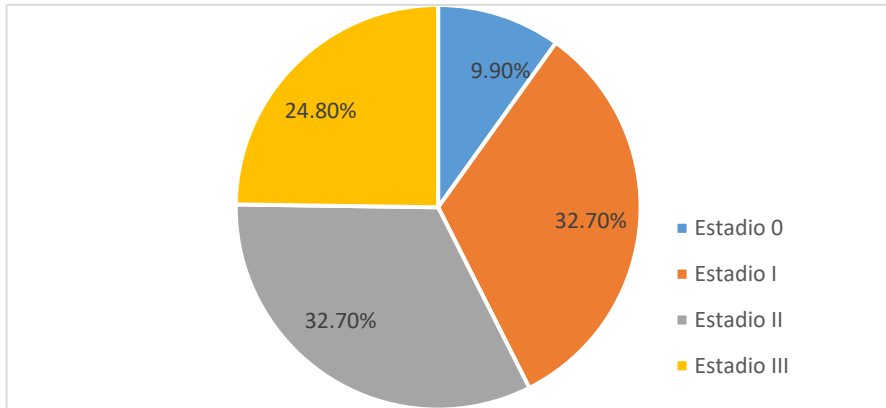


Figura 39. pTNM. (Elaboración propia).

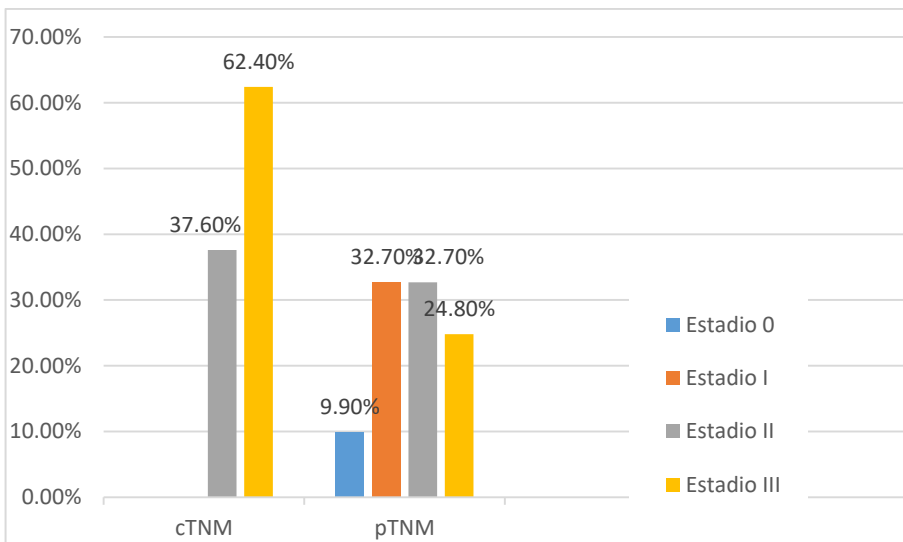


Figura 40. Comparación cTNM Y pTNM. (Elaboración propia).

Se ha realizado una resección de mesorrecto óptima en 89 pacientes y subóptima en 12.

Con respecto a la T patológica, obtuvieron una respuesta patológica completa 10 pacientes, 8 pT1, 33 pT2, 49 pT3 y 1 pT4 (Figura 41).

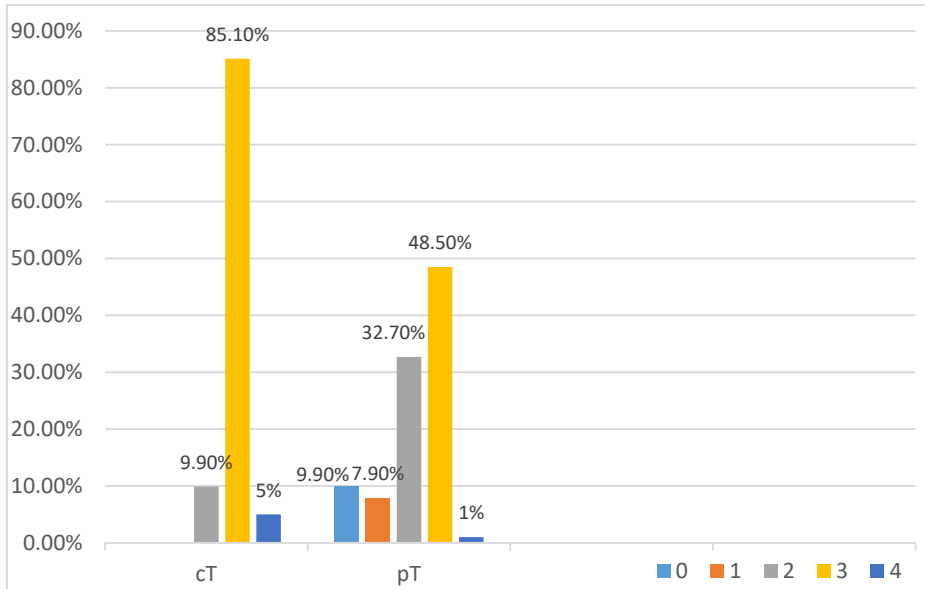


Figura 41. Comparación cT y Pt. (Elaboración propia).

También observamos respuesta ganglionar: 76 pacientes pN0, 21 N1 y 4 N2 (Figura 42).

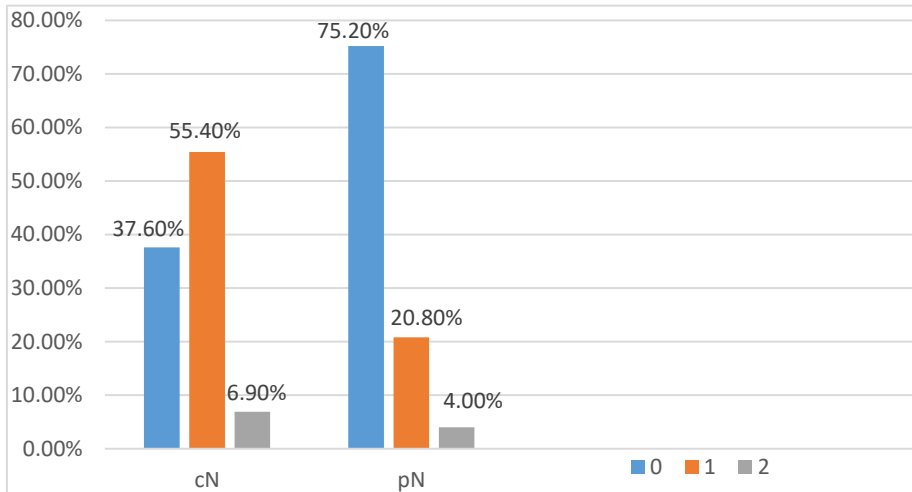


Figura 42. Comparación cN y pN. (Elaboración propia).

El grado de diferenciación histológica se estudió en todos y predominan aquellos tumores bien diferenciados (99%).

El infiltrado linfovascular está presente en 25 pacientes y el infiltrado perineural en 11.

En 10 de los pacientes el grado de regresión de Mandard se corresponde con grado 1, en 33 grado 2, 46 tienen grado 3, 10 grado 4 y 2 grado 5 (Figura 43).

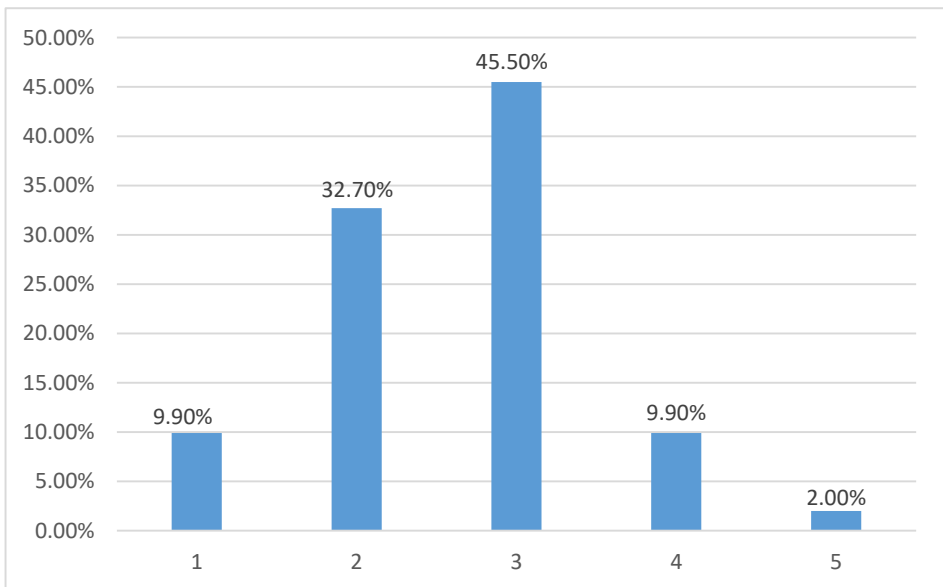


Figura 43. Grado de regresión tumoral de Mandard. (Elaboración propia).

5.3. SEGUIMIENTO

5.3.1. Recidiva locorregional

Se objetivó recidiva locorregional de la enfermedad en un total de 5 pacientes (Figura 44), de los cuales uno correspondía a la resección R1.

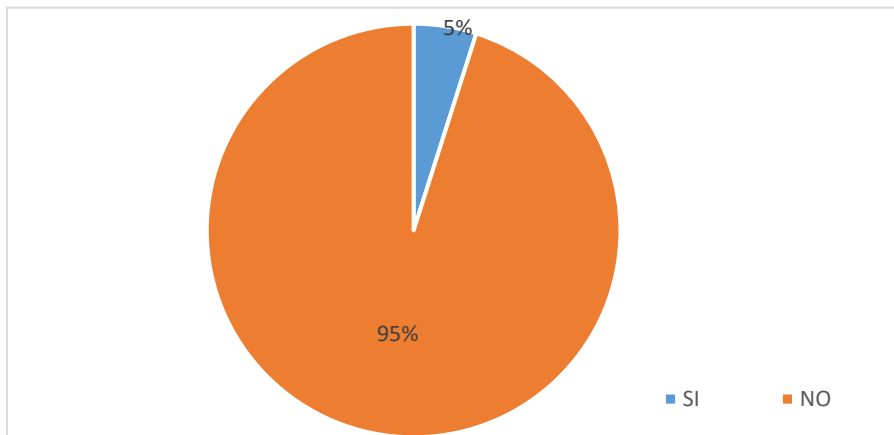


Figura 44. Recidivas locorregionales. (Elaboración propia).

La mediana de tiempo transcurrido entre la intervención quirúrgica y el diagnóstico de la recidiva fue de 3.5 años con un intervalo entre 1.6 y 6.4 años.

En esta serie no hemos tenido ningún paciente con recidiva precoz, entendiendo ésta como la demostrada en los 12 primeros meses tras la intervención quirúrgica.

Ninguno de ellos estos pacientes con recidiva neoplásica había recibido QT adyuvante.

La localización de la recidiva locorregional se indica en la figura 45.

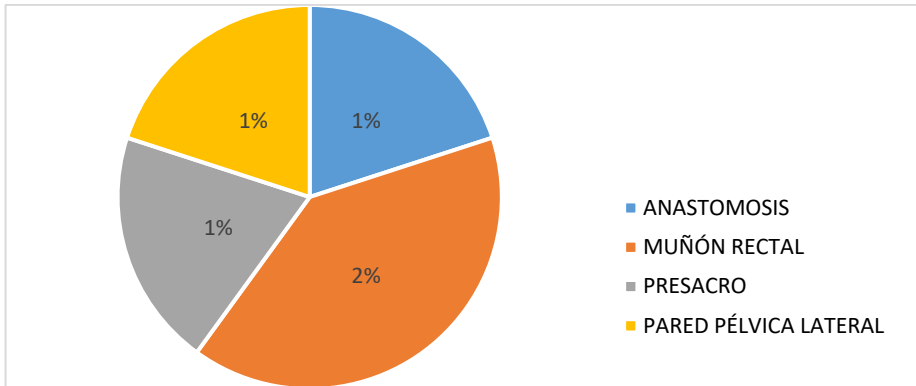


Figura 45. Localización de la recidiva tumoral. (Elaboración propia).

5.3.2. Metástasis a distancia

Se registraron metástasis a distancia en 20 pacientes (Figura 46). En una sola localización se diagnosticaron en 10 pacientes: 8 hepáticas, una pulmonar y una ganglionar. En 9 pacientes las metástasis se situaban en dos localizaciones: 6 hepáticas y pulmonares y 3 pulmonares y ganglionares. Un paciente tuvo 4 localizaciones metastásicas: pulmonares, hepáticas, óseas y en peritoneo.

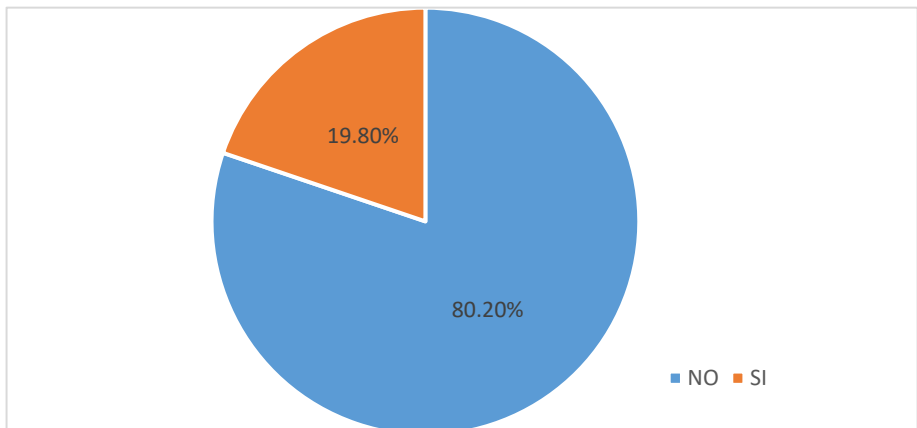


Figura 46. Metástasis a distancia. (Elaboración propia).

La localización de las metástasis se resume en la Figura 47.

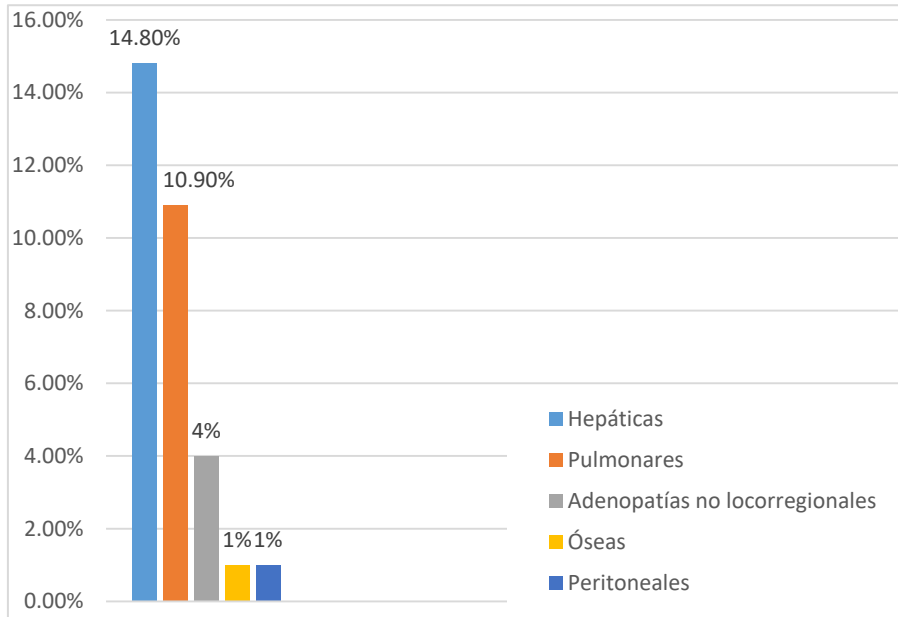


Figura 47. Localización de las metástasis. (Elaboración propia).

De los 20 pacientes que desarrollaron metástasis a distancia, 7 habían recibido QT adyuvante.

Las metástasis se diagnosticaron con una mediana de 1.4 años con un intervalo entre 0.7 y 3.4 años. De ellos 11 recibieron quimioterapia como tratamiento de las metástasis y en 4 casos se realizó exéresis de las mismas. Fallecieron por progresión metastásica 15 pacientes.

5.3.3. Mortalidad

La media de tiempo de seguimiento es de 5.1 años \pm 2.9 años, con una mediana de 5.2 años. No se produjo ninguna pérdida de seguimiento.

En el momento del análisis (marzo 2022) 55 pacientes están vivos, 1 con enfermedad y 54 en respuesta completa.

Durante el seguimiento han fallecido 46 pacientes: 19 por progresión de la enfermedad (4 por recidiva locorregional y 15 por metástasis) y 27 por otra causa no relacionada con el cáncer rectal (Figura 48):

- 3 por segundos tumores (1 colon, 2 pulmón)
- 4 por insuficiencia cardiaca
- 13 por deterioro general debido a la edad
- 5 por neumonía
- 1 por covid
- 1 por suicidio
- 1 por atragantamiento

Fallecieron por progresión 19 pacientes:

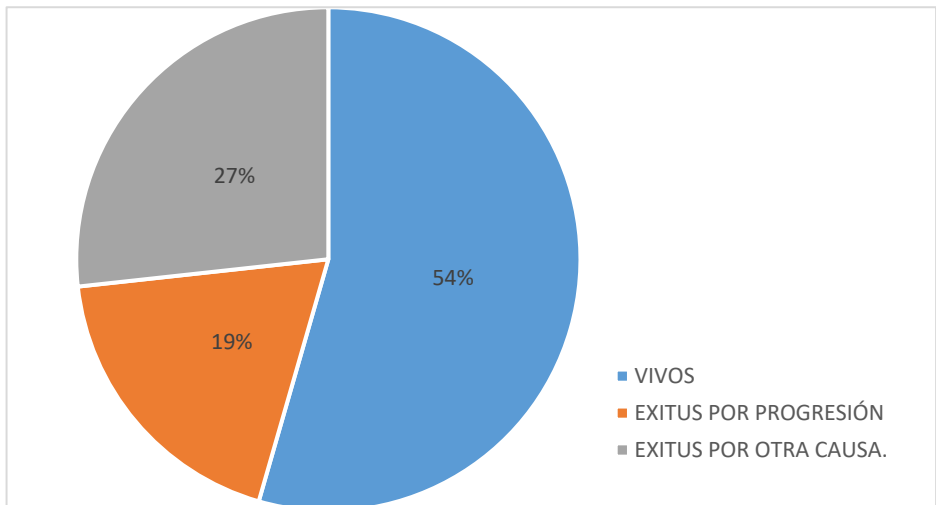


Figura 48. Mortalidad de la serie. (Elaboración propia).

5.4. CURVAS DE SUPERVIVENCIA

5.4.1 Supervivencia global

La mediana de SG de los pacientes de nuestra serie ha sido de 10.8 años con un intervalo comprendido entre los 5.67 años y no se ha alcanzado el valor máximo (Figura 49). La SG a 3, 5 y 10 años está reflejada en la tabla 18.

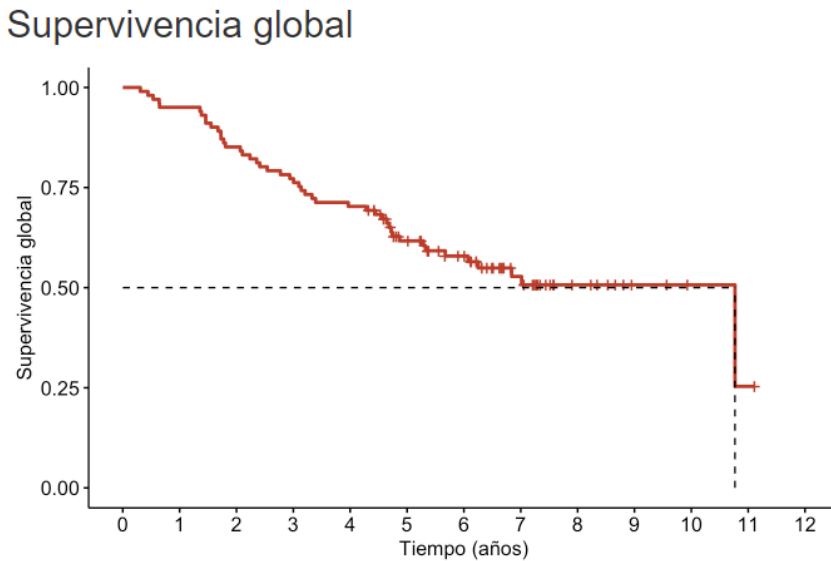
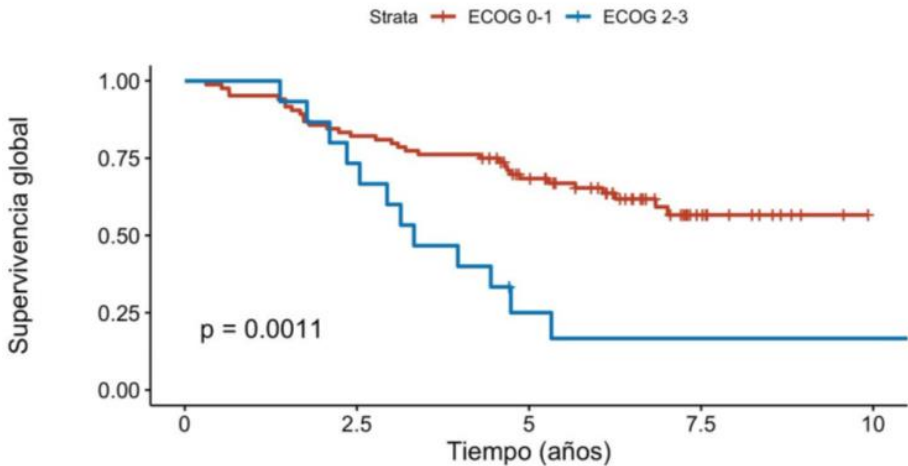


Figura 49. Curva Kaplan Meier Supervivencia Global. (Elaboración propia).

Tabla 18. Medias de supervivencia.

Tiempo	Supervivencia	IC95%
3 años	77.2%	69.5-85.9
5 años	61.8%	52.9-72.1
10 años	50.8%	40.8-63.0

Al estratificar la SG podemos apreciar que hay diferencias estadísticamente significativas a favor de mayor supervivencia en aquellos pacientes con mejor estado funcional (ECOG 0-1 frente a los ECOG 2-3) (Figura 50). También obtenemos mejores curvas de supervivencia si los pacientes son menores de 78 años (Figura 51). Se aprecia una clara diferencia en las curvas si los pacientes presentaban margen mesorrectal en riesgo clínico (Figura 52) así como en los que no tienen ningún tipo de recurrencia frente a los que presentan recurrencia local o metástasis a distancia (Figura 53). También se aprecia mayor supervivencia en los pacientes cN0 (Figura 54).



Categoría	N	Eventos	Mediana	IC95%
Ecog 0-1	84	32	NA	6.84 NA
Ecog 2-3	15	13	3.33	2.54 NA

Figura 50. Supervivencia global por ECOG. (Elaboración propia).

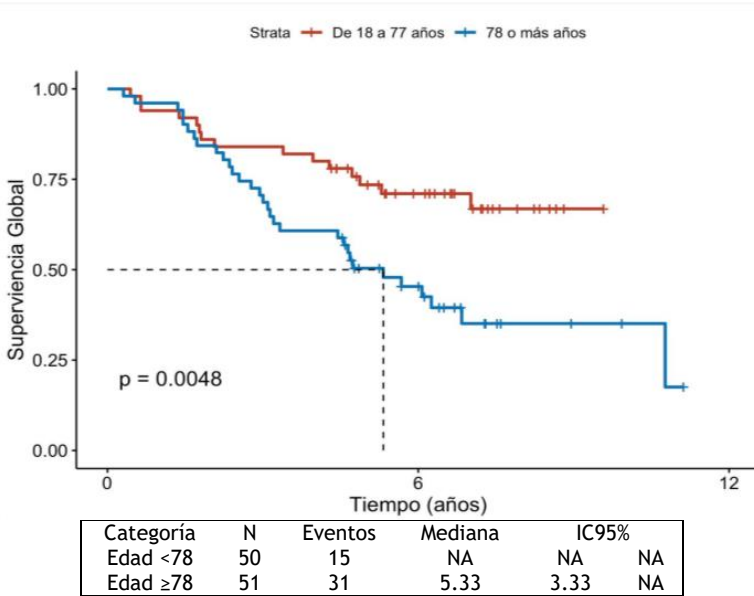


Figura 51. Supervivencia global por edad. (Elaboración propia).

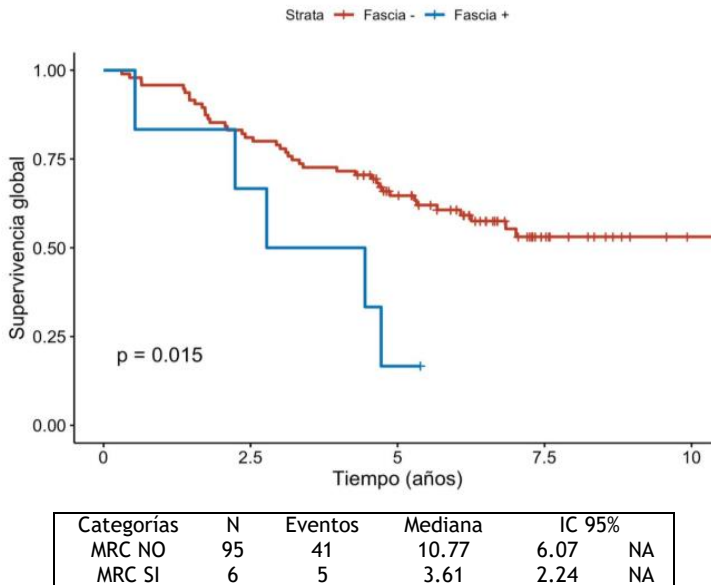


Figura 52. Supervivencia global por riesgo de margen circunferencial afecto. (Elaboración propia).

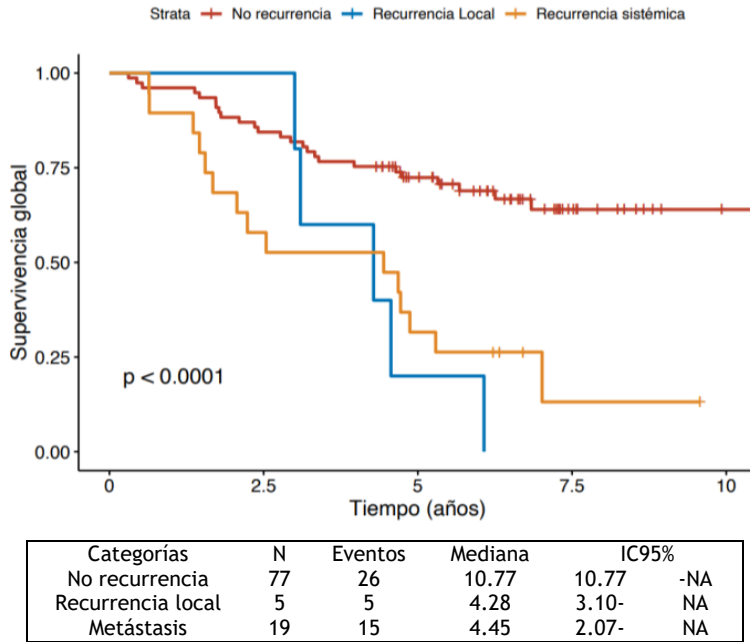


Figura 53. Supervivencia global por RL, metástasis, no recurrencia. (Elaboración propia).

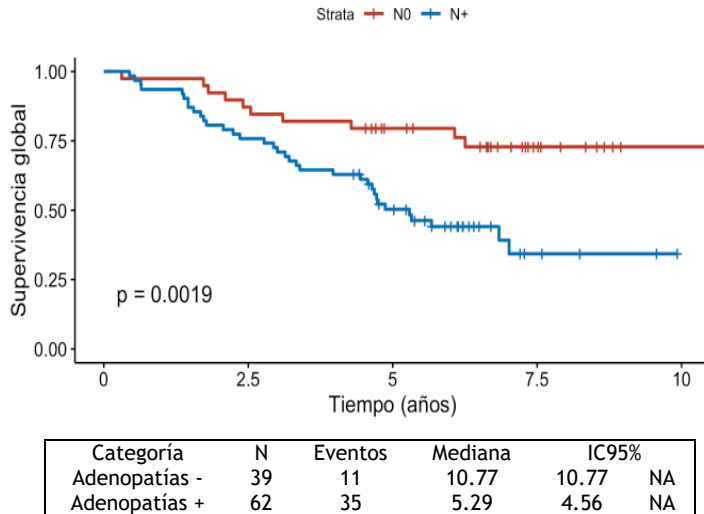


Figura 54. Supervivencia global por cN. (Elaboración propia).

Existe una tendencia a tener mayor supervivencia en aquellos pacientes que habían tenido respuesta patológica completa (Figura 55), en estadios patológicos 0 y I frente a III y IV (Figura 56), en tumores del tercio inferior (Figura 57) y en aquellos pT0-2 frente a pT3-4 (Figura 58).

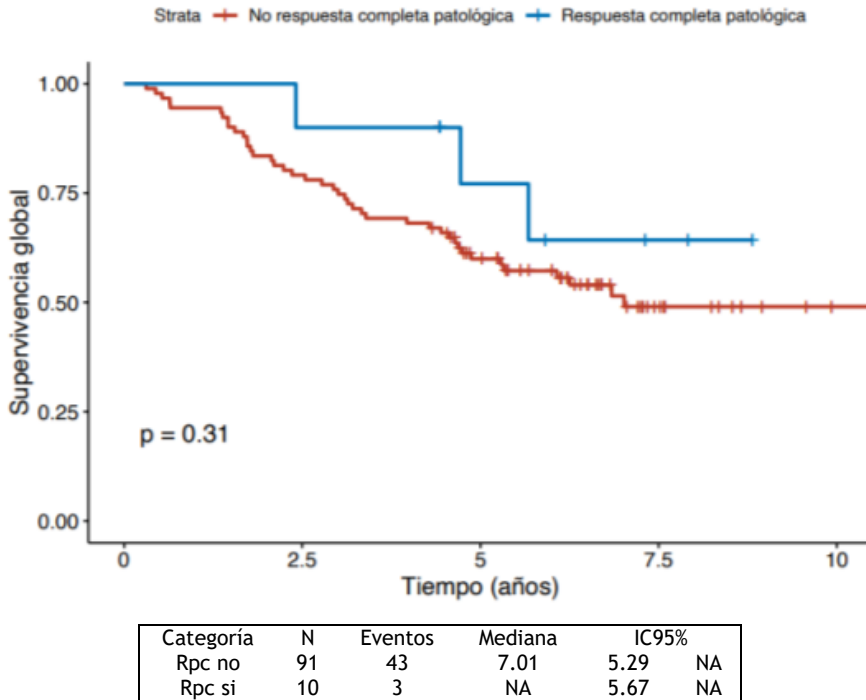


Figura 55. Supervivencia global por RPC. (Elaboración propia).

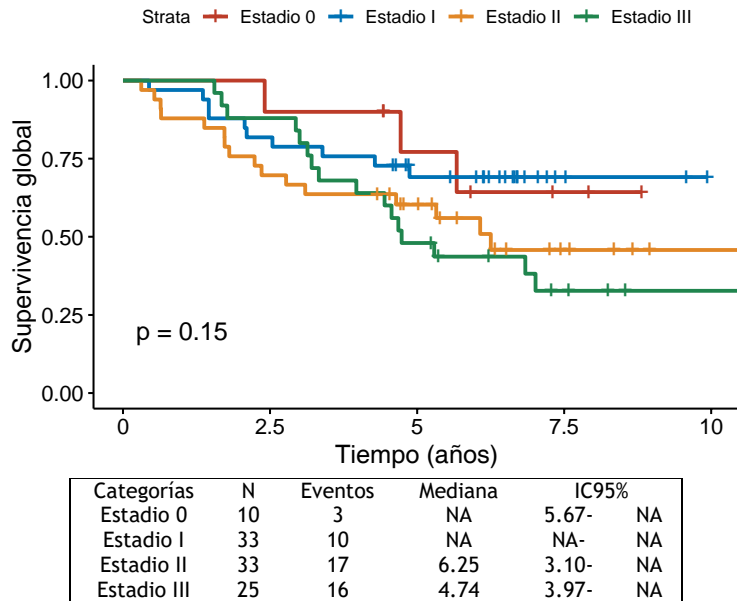


Figura 56. Supervivencia global por pTNM. (Elaboración propia).

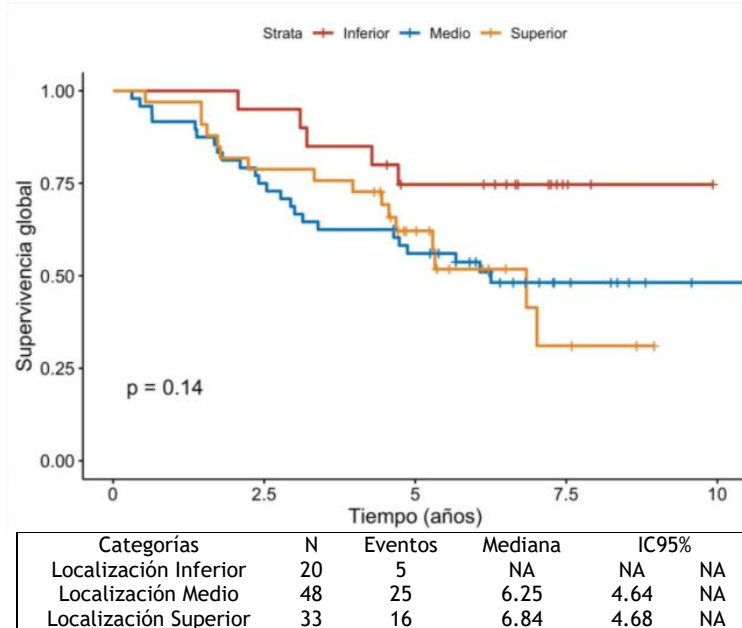


Figura 57. Supervivencia global por localización tumoral. (Elaboración propia).

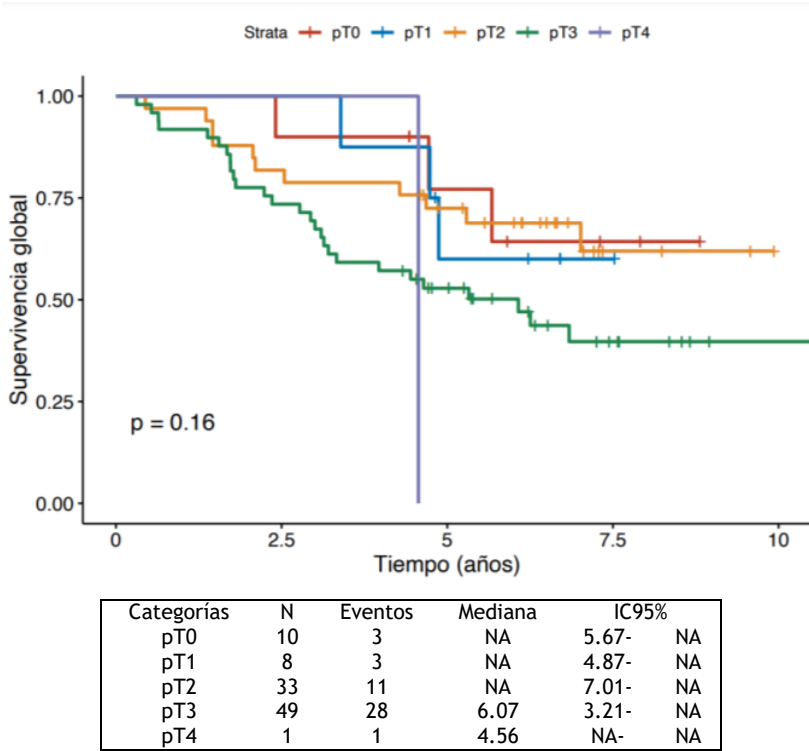


Figura 58. Supervivencia global por pT. (Elaboración propia).

No se aprecian diferencias en la SG al estratificarla por complicaciones quirúrgicas (Figura 59), toxicidad radioterápica (Figura 60) o pN (Figura 61).

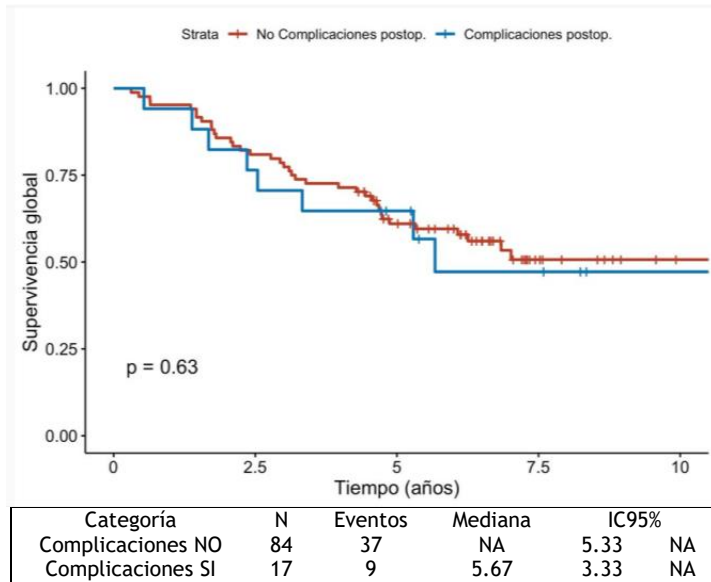


Figura 59. Supervivencia global por complicaciones postoperatorias. (Elaboración propia).

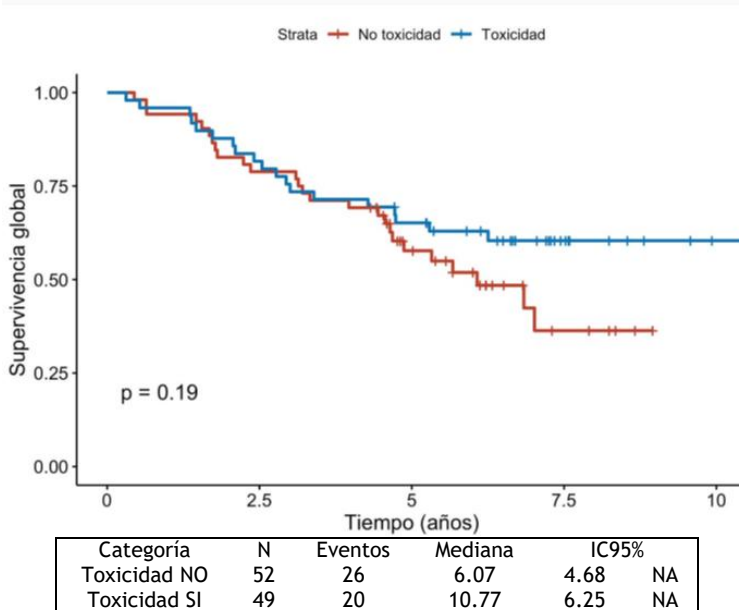
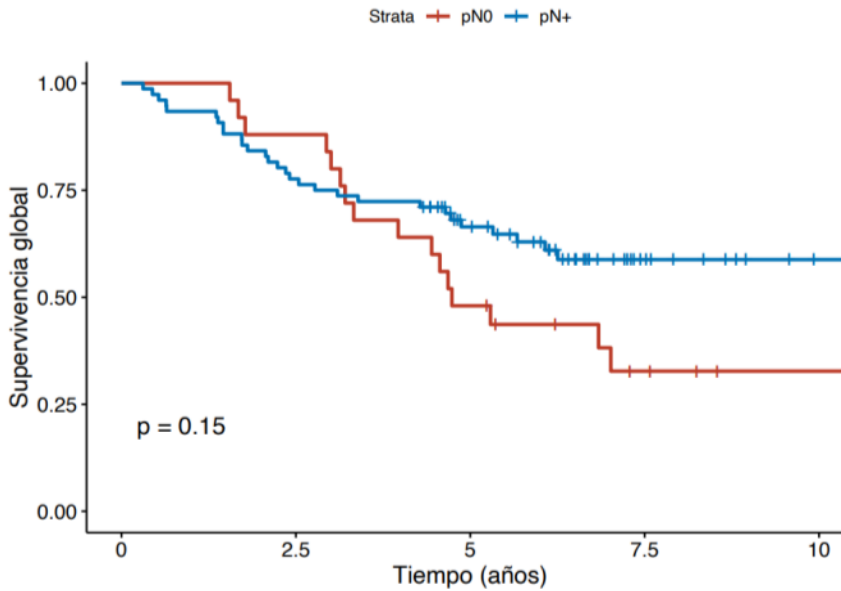


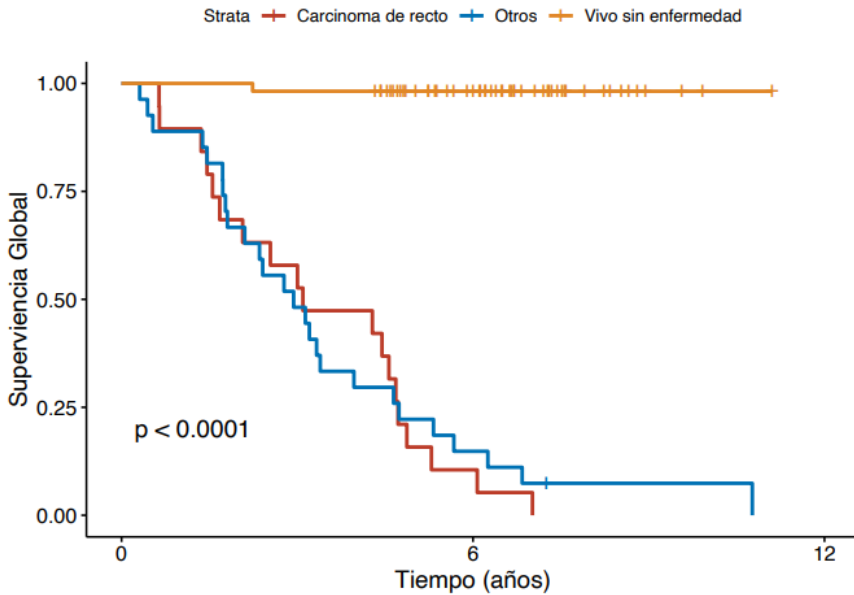
Figura 60. Supervivencia global por toxicidad radica. (Elaboraci3n propia).



Categorías	N	Eventos	Mediana	IC95%
pN0	76	30	10.77	6.25- NA
pN1	25	16	3.97	3.97 -NA

Figura 61. Supervivencia global por pN. (Elaboración propia).

En la siguiente gráfica está representada la supervivencia global estratificada por la causa de exitus y podemos apreciar que aquellos que fallecen por ca de recto tienen la misma supervivencia que los que fallecen por otras causas (Figura 62).



Categoría	N	Eventos	Mediana	IC95%	
Éxito CR	19	19	3.10	2.07	4.87
Éxito otro	27	26	2.94	2.10	4.64
Vivos	55	1	NA	NA	NA

Figura 62. Supervivencia global por casusa de muerte. (Elaboración propia).

En el análisis univariante de supervivencia global resultaron significativas las siguientes variables (Tabla 19): ECOG 2-3, edad \geq 78 años, cN+, pT, riesgo de margen circunferencial afecto, si se les había realizado intervención de Hartmann, si presentaban recurrencia local o metástasis a distancia, un intervalo reducido desde el fin de la RT hasta la intervención quirúrgica y el grado de regresión tumoral.

No fueron significativos el CEA basal, las complicaciones postoperatorias, toxicidad radioterápica, hábitos tóxicos, la existencia de enfermedades asociadas, antecedentes de cáncer, altura del tumor en el recto, cT, grado de diferenciación, pN+, pTNM ni las RPC.

Tabla 19. Hazard Ratio en el análisis univariante

Variable	HR	IC95%
CEA basal	0.99	0.95-1.03
Complicaciones postoperatorias	1.19	0.57-2.50
ECOG 2-3	2.91	1.48-5.71
Grupo de edad (≥ 78)	2.38	1.28-4.44
Tabaco	1.40	0.65-3.03
Enolismo	1.81	0.56-5.85
Cirugía previa	1.20	0.62-2.33
Diabetes Mellitus	1.25	0.58-2.69
Hipertensión arterial	1.27	0.70-2.29
Dislipemia	1.45	0.80-2.61
Tumor previo	0.96	0.51-1.78
Localización (recto medio)	2.47	0.94-6.47
Localización (recto superior)	2.52	0.92-6.92
cT	2.07	0.92-4.65
Adenopatías	2.93	1.44-5.95
Margen circunferencial afecto	3.02	1.18-7.76
Grado	0.80	0.39-1.64
Toxicidad RT	0.67	0.36-1.21
Intervención Hartman	4.01	1.59-10.15
Panproctocolectomía total	2.93	0.60-14.17
Resección anterior	1.45	0.62-3.38
Tiempo hasta cirugía	0.47	0.26-0.84
pT	1.46	1.02-2.08
pN	1.37	0.86-2.19
Estadio patológico I	1.12	0.30-4.07
Estadio patológico II	2.15	0.63-7.37
Estadio patológico III	2.37	0.69-8.17
Grado de regresión	0.66	0.44-0.98
Respuesta patológica completa	0.54	0.17-1.77
Recurrencia local	4.05	1.53-10.72
Metástasis a distancia	3.50	1.84-6.67

Estas variables se usaron posteriormente para construir el modelo multivariante (Figura 63), podemos apreciar que el tener riesgo de margen circunferencial afecto, la intervención de Hartmann, el intervalo desde el fin de la RT hasta la intervención quirúrgica y el grado de regresión tumoral han perdido influencia y significancia estadística.

En este modelo el tener 78 años o más, ECOG 2-3, recurrencia local, metástasis a distancia y adenopatías positivas al diagnóstico parecen ser un buen predictor de empeoramiento de la SG, aunque podrían estar influidos por otras variables, se suponen claros factores pronósticos en la evolución de estos pacientes.

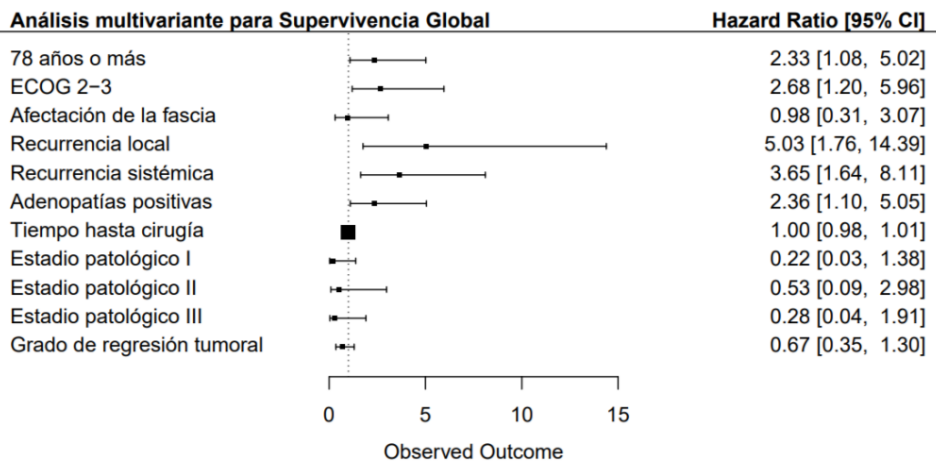


Figura 63. Forestplot del análisis multivariante de SG. (Elaboración propia).

5.4.2 Supervivencia libre de progresión

La mediana de SLP de los pacientes de nuestra serie ha sido de 10.8 años con un intervalo comprendido entre los 4 y no se ha alcanzado el valor máximo (Figura 64). La SLP a 3, 5 y 10 años está reflejada en la tabla 20.

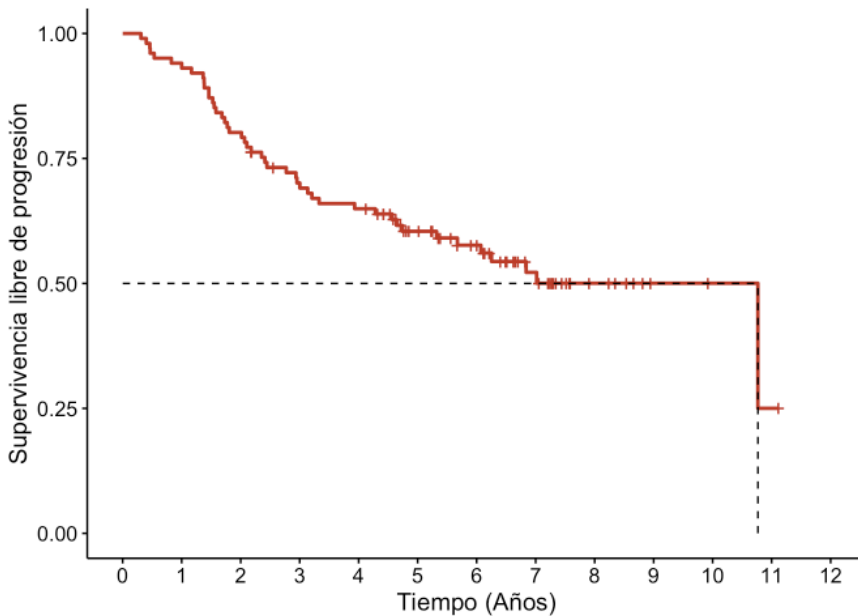


Figura 64. Curva Kaplan Meier supervivencia libre de progresión. (Elaboración propia).

Tabla 20. Medias de supervivencia libre de progresión

Tiempo	Supervivencia	IC95%
3 años	70.1	61.7 - 79.7
5 años	60.4	51.4 - 71
10 años	50	40 - 62.6

Al estratificar la SLP podemos apreciar que hay diferencias estadísticamente significativas a favor de mayor supervivencia en aquellos pacientes con mejor estado funcional ECOG 0-1 (Figura 65), si son menores de 78 años (Figura 66), si no presentaban al diagnóstico margen mesorrectal en riesgo (Figura 67) así como en los que no tienen ningún tipo de recurrencia frente a los que presentan recurrencia local o metástasis a distancia (Figura 68). También se aprecia mayor supervivencia en los pacientes cN0 (Figura 69).

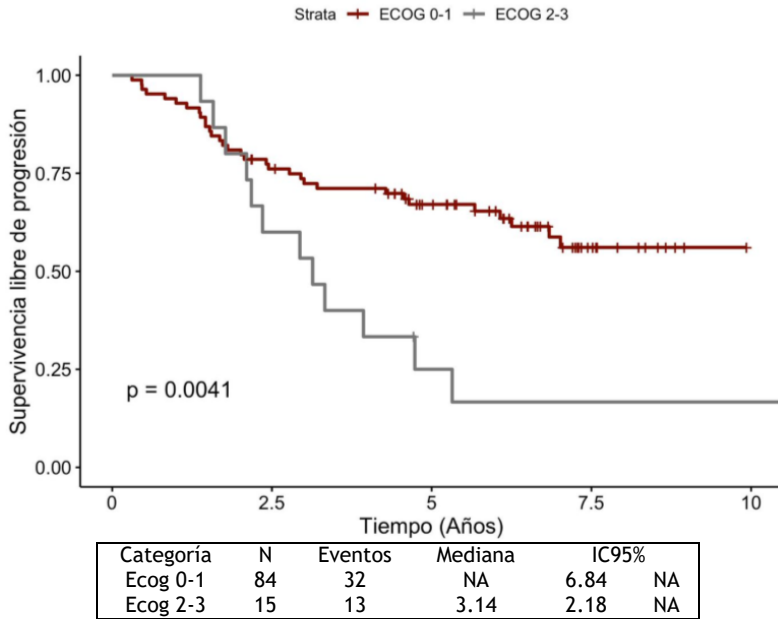


Figura 65. Supervivencia libre de progresión por ECOG. (Elaboración propia).

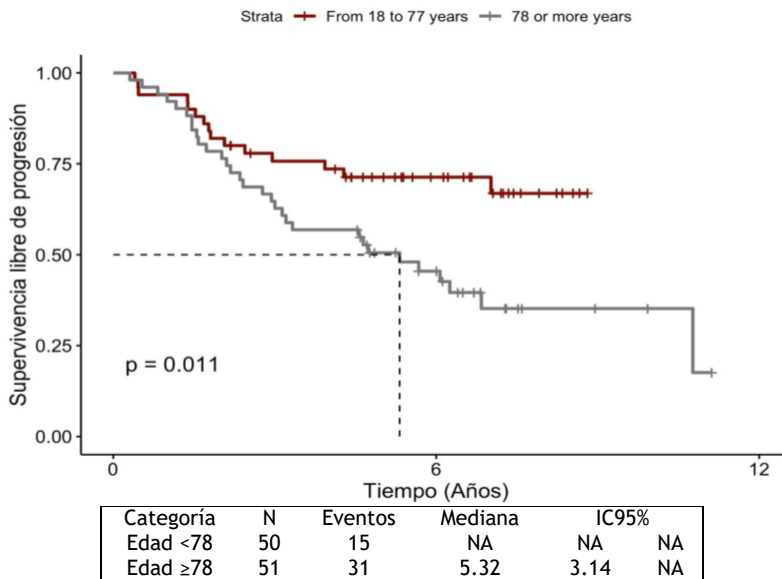


Figura 66. Supervivencia libre de progresión por edad. (Elaboración propia).

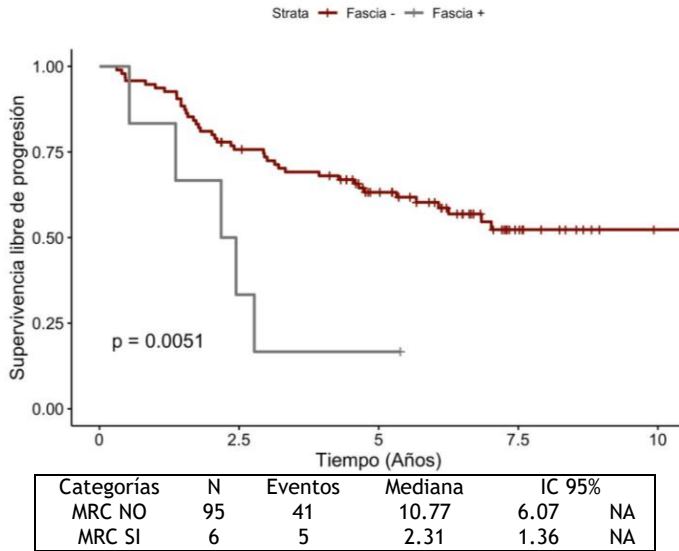


Figura 67. Supervivencia libre de progresión por riesgo de margen mesorrectal positivo clínico. (Elaboración propia).

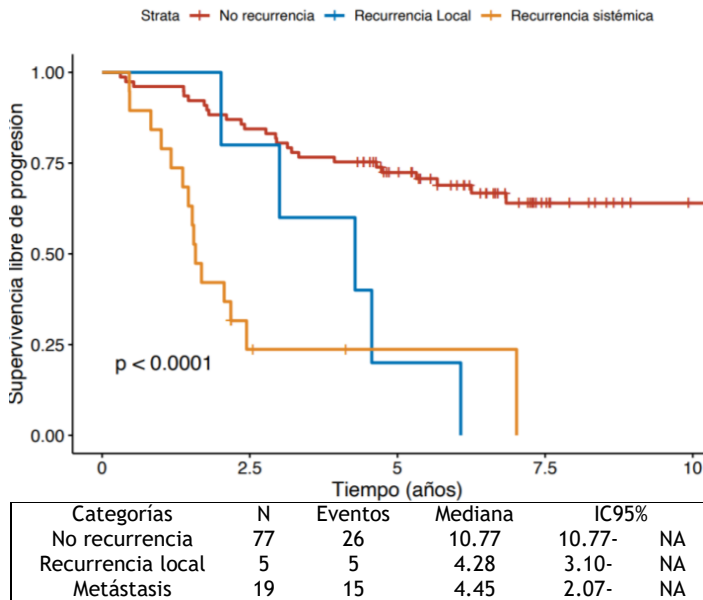
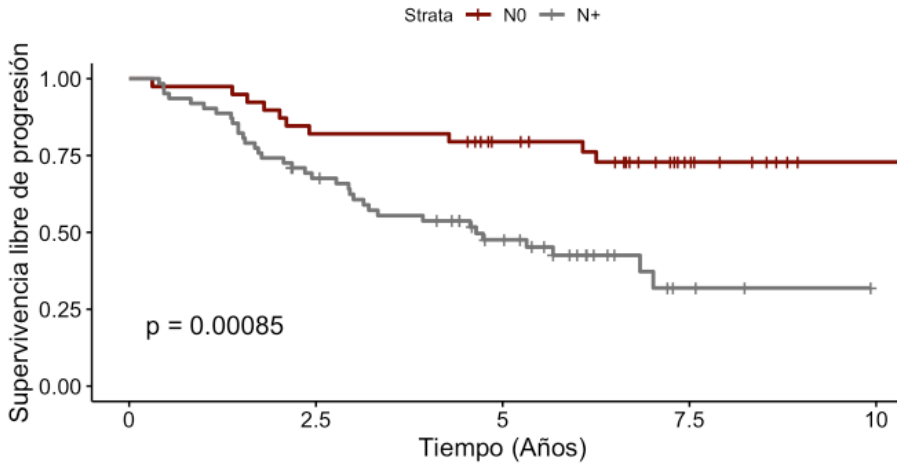


Figura 68. Supervivencia libre de progresión por RL, metástasis, no recurrencia. (Elaboración propia).



Categoría	N	Eventos	Mediana	IC95%
Adenopatías -	39	11	10.77	10.8 NA
Adenopatías +	62	35	4.64	3.0 NA

Figura 69. Supervivencia libre de progresión por cN. (Elaboración propia).

Existe una tendencia a tener mayor supervivencia libre de progresión en aquellos pacientes que habían tenido respuesta patológica completa (Figura 70), en estadios patológicos 0 y I frente a III y IV (Figura 71), en tumores del tercio inferior (Figura 72) y en aquellos pT0-2 frente a pT3-4 (Figura 73).

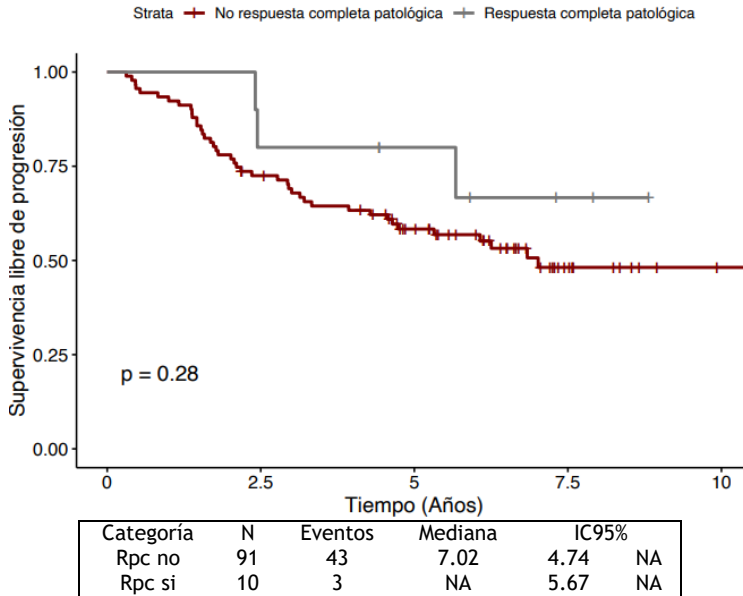


Figura 70. Supervivencia libre de progresión por RPC. (Elaboración propia).

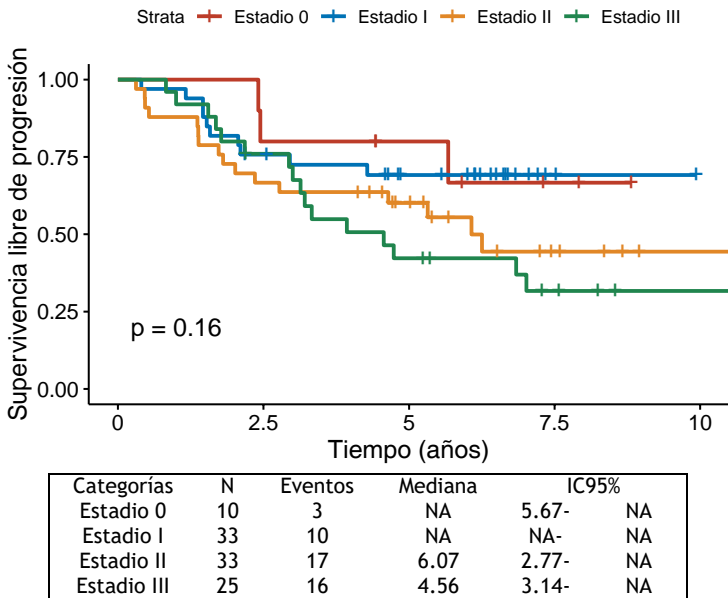
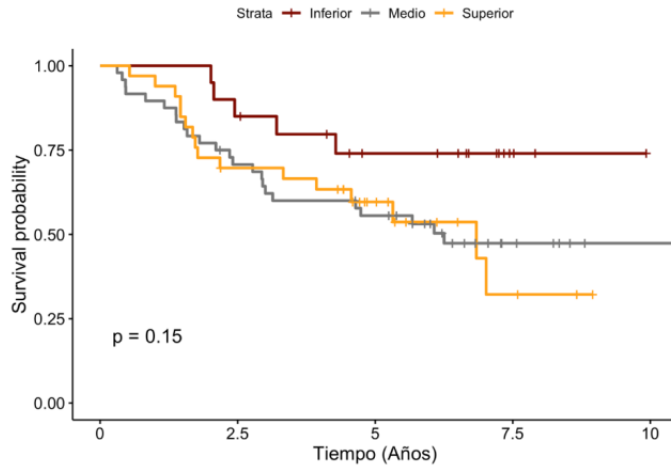
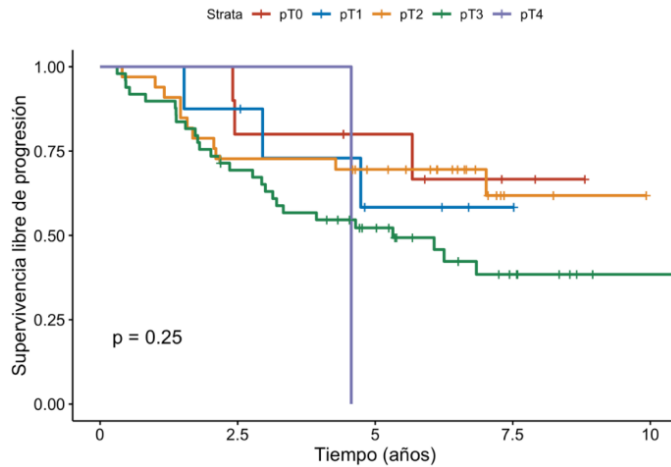


Figura 71. Supervivencia libre de progresión por pTNM. (Elaboración propia).



Categorías	N	eventos	mediana	IC95%
Localización Inferior	20	5	NA	NA NA
Localización Medio	48	25	6.25	3.00 NA
Localización Superior	33	16	6.84	3.93 NA

Figura 72. Supervivencia libre de progresión por localización tumoral. (Elaboración propia).



Categorías	N	Eventos	Mediana	IC95%
pT0	10	3	NA	5.67- NA
pT1	8	3	NA	2.95- NA
pT2	33	11	NA	7.02- NA
pT3	49	28	5.32	3.14- NA
pT4	1	1	4.56	NA- NA

Figura 73. Supervivencia libre de progresión por pT. (Elaboración propia).

No se aprecian diferencias en la SG al estratificarla por complicaciones quirúrgicas (Figura 74) o toxicidad radioterápica (Figura 75)

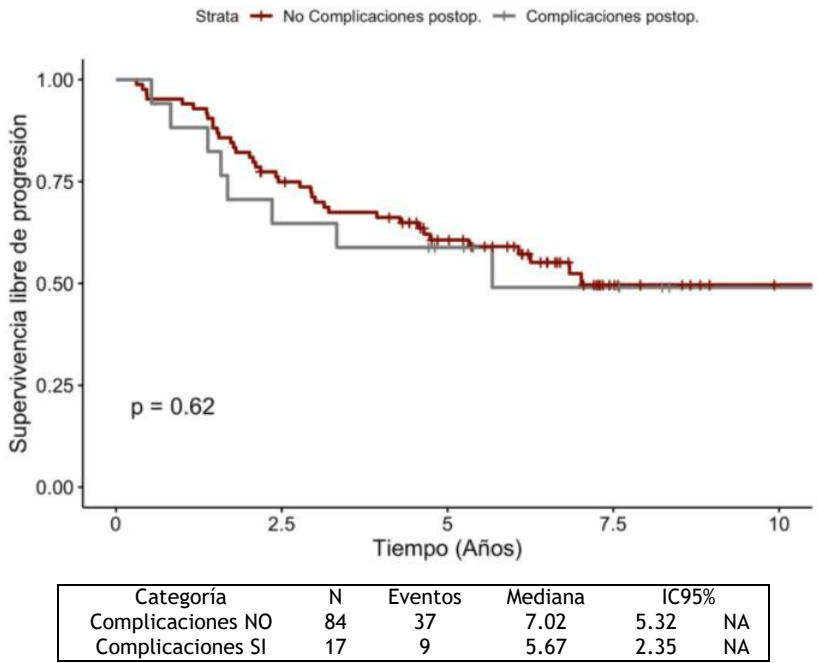
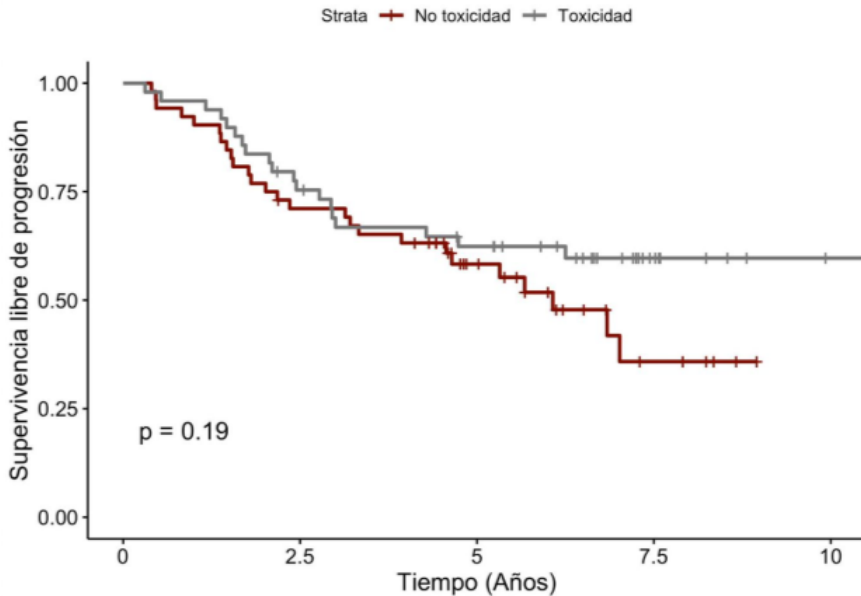


Figura 74. Supervivencia libre de progresión por complicaciones quirúrgicas. (Elaboración propia).



Categoría	N	Eventos	Mediana	IC95%
Toxicidad NO	52	26	6.07	4.56 NA
Toxicidad SI	49	20	10.77	6.25 NA

Figura 75. Supervivencia libre de progresión por toxicidad radica.
(Elaboración propia).

En el análisis univariante de supervivencia libre de progresión resultaron significativas las siguientes variables (Tabla 21): ECOG 2-3, edad ≥ 78 años, cN+, pT, riesgo de margen circunferencial afecto, si se les había realizado intervención de Hartmann o una panproctocolectomía, si presentaban recurrencia local o metástasis a distancia y un intervalo reducido desde el fin de la RT hasta la intervención quirúrgica

No fueron significativos el CEA basal, las complicaciones postoperatorias, toxicidad radioterápica, hábitos tóxicos, la existencia de enfermedades asociadas, antecedentes de cáncer, altura del tumor en el recto, cT, grado de diferenciación, pN+, pTNM, las RPC ni el grado de regresión tumoral

Tabla 21. Hazard Ratio en el análisis univariante PFS

Variable	HR	IC95%
CEA basal	1.00	0.96-1.04
Complicaciones postoperatorias	1.20	0.57-2.51
ECOG 2-3	2.57	1.31-5.03
Grupo de edad (≥ 78)	2.19	1.19-4.07
Tabaco	1.52	0.70-3.29
Enolismo	1.69	0.52-5.47
Cirugía previa	1.24	0.64-2.41
Diabetes Mellitus	1.21	0.56-2.60
Hipertensión arterial	1.33	0.73-2.41
Dislipemia	1.50	0.83-2.70
Tumor previoci	0.90	0.49-1.68
Localización (recto medio)	2.40	0.91-6.29
Localización (recto superior)	2.50	0.91-6.85
cT	2.15	0.91-5.04
Adenopatias +	3.16	1.55-6.45
Margen circunferencial afecto	3.55	1.37-9.16
Grado	0.79	0.38-1.63
Toxicidad RT (sí)	0.67	0.37-1.22
Intervención de Hartman	3.76	1.49-9.50
Panproctocolectomía total	6.60	1.33-32.77
Resección anterior	1.50	0.64-3.49
Tiempo hasta cirugía	0.47	0.26-0.84
pT	1.40	0.99-1.99
pN	1.36	0.86-2.15
Grado de regresión	0.91	0.51-1.52
Estadio patológico I	1.18	0.32-4.30
Estadio patológico II	2.15	0.63-7.36
Estadio patológico III	2.50	0.72-8.62
Respuesta patológica completa	0.53	0.16-1.71
Grado de regresión	0.67	0.35-1.30
Recurrencia local	4.02	1.52-10.63
Recurrencia sistémica	7.06	3.55-14.05

Estas variables se usaron posteriormente para construir el modelo multivariante (Figura 76), podemos apreciar que el tener riesgo de margen mesorrectal afecto clínico, el tipo de intervención quirúrgica y el intervalo desde el fin de la RT hasta la cirugía y el grado de regresión tumoral han perdido influencia y significancia estadística.

En este modelo el tener 78 años o más, ECOG 2-3, recurrencia local, metástasis a distancia y adenopatías positivas al diagnóstico parecen ser un buen predictor de empeoramiento de la SLP, aunque podrían estar influidos por otras variables, se suponen claros factores pronósticos en la evolución de estos pacientes.

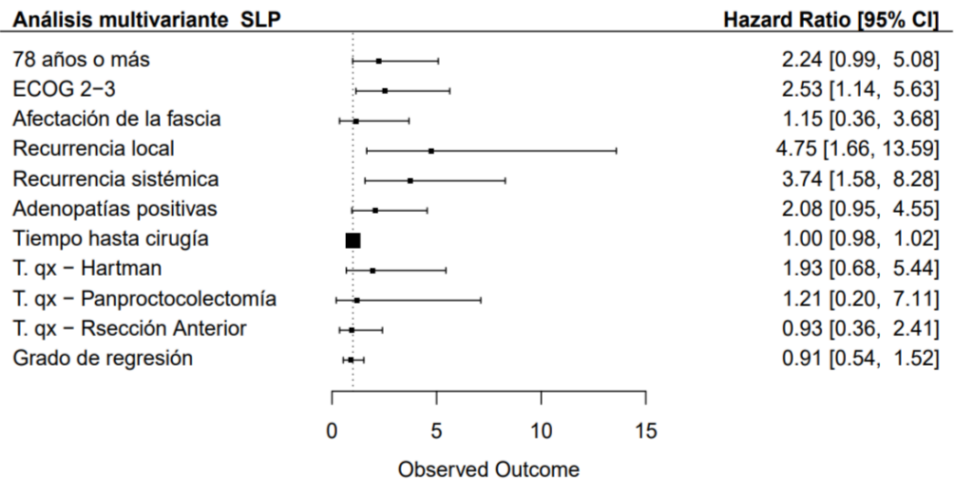


Figura 76. Forestplot del análisis multivariante de SLP. (Elaboración propia).

VI. Discusión

VI. DISCUSIÓN

EVIDENCIA CIENTÍFICA

El CRLA tiene altas tasas de recurrencia local y a distancia cuando se trata solo con resección quirúrgica. Se han investigado múltiples estrategias de tratamiento para reducir el riesgo de recurrencia y mejorar la supervivencia. El objetivo de la terapia neoadyuvante en el cáncer de recto es mejorar estos resultados oncológicos reduciendo el tamaño y/o el estadio local del tumor antes de la resección quirúrgica. En los casos en los que hay compromiso de los esfínteres anales, la terapia neoadyuvante puede reducir el tamaño del tumor y permitir un margen de resección distal adecuado con preservación esfinteriana.

La indicación de terapia neoadyuvante depende del estadio clínico del tumor en el momento del diagnóstico.

RT neoadyuvante

Las ventajas de la radioterapia neoadyuvante fueron reconocidas por primera vez en 1997 por el Grupo Sueco de Estudio de Cáncer Rectal¹⁶¹. Entre 1987 y 1990 1168 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir radioterapia neoadyuvante o cirugía directa. Se aplicó RTCC 25 Gy en 5 fracciones, seguida de cirugía una semana después de finalizar la RT. Hubo una reducción significativa en las tasas de RL en el brazo de la RT (11 % frente a 27 %, $p < 0.001$) y

mayor SG en el mismo brazo (58 % frente a 48 %). Este estudio histórico fue el primero, en la era pre-excisión mesorrectal, en demostrar una mejor SG en aquellos pacientes que recibieron radioterapia neoadyuvante.

Los resultados a 10 años del estudio sueco confirmaron que la radioterapia preoperatoria confiere un beneficio significativo sobre el riesgo de RL (9% frente 26%; $p < 0.001$), supervivencia específica por cáncer (72% frente 62%; $p=0.03$) y SG (38% frente 30%; $p=0.008$)¹⁶².

En el 2001, el grupo holandés realizó un ensayo aleatorizado que comparaba los efectos de la RTCC y la cirugía TME en 1861 pacientes¹⁶³. La cohorte tratada con radioterapia y cirugía lograba reducir la tasa de recidiva local tanto a 2 como a 5 años (5,6% frente 10,9%; $p < 0.001$), fundamentalmente en estadios III y tumores localizados a menos de 10 cm del margen anal, si bien, a diferencia del ensayo sueco, no hubo diferencias en la SG entre los dos brazos del estudio. En el grupo tratado con radioterapia preoperatoria se observaron más problemas de cicatrización tras la amputación abdominoperineal (29 frente 18%; $p=0,05$), incontinencia fecal (62% frente 38%; $p < 0.001$), disfunción sexual e insatisfacción con la función intestinal. Con un seguimiento a 12 años se mantienen las diferencias en control local (5% frente 11%; $p < 0.0001$), sin haber beneficio en SG (48% frente 49; $p=0.86$). Si bien, la SG fue similar en ambos grupos, cabe señalar que en los estadios III con margen circunferencial negativo la radioterapia preoperatoria mejora significativamente la supervivencia a 10 años (50% frente 40%; $p=0.032$)¹⁶⁴.

El estudio (MRC/NCIC 07 *trial*)¹³⁹ aleatorizó a 1.350 pacientes con cáncer de recto reseccable a recibir RTCC seguida de cirugía a la semana frente a cirugía seguida de RCT postoperatoria (45 Gy en fracciones de 180 cGy con 5-FU) selectiva, es decir, en pacientes con margen de resección circunferencial positivo, permitiendo ambos

brazos la administración de QT adyuvante en caso de ganglios positivos o margen circunferencial afecto. Tras una mediana de seguimiento de 4 años, las conclusiones del estudio son que la RTCC disminuye la RL ($p=0.001$; HR:0,39), aumenta la supervivencia específica por cáncer ($p=0.013$; HR: 0,76) sin encontrar diferencias en términos de SG.

Tras estos resultados, se admite que la RTCC reduce la tasa de recidiva local, pero no existe acuerdo sobre sus posibles beneficios en la supervivencia global. Aunque esta técnica se emplea con frecuencia en los Países Nórdicos y Reino Unido, en el resto de Europa y EE.UU. suele administrarse conjuntamente radioquimioterapia, tras los resultados de CAO/ARO/AIO 94¹³⁵, EORTC¹³⁷ y FFCD¹³⁸.

Radioquimioterapia neoadyuvante frente a radioquimioterapia adyuvante

El *German Rectal Cancer Group (CAO/ARO/AIO 94)*¹³⁵ en 2004 demostró resultados favorables en relación con el tratamiento combinado de RCT de larga duración neoadyuvante para el tratamiento del cáncer de recto. Un total de 823 pacientes con adenocarcinoma rectal T3/T4 fueron aleatorizados a un brazo de RCT neoadyuvante o a un brazo de RCT adyuvante. La terapia neoadyuvante con 50.5 Gy, a 180 cGy por fracción, combinado con infusiones de fluorouracilo (5-FU) en las semanas uno y cinco. La cirugía se realizó a las 4-6 semanas. Los resultados confirmaron una mejora en las tasas de RL a 5 años para el tratamiento preoperatorio (13% frente 6%). Además, las tasas de SG a 5 años entre los dos brazos no fueron diferentes (76 % frente a 74 %, $p = 0.8$). Las tasas generales de morbilidad fueron del 36 % en el brazo preoperatorio y del 34 % en el brazo posoperatorio ($p = 0.68$). Otros hallazgos interesantes fueron el 8% de respuestas patológicas completas, la ausencia de impacto de la neoadyuvancia sobre la morbilidad

operatoria y la dificultad de completar la terapia en el brazo adyuvante (solo el 50% de los pacientes recibieron la totalidad del tratamiento radioterápico y quimioterápico prescrito). Los resultados a 11 años confirman el beneficio significativo de la RCT preoperatoria en el control local¹³⁶.

El EORTC 22921¹³⁷ es un estudio aleatorizado con un diseño de cuatro brazos que pretende establecer el valor de la RCT neoadyuvante frente a RT exclusiva y el valor de la QT adyuvante frente a la observación. Incluye 1.011 pacientes con tumores T3-T4 localizados por debajo de 15 cm del margen anal. La conclusión del ensayo es que en pacientes con cáncer rectal estadios II y III que reciben radioterapia preoperatoria añadir quimioterapia basada en 5-FU pre o postoperatoriamente no tiene impacto sobre la SG. Sin embargo, la quimioterapia, independientemente de que se administre antes o después de la cirugía, confiere un beneficio significativo sobre el riesgo de recurrencia local (9% frente 17%; $p=0.002$), porcentaje de RPC (14% frente 5%; $p<0.001$), grado de invasión perineural (14.3% frente 7.6%; $p=0.001$) y linfática (17,4% frente 11,4%; $p=0.008$). Por otro lado, añadir quimioterapia a la radioterapia aumenta la toxicidad aguda grado 3-4 (14% frente 7%), fundamentalmente a expensas de la diarrea, pero no compromete el cumplimiento de la radioterapia ni de la cirugía.

Los resultados a 10 años del estudio han sido publicados y los autores concluyeron que la quimioterapia adyuvante basada en 5-FU después de radioterapia preoperatoria (con o sin quimioterapia) no tiene impacto en la SG ni en la supervivencia libre de enfermedad, no apoyando el uso de quimioterapia adyuvante después de radioterapia preoperatoria con o sin quimioterapia en CRLA¹⁶⁵.

El FFCD¹³⁸ aleatorizó a 762 pacientes con cáncer de recto T3-4 a recibir radioterapia neoadyuvante frente radioterapia + 5-FU/LV durante las semanas 1 y 5. Tras la cirugía, en ambos grupos se

administró tratamiento adyuvante. Tras una mediana de seguimiento de 69 meses, la RCT neoadyuvante logró una mayor proporción de RPC (11,4 frente 3,6%; $p < 0.001$), con un descenso de las RL (8,1 frente 16,5%; $p=0,004$), aunque sin diferencias en la tasa de conservación del esfínter (41,7% frente 42,3%; $p= 0.837$) ni en SG a 5 años (67,9% frente 67,4%; $p= 0.684$) a expensas de mayor toxicidad aguda gr 3-4 en el brazo de RCT (14.9% frente 2.9%; $p < 0.001$).

Tras estos resultados, se admite que la RTC neoadyuvante es preferible a la adyuvante, como ya habíamos señalado en la introducción, ya que no se logra un beneficio claro en la SG, obtenemos mejores tasas de CL, menos toxicidad, mayor tasa de preservación de esfínteres y se asocia con una tasa de cumplimiento superior.

Por ello, es lógico comparar este esquema de RCT neoadyuvante (50 Gy 180-200 cGy fracción + capecitabina) con la RTCC neoadyuvante (25 Gy 500 cGy fracción) tras los buenos resultados obtenidos con radioterapia preoperatoria sobre todo en el gran ensayo sueco¹ donde la radioterapia no sólo consigue mejorar el control local sino además mejora la supervivencia de la enfermedad.

Radioterapia de ciclo corto frente a radioquimioterapia

El estudio polaco¹⁶⁶ aleatoriza 316 pacientes con tumores de recto resecable, T3 y/o T4 a RTCC y cirugía a los 7 días o RCT (50.4 Gy en 28 fracciones de 1.8 Gy, 5-FU en bolus y leucovorin) y cirugía diferida a las 4-6 semanas. Concluyen que el tratamiento combinado es superior a la radioterapia exclusiva en términos de RCP (16% frente 1%; $p < 0.001$), tasa de ganglios linfáticos positivos (31,6% frente 47,6%; $p=0.007$) y margen circunferencial positivo (4.4% frente 12.9%; $p=0.017$); a expensas de un aumento de la toxicidad aguda grado 3-4 (18.2% frente 3.2%; $p < 0.001$). No se encontraron

diferencias en toxicidad crónica (10.1% frente 7.1%; $p=0.360$), preservación del esfínter (61.2% frente 58.0%; $p=0.570$), RL (9% frente 14.2%; $p=0.170$) y SG (67.2% frente 66.2%; $p=0.960$).

Este mismo grupo de trabajo (Polish Colorectal Study Group)¹⁶⁷ publica en 2016 los resultados de un estudio fase III en el que se aleatorizaron 541 pacientes con cáncer de recto cT4 o cT3 “fijos por tacto rectal” a RTCC y FOLFOX x4 o a radioterapia 50.4 Gy en 28 fracciones combinado con 2 ciclos de bolus de 5-Fu 325 mg/m²/día y leucovorin 20 mg/m²/día 1^a y 5^a semana de la radiación e infusión de oxaliplatino 50 mg/m² semanal. No hubo diferencias en las tasas de RCP, resección R0, supervivencia libre de enfermedad, tasas de RL y metástasis a distancia entre ambos grupos. Se objetivó una mayor toxicidad aguda preoperatoria en el grupo del ciclo largo y menor adherencia a la radioterapia. No hubo diferencias en la toxicidad tardía. La supervivencia global a 3 años fue mejor en el grupo RTCC 73% frente 65%, $p=0.046$. Sus resultados actualizados han sido publicados en el 2019¹⁶⁸; y tras una mediana de seguimiento de 7 años las diferencias inicialmente detectadas en cuanto a SG a favor del brazo de ciclo corto desaparecen a largo plazo (HR 0.90; IC95% 0.70–1.15; $p=0.38$); concluyendo que no se pudo demostrar la superioridad en cuanto a resultados oncológicos de la radioquimioterapia versus la radioterapia de ciclo corto.

El estudio Australiano (*Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04*)¹⁶⁹ aleatoriza 326 pacientes con tumores rectales T3N0-2 localizados por debajo de 12 cm del margen anal a RTCC seguido de cirugía y 6 ciclos de quimioterapia adyuvante o RCT (50.4 Gy en 28 fracciones + 5-FU) seguido de cirugía a las 4-6 semanas. Su conclusión es que no existen diferencias en términos de CL (7.5% frente 4.4% a 3 años; $p=0.24$) y SG (74% frente 70% a 5 años $p=0.62$) entre RTCC frente RCT. Sin embargo, en los tumores localizados por debajo de 5 cm del margen anal se observó menor riesgo de recidiva

local con el brazo de RCT aunque sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

El estudio sueco (*STOCKHOLM III trial*)¹⁷⁰ evalúa el fraccionamiento y momento óptimo de la cirugía de los diferentes esquemas preoperatorios. Pacientes con CRLA resecables son aleatorizados a: grupo 1 RTCC y cirugía inmediata (dentro de una semana, grupo 2 RTCC y cirugía diferida (tras 4-8 semanas) y grupo 3 RCT (50 Gy +5FU) y cirugía a las 4-8 semanas. Un análisis preliminar que incluye 303 pacientes sugiere que no hay diferencias en toxicidad aguda entre ambos grupos, si bien la RTCC con cirugía inmediata puede asociarse con mayor tendencia a complicaciones postoperatorias si la cirugía se retrasa 10 días desde el comienzo de la radioterapia (46, 40% y 32%; $p=0.164$).

Un análisis intermedio de este estudio¹⁷¹ examinó los resultados de los grupos 1 y 2. Los pacientes con cirugía diferida presentaban mayor *downstaging*, mayor tasa de RPC (11.8 frente 1.7% $p=0.001$) y mayor grado de regresión tumoral (10.1 frente 1.7 %; $p<0.001$) que los pacientes con y cirugía inmediata. Estos datos se corroboran con la publicación de los resultados del 2019 con una mediana de seguimiento de 5.7 años donde indican que hay una mayor tasa de RPC al diferir la cirugía y que las RPC y el grado de regresión se asocian con una mayor SG.

El ensayo del Grupo de Cáncer Colorrectal¹⁷² incluye 83 pacientes con adenocarcinoma de recto resecable (estadio II y III) y comparó el *downstaging* en pacientes tratados con RTCC frente RCT seguido de cirugía a las 6 semanas en ambos grupos. El brazo de RCT obtuvo mayor *downstaging* y *downsizing* comparado con el brazo de RTCC, así como mayor tasa de RCP, sin encontrar diferencias entre ambos en cuanto al porcentaje de resecciones R0, cirugía preservadora de esfínter y complicaciones postoperatorias. En 2016 se publican los resultados finales del estudio¹⁷³ con 150 pacientes; el brazo de RCT

obtuvo mejores tasas de RCP, *downstaging*, supervivencia a 3 años y supervivencia global pero sin diferencias excepto en la supervivencia libre de enfermedad a favor del grupo de CRT (59% en el grupo de RT frente 75.1% con radio quimioterapia (p=0.022). Las complicaciones perioperatorias fueron similares en ambos grupos.

Un metanálisis reciente⁸⁷ que comparó el tratamiento neoadyuvante preoperatorio de ciclo corto con el de ciclo largo para el cáncer de recto incluyó ocho estudios con un total de 1475 pacientes (RTCC: n =665; RTC: n =810). No se detectaron diferencias significativas en cada resultado entre los tratamientos preoperatorios de corta y larga duración. Curiosamente, el análisis de subgrupos indicó que el resultado de la metástasis a distancia fue significativamente mayor en la radioterapia de ciclo largo, en comparación con la radioterapia de ciclo corto (OR = 2.65, IC95% 1.05-6.68).

Observar y esperar

En los últimos años ha ido creciendo la conciencia de la necesidad de encontrar un equilibrio entre el tratamiento curativo y la calidad de vida. Como consecuencia de esto, la aplicación de la cirugía radical en todos los pacientes diagnosticados de CRLA es cada vez más cuestionada. El creciente interés en las estrategias de preservación de órganos refleja la necesidad de prevenir, siempre que sea posible, la importante morbilidad posoperatoria (disfunción intestinal, urinaria y sexual) asociada con la TME. El riesgo de disfunción posoperatoria es particularmente evidente en procedimientos quirúrgicos como la RAA, que requiere una ostomía permanente, lo que tiene un impacto negativo grave en la calidad de vida del paciente¹³⁴.

Hemos podido apreciar en los resultados de los estudios comentados que del 10% al 25% de los pacientes con CRLA logran una RPC tras el tratamiento neoadyuvante. Actualmente se están realizando

investigaciones para identificar predictores de RPC para mejorar las tasas de respuesta. En este contexto, el enfoque de tratamiento conservador de órganos "observar y esperar" (*W&W*), en el que se omite la cirugía después de la neoadyuvancia, se ha vuelto cada vez más relevante.

La estrategia de observar y esperar fue propuesta originalmente por la Dra. Habr-Gama y su grupo, quienes han respaldado el tratamiento no quirúrgico de CRLA durante casi dos décadas en pacientes que logran una respuesta clínica completa (RCC), definida como la ausencia de tumor residual detectable, después de la neoadyuvancia. En un estudio unicéntrico prospectivo para pacientes con RCC después de RCT (5FU-LV+50 Gy)¹⁷⁴⁻¹⁷⁸ sugieren que las tasas de SG en pacientes seleccionados que se someten a observación con seguimiento regular después del tratamiento neoadyuvante son comparables a las obtenidas en pacientes que logran una RPC después de una cirugía radical. La principal ventaja de este enfoque es que evita todos los riesgos significativos de morbilidad y mortalidad asociados con la resección abdominoperineal.

Estudios posteriores realizados por otros grupos avalan estos datos, tal y como muestra una revisión sistemática¹⁷⁹ que evaluó un total de 23 estudios (867 pacientes), concluyendo que no existen diferencias significativas en SG y RL entre pacientes intervenidos quirúrgicamente y los gestionados con el protocolo de observar y esperar. Sin embargo, se necesitan estudios prospectivos más amplios para confirmar los resultados a largo plazo y resolver las controversias en torno a la selección de candidatos, la determinación precisa de RCC y los protocolos de seguimiento óptimos.

Recientemente, un gran registro multicéntrico internacional (*International Watch & Wait Database*)¹⁸⁰ incluyó a más de 1000 pacientes con CRLA de 15 países³⁵ que recibieron tratamiento neoadyuvante y fueron manejados con la estrategia *W&W*. En una

mediana de seguimiento de 3,3 años, la incidencia acumulada de RL a los 2 años fue del 25.2 % (IC95% 22.2–28.5%). Se diagnosticaron metástasis a distancia en el 8 % de los pacientes y la SG a 5 años fue del 85 % (IC95 % 80.9–87.7 %).

De manera discordante, un análisis retrospectivo de una serie de casos del grupo del centro de cáncer Memorial Sloan Kettering¹⁸¹ mostró que los pacientes que evitan la cirugía después de una RCC tienen una peor supervivencia y una mayor incidencia de metástasis a distancia en comparación con los pacientes que se someten a cirugía después del tratamiento neoadyuvante. Nuevamente, estos datos provienen de un estudio observacional retrospectivo no aleatorizado que incluye pacientes de edad avanzada y alta prevalencia de tumores rectales bajos.

Terapia neoadyuvante total

Un metanálisis¹⁸² reciente muestra que la adición de QT preoperatoria al tratamiento neoadyuvante (terapia neoadyuvante total, TNT) da como resultado una tasa de RPC más alta aunque la toxicidad relacionada con el tratamiento también aumenta. Se están realizando ensayos clínicos para valorar la estrategia de preservación de órganos de acuerdo con la respuesta clínica después de la TNT.

Ensayos aleatorizados han demostrado el beneficio de la TNT cuando se compara con el tratamiento estándar neoadyuvante con respecto a la SLP a los 3 años:

Prodige¹⁸³ es un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, de fase 3 en 35 hospitales de Francia. Los criterios de inclusión eran CR cT3 o cT4 M0. Los 461 pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) al grupo de quimioterapia neoadyuvante (FOLFIRINOX), RCT, TME y 3 meses de FOLFOX o al grupo de atención estándar: RCT, EMT y 6 meses de FOLFOX. Con una mediana de seguimiento de 46,5 meses,

las tasas de SLE de enfermedad a 3 años fueron del 76 % (IC95% 69-81) en el grupo de quimioterapia neoadyuvante y del 69% (IC95% 62-74) en el grupo de atención estándar ($p=0.034$). Se produjeron un 27% de eventos adversos graves en el grupo de quimioterapia neoadyuvante y 22% en el grupo de atención estándar ($p=0.167$) durante todo el período de tratamiento. Durante la terapia adyuvante, ocurrieron eventos adversos graves en un 11 % en el grupo de quimioterapia neoadyuvante y en 23 % del grupo de atención estándar ($p = 0.0049$). Concluyen que la intensificación de la quimioterapia con FOLFIRINOX antes de la RCT mejoró significativamente los resultados en comparación con la RCT preoperatoria en pacientes con cáncer de recto cT3 o cT4 M0. La SLP significativamente mejorada en el grupo de quimioterapia neoadyuvante indican que el enfoque perioperatorio es más eficaz y se tolera mejor que la quimioterapia adyuvante.

Rápido¹⁸⁴. En este ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, controlado, de fase 3, los participantes fueron reclutados 912 pacientes de 54 centros con los siguientes criterios de inclusión: (con al menos uno) cT4a o cT4b, invasión vascular extramural, cN2, fascia mesorrectal afecta. Fueron asignados aleatoriamente a recibir en el grupo experimental RTCC seguida de 6 ciclos de CAPOX o 9 de FOLFOX y en el grupo estándar RTC convencional seguido tras la escisión total del mesorrecto y, si lo estipula la política del hospital, quimioterapia adyuvante con 8 ciclos de CAPOX o 12 ciclos de FOLFOX. La mediana de seguimiento fue de 4,6 años. A los 3 años de la aleatorización, la probabilidad acumulada de fracaso del tratamiento relacionado con la enfermedad fue del 23.7 % (IC95 % 19.8-27.6) en el grupo experimental frente al 30,4 % (26.1-34.6) en el grupo estándar (HR 0.75, IC95% 0.60-0.95; $p=0.019$). Se produjeron eventos adversos graves en un 38% de pacientes del grupo experimental y en un 34% del otro grupo. Concluyen que la menor

probabilidad observada de fracaso del tratamiento relacionado con la enfermedad en el grupo experimental es probablemente indicativa de la mayor eficacia de la quimioterapia preoperatoria en comparación con la quimioterapia adyuvante en este contexto. Por lo tanto, el tratamiento experimental puede considerarse como un nuevo estándar de atención en el CRLA de alto riesgo.

Polish II¹⁶⁷ ya hemos comentado que incluye 541 pacientes con CR cT3 o cT4 fijo y los aleatoriza: RTCC seguida de consolidación CAPOX/FOLFOX (grupo A) frente RCT (grupoB) y no se observaron diferencias en la eficacia local entre 5×5 Gy con quimioterapia de consolidación y RCT. No obstante, una tendencia a mejor SG y una menor toxicidad aguda favorecen el esquema de 5×5 Gy con quimioterapia de consolidación.

En una serie pequeña (Rupinski¹⁸⁵) evaluaron la RTCC en 30 pacientes > 70 años. El 20% logró una RCC y se mantuvo en observación. Se observó un nuevo crecimiento tumoral en el 16,6 % de los pacientes. Los autores concluyeron que observar y esperar es factible después de RTCC sin quimioterapia asociada. Debido a los avances tecnológicos en las técnicas de RT, las dosis de radiación se pueden elevar de manera segura para aumentar la tasa de RCC. Todavía carecemos de datos de ensayos controlados aleatorios, el aumento de la dosis aún no puede considerarse un enfoque estándar. Aunque se ha demostrado que el añadir un *boost* con braquiterapia mejora las tasas de RCC, se necesitan estudios prospectivos para definir mejor el papel de la braquiterapia en las estrategias de preservación de órganos¹⁸⁶.

Estos estudios^{135,137,138} muestran que la RCT neoadyuvante mejora el control local que cuando se realiza con intención adyuvante por lo que la RCT neoadyuvante se convirtió en tratamiento estándar. Por otro lado, otros estudios^{166,169,172} no mostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a resultados oncológicos entre la RCT frente a

RTCC. Por tanto, ambos se establecieron como tratamientos neoadyuvantes estándar.

Más tarde, en el Estocolmo III¹⁷⁰ se demostró que la RTCC con cirugía diferida tenía tasas de RPC más elevadas y menos complicaciones que con RCT.

Recientemente, se empezaron a publicar resultados de estudios de tratamiento neoadyuvante total^{183,184}, con RTCC y QT sistémica o RCT y QT sistémica previos a la intervención quirúrgica, demostrando mayores tasas de RPC, SLE y supervivencia libre de metástasis, con mayor aumento de la toxicidad y complicaciones.

Posiblemente la TNT se va a convertir en el nuevo tratamiento estándar sobre todo para pacientes con CRLA de alto riesgo²⁰⁰.

El *W&W* también va a ser considerado una alternativa terapéutica para aquellos pacientes en los que se consiga una RCC²⁰¹.

DESCRIPCIÓN DE LA SERIE

En nuestra serie incluimos 101 pacientes, tamaño muestral necesario para obtener una diferencia significativa en el control local, con una potencia del 80.21% ($\beta=0.80$) y poder concluir no inferioridad con un nivel de significación del 5% ($\alpha=0.05$). Nuestro tamaño muestral no difiere significativamente de los EC como se puede apreciar en la tabla 22⁸⁷.

Tabla 22. Variables de pacientes y características del tumor de diferentes EC (Q=cirugía, Qi=cirugía inmediata, Qd=cirugía diferida, RTCC=RT de ciclo corto, RCT= radioquimioterapia).

Estudio	Comparación	N	Edad (mediana, años)	Proporción ♂/♀	Estadio clínico
Sueco 2005 ¹⁶¹	Q	454	68 (27-81)	542/366	I-III
	RTCC + Qi	454			
Holandés 2011 ¹⁶³	RTCC + Qi	897	65 (28-88)	573/324	CRLA
	Q	908	66 (23-92)	578/330	
MRC CR 07-NCIC-CTG C016 2009 ¹³⁹	RTCC + Qd	674	65 (38-87)	499/175	CRLA
	Q + RCT	676	65 (36-87)	482/194	
Polaco 2006 ¹⁶⁶	RTCC + Qi	155	60	--	T3-4 resecables
	RCT + Qd	157			
Eitta 2010 ¹⁸⁷	RTCC + Qi	14	53 (32-75)	9/5	T2-4Nx
	RCT + Qd	15	45(20-65)	10/5	
Krajcovicova 2012 ¹⁸⁸	RTCC + Qi	96	29-84	63/33	II-III
	RCT + Qd	55	42-80	40/15	
Patch 2012 ¹⁸⁹	RTCC + Qi	77	61 (30-92)	49/12	I-III
	RTCC + Qd	77	62(26-83)	39/23	
Estocolmo III 2015 ¹⁷⁰	RTCC + Qi	270	67 (35-89)	147/87	CRLA resecable
	RTCC + Qd	275	67 (40-88)	138/90	
	RCT + Qd	112	68 (44-83)	88/24	
Australiano 2012 ¹⁶⁹	RTCC+ Qi+ QT	162	63 (26-80)	117/45	T3NxMO
	RCT+Qd + QT	161	64 (29-82)	120/41	
Shin 2011 ¹⁹⁰	RTCC + Qi	34	--	23/11	II-III
	RCT + Qd	68		47/21	
Yeh 2011 ¹⁹¹	RTCC + Qi	28	67 (42-87)	17/11	T3-4 o N+
	RCT + Qd	37	60(30-87)	24/13	
Latkauskas 2012 ¹⁷²	RCT + Qd	46	63 +-9	33/13	II y III
	RTCC + Qd	37	67 +-10	24/13	
Nuestra serie	RTCC + Qd	101	77 (44-91)	57/44	II y III

Nuestra mediana de edad 77 (44-91) años es ligeramente superior a los ensayos clínicos. Se ajusta al patrón epidemiológico gallego, ya que es la tercera comunidad autónoma con el censo demográfico más envejecido según el INE (Instituto Nacional de Estadística). La proporción de nuestro estudio de 57 varones y 44 mujeres sí que se ajusta más a los resultados publicados y a los datos de mayor incidencia del CCR entre los hombres (25%)¹⁹² (Tabla 22).

En la serie española de Cambray¹⁹³ es en la única que apreciamos una edad media ligeramente superior (87 años) porque estudiaron la RTCC con cirugía inmediata o diferida (esta última si MRC +) en pacientes con edad avanzada, vulnerables y frágiles.

Estas características: media de edad ligeramente superior, un 15% de pacientes con estado funcional 2-3, comorbilidades en un 83%, cirugía abdominal previa en 23% y antecedentes de neoplasia previa del 20% hacen que en nuestra serie esté representada por pacientes más frágiles.

Ello se debe a que, en 2011 ante los buenos resultados de los EC, comenzamos a tratar con RTCC a aquellos pacientes que por su edad, comorbilidad o estado funcional no podían recibir quimioterapia, ni acudir 25 días al hospital a recibir tratamiento. Posteriormente se establecieron las dos modalidades como estándar de neoadyuvancia.

En el MRC¹³⁹ solo un 3% de los pacientes tenían ECOG ≥ 2 .

VARIABLES RELACIONADAS CON EL TUMOR

En nuestra serie la distancia al margen anal fue de 8 cm (2-15). El 47% de los tumores están localizados en el recto medio, 33% en recto superior y 20% en el inferior. Cifras muy similares a los grupos de radioterapia de ciclo corto y cirugía de otros ensayos. (Tabla 23).

Sin embargo, nuestra estadificación cTNM corresponde a 38 pacientes en estadio II y 63 en III, y difiere de otros ensayos donde también se incluyeron pacientes en estadio I o IV (Tabla 23).

Tabla23. Localización tumoral y cTNM (%).

	Tercio inferior	Tercio medio	Tercio superior	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Estocolmo III ¹⁷⁰	38	40	22	32	28	21	7
Holandés ¹⁶³	27	43	30	27	27	36	7
MRC ¹³⁹	34	52	14	22	34	43	1
Latkauskas ¹⁷²	49	43	5	0	83		0
Patch ¹⁸⁹	48	52		18	57	25	0
Nuestra serie	20	47	33	0	38	62	0

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Nuestra serie recibió el esquema 5 x 5 Gy, con un volumen que incluía el tumor primario y los territorios de las adenopatías pélvicas regionales, con energía proveniente de un Acelerador Lineal y con la técnica de 3D.

Todos nuestros pacientes cumplieron el protocolo previsto. En los EC en el grupo de la RTCC ha habido un mejor cumplimiento del esquema terapéutico, ya que son menos días de tratamiento (5 frente 25-30 días) y no se asocia la toxicidad de la capecitabina.

En cuanto a los efectos adversos agudos, clasificados según los criterios de la RTOG¹²⁷, registramos toxicidad grado 1-2 de fácil tratamiento en un 25% y no hubo ninguna toxicidad grado 3-4.

Existe poca literatura acerca de la toxicidad rádica ya que ninguno de los ensayos de fase III de radioterapia tuvo suficiente potencia o

análisis de interacción planificados a priori para abordar adecuadamente este problema.

En el estudio polaco¹⁶⁶ la incidencia de efectos adversos agudos grado 3-4 fue del 3% para el grupo RTCC y del 18% en el grupo RCT ($p=0.001$). El grupo australiano¹⁶⁹ refiere, en el grupo tratado con RTCC, toxicidad grado I en al menos el 72% de los casos y grado 3 en 19%. En el Estocolmo III¹⁷⁰ la tasa de toxicidad aguda 3-4 inducida por la RTCC y Q diferida fue de un 4%, sin diferencias frente a la RCT (5%). En el grupo RCT neoadyuvante de los estudios EORTC 22921¹³⁷ y FFCD¹³⁸ la toxicidad aguda radica g3-4 era del 14% y 15% respectivamente.

Nuestra toxicidad aguda por Radioterápica es menor que la recogida en los EC probablemente porque la técnica de RT ha ido evolucionando desde el cobalto 2D de los primeros pacientes hasta la actualidad, disminuyendo con ello la toxicidad y aumentando la precisión de los tratamientos.

INTERVALO RADIOTERAPIA-CIRUGÍA

La intervención quirúrgica de nuestros pacientes fue llevada a cabo en un promedio de 9 semanas, con un intervalo comprendido entre 6 y 15 semanas.

El intervalo óptimo desde el fin de la neoadyuvancia y la intervención quirúrgica es controvertido y varios estudios han intentado establecer el momento más adecuado. Este intervalo influye en el grado de respuesta patológica. Un intervalo ≥ 8 semanas¹⁹⁴ se asocia con una mayor tasa de RPC (RR = 1.25; IC 95 % 1.16–1.35; $p < 0.001$) en comparación con un intervalo de <8 semanas, pero no influye significativamente en el tiempo operatorio, en las tasas de resección

R0, preservación de esfínteres, complicaciones postoperatorias, RL, SLE o SG.

Los metanálisis han demostrado que las tasas de disminución del estadio y RPC alcanzan su punto máximo alrededor de las 6 a 7 semanas después de completar la RTCC o la RCT, y que esperar más de 11 semanas no aumenta esta respuesta y además puede estar asociado con una mayor morbilidad posoperatoria⁹⁶⁻⁹⁸.

CIRUGÍA

La tasa de reseabilidad fue del 100% en nuestra serie frente al 97% del estudio holandés¹⁶³ y el 92% en el de Krajcovicova¹⁸⁸. En algunas publicaciones se excluyen tumores T4 (5 casos en nuestra serie).

En el ensayo de Latkauskas¹⁷² la tasa de resección R0 fue del 91% en el grupo RCT y del 86% en el grupo RTCC ($p = 0.734$). No hubo diferencia en las tasas de resección R0 entre ambos grupos. En el estudio de Patch hubo: R0 92%, R1 3%, R2 5%.

La intervención fue realizada por vía laparoscópica y no hubo ninguna conversión a laparotomía. En el Estocolmo III¹⁷⁰ todos fueron intervenidos por abordaje abierto.

En nuestra serie se realizaron un 60% de RA (52% bajas y 8% altas), un 23% AAP (92% de ellas en decúbito supino), un 14% intervención de Hartmann y un 3% panproctocolectomías. Estas tasas de técnicas quirúrgicas se corresponden al desarrollo habitual de la práctica clínica, son coherentes con las localizaciones tumorales, las comorbilidades de nuestros pacientes y con los datos que tenemos en la literatura:

En el estudio Estocolmo III¹⁷⁰: 60% RA, 33% AAP, 7% intervención de Hartmann. En el ensayo Holandés¹⁶³: 65% RA, 28% AAP, 6%

intervención de Hartmann. En el estudio de Latkauskas¹⁷²: 54%RA, 15% AAP, 15% intervención de Hartmann, 15% panproctocolectomías. MCR¹³⁹: 61% RA, 32% AAP, 3% intervención de Hartmann. Y en el ensayo de Patch¹⁸⁹ hubo: 52%RA, 16% AAP, 10% intervención de Hartmann.

Realizamos una excisión mesorrectal total en todos los casos salvo en aquellos por encima de los 12 con que la excisión fue subtotal (8%). En el MRC¹³⁹, se hicieron un 93% de EMT.

Se realizaron 96 estomas, 40 definitivos (39,6%) y 56 temporales: 37 colostomías (14 intervenciones de Hartmann y 23 amputaciones abdomino perineales), 3 ileostomías con intención definitiva (en las 3 panproctocolectomías) y 56 ileostomías de protección, de las cuales se cerraron el 90%. El 10% que no se cerró fue debido a la aparición de nuevas comorbilidades o deterioro de los pacientes.

En el estudio polaco¹⁶⁶ en el grupo RTCC se realizaron estomas en el 87% de los pacientes: temporales un 25% y definitivos un 62%: el 33% casos tras RAA, un 6% para paliar la enfermedad local no controlada, 18% estomas temporales no invertidos y 5 % estomas por morbilidad tardía o mala función anorrectal. En el ensayo Estocolmo III¹⁷⁰ este porcentaje de estomas se sitúa en el 84%, siendo un 45% de ellos ileostomías profilácticas de las cuales se revirtieron un 87%.

La tasa de complicaciones intraoperatorias en nuestra serie es un 11%: 3 casos de perforación recto-tumor, 3 lesiones vaginales, 2 lesiones de nervio hipogástrico, 1 hemorragia y 1 lesión esplénica menor. En 39% se presentaron complicaciones postoperatorias: 73% quirúrgicas y 26% médicas. Las más frecuentes corresponden a: infecciones de la herida perineal o abdominal 10% (6% y 4% respectivamente) separa las abdominales y las perineales, complicaciones del estoma 7%, ileo prolongado 6%, dehiscencia anastomótica 5% y absceso pélvico 4%.

Debido a estas complicaciones se reinterviene a un 5% de los pacientes.

En el estudio de Latkauskas¹⁷² la tasa de complicaciones posoperatorias fueron del 26 % en el grupo RCT frente al 40 % en el grupo RTCC ($p = 0.221$). Se observó una morbilidad postoperatoria similar en cada grupo. Hubo 11% de complicaciones del estoma, 10% infecciones de la herida, 7% ileo prolongado y 6% de dehiscencias-

En el EC holandés¹⁶³, la morbilidad fue del 39% en el grupo de la RTCC frente al 38% en el grupo de la RCT; en el grupo tratado con RTCC se observaron más problemas de cicatrización tras la amputación abdominoperineal (29 frente 18%; $p=0.05$), incontinencia fecal (62% frente 38%; $p < 0.001$), disfunción sexual e insatisfacción con la función intestinal.

En el estudio Australiano¹⁶⁹ las complicaciones postquirúrgicas en el grupo de RTCC son del 53% v 50% para grupo RTC.

En el Estocolmo III¹⁷⁰ en el grupo de RTCC y cirugía diferida hubo un 30% de complicaciones quirúrgicas y un 48% de complicaciones postoperatorias. La tasa de reintervenciones fue de un 11% No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en cuanto a complicaciones postoperatorias y reintervenciones. Sin embargo, los pacientes del grupo RTCC y Q diferida tuvieron la tasa más baja de complicaciones y reoperaciones, mientras que los del grupo RTCC y Q inmediata, tuvieron la tasa más alta. La infección de la herida se situó entre el 20% y el 28%, la hemorragia entre el 0% y el 1%, la dehiscencia de sutura quirúrgica entre el 4% y el 13%, la dehiscencia de la herida entre el 2,5% y el 2%. Se registró deceso del 0% al 2% con reintervenciones entre el 5% y el 10%.

En el grupo RTCC del MRC¹³⁹ hubo 9% de fugas anastomóticas y un 35% de alteraciones de la cicatrización.

En el FFDC¹³⁸ la tasa general de complicaciones posoperatorias en el grupo RCT preQ fue del 36%, con un 11% de tasa de fugas anastomóticas, 10% de cicatrización tardía 10%, 3% sangrado posquirúrgico y 2% ileo.

Según estos datos no tenemos evidencia que existan más complicaciones en la RTCC que en el esquema de RCT y nuestras cifras de complicaciones son inferiores a las descritas en la literatura.

QUIMIOTERAPIA

De los 101 pacientes de nuestro estudio, un 77% no recibieron quimioterapia adyuvante, al 18% se le administró capecitabina y oxaliplatino y a un 6% capecitabina. No se indicó quimioterapia adyuvante en 43 enfermos estadio 0-I y en 34 debido a comorbilidad y/o fragilidad. De los 33 pacientes con estadio patológico II, recibieron QT adyuvante 13 (39%) y de los 25 estadio III la recibieron 11 (44%).

La indicación de quimioterapia en nuestra serie fue realizada por Oncología Médica, siguiendo criterios de comorbilidad o estado funcional del paciente que cuestionasen una intensidad de dosis quimioterápica aceptable¹⁵⁹.

Las guías clínicas seom-gemcad-ttd⁴⁷ recomiendan considerar la QT adyuvante (fluoropirimidinas solas o combinadas con oxaliplatino) después de la RCT preoperatoria en pacientes estadio II o III. Esta opción debe valorarse de forma individualizada con cada paciente considerando riesgo de progresión y toxicidad. Para los pacientes que son frágiles, con comorbilidades significativas o con una expectativa de vida de menos de 5 años, se debe omitir la QT. Según las guías americanas¹⁹⁵, por lo general, se debe recomendar quimioterapia adyuvante para pacientes con cáncer de recto en estadio clínico o

patológico II o III si no se administró quimioterapia sistémica antes de la operación y, por lo general, debe comenzar dentro de las 8 semanas posteriores a la resección radical. Se basan en la extrapolación de datos de la terapia adyuvante del cáncer de colon porque hay escasez de datos específicos para el cáncer de recto. En los ensayos MOSAIC y NSABP C-07, la adición de oxaliplatino a la terapia adyuvante con 5-FU/leucovorin (FOLFOX) mejoró significativamente la SG y la SSE para el cáncer de colon en estadio II/III en comparación con el 5-FU solo¹⁴³⁻¹⁴⁵. En los resultados a 10 años del EORTC 22921 los autores concluyeron que la quimioterapia adyuvante basada en 5-FU después de radioterapia preoperatoria (con o sin quimioterapia) no tiene impacto en la SG ni en la supervivencia libre de enfermedad, no apoyando el uso de quimioterapia adyuvante después de radioterapia preoperatoria con o sin quimioterapia en CRLA¹³⁸. La duración recomendada del tratamiento adyuvante para pacientes con cáncer de recto sigue siendo controvertida. En pacientes con cáncer de recto que ya fueron tratados con CRT preoperatoria, generalmente se acepta un curso de 8 ciclos (4 meses) de FOLFOX adyuvante⁴⁸.

En el estudio MRC¹³⁹ no hubo diferencias en ambos grupos, ya que se administró quimioterapia adyuvante en el grupo RTCC a un 18 % de pacientes con enfermedad en estadio II y a un 84% de los que presentaban estadio III frente al grupo de la RCT que se administró a un 18% de estadios II y a un 87% de estadios III.

La administración de quimioterapia postoperatoria en el estudio polaco¹⁶⁶ fue más frecuente en el grupo de RTCC que en el grupo de RCT: 46% frente a 30% ($p = 0,005$). Ninguno de los 17 pacientes con una RPC recibió quimioterapia postoperatoria.

En el estudio australiano¹⁶⁹ se administró QT adyuvante al 85 % de los pacientes del grupo RTCC y al 86 % de los pacientes RCT. Las razones para no recibir quimioterapia adyuvante fueron

comorbilidades (61%), decisión del paciente (24 %) y decisión del médico (15 %).

Un 66% de los pacientes del estudio de Patch¹⁷² recibieron QT adyuvante.

La cifra de pacientes que recibió QT adyuvante en nuestra serie es menor a la recomendada y a la que se realizó en los ensayos clínicos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los estándares, protocolos de preparación, evaluación e informe de los especímenes quirúrgicos de cáncer de recto han mejorado gradualmente con el tiempo. En los datos que revisaremos de la literatura, hay algunos laboratorios de patología seguían una metodología que, actualmente, podrían considerarse deficientes en y, por lo tanto, faltan algunos datos, especialmente con respecto al MRC.

En nuestra serie el grado del mesorrecto es óptimo o subóptimo en todos los pacientes (88% y 12% respectivamente), con 1 caso de MCR+. Se ha obtenido una disminución del estadio en el 64%, una disminución de tamaño en el 91% y 10% RPC. La respuesta al tratamiento neoadyuvante, siguiendo el grado de regresión de Mandard se distribuye en: I 10%, II 33%, III 45%, IV 10% y V 2%. La media de ganglios resecaados es de 17.16 y de los afectados 0.5, mejorando las recomendaciones internacionales de 12 ganglios. Nuestro porcentaje de pN+ es del 25%.

En los grupos de RTCC y cirugía inmediata parámetros como margen circunferencial, RPC y disminución del tamaño tumoral son peores ya que la radioterapia no ha tenido tiempo a ejercer su efecto citorreductor. Las escalas de regresión tumoral no son iguales en todos los ensayos. En algunos estudios como el metaánalisis de Wang¹⁹⁶ o los TNT habían recibido QT neoadyuvante y no los podemos comparar.

Hay estudios que excluyeron tumores que involucraban la fascia mesorrectal o cT4 y en otros se incluyeron estadios I. En muchos estudios la estadificación se hizo con ecografía endoscópica, sin RM porque son anteriores a esta técnica y la estadificación clínica no es tan precisa.

En el estudio MRC¹³⁹ hay MRC+ en 10%. Las tasas de RPC con RTCC frente a RCT en el ensayo polaco¹⁶⁶ fueron 1% frente al 16% ($p < 0.001$), MRC+ 13% frente 4% ($p = 0.017$), la tasa de ganglios linfáticos positivos 48% frente 32%; ($p = 0.007$). En el metaanálisis de Wang¹⁹⁶, en el grupo RTCC obtuvieron 25% RPC, 62% disminución de estadio y 94% de disminución del tamaño, habiendo recibido todos QT neoadyuvante. En el estudio australiano¹⁶⁹ (RTCC frente RCT) se obtuvo disminución de estadio en 38% frente 45% ($p = 0.002$) y RPC 1% frente 15%. Comparando RTCC-cirugía diferida frente a RTCC-cirugía inmediata el estudio Estocolmo III¹⁷⁰ obtiene más RPC (12% frente 2%, $p = 0.001$) y mayor regresión tumoral grado IV de Dworak (10% frente 2%) con MRC de un 6% en ambos grupos. La mediana del número total de ganglios linfáticos examinados en ambos grupos fue 11 (0–56) y 12 (0–39) respectivamente ($p = 0.733$). La RPC en RTCC-cirugía diferida es superior a la de RCT (5%). En el estudio de Latkauskas¹⁷² comprando RTCC seguido de cirugía diferida y RTC, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas con respecto a la tasa de RPC (4 % frente a 11 % $p = 0.11$), estadio pN0 (28% frente 38% $p = 0.43$). Si hubo diferencias a favor del grupo de la RCT en la reducción del estadio (0 y I) en 39% pacientes frente al 22% ($p = 0.07$) y los tumores eran más pequeños después de la RCT preoperatoria (2.5 cm frente a 3.3 cm; $p = 0.04$). Aunque como veremos más adelante, estos resultados no repercutieron en la SG a 3 años.

En la serie de Cambray¹⁹³ se observó *downstaging* en el 51% de los casos, independientemente del intervalo antes de la cirugía, demostrando que la reducción del estadio, a pesar de un breve intervalo entre la RT y la cirugía, también es factible. Posiblemente, los tumores que responden tan precozmente sean lesiones muy sensibles al tratamiento neoadyuvante.

Hemos conseguido mejores tasas de resección completa, mesorrecto óptimo y márgenes de resección circunferencial negativos que los obtenidos en la literatura. Las tasas de RPC son mejores que los estudios con RTCC y cirugía inmediata y comparables a los grupos de RCT y ligeramente inferiores a los grupos estudiados de RTCC y cirugía diferida. Nuestras tasas de disminución de estadio y de tamaño similares y/o superiores a otros ensayos, incluyendo los grupos de RCT neoadyuvante y RTCC y cirugía diferida.

RECIDIVA LOCAL

La incidencia de RL registrada en nuestra serie es del 5%. Antes de la era de la excisión mesorrectal total la cifra de RL se situaba en torno al 30% y en la actualidad es menor del 10%. La localización de las RL fueron las siguientes: anastomosis (1), muñón rectal (2), espacio presacro (1), pared pélvica lateral (1).

En el estudio holandés¹⁶³, hubo un 6% de RL en el grupo RTCC y Q inmediata frente 11% del grupo cirugía sin RT. Los patrones de recurrencia local fueron presacro (35%), pelvis lateral (10%), pelvis anterior, anastomosis (38%). En el 25% la recidiva local apareció simultánea con metástasis a distancia. La mediana de tiempo transcurrido desde entre la intervención quirúrgica y la RL fue de 2.6 años y en nuestra serie de 3.5 años.

En el Estocolmo III¹⁷⁰ el tiempo medio fue 2.8 años. La localización dentro del espacio pélvico fue presacra en el 33% y laterales en el 66%. Hubo un 2% de RL en el grupo RTCC Qi, 3% en el grupo RTCC Qd y 5% en el grupo RCT.

Los datos recientes basados en la población del Registro Sueco de Cáncer Rectal²⁰² han mostrado una tasa de recurrencia local del 9,5 % en general y del 6,1 % en pacientes irradiados.

En el estudio sueco¹⁶¹, la tasa de RL en el grupo quirúrgico fue de un 27% frente al 11% en aquellos que habían recibido RT previa. En el ensayo MRC¹³⁹, la tasa de RL en el grupo de RTCC y Qd fue del 4% y en el grupo de RCT adyuvante del 11%, En los brazos RTCC y Qd del estudio Polaco¹⁶⁶, del ensayo de Patch¹⁸⁴ y del estudio australiano¹⁶⁹ las tasas son del 14%, 7% y 4% respectivamente.

La incidencia de recurrencias locales de nuestra serie es equiparable e incluso menores a los datos reportados en la literatura y su aparición en un periodo de tiempo más prolongado, lo que indica la importancia de un correcto seguimiento no solo los tres primeros años.

METÁSTASIS A DISTANCIA

La incidencia de metástasis a distancia en nuestra serie alcanza el 20%. Las localizaciones metastásicas: hepáticas 15 (75%), pulmonares 11 (55%), adenopatías no loco-regionales 4 (20%), óseas 1 (5%) y peritoneales 1 (5%) son concordantes con las localizaciones metastásicas del registro sueco²⁰², donde el cáncer de recto metastatiza con mayor frecuencia en hígado (70%), seguido de pulmón (47%) y con menor probabilidad en peritoneo (2%).

Para el estudio holandés¹⁶³, las metástasis a distancia se situaban en un 25%. Para el MRC¹³⁹ este porcentaje disminuía al 19-21%. En el

Estocolmo III¹⁷⁰ el porcentaje era de un 23% en el grupo RTCC y cirugía inmediata, 24% en el grupo RTCC y cirugía diferida y 30% en el de RCT. En el estudio polaco¹⁶⁶ el porcentaje de metástasis se sitúa entre el 31 y 35% y en el ensayo australiano¹⁶⁹ entre un 27 y un 30%.

Nuestra incidencia de metástasis a distancia es menor que la reflejada en los estudios previos.

MORTALIDAD

No registramos ninguna muerte por toxicidad, ni por complicaciones. La mortalidad ha disminuido progresivamente con el tiempo gracias a la experiencia quirúrgica de nuestros cirujanos que se han especializado en esta patología y a los avances tecnológicos entre los que se incluye la estadificación precisa con RM y los equipos de última generación de radioterapia externa.

En el estudio Holandés¹⁶³ en el grupo RTCC + Q se obtuvieron un 38% de muertes por progresión y un 60% por otras causas. Entre éstas se han debido a complicaciones: 1% de la RT y 6% de la cirugía. La incidencia acumulada de muerte específica por cáncer a los 10 años fue del 28 % para los pacientes que recibieron radioterapia y cirugía y del 31 % para los pacientes que se sometieron a cirugía sola ($p = 0.20$). En nuestra serie fallecieron por progresión el 19% pacientes (4 recidiva loco-regional y 15 por metástasis a distancia) y un 27% por otra causa.

En el MRC¹³⁹ existen 13% de muertes relacionadas con la enfermedad en el grupo RTCC frente a un 15% en el de RCT adyuvante. En el grupo de la RTCC del estudio polaco¹⁶⁶ hubo un 13% de muertes relacionadas con CR, 3% por complicaciones del tratamiento y un 8% por otras causas.

SUPERVIVENCIA GLOBAL

La supervivencia global de nuestra serie se sitúa en el 77% a los 3 años, 62% a los 5 y 51% a los 10 años.

Para el estudio holandés¹⁶³ la supervivencia a 5 años es del 64% y a 10 años del 49%. Para el estudio británico MRC¹³⁹ la supervivencia a 5 años se sitúa en el 70%. Para el estudio alemán¹³⁵ la supervivencia está en el 75%. En el estudio de australiano¹⁶⁹, en el grupo de RCT, Q y QT adyuvante la supervivencia es del 70% (RTCC) frente 68% (RCT) En el Estocolmo III¹⁷⁰ la supervivencia global a 5 años en el grupo RTCC y cirugía inmediata es del 73%, del 77% en el grupo de cirugía diferida y 78% en el grupo RCT.

En el Polish II¹⁶⁷, la SG a 3 años es menor que en nuestra serie (73% grupo RTCC frente a 65% grupo RCT), pero los pacientes incluidos tenían una enfermedad más avanzada que los nuestros (tumores cT3 o cT4 fijos).

En el Polaco I¹⁶⁶, tiene una supervivencia a 5 años del 67% (RTCC) frente 62% (RCT). Para el Australiano¹⁶⁹ 74% (RTCC) frente a 70% (RCT). En el estudio de Patch¹⁸⁴ 63% (RTCC cirugía inmediata) frente a 73% (RTCC cirugía diferida).

Observamos resultados ligeramente superiores a los nuestros en cuanto a SG a 5 años en la revisión que hemos hecho de la literatura. En muchos estudios, como ya hemos reflejado, los pacientes habían recibido QT adyuvante en un porcentaje superior a nuestros pacientes, el estado general de los pacientes incluidos era mejor y eran más jóvenes, factores que en nuestra serie hemos visto que están claramente relacionados con la SG.

En nuestro análisis multivariante, son determinantes de la supervivencia global: la edad, el estado funcional, las recurrencias

locales, las metástasis a distancia y adenopatías positivas al diagnóstico.

El MRC+ en la estadificación clínica fue determinante solo en el análisis univariante. El MRC+ en la literatura se asocia con un mayor riesgo de recurrencia local y una disminución de la supervivencia¹⁹⁷⁻¹⁹⁸. En nuestra serie el MRC+ no se asoció con una peor SG porque solo tenemos un paciente con MRC+. En el estudio holandés¹⁶³ si bien la SG fue similar en ambos grupos, cabe señalar que en los estadios III con margen circunferencial negativo la radioterapia preoperatoria mejora significativamente la supervivencia a 10 años (50% vs 40%; $p=0.032$). Para el estudio holandés¹⁶³ la afectación MRC fue de un 16% para el grupo RT-EMT frente a un 19% para el grupo quirúrgico EMT. Y en esta serie este parámetro tampoco influye en la supervivencia al contrario de lo relatado en la literatura científica.

En el ensayo australiano¹⁶⁹ en el análisis univariante los factores determinantes de son edad, estado funcional, ganglios patológicos positivos y CEA, pero en el análisis multivariante solo éste último fue estadísticamente significativo (HR 1.43, $p=0.001$). En nuestra serie en el análisis multivariante fueron un factor determinante de supervivencia global los ganglios positivos clínicos pero no los patológicos. Esta descrita la relación de la estadificación ganglionar clínica con la recurrencia local, donde para cN0 el porcentaje de recidiva es del 13,8% pasando en el cN1 y el cN2 al 40%³.

Varios estudios señalan como factor de buen pronóstico la regresión tumoral tras neoadyuvancia, especialmente la respuesta patológica completa¹⁹⁹. En el estudio Estocolmo III¹⁷⁰, la RPC y el grado 4 de Dworak se asociaron con una mejor supervivencia. Para Patch¹⁸⁹ existe una mejora significativa de la supervivencia a 5 años solo en pacientes con disminución de estadio después de la radioterapia (90% vs 60%, $p = 0.004$). En este subgrupo, la supervivencia global a los 5 años fue

significativamente mayor que en los pacientes que respondieron a la radioterapia (90% frente 60%, respectivamente; $p = 0.004$).

En nuestra serie el grado de regresión tumoral fue estadísticamente significativo en el análisis univariante, no así la tasa de RPC aunque apreciamos una tendencia a que los pacientes con RPC tengan una mayor supervivencia.

La supervivencia global tras diferentes intervalos de tiempo entre fin de radioterapia y cirugía fue similar. En el análisis univariante de nuestra serie, el intervalo desde el fin de la RT hasta la intervención quirúrgica era estadísticamente significativo: con intervalos menores a 6 semanas, peor supervivencia (HR 0.47, IC95% 0.26-0.84), ya que la cirugía diferida permite una reducción del tamaño tumoral.

La intervención de Hartmann también fue significativa de peor supervivencia en el análisis univariante, (HR 4.01, IC95% 1.59-10.15) probablemente porque los 14 pacientes a los que se le realizó estaban en peores condiciones que el resto ya que en 3 casos se realizó por perforación del tumor, en 4 por oclusión intestinal y en 7 por edad avanzada y comorbilidades. En la literatura no hay relación de esta intervención con una peor supervivencia, pero en nuestro análisis multivariante tampoco tuvo significancia estadística.

En el estudio australiano¹⁶⁹ no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de RL en los tumores de tercio inferior a pesar de que se observó una gran diferencia a favor del RCT ya que 6/48 pacientes RTCC recurrieron localmente frente a 1/31 del grupo RTC, resultados coherentes con los del ensayo holandés en los que la RTCC para la enfermedad distal fue relativamente ineficaz. Nos indican que la RCT puede ser más eficaz que la RTCC para reducir el riesgo de RL, especialmente para los tumores distales. Sin embargo, no han podido determinar de manera definitiva que tal

diferencia exista, y sería necesario realizar más estudios para ayudar a aclarar este problema.

Históricamente, la resección abdominoperineal, en comparación con la RA, se ha asociado con mayores riesgos de CRM positivo y perforación tumoral, que son indicadores de pronóstico adverso de recurrencia local y SG reducida¹⁹⁵. Paradójicamente en nuestra serie existe una tendencia a mayor SG en aquellos pacientes a los que se le realizó resección abdominoperineal.

Un análisis posterior del CAO/ARO/AIO94¹³⁶ indica que los pacientes que presentaron complicaciones postoperatorias obtuvieron peores resultados oncológicos a los 10 años tras el tratamiento, con menor supervivencia global, supervivencia libre de metástasis a distancia y mayor recurrencia local. En nuestro estudio las complicaciones postquirúrgicas no fueron un factor predictor de menor SG, si bien es cierto que el tamaño muestral es, tal vez, demasiado pequeño para afirmarlo.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

Nuestra SLP a 3 años es de 70% (IC95% 61.7-79.7) y a 5 años 60% (IC95% 51.4-71).

La SLP a los 4 años del estudio polaco¹⁶⁶ fue del 58 en RTCC y 56 grupo RCT (p=0.820).

En el prodige¹⁸² la SLP de enfermedad a 3 años fue del 76 % en el grupo de RTCC y folfirinox neoadyuvante y del 69% en el RCT (p=0.034).

En el Estocolmo III¹⁷⁰ la SLP a 5 años fue del 65% en todos los grupos.

En el Polish II¹⁶⁷, las tasas de SLP a los 3 años fueron del 53% en el grupo de RTCC + CAPOX/FOLFOX y del 52% en el grupo RCT (p=0.85). Cifras inferiores a nuestra serie, como en el caso de la SG, porque los pacientes incluidos tenían una enfermedad más avanzada que los nuestros.

En el estudio de Latkauskas¹⁷² la SLP a 3 años fue superior en el grupo de la RCT (75% frente a 59%, p=0.02).

En el estudio de Shin¹⁹⁰ el pN, pero no el grado de regresión del tumor, es un predictor confiable de supervivencia. Solo el estado de pN se correlacionó con la supervivencia libre de recaídas en el análisis multivariante (p = 0.0004; HR = 4.26, IC del 95 % = 1.66-10.93 para pN2 versus pN0). Un subestudio del German Rectal Cancer Group¹³⁶ evaluó los posibles factores pronósticos en pacientes tratados con RCT adyuvante y encuentra que la SLP se relaciona con el grado de diferenciación histológica, ypTN, grado de regresión tumoral, invasión vascular e invasión linfática.

En nuestra serie los factores relacionados con la supervivencia libre de progresión fueron la edad, estado funcional, la presencia al diagnóstico de ganglios linfáticos afectados y la recidiva local o metastásica.

NUESTRA SERIE

La localización tumoral es muy similar a la descrita en la revisión bibliográfica y la gran mayoría de los estudios tenían nuestra estadificación, si bien es cierto que algunos incluyeron pacientes cT1N0 y pacientes metastásicos y nosotros no, por lo que al comparar resultados hay que tener en cuenta estas variables.

La toxicidad de la radioterapia de ciclo corto es del 25%, grado 1-2. Las complicaciones quirúrgicas en 11% (30% en la literatura) y las

postquirúrgicas en 39% (de ellas un 5% grado Clavien-Dindo III), similares a los esquemas de RCT (26-50%) e inferiores a los esquemas de RTCC (39-53%).

El 92% de los pacientes tuvieron algún grado de regresión tumoral y 10% alcanzaron respuestas patológicas completas, con recidiva local en 5%. Datos respaldados por la literatura.

La SG del 62% y SLP del 60% a los 5 años, en el límite inferior de las publicaciones de neoadyuvancia con RTC y RTCC (SG a 5 años 58%-78% y SLP a 5 años 60-65%). Esto puede ser debido a que, nuestros pacientes eran más frágiles que los datos que tenemos en la literatura, por la edad, estado funcional y comorbilidades. Un 15% eran ECOG 2-3 y la mediana de edad de 77 años, superior a la de otros ensayos. En el análisis multivariante tanto el estado funcional como la edad se han relacionado con un empeoramiento de la SG y de la SLP. Fallecieron más pacientes por otra causa (27%) que por progresión (19%).

Con los datos de nuestra serie y la evidencia científica podemos afirmar que la RTCC es una opción de tratamiento neoadyuvante aceptable para pacientes con CRLA. Aún con todas las limitaciones que presenta nuestro estudio, los resultados obtenidos en cuanto a tolerancia, control local, SLE y SG han demostrado ser buenos, además de coincidir con los publicados por otros autores.

Hemos comentado como en los últimos años, el tratamiento del CRLA ha ido cambiando en función de los resultados de los estudios que se iban publicando, por lo que ya tenemos guías clínicas^{47, 195} que recomiendan la RTCC y cirugía diferida a aquellos pacientes con CRLA con riesgo intermedio de recurrencia (cT3N0, cT1-3N+, MRC-, ausencia de invasión vascular extramural y elevadores no afectos). Para aquellos con CRLA de alto riesgo de recurrencia se recomienda esquemas de neoadyuvancia total para conseguir tasas de RCC

mayores y aquí el esquema de ciclo corto seguido de QT sistémica es una buena alternativa. Estas guías también indican la RTCC para aquellos pacientes no aptos para recibir un régimen más intensivo debido a la comorbilidad, edad o mal estado funcional.

VII. Fortalezas y limitaciones del estudio. Líneas futuras

VII. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO. LÍNEAS FUTURAS

- La Tesis trata sobre un tumor maligno de elevada incidencia y cuyo tratamiento está en constante evolución.
- Estudio de un único centro con metodología homogénea. La intervención quirúrgica fue realizada por el mismo cirujano en todos los enfermos, con resultados acordes a los señalados como óptimos. Se elimina así el factor cirujano y los sesgos relacionados.
- Se ha dispuesto de datos fiables, bien registrados de forma prospectiva por los cirujanos, oncólogos radioterápicos y oncólogos médicos. Ha existido un único gestor de la base de datos, que garantiza el máximo rigor.
- La estadificación de los pacientes y las decisiones terapéuticas multidisciplinares han seguido los estándares óptimos, acordes con la mejor evidencia científica.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Se trata de un estudio observacional, analítico, no aleatorizado, retrospectivo y con un único brazo experimental.
- Las limitaciones del estudio son las inherentes a su diseño, que no impide ciertos sesgos. El tamaño muestral reducido limita el valor del análisis multivariante.
- Ausencia de información sobre la calidad de vida de los enfermos antes y después del tratamiento.

LINEAS FUTURAS

El paradigma de tratamiento para los pacientes con CRLA ha evolucionado en las últimas décadas: resección “clásica”, TME, RCT adyuvante, RCT neoadyuvante y RTCC neoadyuvante. Todo ello ha conseguido una reducción drástica de las tasas de fracaso local.

En los últimos años el tratamiento neoadyuvante total, en pacientes con mayor riesgo de recurrencia, ha mejorado las tasas de RPC. El objetivo actual es adaptar mejor el tratamiento al riesgo de la enfermedad, con una selección de pacientes más precisa. Nuevos enfoques terapéuticos serán quimioterapia neoadyuvante sola, regímenes neoadyuvantes intensivos y conservación del recto en RCC. El avance en técnicas de imagen y la caracterización molecular y genética del tumor permitirá un enfoque más personalizado.

La actual radioterapia de precisión puede mejorar su eficacia, adaptándola a la carga tumoral, con nuevos esquemas de intensificación de dosis. Es posible que la radioterapia intraoperatoria y la braquiterapia endorrectal contribuyan a alcanzar estos objetivos.

En este trabajo hemos corroborado, como se describe en la literatura, que la RTCC consigue los mismos resultados oncológicos sin complicaciones añadidas, con mayor facilidad de administración, disminución del coste y reducción de la espera quirúrgica. Es necesario incluir en el protocolo de tratamiento la RTCC para pacientes con riesgo moderado de recurrencia y para aquellos que no sean aptos para otro tipo de neoadyuvancia. Debemos optimizar la administración de RTCC y ampliar su aplicación en el tratamiento del CRLA. El uso de IMRT podría reducir la toxicidad y mejorar la precisión de la administración de tratamiento. En pacientes seleccionados, gracias a estas técnicas podríamos realizar una escalada de dosis mayor de 25 Gy. Es preciso potenciar el uso de la radioterapia guiada por resonancia magnética para reducir el volumen de tratamiento minimizando la toxicidad.

VIII. Conclusiones

VIII. CONCLUSIONES

1. La radioterapia de ciclo corto es perfectamente aplicable en nuestra población.
2. Consigue alguna regresión tumoral en casi la totalidad de los casos y la respuesta completa en 1 de cada 10.
3. La toxicidad propia de la radioterapia es baja y de fácil tratamiento.
4. Permite obtener, junto a una cirugía óptima, un excelente control local de la enfermedad.
5. Podemos afirmar que la radioterapia de ciclo corto neoadyuvante con intención curativa es aceptable en el cáncer rectal localmente avanzado con riesgo intermedio de recurrencia.
6. Y podría estar indicada en pacientes no candidatos, por comorbilidad o fragilidad, a un tratamiento más agresivo.

IX. Bibliografía

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Pazos SA, editor. Foundations of Colorectal Cancer. San Diego, CA, USA: Academic Press; 2021.
2. Oronsky B, Reid T, Larson C, Knox SJ. Locally advanced rectal cancer: The past, present, and future. *Semin Oncol* [Internet]. 2020;47(1):85–92. <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2020.02.001>
3. Willet CG, Ryan DP. Neoadjuvant chemoradiotherapy, radiotherapy, and chemotherapy for rectal adenocarcinoma. *UpToDate* Jan. 2022;31.
4. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol* [Internet]. 2019;14(2):89–103. <http://dx.doi.org/10.5114/pg.2018.81072>
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018;68(6):394–424. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21492>
6. Surveillance E, Results E. SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence - SEER 18 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases. In: -2013 varying) - Linked To County Attributes - Total. U.S; 1969.
7. Béjar L, Gili M, Díaz V, Ramírez G, López J, Cabanillas JL, et al. Incidence and mortality by colorectal cancer in Spain during 1951–2006 and its relationship with behavioural factors. *Eur J Cancer Prev* [Internet]. 2009;18(6):436–44. <http://dx.doi.org/10.1097/cej.0b013e328330eb2f>

8. Number of new cases [Internet]. Iarc.fr. [citado el 19 de julio de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-fact-sheets.pdf>
9. Kadrić N, Mesić D, Bazardzanović M. Anatomija kolona, rektuma i anusa [Anatomy of the colon, rectum and anus. *Med Arh.* 2003;57(3):29–31.
10. Bennett AE. Correlative anatomy of the anus and rectum. *Semin Ultrasound CT MR* [Internet]. 2008;29(6):400–8. <http://dx.doi.org/10.1053/j.sult.2008.10.007>
11. Recto [Internet]. Dolopedia. [citado el 19 de julio de 2022]. <https://dolopedia.com/articulo/recto>
12. Barleben A, Mills S. Anorectal anatomy and physiology. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2010;90(1):1–15, Table of Contents. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2009.09.001>
13. Mahadevan V. Anatomy of the rectum and anal canal. *Surgery* [Internet]. 2017;35(3):121–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpsur.2016.12.008>
14. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* [Internet]. 2008;26(2):303–12. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.12.7027>
15. Sakorafas GH, Zouros E, Peros G. Applied vascular anatomy of the colon and rectum: clinical implications for the surgical oncologist. *Surg Oncol* [Internet]. 2006;15(4):243–55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2007.03.002>
16. Irving MH, Catchpole B. ABC of colorectal diseases. Anatomy and physiology of the colon, rectum, and anus. *BMJ* [Internet]. 1992;304(6834):1106–8. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.304.6834.1106>
17. Decanini-Terán C, González-Acosta J, Obregón-Méndez J, Vega-De Jesús M. Cáncer de recto. Diagnóstico, estadificación y tratamiento. *Cir Cir.* 2011;79:481–7.

18. Faigel DO, Baron TH, Adler DG, Davila RE, Egan J, Hirota WK, et al. ASGE guideline: guidelines for credentialing and granting privileges for capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2005;61(4):503–5. [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5107\(04\)02781-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5107(04)02781-6)
19. Rex DK. Advances in colonoscopic imaging. *Rev Gastroenterol Disord*. 2006;6 Suppl 1:S28-32.
20. Halligan S, Altman DG, Taylor SA, Mallett S, Deeks JJ, Bartram CI, et al. CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting. *Radiology* [Internet]. 2005;237(3):893–904. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2373050176>
21. Manger T, Stroh C. Accuracy of endorectal ultrasonography in the preoperative staging of rectal cancer. *Tech Coloproctol* [Internet]. 2004;8 Suppl 1(S1):s14-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s10151-004-0099-8>
22. Kim JC, Yu CS, Jung HY, Kim HC, Kim SY, Park SK, et al. Source of errors in the evaluation of early rectal cancer by endoluminal ultrasonography. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2001;44(9):1302–9. <http://dx.doi.org/10.1007/bf02234788>
23. Poon FW, McDonald A, Anderson JH, Duthie F, Rodger C, McCurrach G, et al. Accuracy of thin section magnetic resonance using phased-array pelvic coil in predicting the T-staging of rectal cancer. *Eur J Radiol* [Internet]. 2005;53(2):256–62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2004.03.011>
24. Purkayastha S, Tekkis PP, Athanasiou T, Tilney HS, Darzi AW, Heriot AG. Diagnostic precision of magnetic resonance imaging for preoperative prediction of the circumferential margin involvement in patients with rectal cancer. *Colorectal Dis* [Internet]. 2007;9(5):402–11. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1318.2006.01104.x>
25. Brown G, Daniels IR. Preoperative staging of rectal cancer: the MERCURY research project. *Recent Results Cancer Res* [Internet]. 2005;165:58–74. http://dx.doi.org/10.1007/3-540-27449-9_8

26. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* [Internet]. 2003;227(2):371–7. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2272011747>
27. Finlay A Macrae, MD, Aparna R Parikh, MD, MS, Rocco Ricciardi, MD, MPH. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer. *uptodate*. 2022.
28. Buijssen J, van den Bogaard J, Janssen MHM, Bakers FCH, Engelsman S, Öllers M, et al. FDG-PET provides the best correlation with the tumor specimen compared to MRI and CT in rectal cancer. *Radiother Oncol* [Internet]. 2011;98(2):270-276. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2010.11.018>
29. Liu Z, Zhang Y, Niu Y, Li K, Liu X, Chen H, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(8):e103910. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0103910>
30. Weiser MR. AJCC 8th edition: Colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2018;25(6):1454–5. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-018-6462-1>
31. Tong G-J, Zhang G-Y, Liu J, Zheng Z-Z, Chen Y, Niu P-P, et al. Comparison of the eighth version of the American Joint Committee on Cancer manual to the seventh version for colorectal cancer: A retrospective review of our data. *World J Clin Oncol* [Internet]. 2018;9(7):148–61. <http://dx.doi.org/10.5306/wjco.v9.i7.148>
32. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2010;17(6):1471–4. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-010-0985-4>
33. Hatch KF, Blanchard DK, Hatch GF 3rd, Wertheimer-Hatch L, Davis GB, Foster RS Jr, et al. Tumors of the rectum and anal canal. *World J Surg* [Internet]. 2000;24(4):437–43. <http://dx.doi.org/10.1007/s002689910069>

34. Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2009;133(10):1539–51.: <http://dx.doi.org/10.5858/133.10.1539>
35. Pocard M, Panis Y, Malassagne B, Nemeth J, Hautefeuille P, Valleur P. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer: Prognostic value of the number of lymph nodes found in resected specimens. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 1998;41(7):839–45. <http://dx.doi.org/10.1007/bf02235362>
36. Tepper JE, O’Connell MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Compton C, Benson AB 3rd, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2001;19(1):157–63. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2001.19.1.157>
37. Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, Tepper JE. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet].2005;61(2):426–31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.06.259>
38. Gavioli M, Luppi G, Losi L, Bertolini F, Santantonio M, Falchi AM, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*[Internet].2005;48(10):1851–7. <http://dx.doi.org/10.1007/s10350-005-0133-6>
39. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009;27(31):5131–7. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.22.4949>
40. Lo DS, Pollett A, Siu LL, Gallinger S, Burkes RL. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer*[Internet]. 2008;112(1):50–4. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23136>
41. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal

- cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* [Internet]. 2003;84(3):127–31. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.10308>
42. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* [Internet]. 2012;23(10):2479–516. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds236>
 43. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, Tufts L, Jimenez-Rodriguez R, Cercek A, et al. Association of preoperative and postoperative serum carcinoembryonic antigen and colon cancer outcome. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018;4(3):309–15. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4420>
 44. Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA. Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. *Ann Intern Med* [Internet]. 2011;154(1):37–49. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-154-1-201101040-00006>
 45. Saridaki Z, Papadatos-Pastos D, Tzardi M, Mavroudis D, Bairaktari E, Arvanity H, et al. BRAF mutations, microsatellite instability status and cyclin D1 expression predict metastatic colorectal patients' outcome. *Br J Cancer* [Internet]. 2010;102(12):1762–8. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6605694>
 46. Labianca R, Nordingler B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalá M, Cervantes A. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(6):64–72.
 47. Capdevila J, Gómez MA, Guillot M, Páez D, Pericay C, Safont MJ, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for localized rectal cancer (2021). *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2022;24(4):646–57. <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-022-02816-9>
 48. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines Insights: Rectal Cancer, version 6.2020: Featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc*

- Netw [Internet]. 2020;18(7):806–15.:
<http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2020.0032>
49. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2018;29(Suppl 4):iv263. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy161>
 50. Dou R, He S, Deng Y, Wang J. Comparison of guidelines on rectal cancer: exception proves the rule? *Gastroenterol Rep (Oxf)* [Internet]. 2021;9(4):290–8. <http://dx.doi.org/10.1093/gastro/goab034>
 51. van de Velde CJH, Boelens PG, Tanis PJ, Espin E, Mroczkowski P, Naredi P, et al. Experts reviews of the multidisciplinary consensus conference colon and rectal cancer 2012: science, opinions and experiences from the experts of surgery. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2014;40(4):454–68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2013.10.013>
 52. Chinai N, Bintliffe F, Armstrong EM, Teape J, Jones BM, Hosie KB. Does every patient need to be discussed at a multidisciplinary team meeting? *Clin Radiol* [Internet]. 2013;68(8):780–4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2013.02.011>
 53. Cammà C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxì A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA*[Internet].2000;284(8):1008–15.:
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.284.8.1008>
 54. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Cancer Radiother* [Internet]. 2002;6(4):265. [http://dx.doi.org/10.1016/s1278-3218\(02\)00176-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1278-3218(02)00176-2)
 55. Figueredo A, Zuraw L, Wong RK, Agboola O, Rumble RB. The use of preoperative radiotherapy in the management of clinically resectable rectal cancer (Practice Guideline No. 2-13): Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative. 2004.
 56. Kapiteijn E, Marijeinen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH. Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total

- mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(9):638–46.
57. Weese JL, Grady O, Ottery MG. How long is the five centimeters margin? *Surg Gynecol Obstet*. 1986;163:101–3.
 58. Abel ME, Rosen L, Kodner IJ, Fleshman JW, Hicks T, Kennedy HL. Practice parameters for the treatment of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 1993;36:989–1006.
 59. Pollet WG, Nicholls RJ. The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. *Ann Surg*. 1983;198:159–63.
 60. Heald RJ, Ryall RDH. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* [Internet]. 1986;327(8496):1479–82. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)91510-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(86)91510-2)
 61. de Calan L, Gayet B, Bourlier P, Perniceni T. Cirugía del cáncer de recto mediante laparotomía y laparoscopia. *EMC - Téc Quir - Apar Dig* [Internet]. 2004;20(3):1–33. [http://dx.doi.org/10.1016/s1282-9129\(04\)40939-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1282-9129(04)40939-8)
 62. Goh N, Fong SS, How KY, Wong KY, Loong TH, Tay GT. Apical lymph node dissection of the inferior mesenteric artery. *Colorectal Dis* [Internet]. 2016;18(6):O206-9. <http://dx.doi.org/10.1111/codi.13299>
 63. Cirocchi R, Trastulli S, Farinella E, Desiderio J, Vettoretto N, Parisi A, et al. High tie versus low tie of the inferior mesenteric artery in colorectal cancer: a RCT is needed. *Surg Oncol* [Internet]. 2012;21(3):e111-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2012.04.004>
 64. Fürst A, Suttner S, Agha A, Beham A, Jauch K-W. Colonic J-pouch vs. coloplasty following resection of distal rectal cancer: early results of a prospective, randomized, pilot study. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2003;46(9):1161–6. <http://dx.doi.org/10.1007/s10350-004-6707-x>
 65. Takahashi T, Ueno M, Azekura K, Ohta H. Lateral node dissection and total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2000;43(10):S59–68. <http://dx.doi.org/10.1007/bf02237228>

66. Matsuoka N, Moriya Y, Akasu T, Fujita S. Long-term outcome of urinary function after extended lymphadenectomy in patients with distal rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2001;27(2):165–9. <http://dx.doi.org/10.1053/ejso.2000.1064>
67. Ding K-F, Chen R, Zhang J-L, Li J, Xu Y-Q, Lv L, et al. Laparoscopic surgery for the curative treatment of rectal cancer: results of a Chinese three-center case-control study. *Surg Endosc* [Internet]. 2009;23(4):854–61. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-008-9990-0>
68. Bonjer HJ, Deijen CL, Haglind E, COLOR II Study Group. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(2):194. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1505367>
69. Kim S-H, Park I-J, Joh Y-G, Hahn K-Y. Laparoscopic resection for rectal cancer: a prospective analysis of thirty-month follow-up outcomes in 312 patients. *Surg Endosc* [Internet]. 2006;20(8):1197–202. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-005-0599-2>
70. Veenhof AAFA, Engel AF, van der Peet DL, Sietses C, Meijerink WJHJ, de Lange-de Klerk ESM, et al. Technical difficulty grade score for the laparoscopic approach of rectal cancer: a single institution pilot study: A single institution pilot study. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2008;23(5):469–75. <http://dx.doi.org/10.1007/s00384-007-0433-5>
71. Staderini F, Foppa C, Minuzzo A, Badii B, Qirici E, Trallori G, et al. Robotic rectal surgery: State of the art. *World J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2016;8(11):757–71. <http://dx.doi.org/10.4251/wjgo.v8.i11.757>
72. Aly EH. Robotic colorectal surgery: summary of the current evidence. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2014;29(1):1–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00384-013-1764-z>
73. Leela M, Prasad AL, Slawomir J. Robotic Pursestring Technique in Low Anterior Resection. *Dis Colon Rectum*. 2010;53:230–4.

74. Larach SW. Microcirugía transanal (TEM) y cirugía transanal mínimamente invasiva (TAMIS). *Cir Esp* [Internet]. 2012;90(7):418–20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2012.04.004>
75. Larach JT, Bellolio F. Plataformas de acceso transanal en cirugía colorrectal: de la resección local a la resección total del mesorrecto. *Rev Chil Cir*. 2015;67(2):214–24.
76. Caselli G, Ocares M, Delgado C. Cirugía transanal por puerto único para la resección local de lesiones de recto. *Rev Chil Cir*. 2014;66(5):460–6.
77. Swanstrom LL, Shlomovitz E. En: *Advanced Techniques in Minimally Invasive and Robotic Colorectal Surgery*. Boston, MA: Springer US; 2015.
78. Hida J-I, Okuno K. Pouch operation for rectal cancer. *Surg Today* [Internet]. 2010;40(4):307–14. <http://dx.doi.org/10.1007/s00595-009-4046-1>
79. Gastinger I, Marusch F, Steinert R, Wolff S, Koeckerling F, Lippert H, et al. Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg* [Internet]. 2005;92(9):1137–42. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.5045>
80. Montedori A, Cirocchi R, Farinella E, Sciannoneo F, Abraha I. Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma [Internet]. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858>
81. Schoetz DJ Jr, Ricciardi R. Low anterior resection: alternative anastomotic techniques. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2010;19(4):761–75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2010.07.002>
82. Tytherleigh MG, Mcc NJ. Mortensen Options for sphincter preservation in surgery for low rectal cancer. *Brit J of Surg*. 2003;90:922–33.
83. Juan Manuel Manolizi, Hernán Vannelli, Silvina Milletari, Esteban Grzona, Mariano Laporte. Amputación Abdominoperineal Extraelevador como Tratamiento de Neoplasias Anorrectales Localmente Avanzadas. Experiencia Inicial. *Rev argent coloproct* vol. 25, No 2 , 71–76; 2014.

84. Mahmoud N, Rombeau J, Howard MD, Ross M, Robert MD, Fry D. Tratado de Cirugía. Tratado de Cirugía. 2007;1401–81.
85. Kodner IJ, Fry RD, Fleshman JW, Birnbaum EH, Read TE, Seymour I. Schwartz principios de cirugía. Schwartz principios de cirugía. 2000;II:1349–473.
86. Gómez Caamaño A, Folgar C, López L. Cáncer colorrectal. Capítulo 6. Tratamiento neoadyuvante y adyuvante en cáncer de recto. pág 113-134. You&Us. ISBN 978-84-691-8238-3. DL M-34733-2009; 2009.
87. Chen K, Xie G, Zhang Q, Shen Y, Zhou T. Comparison of short-course with long-course preoperative neoadjuvant therapy for rectal cancer: A meta-analysis. J Cancer Res Ther [Internet]. 2018;14(Supplement):S224–31. <http://dx.doi.org/10.4103/0973-1482.202231>
88. 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 [Internet]. 1999;17(8):2396. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.1999.17.8.2396>
89. Cotte E, Passot G, Decullier E, Maurice C, Glehen O, François Y, et al. Pathologic response, when increased by longer interval, is a marker but not the cause of good prognosis in rectal cancer: 17-year follow-up of the Lyon R90-01 randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 2016;94(3):544–53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.10.061>
90. Fokas E, Rödel C. Optimal fractionation regimen, and time between radiotherapy and operation in rectal cancer : The multicenter, randomized Stockholm III trial. Strahlenther Onkol [Internet]. 2017;193(9):761–2. <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-017-1181-2>
91. Erlandsson J, Lörin E, Ahlberg M, Pettersson D, Holm T, Glimelius B, et al. Tumour regression after radiotherapy for rectal cancer - Results from the randomised Stockholm III trial. Radiother Oncol [Internet]. 2019;135:178–86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2019.03.016>
92. Lefevre JH, Mineur L, Cachanado M, Rullier E, Rouanet P, De Chaisemartin C, et al. Does a longer waiting period after neoadjuvant

- radiochemotherapy improve the oncological prognosis of rectal cancer?: Three-year follow-up results of the GRECCAR-6 randomized multicenter trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019;37(4_suppl):483–483. http://dx.doi.org/10.1200/jco.2019.37.4_suppl.483
93. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicenter, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:957–66.
 94. Fokas E, Schlenska-Lange A, Polat B, Klautke G, Grabenbauer GG, Fietkau R, et al. Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for patients with Locally Advanced Rectal Cancer: Long-term results of the CAO/ARO/AIO-12 randomized clinical trial: Long-term results of the CAO/ARO/AIO-12 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2022;8(1):e215445. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.5445>
 95. Kim MJ, Cho JS, Kim EM, Ko WA, Oh JH. Optimal time interval for surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: Analysis of Health Insurance Review and Assessment Service data. *Ann Coloproctol* [Internet]. 2018;34(5):241–7. <http://dx.doi.org/10.3393/ac.2018.01.01>
 96. Du D, Su Z, Wang D, Liu W, Wei Z. Optimal interval to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2018;17(1):13–24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2017.10.012>
 97. Petrelli F, Sgroi G, Sarti E, Barni S. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer: A meta-analysis of published studies. *Ann Surg* [Internet]. 2016;263(3):458–64. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000000368>
 98. Ryan EJ, O’sullivan DP, Kelly ME. Meta-analysis of the effect of extending the interval after long-course chemoradiotherapy before surgery in locally advanced rectal cancer. *Br J Surg*. 2019;
 99. Gamboa AC, Lee RM, Turgeon MK, Varlamos C, Regenbogen SE, Hrebinko KA, et al. Impact of postoperative complications on oncologic outcomes after rectal cancer surgery: An analysis of the US rectal cancer

- consortium. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2021;28(3):1712–21. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-020-08976-8>
100. Buñuelos B, Aguilera A. Genitourinary injuries in gynecological and general surgery. A 3-year review. *Rev Int Androl*. 2015;13:20–6.
101. Larach SW, Gallagher JT. Complications of laparoscopic surgery for rectal cancer: avoidance and management. *Semin Surg Oncol* [Internet]. 2000;18(3):265–8. [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1098-2388\(200004/05\)18:3<265::aid-ssu11>3.0.co;2-0](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1098-2388(200004/05)18:3<265::aid-ssu11>3.0.co;2-0)
102. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience: Five-year experience. *Ann Surg* [Internet]. 2009;250(2):187–96.: <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2>
103. Yin T-C, Tsai H-L, Yang P-F, Su W-C, Ma C-J, Huang C-W, et al. Early closure of defunctioning stoma increases complications related to stoma closure after concurrent chemoradiotherapy and low anterior resection in patients with rectal cancer. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2017;15(1):80. <http://dx.doi.org/10.1186/s12957-017-1149-9>
104. Bertelsen CA, Andreasen AH, Jørgensen T, Harling H, Danish Colorectal Cancer Group. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors: Risk factors of anastomotic leakage in rectal cancer. *Colorectal Dis* [Internet]. 2010;12(1):37–43.: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1318.2008.01711.x>
105. Dulk M, Marijnen C, Collette L, Putter H, Hlman P. Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Brit J of Surg*. 2009;96:1066–75.
106. Araki T, Okita Y, Uchino M, Ikeuchi H, Sasaki I, Funayama Y, et al. Risk factors for surgical site infection in Japanese patients with ulcerative colitis: a multicenter prospective study. *Surg Today* [Internet]. 2014;44(6):1072–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00595-013-0809-9>
107. de Miguel Velasco M, Jiménez Escovar F, Parajó Calvo A. Estado actual de la prevención y tratamiento de las complicaciones de los estomas.

- Revisión de conjunto. *Cir Esp* [Internet]. 2014;92(3):149–56
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.09.011>
108. Bell C, Asolati M, Hamilton E, Fleming J, Nwariaku F, Sarosi G, et al. A comparison of complications associated with colostomy reversal versus ileostomy reversal. *Am J Surg* [Internet]. 2005;190(5):717–20.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.07.009>
109. Laughlin JS. Development of the technology of radiation therapy. *Radiographics* [Internet]. 1989;9(6):1245–66.
<http://dx.doi.org/10.1148/radiographics.9.6.2685943>
110. Webb S, Evans PM. Innovative techniques in radiation therapy: editorial, overview, and crystal ball gaze to the future. *Semin Radiat Oncol* [Internet]. 2006;16(4):193–8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.semradonc.2006.04.001>
111. Afrin KT, Ahmad S, Department of Bio-medical Physics and Technology, University of Dhaka, Dhaka, Bangladesh, Department of Radiation Oncology, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma, USA. Clinical differences among volumetric modulated arc therapy, intensity modulated radiation therapy, and 3D- conformal radiation therapy in prostate cancer: A brief review study. *Multidiscip Canc Invest* [Internet]. 2021;5(4):1–7.
<http://dx.doi.org/10.30699/mci.5.4.522-1>
112. Kutcher GJ, Leibel SA, Mohan R, Harrison LB, Armstrong JG, Zelefsky MF, et al. Advances in precision treatment: some aspects of 3D conformal radiation therapy. *Front Radiat Ther Oncol* [Internet]. 1993;27:209–26. <http://dx.doi.org/10.1159/000422094>
113. Ferrer C, Huertas C, Castaño A, Colmenar A, Mañas A, Serrada A. EP-1544: Dose conformation evaluation of volumetric modulated arc therapy for cranial radiosurgery. *Radiother Oncol* [Internet]. 2016;119:S716.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0167-8140\(16\)32794-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0167-8140(16)32794-3)
114. Grégoire V, Bol A, Geets X, Lee J. Is PET-based treatment planning the new standard in modern radiotherapy? The head and neck paradigm. *Semin Radiat Oncol* [Internet]. 2006;16(4):232–8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.semradonc.2006.04.006>

115. www.inforadioterapia.es [Internet]. Inforadioterapia.es. [citado el 20 de julio de 2022]. <http://www.inforadioterapia.es>
116. Sternick ES. Development of a comprehensive radiation oncology quality and safety program. *Front Oncol* [Internet]. 2014;4:30. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2014.00030>
117. Nioutsikou E, Bedford JL, Christian JA, Brada M, Webb S. Segmentation of IMRT plans for radical lung radiotherapy delivery with the step-and-shoot technique. *Med Phys* [Internet]. 2004;31(4):892–901. <http://dx.doi.org/10.1118/1.1668372>
118. Van Ooteghem G, Dasnoy-Sumell D, Liistro G, Sterpin E, Xavier G. PO-0889 Breathing modulation in patients treated for mobile tumours: moving forward to clinical integration. *Radiother Oncol* [Internet]. 2019;133:S469–70. [http://dx.doi.org/10.1016/s0167-8140\(19\)31309-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0167-8140(19)31309-x)
119. Fukunaga H, Butterworth KT, McMahon SJ, Prise KM. A brief overview of the preclinical and clinical radiobiology of microbeam radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* [Internet]. 2021;33(11):705–12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2021.08.011>
120. Dunne-Daly CF. Principles of radiotherapy and radiobiology. *Semin Oncol Nurs* [Internet]. 1999;15(4):250–9. [http://dx.doi.org/10.1016/s0749-2081\(99\)80054-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0749-2081(99)80054-0)
121. Ford E, Deye J. Current instrumentation and technologies in modern radiobiology research-opportunities and challenges. *Semin Radiat Oncol* [Internet]. 2016;26(4):349–55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semradonc.2016.06.002>
122. Joiner M. SP-0663 The 4 Rs of radiobiology revisited in hypofractionated radiotherapy. *Radiother Oncol* [Internet]. 2021;161:S533–4. [http://dx.doi.org/10.1016/s0167-8140\(21\)08647-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0167-8140(21)08647-3)
123. Murray I, Flux G. Applying radiobiology to clinical molecular radiotherapy. *Nucl Med Biol* [Internet]. 2021;100–101:1–3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2021.05.005>

124. 7 external dose assessment methods based on radiation field mapping. *J ICRU* [Internet]. 2019;19(1):99–104. <http://dx.doi.org/10.1177/1473669119893183>
125. Sgouros G, Bolch WE, Chiti A, Dewaraja YK, Emfietzoglou D, Hobbs RF, et al. ICRU REPORT 96, dosimetry-guided radiopharmaceutical therapy. *J ICRU* [Internet]. 2021;21(1):1–212. <http://dx.doi.org/10.1177/14736691211060117>
126. Levin-Epstein R, Ma M, Jiang NY, Valle LF, Yoon S, Jablonsky D, et al. Evaluation of a centralized toxicity view in the electronic health record (EHR) for physician-recorded Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). *J Clin Oncol* [Internet]. 2020;38(29_suppl):296–296. http://dx.doi.org/10.1200/jco.2020.38.29_suppl.296
127. 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 Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1995;31(5):1341–6. [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-C](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C)
128. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 1985;312(23):1465–72. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198506063122301>
129. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL. Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1991;324:709–15.
130. Connell). O., Martenson MJ, Wieanad JA. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion 5-FU with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med*. 1994;331:502–7.
131. Wolmark N, Wieanad HS, Hyams DM. Randomized trial postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiation for carcinoma of the rectum: NSABBP Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:388–96.
132. Tepper JE, Connell O, Niedzwiecki MJ. Adjuvant therapy in rectal cancer: Analysis of stage, sex and local control. Final report of Intergroup 0114. *J Clin Oncol*. 2002;20:1744–50.

133. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK. Phase III trial of fluorouracil based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol*. 2006;24:3542–7.
134. López-Campos F, Martín-Martín M, Fornell-Pérez R, García-Pérez JC, Die-Trill J, Fuentes-Mateos R, et al. Watch and wait approach in rectal cancer: Current controversies and future directions. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2020;26(29):4218–39.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v26.i29.4218>
135. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012;30(16):1926–33.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.40.1836>
136. Sprenger T, Beißbarth T, Sauer R, Tschmelitsch J, Fietkau R, Liersch T, et al. Long-term prognostic impact of surgical complications in the German Rectal Cancer Trial CAO/ARO/AIO-94. *Br J Surg* [Internet]. 2018;105(11):1510–8. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.10877>
137. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, et al. Preoperative radiotherapy (preop RT) in rectal cancer: Impact of chemotherapy on the outcome—Long-term results of the randomized 22,921 phase III trial of EORTC. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013;31(15_suppl):3560–3560.
http://dx.doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.3560
138. Gérard J-P, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin M-T, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006;24(28):4620–5.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.06.7629>
139. 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* [Internet].

- 2009;373(9666):811–20.[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60484-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60484-0)
140. 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* [Internet]. 2000;92(5):388–96. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/92.5.388>
 141. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, et al. Preoperative radiation (Preop RT) in rectal cancer: Effect and timing of additional chemotherapy (CT) 5-year results of the EORTC 22921 trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005;23(16_suppl):3505–3505. http://dx.doi.org/10.1200/jco.2005.23.16_suppl.3505
 142. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2005;352(26):2696–704. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa043116>
 143. André T, Boni C, Navarro M, Taberero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009;27(19):3109–16. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6771>
 144. Kuebler JP, Wieand HS, O’Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007;25(16):2198–204.<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.08.2974>
 145. Hong YS, Nam B-H, Kim K-P, Kim JE, Park SJ, Park YS, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014;15(11):1245–53.[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70377-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70377-8)

146. Zhao L, Liu R, Zhang Z, Li T, Li F, Liu H, et al. Oxaliplatin/fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Colorectal Dis* [Internet]. 2016;18(8):763–72. <http://dx.doi.org/10.1111/codi.13381>
147. Alexander M, Blum R, Burbury K, Coutsouvelis J, Dooley M, Fazil O, et al. Timely initiation of chemotherapy: a systematic literature review of six priority cancers - results and recommendations for clinical practice: Time-to-chemotherapy and survival. *Intern Med J* [Internet]. 2017;47(1):16–34. <http://dx.doi.org/10.1111/imj.13190>
148. Gunderson LL, Willett CG, Calvo FA, Harrison LB. *Conclusions and Future Possibilities: IORT*. En: *Intraoperative Irradiation*. Totowa, NJ: Humana Press; 2011.
149. Calvo FA, Sole CV, Rutten HJ, Poortmans P, Asencio JM, Serrano J, et al. ESTRO/ACROP IORT recommendations for intraoperative radiation therapy in primary locally advanced rectal cancer. *Clin Transl Radiat Oncol* [Internet]. 2020;25:29–36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctro.2020.09.001>
150. Burbach JP, Harder AM, Intven M, Van Vulpen M. Impact of radiotherapy boost on pathological complete response in patients with locally advanced rectal cancer: A systematic review and metaanalysis.
151. Hernando-Requejo O, López M, Cubillo A, Rodriguez A, Ciervide R, Valero J, et al. Complete pathological responses in locally advanced rectal cancer after preoperative IMRT and integrated-boost chemoradiation. *Strahlenther Onkol* [Internet]. 2014;190(6):515–20. <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-014-0650-0>
152. Camilleri-Brennan J, Steele RJC. Objective assessment of morbidity and quality of life after surgery for low rectal cancer. *Colorectal Dis* [Internet] 2002;4(1):61–6.. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1463-1318.2002.00300.x>
153. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, Proscurshim I, Sabbagh C, Lynn PB, et al. Local recurrence after complete clinical

- response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2014;88(4):822–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.12.012>
154. [iwwd.org](http://www.iwwd.org). [http://\(www.iwwd.org\)](http://www.iwwd.org)
155. Lambregts DMJ, Boellaard TN, Beets-Tan RGH. Response evaluation after neoadjuvant treatment for rectal cancer using modern MR imaging: a pictorial review. *Insights Imaging* [Internet]. 2019;10(1):15. <http://dx.doi.org/10.1186/s13244-019-0706-x>
156. Valentini V, Gambacorta MA, Barbaro B, Chiloiro G, Coco C, Das P, et al. International consensus guidelines on Clinical Target Volume delineation in rectal cancer. *Radiother Oncol* [Internet]. 2016;120(2):195–201. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2016.07.017>
157. Dindo D, Clavien P-A. Interés de las escalas de morbilidad en cirugía general. *Cir Esp* [Internet]. 2009;86(5):269–71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2009.07.004>
158. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* [Internet]. 1994;73(11):2680–6. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19940601\)73:11<2680::aid-cncr2820731105>3.0.co;2-c](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cncr2820731105>3.0.co;2-c)
159. Pérez-Cruz PE, Acevedo F. Escalas de estado funcional (o performance status). *Gastroenterol Latinoam*. 2014;25:219–26.
160. O’Connell MJ. A phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. A mayo clinic/north central cancer treatment group study. *Cancer* [Internet]. 1989;63(S6):1026–30.
161. Swedish Rectal C, Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, Páhlman L, Rutqvist LE, et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 1997;336:980–7.

162. 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* [Internet]. 2005;23(24):5644–50. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.08.144>
163. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. van de Velde CJ Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:638–46.
164. van Gijn W, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM-K, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2011;12(6):575–82. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70097-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70097-3)
165. Bosset J-F, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun R-J, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014;15(2):184–90. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70599-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70599-0)
166. Bujkok N, 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;93:1215–23.
167. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, Malinowska M, Pietrzak L, Kryński J, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5×5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol* [Internet]. 2016;27(5):834–42. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw062>
168. Ciseł B, Pietrzak L, Michalski W, Wyrwicz L, Rutkowski A, Kosakowska E, et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5×5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II

- study. *Ann Oncol* [Internet]. 2019;30(8):1298–303. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz186>
169. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ. Randomized trial of Short-Course Radiotherapy Versus Long-Course Chemoradiation Comparing Rates of Local Recurrence in Patients With T3 Rectal Cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. *J Clin Oncol*. 2012;30.
 170. Pettersson D, Cedermark B, Holm T, Radu C, Pählman L, Glimelius B, et al. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* [Internet]. 2010;97(4):580–7. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.6914>
 171. Pettersson D, Löhrinc E, Holm T, Iversen H, Cedermark B, Glimelius B, et al. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* [Internet]. 2015;102(8):972–8; discussion 978.: <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.9811>
 172. Latkauskas T, Pauzas H, Gineikiene I, Janciauskiene R, Juozaityte E, Saladzinskas Z, et al. Initial results of a randomized controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long-term chemoradiotherapy, both with delayed surgery: Results of a randomized controlled trial. *Colorectal Dis* [Internet]. 2012;14(3):294–8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1318.2011.02815.x>
 173. Latkauskas T, Pauzas H, Kairevice L, Petrauskas A, Saladzinskas Z, Janciauskiene R, et al. Preoperative conventional chemoradiotherapy versus short-course radiotherapy with delayed surgery for rectal cancer: results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer* [Internet]. 2016;16(1):927. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-016-2959-9>
 174. Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro U Jr, Nadalin W, Gansl R, Sousa AH Jr, et al. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 1998;41(9):1087–96. <http://dx.doi.org/10.1007/bf02239429>

175. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* [Internet]. 2004;240(4):711–7; discussion 717-8. <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000141194.27992.32>
176. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Nahas SC, Ribeiro U Jr, Silva E Sousa AH Jr, et al. Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation between final stage and survival. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2005;9(1):90–9; discussion 99-101. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gassur.2004.10.010>
177. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurschim I, Campos FG, Nadalin W, Kiss D, et al. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2006;10(10):1319–28; discussion 1328-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gassur.2006.09.005>
178. Habr-Gama A. Assessment and management of the complete clinical response of rectal cancer to chemoradiotherapy. *Colorectal Dis* [Internet]. 2006;8 Suppl 3(s3):21–4. : <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1318.2006.01066.x>
179. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, Baxter NN. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017;2(7):501–13. [http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253\(17\)30074-2](http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253(17)30074-2)
180. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Beets GL, Figueiredo NL, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet* [Internet]. 2018;391(10139):2537–45. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31078-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31078-X)
181. Smith JJ, Strombom P, Chow OS, Roxburgh CS, Lynn P, Eaton A, et al. Assessment of a watch-and-wait strategy for rectal cancer in

- patients with a complete response after neoadjuvant therapy. *JAMA Oncol* [Internet]. 2019;5(4):e185896.: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5896>
182. Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M, SgROI G, BruschiEri L, Rausa E, et al. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: A systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. *Ann Surg* [Internet]. 2020;271(3):440–8. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000003471>
183. Conroy T, Bosset J-F, Etienne P-L, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021;22(5):702–15. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00079-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00079-6)
184. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, MarijnEen CAM, Putter H, Kranenbarg EM-K, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021;22(1):29–42. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30555-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30555-6)
185. Rupinski M, Szczepkowski M, Malinowska M, Mroz A, Pietrzak L, Wyrwicz L, et al. Watch and wait policy after preoperative radiotherapy for rectal cancer; management of residual lesions that appear clinically benign. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2016;42(2):288–96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2015.09.022>
186. Smith FM, Al-Amin A, Wright A, Berry J, Nicoll JJ, Sun Myint A. Contact radiotherapy boost in association with “watch and wait” for rectal cancer: initial experience and outcomes from a shared programme between a district general hospital network and a regional oncology centre. *Colorectal Dis*. 2016;18:861–70.
187. Eitta MA, El-Wahidi GF, Fouda MA, El-Hak NG, Abo El-Naga EM. Preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer: a prospective

- randomized study of two different approaches. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2010;22(3):155–64.
188. Krajcovicova I, Bolješiková E, Sandorova M, Zavodska A, Zemanová M, Chorváth M, et al. Preoperative radiotherapy of locally advanced rectal cancer: clinical outcome of short-course and long-course treatment with or without concomitant chemotherapy. *Klin Onkol.* 2012;25(5):364–9.
189. Pach R, Kulig J, Richter P, Gach T, Szura M, Kowalska T. Randomized clinical trial on preoperative radiotherapy 25 Gy in rectal cancer - Treatment results at 5-year follow-up. *Langenbecks Arch Surg.* 2012;397:801–7.
190. Shin J-S, Jalaludin B, Solomon M, Hong A, Soon Lee C. Histopathological regression grading versus staging of rectal cancer following radiotherapy. *Pathology [Internet].* 2011;43(1):24–30. <http://dx.doi.org/10.1097/pat.0b013e328340bb5b>
191. Yeh C-H, Chen M-F, Lai C-H, Huang W-S, Lee SP, Chen W-C. Comparison of treatment results between surgery alone, preoperative short-course radiotherapy, or long-course concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Int J Clin Oncol [Internet].* 2012;17(5):482–90. <http://dx.doi.org/10.1007/s10147-011-0317-0>
192. Surveillance E, Results E. SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence - SEER 18 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases. En: 2013 varying) - Linked To County Attributes - Total. U.S; 1969.
193. Cambray M, González-Viguera J, Ángel Berenguer M, Maciá M, Losa F, Soler G, et al. Short course radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Clinical and Translational Gastroenterology.* 2020;11.
194. Foster JD, Jones EL, Falk S, Cooper EJ, Francis NK. Timing of surgery after long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review of the literature: A systematic review of the literature. *Dis Colon Rectum [Internet].* 2013;56(7):921–30. <http://dx.doi.org/10.1097/DCR.0b013e31828aedcb>

195. You YN, Hardiman KM, Bafford A, Poylin V, Francone TD, Davis K, et al. The American society of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for the management of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2020;63(9):1191–222. : <http://dx.doi.org/10.1097/DCR.0000000000001762>
196. Wang X-J, Zheng Z-R, Chi P, Lin H-M, Lu X-R, Huang Y. Effect of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery on oncological outcome for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2016;2016:6756859. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6756859>
197. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* [Internet]. 2008;26(2):303–12. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2007.12.7027>
198. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ. Magnetic Resonance Imaging in Rectal Cancer European Equivalence Study Group. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol*. 2014;32:34–43.
199. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo L-J, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* [Internet]. 2010;11(9):835–44.
200. Solé S, Baeza R, Gabler C, Couñago F. New standard in locally advanced rectal cancer. *World J Clin Oncol* [Internet]. 2020;11(12):990–5. <http://dx.doi.org/10.5306/wjco.v11.i12.990>
201. Domínguez Trisancho JL. Organ preservation in rectal cancer, the desire of a new paradigm. *Cir Esp (Engl Ed)* [Internet]. 2022;100(7):389–91.
202. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep*. 2016;6:29765.

X. Anexos

Anexo I. Índice de figuras y tablas

FIGURAS

Figura 1. Mapa que muestra las tasas de incidencia estimadas estandarizadas por edad de CCR a nivel mundial en 2020. Fuente: GLOBOCAN ⁵	34
Figura 2. Tasas de incidencia estimadas estandarizadas por edad de CCR a en España en 2020.	36
Figura 3. Anatomía del recto.	38
Figura 4. Aparato esfinteriano, corte frontal.	43
Figura 5. Diafragma pélvico, visión superior.	44
Figura 6. Vascularización arterial (A), drenaje venoso del recto (B).	46
Figura 7. Sección frontal del recto con los linfáticos. 1. Ganglios del mesorrecto a lo largo del pedículo rectal superior; 2. ganglios ilíacos internos; 3. ganglios del espacio isquiorrectal del conducto anal y del recto terminal (vía pudenda); 4. ganglios inguinales del conducto anal (vía subcutánea).	48
Figura 8. Becquerel, Pierre Curie, Marie Curie	90
Figura 9. Primeros aparatos de Rx.	91
Figura 10. Unidad de Cobalto.	92
Figura 11: ALE en 1970.	93
Figura 12. ALE en la actualidad.	94
Figura 13. Combinación de RMN y TAC de planificación.	96

Figura 14. IMRT cáncer de recto.	97
Figura 15. Radiocirugía.....	99
Figura 16. SBRT pulmonar.	100
Figura 17. Etapas del proceso de absorción de las radiaciones ionizantes.....	103
Figura 18 y 19. Efectos directos e indirectos de la radioterapia en el ADN.	104
Figura 20. Acelerador lineal de partículas actual.	116
Figura 21. microselectron HDR para el tratamiento con braquiterapia.....	118
Figura 22. Contribución de la Radioterapia a la curación del cáncer.....	121
Figura 23. Delimitación de volúmenes de interés en tumores de recto.	123
Figura 24. Tratamiento de CR con RIO.	134
Figura 25. Clasificación de la localización del tumor. Tercio superior (10-15 cm), tercio medio (5-10 cm), tercio inferior (0-5 cm).....	152
Figura 26. Tratamiento RT3D cáncer de recto (elaboración popia).....	157
Figura 27. Grados de regresión de Mandard: (A): GR1 (B): GR2 (C): GR3 (D):GR4 (E): GR5.....	161
Figura 28. Distribución por sexos.	172
Figura 29. Distribución de la edad por sexos.	172
Figura 30. Neoplasias previas.	174
Figura 31. Localización del tumor.	174
Figura 32. Distancia al margen anal.	175
Figura 33. Tamaño tumoral.	175
Figura 34. Intervalo radioterapia-cirugía (días).	178
Figura 35. Distancia al margen distal.....	183
Figura 36. Distancia al margen circunferencial.	183

Figura 37. Tipo de resección.	183
Figura 38. Número de ganglios resecaos y afectos.	184
Figura 39. pTNM.	185
Figura 40. Comparación cTNM Y pTNM.	185
Figura 41. Comparación cT y Pt.	186
Figura 42. Comparación cN y pN.	186
Figura 43. Grado de regresión tumoral de Mandard.	187
Figura 44. Recidivas locorregionales.	188
Figura 45. Localización de la recidiva tumoral.	189
Figura 46. Metástasis a distancia.	189
Figura 47. Localización de las metástasis.	190
Figura 48. Mortalidad de la serie.	191
Figura 49. Curva Kaplan Meier Supervivencia Global.	192
Figura 50. Supervivencia global por ECOG.	193
Figura 51. Supervivencia global por edad.	194
Figura 52. Supervivencia global por riesgo de margen circunferencial afecto.	194
Figura 53. Supervivencia global por RL, metástasis, no recurrencia.	195
Figura 54. Supervivencia global por cN.	195
Figura 55. Supervivencia global por RPC.	196
Figura 56. Supervivencia global por pTNM.	197
Figura 57. Supervivencia global por localización tumoral.	197
Figura 58. Supervivencia global por pT.	198
Figura 59. Supervivencia global por complicaciones postoperatorias.	199
Figura 60. Supervivencia global por toxicidad rádica.	199
Figura 61. Supervivencia global por pN.	200

Figura 62. Supervivencia global por casusa de muerte.	201
Figura 63. Forestplot del análisis multivariante de SG.	203
Figura 64. Curva Kaplan Meier supervivencia libre de progresión.	204
Figura 65. Supervivencia libre de progresión por ECOG.	205
Figura 66. Supervivencia libre de progresión por edad.	205
Figura 67. Supervivencia libre de progresión por riesgo de margen mesorrectal positivo clínico.	206
Figura 68. Supervivencia libre de progresión por RL, metástasis, no recurrencia.	206
Figura 69. Supervivencia libre de progresión por cN.	207
Figura 70. Supervivencia libre de progresión por RPC.	208
Figura 71. Supervivencia libre de progresión por pTNM.	208
Figura 72. Supervivencia libre de progresión por localización tumoral.	209
Figura 73. Supervivencia libre de progresión por pT.	209
Figura 74. Supervivencia libre de progresión por complicaciones quirúrgicas.	210
Figura 75. Supervivencia libre de progresión por toxicidad radica.	211
Figura 76. Forestplot del análisis multivariante de SLP.	213

TABLAS

Tabla 1.	Clasificación TNM según la séptima edición del AJCC ³²	60
Tabla 2.	Complicaciones de los estomas	89
Tabla 3.	Clasificación de Clavien –Dindo	158
Tabla 4.	Escala ECOG.....	164
Tabla 5.	Estado funcional.....	173
Tabla 6.	Comorbilidades asociadas.....	173
Tabla 7.	Hábitos tóxicos.....	173
Tabla 8.	Características del tumor.....	176
Tabla 9.	Toxicidad aguda grado 1-2.	177
Tabla 10.	Técnica quirúrgica.....	178
Tabla 11.	Colostomías e ileostomías.....	179
Tabla 12.	Complicaciones intraoperatorias (*una hemorragia y una lesión esplénica).	180
Tabla 13.	Complicaciones postoperatorias quirúrgicas.....	180
Tabla 14.	Complicaciones postoperatorias médicas.....	180
Tabla 15.	Complicaciones Claven-Dindo III.....	181
Tabla 16.	Quimioterapia adyuvante.....	181
Tabla 17.	Anatomía patológica	182
Tabla 18.	Medias de supervivencia.....	192
Tabla 19.	Hazard Ratio en el análisis univariante.....	202
Tabla 20.	Medias de supervivencia libre de progresión	204
Tabla 21.	Hazard Ratio en el análisis univariante PFS.....	212
Tabla 22.	Variables de pacientes y características del tumor de diferentes EC (Q=cirugía, Qi=cirugía inmediata, Qd=cirugía diferida, RTCC=RT de ciclo corto, RCT= radioquimioterapia).	230
Tabla 23.	Localización tumoral y cTNM (%).....	232

Anexo II.

Contrato de estudio de investigación Biomédica



FUNDACIÓN
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA
SANTIAGO DE COMPOSTELA

CÓDIGO DE PROTOCOLO: RTCNEOCRLA

CONTRATO DE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA (Proyecto de investigación)

Dña. PAULA PELETEIRO HIGUERO, con D.N.I. nº 34995139H, del Servicio de Oncología Radioterápica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, actuando en su propio nombre y derecho, y con domicilio a efectos de este contrato en Travesía da Choupana s/n, 15706 Santiago de Compostela, en adelante PROMOTOR / INVESTIGADOR PRINCIPAL.

DÑA. ELOÍNA NÚÑEZ MASID, con D.N.I. nº 34937351Y, en calidad de Gerente del Área Sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (en adelante CHUS), con domicilio a efectos de este contrato en Travesía Choupana, s/n, 15706 Santiago de Compostela.

DÑA. ISABEL LISTA GARCÍA, con D.N.I. nº 44812997G, Directora Gerente de la Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (FIDIS), entidad gestora de la Investigación del Área Sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza y del Área Sanitaria de Lugo, A Mariña y Monforte de Lemos, y con domicilio en Travesía de la Choupana s/n, (en adelante "FIDIS").

Todos ellos con la capacidad legal necesaria para el otorgamiento de este CONTRATO DE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA que mutuamente se reconocen de acuerdo a los siguientes:

ANTECEDENTES

1. La Dra. Paula Peleteiro Higuero, como PROMOTOR / INVESTIGADOR, desea realizar en el Servicio de Oncología Radioterápica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago un ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA titulado "Radioterapia de ciclo corto y cirugía diferida en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado", con el código de Protocolo RTCNEOCRLA.
2. La conveniencia de la realización de dicho Estudio fue propuesta por el Servicio de Oncología Radioterápica a la Dirección del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.
3. El PROMOTOR redactó el correspondiente Protocolo para efectuar dicho Estudio.
4. Dicho Protocolo es el mismo que ha sido evaluado y aprobado por el COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO, e incorpora todas las modificaciones realizadas por éste.

Basándose en lo expuesto, las partes acuerdan formalizar el presente contrato con sujeción a las siguientes:

CLÁUSULAS

CLÁUSULA 1ª. ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

El Investigador Principal se compromete a realizar el Estudio de Investigación Biomédica descrito en el NÚMERO UNO de los anteriores Antecedentes.

CLÁUSULA 2ª. PROTOCOLO

- a) Dicho estudio se realizará siguiendo las indicaciones del Protocolo elaborado por el Promotor.
- b) El Estudio dispone del informe favorable del COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO.

Documento asinado dixitalmente por:
Paula Peleteiro Higuero (08/07/2022 13:33)
Isabel Lista Garcia (12/07/2022 10:22)
Eloina Nuñez Masid (14/07/2022 09:35)
<https://sede.xunta.gal/cve/ricve=5f0c7m64-b04h-cf4d-telw-8t39-tmkx-d165-778b-690b-88>





FUNDACIÓN
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA
SANTIAGO DE COMPOSTELA

CÓDIGO DE PROTOCOLO: RTCNEOCRLA

- c) Las Enmiendas o modificaciones sustanciales al protocolo inicial contarán con las mismas autorizaciones y conformidades que este y exigirán la formalización de adendas al presente contrato en los siguientes casos:
 - Ampliación de la duración total del estudio.
 - Revisión al alza de la cantidad prevista por paciente en función de la evolución de los costes del estudio.
 - Incremento del número de pacientes máximo previsto en la cláusula 7ª.
 - Cambios en el equipo investigador.
 - Cualquier otra modificación que afecte a la memoria económica.
 - Otras Enmiendas o modificaciones sustanciales que puedan afectar al contenido del presente contrato.

CLÁUSULA 3ª. NORMATIVAS ÉTICO-LEGALES

Se acuerda que el Estudio de Investigación Biomédica será realizado de acuerdo con las normas referentes a la realización de este tipo de estudios y además de:

- a) Las disposiciones de la Declaración de Helsinki.
- b) Las Normas de Buena Práctica Clínica.
- c) La legislación española y gallega aplicables en materia de Investigación Biomédica, Investigación clínica, Información y Documentación Clínica, Confidencialidad, tratamiento de muestras biológicas, Protección de Datos y Autonomía del Paciente (Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación Biomédica).

CLÁUSULA 4ª. INVESTIGADOR PRINCIPAL Y EQUIPO INVESTIGADOR

El Estudio será realizado por el Servicio de Oncología Radioterápica, actuando como Investigadora Principal Dña. Paula Peleteiro Higuero y como Investigador colaborador:

D. Jesús Paredes Cotoré, con D.N.I. nº 33235423D

Para cualquier variación de los integrantes del Equipo Investigador, se deberá solicitar la autorización previa del Promotor del Estudio.

CLÁUSULA 5ª. DESIGNACIÓN DEL MONITOR

El PROMOTOR no designa monitor para este Estudio.

CLÁUSULA 6ª. SUMINISTRO DE LA DOCUMENTACIÓN Y MATERIAL SANITARIO

El Promotor se obliga a facilitar al equipo Investigador la debida documentación del estudio y los formularios de Registro de Datos, los cuales serán devueltos al Promotor una vez terminado el Estudio.

CLÁUSULA 7ª. PACIENTES A INCLUIR Y PRESUPUESTO

El Promotor acuerda hacer efectiva la cantidad de 0 Euros por paciente concluido y evaluable como se describe en el Protocolo. El número estimado de pacientes a incluir será de 100 pacientes.

Los pacientes que deban abandonar el estudio por un efecto adverso atribuible al material sanitario en investigación serán considerados, a efectos de pago, como evaluables.

El presupuesto del estudio queda desglosado por conceptos y por paciente como sigue:

- 1.1. Compensaciones al servicio/personal investigador 70% (*).....0€
- 1.2. Compensación Centro 10% (*).....0€

Documento firmado electrónicamente por:
Eloisa Nuñez Masid (14/07/2022 08:35)
Eloisa Nuñez Masid (14/07/2022 08:35)
https://sede.xunta.gal/verFichero=SIOC-IMG4-BOAH-OF40-TLW-8K39-TNKK-D185-7789-6990-88





FUNDACIÓN
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA
SANTIAGO DE COMPOSTELA

CÓDIGO DE PROTOCOLO: RTCNEOCRLA

2. Contribución del Promotor al sostenimiento y mejora de la infraestructura docente, de investigación y divulgación del Centro a través de la FIDIS que consistirá en el 20% del total pagado por paciente o por total del estudio, una vez deducido el coste de las pruebas diagnósticas (a determinar por el Hospital) 20% (*).....0€

Total pago por paciente.....0€

(*) Porcentaje una vez deducido el coste de las pruebas diagnósticas.

A mayores se efectuará un pago de 600€ en concepto de Gestión Administrativa a la FIDIS, a la firma del contrato. NO APLICA

La formalización de Adendas al presente contrato, tendrá un coste unitario de 300€ pagaderos a la Firma de cada Adenda. NO APLICA

La FIDIS, facturará el 100% de los servicios prestados al Promotor, con repercusión de los impuestos que resulten aplicables. NO APLICA

El pago será realizado por el PROMOTOR o CRO a la FIDIS donde se ingresará el 100% del presupuesto objeto del estudio, dentro de los treinta días siguientes a la justificación por parte del Investigador Principal de haber realizado las fases anteriores. NO APLICA

Los pagos por los pacientes que finalicen el Estudio de forma anticipada debido a efectos secundarios, falta de eficacia, falta de tolerabilidad u otras razones similares fuera del control del INVESTIGADOR PRINCIPAL, se abonarán en su totalidad. NO APLICA

En caso de terminación anticipada del Estudio, por cualquier causa que fuera, la cantidad a pagar se modificará proporcionalmente en función del número de pacientes incluidos y de su tiempo de permanencia en el mismo. NO APLICA

Cualquier otra variación en el presupuesto, tanto en las cantidades como en los conceptos y condiciones, deberá ser aprobada por mutuo acuerdo entre las partes.

Ninguna de las partes podrá llevar a cabo ninguna acción que se encuentre prohibida por las leyes anticorrupción que puedan ser aplicables a una o a todas las partes de este Contrato. Sin que ello suponga una limitación a lo anterior, ninguna de las partes podrá efectuar pagos, u ofrecer o ceder nada de valor, a ningún miembro o empleado de la Administración Pública, a ningún miembro de un partido político o candidato para un puesto político o a ningún otro tercero que pudiera estar relacionado con la transacción de manera que pueda violar la normativa vigente anticorrupción.

La Promotora hace constar que no se han establecido ni se establecerán acuerdos ajenos al presente contrato con el Investigador Principal, y/o sus colaboradores de los que deriven directa o indirectamente, retribuciones económicas adicionales, contraprestaciones en especie o que contradigan o excepcionen lo firmado en este contrato.

CLÁUSULA 8ª. CONSENTIMIENTO INFORMADO

El Investigador Principal se obliga a informar debidamente a los pacientes sujetos del Estudio de los objetivos del estudio, metodología, beneficios, incomodidades y riesgos previstos, alternativas posibles, derechos y responsabilidades, debiendo firmar la correspondiente autorización.

En el caso de estudios que hayan obtenido el dictamen favorable de un Comité de Ética para su realización sin la obtención del consentimiento informado de los pacientes, los datos se recogerán conforme a la normativa aplicable en materia de protección de datos, abordando la pseudonimización en aquellos puntos en los que resulte necesaria y aplicable.

CLÁUSULA 9ª. INICIO DEL ESTUDIO

Las partes conocen y aceptan que solamente podrán comenzar el estudio en el centro cuando se haya obtenido el informe del CEI correspondiente, así como que se haya procedido a la firma del contrato con el Centro Hospitalario.

Documento asociado digitalmente por:
Paula Peletero Higuero (08/07/2022 13:33)
Isabel Lillo García (12/07/2022 10:22)
Elena Núñez Pared (14/07/2022 09:36)
<https://fead6.sunta.gal/cve/fichero=5f0C-WMG4-B04H-CF4D-TLW-8K93-TNX-D165-7780-6090-88>





FUNDACIÓN
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA
SANTIAGO DE COMPOSTELA

CÓDIGO DE PROTOCOLO: RTCNEOCRLA

CLÁUSULA 10ª. DURACIÓN DEL ESTUDIO

La duración prevista del presente Estudio se establece en 6 meses a partir de la firma de este contrato. En caso de que el reclutamiento o la experimentación no hubieran finalizado en los respectivos plazos, las partes contratantes adoptarán, de común acuerdo, las disposiciones que estimen oportunas.

CLÁUSULA 11ª. OBLIGACIONES DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL Y PROMOTOR

El Investigador Principal se compromete, durante el periodo señalada en el protocolo del Estudio, a:

- Inclusión y seguimiento de sujetos especificados en el protocolo del Estudio.
- Complimentación del Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) y envío de la información recogida de la manera que se detalla en el mismo.
- Estar de acuerdo y firmar, junto con el Promotor, el Protocolo del Estudio.
- Obtener el consentimiento informado de los sujetos antes de su inclusión en el Estudio.
- Garantizar que todas las personas implicadas respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del estudio.
- Corresponsabilizarse con el Promotor de la elaboración del informe final del estudio, dando su acuerdo al mismo con su firma.

CLÁUSULA 12ª. OBLIGACIONES DEL INVESTIGADOR Y DEL PROMOTOR CON LA FIDIS

El PROMOTOR enviará a la FIDIS un informe sobre la situación del Estudio y en el cual figurará el número de pacientes incluidos y las incidencias surgidas, en los tres meses posteriores al cierre del Estudio.

CLÁUSULA 13ª. PROPIEDAD DEL ESTUDIO

El promotor, en cuanto que es autor de la idea original, redactor del proyecto y ejecutor de la investigación clínica, es el autor intelectual de los datos, de los trabajos y de los resultados del Estudio Clínico, y le corresponden por tanto los derechos de autoría intelectual.

Fruto de la relación laboral del promotor con el Servicio Galego de Saúde, y en virtud del artículo 5.1 del texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual y del artículo 15 de la Ley de patentes, le corresponde al Servicio Galego de Saúde la titularidad y derechos de explotación de todos aquellos resultados, descubrimientos o inventos, patentables o no, realizados, obtenidos o generados en relación con el Estudio clínico.

CLÁUSULA 14ª. VIGENCIA Y DESISTIMIENTO

Este contrato entrará en vigor en el momento de su firma por ambas partes y estará vigente durante el tiempo que dure la realización del Estudio. La finalización del mismo tendrá lugar cuando el Investigador Principal haga entrega del Informe Final al Promotor.

Este contrato finalizará cuando el Estudio se suspenda bien por alguna de las causas expuestas en el artículo 59 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, en aquellos casos en los que sea de aplicación dicha legislación, o bien por terminar de mutuo acuerdo o a instancias de una de las partes en las siguientes circunstancias:

- Imposibilidad de incluir un mínimo de pacientes que permitan la valoración final del estudio en un plazo razonable.
- Causas de fuerza mayor.
- En el caso de que un análisis intermedio de los datos existentes lo aconseje.
- A solicitud del Promotor o Investigador Principal por causa debidamente justificada.

En todos los casos, el Promotor abonará la cantidad correspondiente al trabajo realizado, tal y como se contempla en la CLÁUSULA 7ª NO APLICA

Documento assinado eletronicamente por:
Eduardo López García (12/07/2022 10:22)
Eolina Nuñez Masid (14/07/2022 08:35)
<https://sede.xunta.gal/ver/clave=SAC-IMG4-BOAH-OF40-TLW-8G3-TNKK-D165-788-6990-88>





FUNDACIÓN
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA
SANTIAGO DE COMPOSTELA

CÓDIGO DE PROTOCOLO: RTCNOCRLA

CLÁUSULA 15ª. COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

Las partes firmantes se comprometen a la más estricta confidencialidad en el acceso, recogida y tratamiento de los datos de carácter personal de los sujetos sometidos a estudio clínico, al tiempo que se comprometen al estricto cumplimiento de la legislación vigente en la materia: Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, Ley 3/2005 de 7 de marzo de Galicia sobre Normas reguladoras del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes; Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Personales y garantía de los derechos digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos. En particular, a utilizar los datos personales obtenidos en el desarrollo del estudio única y exclusivamente en la medida en que resulten necesarios para la gestión, planificación, desarrollo, estudio, ejecución o análisis de los resultados obtenidos a lo largo del mismo.

El Investigador Principal se compromete a tratar la documentación, información, resultados y datos relacionados con el estudio conforme a su carácter confidencial y secreto, velando por la circulación restringida de dicha información y haciéndose responsable de que esta obligación sea cumplida por todas las personas que tengan acceso a ella, según lo pactado en este compromiso. Esta información incluye todos los materiales proporcionados por el Promotor: Protocolo, cuadernos de recogida de datos, manual del Investigador, instrucciones para la realización del estudio, así como cualquier otra documentación relativa a el/los medicamento/s o material/es sanitario/s en estudio.

Esta cláusula no será aplicable si la información suministrada:

- En el momento de su recepción es de dominio público.
- Tras su recepción, es hecha pública por una tercera parte cuya fuente de información, directa o indirecta, no se identifica con el Investigador Principal ni con el Equipo de Investigación.

CLÁUSULA 17ª SUMISIÓN EXPRESA

En el supuesto de que exista divergencia entre los términos y condiciones contenidos en este contrato y en el Protocolo, prevalecerán las disposiciones del presente contrato.

Para solventar cualquier discrepancia que pudiera surgir en la aplicación o interpretación de lo establecido en el presente contrato, ambas partes se someten, con renuncia expresa al fuero que pudiera corresponderle, a la jurisdicción de los Juzgados y Tribunales de la capital de la provincia donde está ubicado el Centro.

Y en prueba de conformidad, lo firman digitalmente las partes, entrando en vigor en la fecha de la última firma,

El Promotor / Investigador Principal
Dra. Paula Peleteiro Higuero

La Directora de la FIDIS
Dña. Isabel Lista García

Por la Gerencia del CHUS
Dra. Eloíña Núñez Masid

Documento asociado digitalmente por:
Paula Peleteiro Higuero (08/07/2022 13:33)
Isabel Lista García (12/07/2022 10:32)
Eloíña Núñez Masid (14/07/2022 09:39)
<https://sede.xunta.gal/cve?idcve=550C7M64-B04H-CF4D-TLW-8K39-TNXK-D165-7786-6090-88>





Ensayos clínicos aleatorizados comparan, en el tratamiento neoadyuvante en el cáncer de recto localmente avanzado (CRLA) la radioquimioterapia (RCT) y la radioterapia de ciclo corto (RTCC) y, aunque con matices, se obtiene una eficacia oncológica similar. Esta Tesis Doctoral analiza la aplicabilidad de la RTCC en nuestro entorno, valorando el grado de regresión tumoral, la tasa de recidivas locales, las supervivencias global y libre de enfermedad. Se ha estudiado la toxicidad de la radioterapia y las complicaciones quirúrgicas relacionadas. Con los resultados obtenidos, y la evidencia científica, podemos afirmar que la RTCC es una buena opción de tratamiento para pacientes con CRLA de riesgo intermedio de recurrencia y para aquellos no aptos para recibir un régimen más intensivo.