



BUAP

Facultad de Medicina

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA
ESPECIALIDAD
GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA
CAMACHO**

**“DESCRIPCIÓN DE LA RESPUESTA
PATOLÓGICA EN PACIENTES CON
CÁNCER DE RECTO QUE RECIBIERON
NEOADYUVANCIA CON RADIOTERAPIA
Y QUIMIOTERAPIA MONODROGA CON
XELODA”**

**Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en
CIRUGÍA GENERAL**

**Presenta:
RICARDO ISAAC MERLO PÉREZ**

**Director:
MAURICIO LUIS BARRÓN SOTO**

**Asesores
RITA ZALAPA VELÁZQUEZ
VICTOR JAVIER VÁZQUEZ ZAMORA
EDUARDO GOMEZ CONDE**



H. Puebla de Z. Marzo 2018

AUTORIZACIÓN DE LA TESIS

Los Doctores Mauricio Luis Barrón Soto, Rita Zalapa Velázquez, Víctor Javier Vázquez Zamora, y Eduardo Gomez Conde, directores de la tesis titulada: Descripción de la respuesta patológica en pacientes con cáncer de recto que recibieron neoadyuvancia con Radioterapia y Quimioterapia monodroga con Xeloda, del Doctor Ricardo Isaac Merlo Pérez, hacemos constar que hemos revisado el contenido científico y la estructura metodológica, por lo que autorizamos su impresión.

ATENTAMENTE
Puebla, Pue. a 6 de Noviembre del 2017

DIRECTORES DE LA TESIS



Dr. Mauricio Luis Barrón Soto



Dra. Rita Zalapa Velázquez



Dr. Víctor Javier Vázquez Zamora



Dr. Eduardo Gomez Conde

AGRADECIMIENTOS.

A dios, por ser mi fortaleza y compañía en mi servir como médico día a día, ser la luz que guía mi camino y mi protección en los momentos más difíciles a los que me enfrento en esta profesión.

A mi madre Alicia Pérez Escalona, por haberme dado la educación necesaria para ser un hombre de bien, por haberme brindado el apoyo necesario y más, para poder ser médico, porque en los momentos de mayor cansancio y desesperación sus palabras de aliento y motivación me hicieron vencer todos y cada uno de los obstáculos en esta trayectoria, y, sobre todo, por su amor incondicional.

A mi esposa Daniela Ilse Hernández Guarneros, por su apoyo infinito y comprensión, por ser mi gran amor, por cada momento que ha estado a mi lado compartiendo este duro proceso de formación como médico especialista, por creer en mí y alentarme a continuar superándome profesionalmente, madre de mis dos hijos, Isaac Merlo Hernández y Maren Romina Merlo Hernández, que son y serán siempre mi impulso para ser el mejor en esta profesión.

A mis suegros Andrea Guarneros Juárez y Juan Hernández Cervantes por su gran apoyo familiar, por brindar amor a mis hijos y esposa, por creer y confiar en mí para concluir este periodo de especialización, por aceptarme en su hogar como un hijo.

A mis asesores de tesis, Dr. Mauricio Luis Barrón Soto ejemplo y modelo a seguir como Cirujano y como persona, cada concejo dado ha sido bien recibido, profesor adjunto del curso de especialización en Cirugía con grandes enseñanzas con base en conocimiento científico y amplia experiencia, por el apoyo para poder realizar este arduo trabajo de investigación sin limitaciones y por depositar su confianza en mí para concretar este proyecto. Dra. Rita Zalapa Velázquez por su paciencia incomparable, por cada nota plasmada en expedientes que he tenido oportunidad de analizar y leer, que deja enseñanza superior a la de cualquier literatura, por confiar en mí y poder hacer posible esta tesis. Dr. Víctor Javier Vázquez Zamora, por la paciencia y apoyo para elaboración de este trabajo, por comentarios cruzados en aula de enseñanza de esta institución que me ha permitido tener dominio y comprensión del tema tratado en este trabajo de investigación. Dr. Eduardo Gómez Conde por su ayuda para poder realizar el estudio estadístico y científico en este proyecto, por su entrega como académico durante mis 3 años de estancia en este hospital.

Todos los antes mencionados principales colaboradores en la realización de esta tesis.

RICARDO ISAAC MERLO PÉREZ

RESUMEN

DESCRIPCIÓN DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO QUE RECIBIERON NEOADYUVANCIA CON RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA MONODROGA CON XELODA.

Merlo Pérez Ricardo Isaac¹, Barrón Soto Mauricio Luis¹, Zalapa Velázquez¹Rita, Vázquez Zamora¹Victor Javier, Gomez Conde Eduardo¹.

¹Hospital de especialidades Centro Médico Nacional “Gral. Div. Manuel Ávila Camacho”, IMSS-Puebla

*Correspondencia: dr.isaacmerlo@gmail.com

Introducción: La neoadyuvancia como terapia preoperatoria es esencial en pacientes con cáncer de recto con T3/4, o N+.

Objetivo: describir la respuesta patológica en los pacientes con cáncer Rectal que recibieron neoadyuvancia con RT y QT monodroga con Xeloda.

Material y métodos: estudio descriptivo, transversal, retrospectivo, unicéntrico, heterodémico, retrolectivo en población derechohabiente del IMSS servicio de gastrocirugía “UMAE”, en periodo del 1º. de Enero del 2011 al 1º. de Septiembre del 2012, se incluyeron pacientes con cáncer de recto que recibieron neoadyuvancia con RT y QT con xeloda, ambos sexos, de 30 a 80 años. Las variables fueron: edad, género, respuesta patológica y cirugía realizada. Se utilizó estadística descriptiva para variables cuantitativas y cualitativas, con aplicación prueba binominal.

Resultados: incluimos 40 pacientes, 60% género masculino y 40% femenino, con media de edad de 52.58 años, todos recibieron neoadyuvancia con RT y QT con xeloda, posteriormente cirugía, 35% RAB, 60% RAP, un caso RAP con metastasectomía hepática (2.5%) y excentración pélvica (2.5%). El reporte de patología reveló que solo el 7.5% (3) de los pacientes tuvo respuesta patológica completa, el restante 92.5% no tuvo respuesta patológica completa, el 35% moderada (14), 10% mínima (4) y 47.5% pobre (19). En seguimiento a 5 años 37.5% cumplió 5 años PLE, 62.5% tuvo persistencia, recurrencia o progresión, 52.5% de los pacientes continuo vivo posterior a los 5 años de seguimiento en el estudio y 47.5% falleció (19).

Conclusión: hay respuesta patológica completa a la neoadyuvancia concomitante en cáncer de recto, independientemente de las proporciones en la población estudiada, demostrado con prueba estadística binominal ($p=0.00$).

Palabras clave: cáncer de recto, neoadyuvancia, Xeloda, respuesta patológica.

ÍNDICE

1. Antecedentes	6
1.1. Generales	6
1.2. Específicos	13
2. Justificación	21
3. Planteamiento del problema	22
4. Pregunta científica	22
5. Hipótesis	23
5.1. Hipótesis alterna	23
5.2. Hipótesis nula	23
6. Objetivos	24
6.1. Generales	24
6.2. Específicos	24
7. Material y Método	25
7.1. Diseño del estudio	25
7.2. Ubicación espacio temporal	25
7.3. Universo de trabajo	25
7.3.1. Población fuente	25
7.3.2. Población elegible	25
7.4. Criterios de selección	25
7.4.1. Inclusión	25
7.4.2. Exclusión	25
7.4.3. Eliminación	26
7.5. Estrategias de muestreo	26
7.5.1. Tamaño de la muestra	26
7.5.2. Tipo de muestreo	26
7.6. Variables y escala de medición	26
7.6.1. Independiente y dependiente	26
7.6.2. Definición conceptual y operacional	26
7.6.3. Nombre, tipo de escala y unidad de medición	27
7.6.4. Tablas de variables	27

7.7. Recolección de la información	28
7.7.1. Fuentes de información	28
7.7.2. instrumento de medición	28
7.8. Técnica y procedimiento	28
7.9. Análisis de datos	28
7.10. Logística	28
7.10.1. Recursos humanos	28
7.10.2. Recursos materiales	28
7.10.3. Recursos financieros	28
7.11. Consideraciones éticas y de bioseguridad	29
8. Resultados	30
9. Discusión	42
10. Conclusiones	44
11. Perspectivas	44
12. Bibliografía	45
13. Anexos	46
13.1. Cronograma de actividades	46
13.2. Diagrama de flujo	47
13.3. Carta de consentimiento informado	48
13.4. Hoja de recolección de datos	49
14. Registro nacional	50

1. ANTECEDENTES

1.1. GENERALES.

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo; en 2012 hubo unos 14 millones de nuevos casos y 8,2 millones de muertes relacionadas con el cáncer. Se prevé que el número de nuevos casos aumente en aproximadamente un 70% en los próximos 20 años (1).

En 2012, los cánceres diagnosticados con más frecuencia en el hombre fueron los de pulmón, próstata, colon y recto, estómago e hígado. En la mujer fueron los de mama, colon y recto, pulmón, cuello uterino y estómago (1).

Se prevé que los casos anuales de cáncer aumentarán de 14 millones en 2012 a 22 millones en las próximas dos décadas (1).

Cáncer.

Es un término genérico que se designa a un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de “tumores malignos” o “neoplasias malignas. Una característica del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, proceso conocido como metástasis. Las metástasis son la principal causa de muerte por cáncer (1).

Las células cancerosas presentan cuatro características esenciales:

- Clonalidad: cada tumor maligno se origina en una única célula que prolifera y da lugar a un clon de células malignas.
- Autonomía: El crecimiento y desarrollo de la célula cancerosa no es regulado de forma correcta por los moduladores hormonales y bioquímicos normales.
- Anaplasia: las células tumorales tienen una pérdida de diferenciación celular. En líneas generales, cuanto mayor sea el grado de anaplasia de un tumor mayor será su potencial metastásico y más intensa su diseminación.
- Metástasis: la célula cancerosa tiene capacidad de difundir (invadir otros tejidos) a distancia de su lugar de origen (2).

En la etiología del cáncer se encuentran una serie de factores tanto de tipo exógeno como endógeno que hoy en día se encuentran identificados. Entre los de tipo exógeno destacan: el tabaco, el alcohol, la dieta, las radiaciones, factores ocupacionales asociados a determinadas sustancias (asbesto, arsénico, níquel, etc.), algunos fármacos y determinados virus. Los factores endógenos se encuentran ligados a determinadas alteraciones genéticas reconociéndose hoy en día, como principales implicados los oncogenes dominantes y los genes supresores de tumores o antioncogenes (2).

Existe una gran variedad de cánceres diferentes y la terminología que se emplea deriva de las células o tejidos donde se originan. La posibilidad de curación de los tumores malignos depende de numerosas variables, siendo la más importante el

grado de extensión o estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. La capacidad de difusión tumoral se produce tanto a nivel local, como a distancia. Esta diseminación se produce por tres vías fundamentales:

- Por invasión directa de tejidos adyacentes.
- Por vía linfática a ganglios linfáticos locorregionales.
- Por vía hematógena a otros órganos a distancia.

Estas tres vías son la base para el sistema de estadiaje conocido por las siglas TNM, donde T representa el tamaño del tumor primario, N (del inglés Node) la presencia de metástasis en ganglios linfáticos locorregionales y M la existencia de metástasis a distancia. Estos símbolos se cuantifican para el tumor primario, de menor a mayor tamaño tumoral, como T1, T2, T3 y T4; para la afectación ganglionar creciente como N0, N1, N2 y N3 y para la ausencia o presencia de metástasis como M0 y M1. Basados en estos datos se han desarrollado dos sistemas paralelos de estadios clínicos, el de la UICC (Unión Internacional contra el Cáncer), el de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) y el de la AJCC (American Joint Committee for Cancer Staging and End Result Reporting), usados indistintamente por las diferentes escuelas (2).

Neoadyuvancia.

Tratamiento inicial de pacientes que presentan un tumor localizado para el cual existe la alternativa de un tratamiento local, pero que no es totalmente efectivo (2).

Quimioterapia.

La quimioterapia (QT) tiene un papel limitado en el tratamiento primario del cáncer localizado, siendo la base del tratamiento de los tumores diseminados, en los cuales la cirugía y la radioterapia tienen escaso valor. El tratamiento del cáncer diseminado incluye varias situaciones clínicas:

- Cánceres que, por su naturaleza, se consideran de amplia diseminación en el momento del diagnóstico. Aquí se incluyen la mayoría de neoplasias hematológicas, como leucemias, y algunos linfomas. En estos casos la QT se utiliza como tratamiento primario y con intención curativa o de prolongar la supervivencia.
- Cánceres con diseminación metastásica clínicamente evidente. La QT es sólo muy raramente curativa en el tratamiento de tumores sólidos metastásicos. Se administra con el objetivo de prolongar la vida o de paliar síntomas. Los tumores en los cuales se reconoce que la QT puede prolongar la vida se listan en la Tabla 1.
- Cánceres que, si bien parecen localizados, pueden haber desarrollado micrometástasis clínicamente indetectables. En ellos la terapia sistémica se da en un intento de erradicar estas micrometástasis e incrementar el porcentaje de curación tras la radioterapia (RT) o la cirugía (2).

Finalmente, si bien la ventaja principal de la QT respecto la cirugía y la RT es su capacidad de llegar a la mayoría de células corporales, en algunas ocasiones se administra en regiones corporales concretas para tratar la enfermedad localizada o en los denominados santuarios (áreas corporales como el sistema nervioso central o los testículos, en donde la mayoría de antineoplásicos no penetran bien, pudiendo en ellas hallarse protegidas las células tumorales de los efectos de los quimioterápicos sistémicos) (2).

Existen tres formas de empleo de la quimioterapia:

- QT de inducción: tratamiento primario para pacientes con enfermedad avanzada y para los cuales no hay tratamiento alternativo.
- QT adyuvante: tratamiento sistémico (agentes antineoplásicos, hormonales o biológicos) después de que el tumor primario ha sido tratado mediante un método local (cirugía o radioterapia). También puede administrarse cuando el tumor primario se ha eliminado mediante antineoplásicos, como ocurre en el tratamiento de las leucemias agudas: en esta patología una vez se ha eliminado la evidencia clínica de la enfermedad con un tratamiento antineoplásico agresivo (inducción), la terapia postremisión incluye las terapias de consolidación y mantenimiento.
- QT neoadyuvante: tratamiento inicial para tumor localizado para el cual existe la alternativa de un tratamiento local, pero que no es totalmente efectivo (2).

Tabla 1. Clasificación de los tumores en función de su respuesta a la QT
(adaptado de Balmer et al.)

Possible curación inducida por QT	Tumores en los que hay respuesta a la QT en estadios avanzados pero no-curación
Leucemias agudas Linfoma de Hodgkin Cáncer de testículo Cáncer microcítico de pulmón Neuroblastoma Tumor de Wilms Sarcoma de Ewing Coriocarcinoma Linfomas de grado intermedio Linfoma linfoblástico Linfoma de Burkitt	Leucemias crónicas Cáncer de vejiga Cáncer de mama Cáncer de endometrio y cervical Mieloma múltiple Linfomas de bajo grado Cáncer de cabeza y cuello Glioblastoma multiforme Sarcoma de partes blandas Cáncer gástrico Cáncer colorrectal
Possible curación inducida por QT adyuvante o neoadyuvante	Tumores que presentan pobre respuesta a la QT en estadios avanzados
Cáncer de mama Cáncer colorrectal Sarcoma osteogénico Sarcoma de partes blandas Cáncer de cabeza y cuello	Sarcoma osteogénico Cáncer de páncreas Cáncer de células renales Cáncer de tiroides Cáncer no microcítico de pulmón Melanoma

Radioterapia.

La RT se fundamenta en el efecto biológico producido por las radiaciones ionizantes. Dependiendo de la localización de la fuente radioactiva respecto al paciente, la técnica radioterápica puede ser RT externa o teleterapia (la fuente radioactiva, bien sea mediante unidades de telecobaltoterapia o mediante aceleradores lineales, está alejada del paciente). Braquiterapia, el isótopo radioactivo se ubica en contacto directo con el tejido a tratar. Braquiterapia intersticial, o dentro de una cavidad orgánica (braquiterapia endocavitaria) y metabólica (el isótopo radioactivo se administra por vía intravenosa u oral, y tras distribuirse por el organismo es captado preferentemente por órganos con tropismo por el mismo). La radioterapia se utiliza como tratamiento exclusivo en aproximadamente el 30% de los cánceres, siendo mayoritariamente aplicada en asociación a otras terapias en alguna de las fases de la enfermedad. Según su finalidad la radioterapia puede ser curativa, complementaria o paliativa. La radiocurabilidad depende del tamaño y localización del tumor, del tipo de tumor y de la radiosensibilidad del mismo. Al igual que la cirugía, la radioterapia curativa se limita generalmente a tumores localizados sin diseminación. La RT complementaria se administra asociada a cirugía y/o QT. La RT paliativa no pretende curar sino mejorar puntualmente alguna situación en la que está comprometida la calidad de vida del paciente (ejemplo: alivio del dolor causado por metástasis óseas, tratamiento de la compresión medular o del síndrome de vena cava superior) (2).

Respuesta patológica.

Se han utilizado diferentes clasificaciones para evaluar la respuesta de un tipo específico de tumor o de un paciente frente a un régimen quimioterápico. Los criterios de la OMS internacionalmente aceptados de valoración de la respuesta de una enfermedad medible, determinada sobre las masas tumorales (uni o bidimensionalmente, y calculando la suma de todas las masas medibles) son:

- Respuesta completa: desaparición de toda evidencia clínica del tumor, en dos observaciones separadas al menos cuatro semanas.
- Respuesta moderada: reducción de al menos un 50% en todas las masas, sin progresión en ninguna o aparición de otras nuevas, al menos durante cuatro semanas.
- Respuesta mínima: reducción menor del 50% o crecimiento inferior al 25% de cualquiera de las masas medibles.
- Respuesta pobre: crecimiento del 25% o más de cualquiera de las masas medibles o aparición de nuevas lesiones. Para algunos tumores concretos existen distintas clasificaciones que valoran la respuesta de acuerdo a sus características de crecimiento (2).

Ensayos clínicos en oncología.

Con el uso de la quimioterapia se han alcanzado éxitos muy importantes en el tratamiento de algunos tipos de tumores, pero la elevada toxicidad de los fármacos disponibles y la resistencia natural o adquirida de los tumores a la acción de los mismos, enfrenta al oncólogo clínico a la necesidad de adquirir nuevos agentes menos tóxicos y que sean más efectivos sobre los tumores refractarios a la quimioterapia actual. En oncología, como en otras áreas de la actividad médica, el ensayo clínico, siempre que sea correctamente diseñado (según se cita en las recientes editoriales de 12 de las más prestigiosas revistas médicas), constituye el único mecanismo para obtener respuestas a cuestiones clínicas con el menor sesgo posible. El Physician's Data Query (PDQ) es una base de datos del National Cancer Institute (NCI) que se actualiza mensualmente y proporciona información, entre otros aspectos, sobre los ensayos clínicos que se están realizando en oncología en Estados Unidos, Canadá y Europa. Las fases de un ensayo clínico en oncología son:

- Fase I: Un principio terapéutico que sería inaceptable en otras áreas de la medicina y que es considerado básico en oncología es aceptar que la dosis activa de un fármaco antineoplásico es cercana a la que produce efectos tóxicos, de forma que cuando un paciente tolera un fármaco se incrementa su dosis, esperando que aunque se genere algo de toxicidad pueda también incrementarse la actividad antitumoral. Debido a este estrecho margen terapéutico, los ensayos clínicos en fase I con fármacos antineoplásicos difieren de los de otros fármacos en que los pacientes no son voluntarios sanos, sino pacientes con cualquier tipo de tumor avanzado refractario a tratamientos convencionales. Los objetivos principales de estos estudios son caracterizar la farmacología, la farmacocinética, la farmacodinamia, evaluar la toxicidad aguda, establecer la máxima dosis tolerada (MDT) o mayor dosis que producirá un efecto tóxico tolerable y la toxicidad limitante de dosis (TLD). La dosis inicial es habitualmente una décima parte de la DL10 (dosis del fármaco que es letal en el 10% de los animales según los estudios toxicológicos preclínicos). Si la dosis inicial es bien tolerada, se incrementa la dosis según un modelo de escalada de dosis (tradicionalmente el método de Fibonacci modificado), y más recientemente modelos de escalada de la exposición sistémica del fármaco según criterios farmacológicos. La dosis que se utilizará en los estudios en fase II será aquella dosis (o la inferior) con la que la proporción de pacientes que alcanza la DLT es superior al límite predefinido en el ensayo (2).
- Fase II: Intentan determinar la actividad antitumoral y además evaluar con más exactitud el perfil de toxicidad del fármaco en un grupo de pacientes relativamente homogéneo afectados de un tipo específico de neoplasia. Es controvertido decidir qué neoplasias deben ser sometidas al ensayo en fase II en primera o segunda línea, especialmente en el grupo de pacientes con tumores frente a los que se dispone de tratamientos activos que, a pesar de no curar la enfermedad, producen regresiones y aumentan la supervivencia

(cáncer de mama metastásico y microcítico de pulmón): se ha demostrado que el uso de un fármaco en fase II como agente de primera línea no afecta negativamente la supervivencia. Habitualmente el ensayo en fase II es no comparativo (2).

- Fase III: Tienen como objetivo final definir el papel de un fármaco antineoplásico en el régimen de tratamiento de un tipo concreto de cáncer. En este tipo de ensayos se estudian la actividad terapéutica y la toxicidad del fármaco experimental respecto a los del tratamiento estándar. Incluyen un elevado número de pacientes, que son estratificados según factores pronósticos conocidos en grupos comparables, y posteriormente aleatorizados para recibir uno de los tratamientos (experimental o control). Los objetivos analizados son el impacto del fármaco sobre la supervivencia (supervivencia global, supervivencia libre de progresión), tasas de respuesta, duración de la respuesta, toxicidad y calidad de vida. La respuesta también puede ser medida en términos de “beneficio clínico” (ej.: gemcitabina en el cáncer pancreático) (2).
- Fase IV: Estos ensayos clínicos son estudios postcomercialización que se realizan una vez el fármaco antineoplásico se utiliza en la práctica clínica. Suelen tratarse de grandes estudios multicéntricos que estudian el uso de un fármaco para una indicación específica. Los objetivos se dirigen a definir nuevas indicaciones, nuevos esquemas de dosificación e información adicional sobre seguridad a largo término y reacciones adversas potenciales que pudieran no haber sido documentadas en los ensayos clínicos en fases previas realizados con un número limitado de pacientes (2).

Xeloda.

También conocido como capecitabina, es un derivado carbamato de la fluoropirimidina, el cual fue diseñado como agente citotóxico tumor-selectivo y tumor-activado, de administración oral. La capecitabina no es citotóxica in vitro. Sin embargo, in vivo, es secuencialmente convertida a la molécula citotóxica 5-fluorouracilo (5-FU), la cual es metabolizada posteriormente. La formación de 5-FU es catalizada preferencialmente en el sitio del tumor, por el factor angiogénico timidina fosforilasa (dThPasa), asociado al tumor, lo que minimiza la exposición de tejidos sanos al 5-FU sistémico. La biotransformación enzimática secuencial de la capecitabina hacia 5-FU, conduce a concentraciones más elevadas dentro de los tejidos tumorales. Tras la administración oral de capecitabina a pacientes con cáncer colorrectal, la relación entre la concentración de 5-FU en el tumor colorrectal y los tejidos adyacentes fue de 3,2 (con rango de 0,9 a 8,0). La relación entre la concentración de 5-FU en el tumor y el plasma, fue de 21,4 (rango de 3,9 a 59,9), mientras que la relación entre los tejidos sanos y el plasma fue de 8,9 (rango 3,0 hasta 25,8). Se midió la actividad de la timidina fosforilasa y se encontró que es 4 veces mayor en el tumor colorrectal primario que en los tejidos normales adyacentes. Diversos tumores humanos, tales como el de mama, gástrico, colorrectal, cérvicouterino y de ovario, tienen un nivel más elevado de timidina fosforilasa (capaz de convertir el 5'-DFUR [5'-desoxi-5-fluorouridina] a 5-FU), en

comparación a los tejidos normales. Las células normales y células tumorales, metabolizan el 5-FU en monofosfato de 5-fluoro-2-desoxiuridina (FdUMP) y trifosfato de 5-fluorouridina (FUTP). Estos metabolitos causan lesión celular por medio de dos mecanismos diferentes. En el primero, el FdUMP y el cofactor N⁵⁻¹⁰-metilendetetrahidrofolato se unen a la timidilatosintetasa (TS), para formar un complejo ternario de enlace covalente. Esta unión inhibe la formación de timidilato a partir del uracilo. El timidilato es el precursor necesario del trifosfato de timidina, el cual es esencial para la síntesis de ADN, por lo que una deficiencia de este compuesto, puede inhibir la división celular. En el segundo, las enzimas de transcripción nuclear pueden incorporar equivocadamente al FUTP en lugar del trifosfato de uridina (UTP) durante la síntesis del ARN. Este error metabólico puede interferir con los procesos de interpretación del ARN y la síntesis de proteínas (3).

1.2. ESPECÍFICOS

El cáncer de recto (CR) es el 4º cáncer más frecuente en hombres y el 3º en mujeres a nivel global. Es la tercera causa principal de muerte por cáncer en los Estados Unidos. La supervivencia a 5 años es casi del 90% si el diagnóstico se realiza en etapas tempranas, sin embargo menos del 40% de los casos se diagnostica de manera oportuna (4,5).

El cáncer colorrectal surge en parte de los efectos acumulativos de múltiples lesiones genéticas. Estudios recientes en tipos de cáncer seleccionados han revelado una gran heterogeneidad genética intratumoral y han destacado su papel potencial en la progresión de la enfermedad y la resistencia a la terapia (4).

La respuesta a la quimioterapia y radioterapia de combinación preoperatoria es variable, con hasta un 30% de pacientes que demuestran una respuesta patológica completa. No se han encontrado mutaciones somáticas clonales particulares o biomarcadores que predigan estas diferencias en la respuesta; sin embargo, los estudios hasta la fecha no se han desarrollado adecuadamente o no son exhaustivos. Se presume que los cánceres rectales pueden exhibir una heterogeneidad genética significativa dentro del tumor y que esta heterogeneidad puede tener relevancia en la respuesta terapéutica y / o la recurrencia tumoral (4).

El tratamiento del cáncer de recto requiere terapia multimodal compleja debido al mayor riesgo de recurrencia local en comparación con el cáncer de colon. La resección quirúrgica es el tratamiento curativo teniendo como opciones la escisión local hasta una resección abdominoperineal. Posterior a la cirugía la tasa de recidiva local varía entre un 5 y un 40%. La radioterapia preoperatoria reduce las tasas de recurrencia, incrementa las tasas de preservación del esfínter y la supervivencia (4,5).

Esta alta tasa de recurrencia se debe en gran medida a la presentación de cáncer de recto en estadios localmente avanzados. La respuesta patológica completa del carcinoma rectal antes de resección total del mesorrecto puede contribuir a la reducción de la tasa de recurrencia, así como mejorar la preservación del esfínter y la supervivencia. La trayectoria sueca de cáncer rectal mostró que la radioterapia preoperatoria (25Gy en 5 fracciones) mejoró la recaída local a 5 años (11 vs 27%) y la supervivencia general a 5 años (58 vs 48%) en comparación con la cirugía sola para cánceres rectales resecables (5).

La resección total del mesorrecto (RTM) es la técnica estándar para el cáncer de recto primario resecable y ha mejorado significativamente el control local. Adam et al., Demostraron en 1994 que la incidencia de recurrencia local 5 años después de la resección aumentará del 10 al 78% en el caso de la participación del margen circunferencial (MCR). Este concepto es válido especialmente para el cáncer rectal localmente avanzado de lesiones T3 y T4 con afectación ganglionar. Las estrategias de radioterapia pre y postoperatorias se han estudiado ampliamente con la intención de mejorar el control de la enfermedad. Los ensayos aleatorizados han demostrado que la adición de quimioterapia a la radioterapia preoperatoria mejora

significativamente la disminución del estadio tumoral, la respuesta patológica y el control local sobre la radiación sola. Los resultados de 5 años publicados recientemente del ensayo aleatorizado alemán CAO/ARO/AIO-94 de QTRTn versus posoperatoria apoyan un enfoque de tratamiento preoperatorio estándar. Un reciente ensayo polaco demostró que un programa de RT de 50,4 Gy combinado con QT (5-FU / leucovorina) seguido después de 4-6 semanas mediante cirugía dio como resultado un porcentaje significativamente mayor de descenso de la etapa en comparación con la radioterapia preoperatoria a corto plazo de 5 x 5 Gy seguido por una cirugía dentro de los 7 días. Por lo tanto, la disminución de la función depende tanto de la dosis total de radioterapia como del intervalo entre el final de la radioterapia y la cirugía. Con la quimiorradiación firmemente establecida como el tratamiento estandarizado tanto antes como después de la cirugía, la elección de la QT en la quimiorradiación se convirtió en un tema controvertido. El 5-FU y sus fármacos de modulación se convirtieron en la elección de la quimioterapia concurrente con potentes efectos radiosensibilizadores para el cáncer gastrointestinal. El estudio EORTC 22921 y el estudio francés FFCD 9203 emplearon inyección en bolo 5-FU modulada con leucovorina. Sin embargo, el 5-FU administrado por infusión continua o por vía oral (capecitabina / tegafur-uracilo (UFT)) puede ser más eficaz y menos tóxico que el 5-FU administrado por inyección en bolo. La QTRTn con 5-FU-leucovorina produce un promedio de 18% de RPc con baja posible en 59% (5).

Xeloda (Capecitabina) es un profármaco oral de 5-FU con conversión enzimática in vivo de tres pasos a carbamato de fluoropirimidina activado por tumor. El paso final está mediado por la enzima timidina fosforilasa (TP), que se regula positivamente en el tejido tumoral en comparación con el tejido sano adyacente. Esto teóricamente permite una activación selectiva del fármaco y baja toxicidad sistémica. La capecitabina tiene una actividad comprobada como tratamiento adyuvante y de primera línea para el CR. Existe una ventaja terapéutica potencial para el uso de capecitabina en combinación con radiación. La exposición de los tejidos normales a 5-FU dentro del campo de radiación es probable que sea menor con capecitabina oral en comparación con 5-FU intravenoso. Esto se demostró en un estudio realizado en 19 pacientes con CR en el que compararon las concentraciones de 5-FU en tumor primario y tejido normal adyacente, metástasis hepáticas y tejido normal adyacente, y plasma después de la administración de capecitabina; Hubo una ventaja terapéutica potencial para el uso de capecitabina en combinación con la radiación, pero con toxicidades limitadas de los tejidos normales. Los resultados de dos grandes ensayos aleatorizados de fase III que incluyeron más de 1.200 pacientes mostraron que la capecitabina oral fue más activa que 5 FU / leucovorina para la respuesta tumoral (26 frente a 17%) y produjeron un tiempo equivalente en la progresión de la enfermedad y la supervivencia global, con un perfil de seguridad mejorado. La eficacia y la seguridad se reflejan en el entorno adyuvante, con datos recientemente publicados de un gran ensayo de fase III de 1.987 pacientes con carcinoma de colon, Dukes'C muestra una mejora significativa en la supervivencia libre de recaída y tendencias hacia una supervivencia superior libre de enfermedad y general. Una revisión por Punt et al. Mostraron que oxaliplatino o irinotecan se usaron en conjugación con 5-FU y / o leucovorina como

quimioterapia efectiva con mejor supervivencia en CR avanzado. Tanto en vivo como in vitro, se ha demostrado que oxaliplatino tiene al menos una interacción aditiva con la radioterapia en el tratamiento de los tumores del tracto digestivo. En un estudio holandés multicéntrico fase I-II de cáncer colorrectal, la dosis máxima tolerada (DMT) y la eficacia de oxaliplatino añadido a capecitabina y radioterapia (CapeOX-RT) como terapia neoadyuvante se evaluó en 21 pacientes con cáncer de recto T3-4. Los pacientes recibieron dosis crecientes de oxaliplatino (día 1 y 29) con una dosis fija de capecitabina de 1.000 mg / m² dos veces al día (días 1-14, 25-38) añadidos a la RT con 50.4 Gy y cirugía después de 6-8 semanas. La DMT, determinada durante la fase I, se usó en la fase II posterior, en la que la tasa de resección R0 (un margen de resección circunferencial negativo) fue el punto final primario. En la parte de fase I, oxaliplatino a 85 mg / m² se estableció como DMT. En la fase II, la principal toxicidad fue la diarrea grado III (18%). Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía, y 20 pacientes tenían tumor resecable. Se logró una R0 en 17/21 pacientes, descendiendo a T0-2 en 7/21 y una RPc en 2/21. Fue la combinación de CapeOX-RT que tenía un perfil de toxicidad aguda aceptable y una alta tasa de resección R0 del 81% en el cáncer de recto localmente avanzado. Sin embargo, la tasa de RPc fue baja (5).

La quimiorradioterapia neoadyuvante (QTRTn) se ha convertido en el tratamiento preferido para pacientes con cáncer rectal localmente avanzado (cT3-4 o N+), lo que provoca una disminución significativa del tamaño tumoral (reducción) y un cambio hacia un estadio más temprano en el tumor primario y los ganglios linfáticos (regresión). Sin embargo, la respuesta de tumores individuales a QTRTn no es uniforme; algunos pacientes tienen erradicación completa del tumor, mientras que otros presentan grados variables de regresión del tumor. La respuesta patológica completa (RPc) a QTRTn se puede observar en hasta el 42% de los pacientes y se ha asociado con un mejor control local de la enfermedad y la supervivencia general. La observación de la respuesta patológica completa en una proporción significativa de estos pacientes ha llevado a los cirujanos colorrectales a considerar estrategias de tratamiento alternativas a la cirugía radical basadas en la respuesta tumoral a la QTRTn. A los pacientes que no presentan evidencia clínica o radiológica de enfermedad residual (respuesta clínica completa) se les han ofrecido estrategias de tratamiento menos agresivas, incluida una estrecha vigilancia sin ninguna cirugía inmediata (Watch and Wait Strategy). Esta estrategia conservadora tiene las ventajas de un abordaje conservador de órganos al evitar la morbilidad postoperatoria significativa, los trastornos funcionales asociados con la cirugía (incontinencia fecal, disfunciones sexuales y urinarias) y la necesidad de estomas intestinales. Por otro lado, requiere la identificación precisa de pacientes con RPc después de QTRTn y un seguimiento estricto para la detección temprana de recurrencias locales y sistémicas, lo que permite resecciones de rescate sin compromiso oncológico (6).

Desafortunadamente, la evaluación clínica y radiológica de la respuesta tumoral a QTRTn todavía se basa en hallazgos imprecisos y subjetivos y no permite la identificación precisa de pacientes con RPc. De hecho, el riesgo de recurrencia local en pacientes con respuesta clínica completa sin cirugía inmediata puede ser

significativo. Por estas razones, la resección quirúrgica después de QTRTn todavía se considera como la piedra angular de la terapia curativa. En este contexto, una evaluación más precisa de la respuesta tumoral después de la QTRTn permitiría la selección de pacientes con PCR que podrían evitar la proctectomía radical potencialmente innecesaria y se podrían manejar con la estrategia Watch and Wait. Del mismo modo, la detección precoz de recurrencias locales y sistémicas permitiría la resección de rescate y las intervenciones adyuvantes, que afectan significativamente el resultado oncológico (6).

De acuerdo con las pautas para el tratamiento del CCR de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), se debe recuperar un mínimo de 12 ganglios linfáticos (NL) para una estadificación precisa (Tabla 2) y se validó el número de NL metastásicos como factores pronósticos independientes. Muchos factores pueden influir en la cantidad de NL recogidos después de la resección del cáncer de recto y se ha demostrado que la RT preoperatoria podría reducir el número de NL recuperados. Con la recuperación de NL disminuida, el valor pronóstico del recuento de NL también podría disminuir. Cada vez más, hay dudas con respecto a la recuperación mínima recomendada de 12 NL para la estadificación ypTNM (7,15).

NCCN National Comprehensive Cancer Network®		NCCN Guidelines Version 3.2017 Staging Rectal Cancer		NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion	
Table 1. Definitions for T, N, M					
Primary Tumor (T)					
TX	Primary tumor cannot be assessed				
T0	No evidence of primary tumor				
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of lamina propria ^a				
T1	Tumor invades submucosa				
T2	Tumor invades muscularis propria				
T3	Tumor invades through the muscularis propria into the pericolorectal tissues				
T4a	Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum ^b				
T4b	Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures ^{b,c}				
Regional Lymph Nodes (N)					
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed				
N0	No regional lymph node metastasis				
N1	Metastasis in 1-3 regional lymph nodes				
N1a	Metastasis in one regional lymph node				
N1b	Metastasis in 2-3 regional lymph nodes				
N1c	Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis				
N2	Metastasis in four or more regional lymph nodes				
N2a	Metastasis in 4-6 regional lymph nodes				
N2b	Metastasis in seven or more regional lymph nodes				
Distant Metastasis (M)					
M0	No distant metastasis				
M1	Distant metastasis				
M1a	Metastasis confined to one organ or site (eg, liver, lung, ovary, nonregional node)				
M1b	Metastases in more than one organ/site or the peritoneum				
Table 2. Anatomic Stage/Prognostic Groups					
Stage	T	N	M	Dukes*	MAC*
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
	T4a	N0	M0	B	B2
IIB	T4b	N0	M0	B	B3
	T4a	N0	M0	B	B3
IIC	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIA	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
IIIB	T1-T2	N2b	M0	C	C1
	T4a	N2a	M0	C	C2
IIIC	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Any T	Any N	M1a	-	-
IVB	Any T	Any N	M1b	-	-
Note: cTNM is the clinical classification, pTNM is the pathologic classification. The y prefix is used for those cancers that are classified after neoadjuvant pretreatment (eg, ypTNM). Patients who have a complete pathologic response are ypT0N0cM0 that may be similar to Stage Group 0 or I. The r prefix is to be used for those cancers that have recurred after a disease-free interval (rTNM). *Dukes B is a composite of better (T3 N0 M0) and worse (T4 N0 M0) prognostic groups, as is Dukes C (Any T N1 M0 and Any T N2 M0). MAC is the modified Astler-Coller classification.					

Tabla 2. Estadificación TNM Cáncer de Recto

En CR la terapia multimodal es un enfoque que proporciona un excelente control del tumor y una supervivencia a largo plazo, sin embargo se asocia con una mortalidad mensurable, una morbilidad significativa y secuelas de larga duración que pueden deteriorar permanentemente la calidad de vida. Ahora es evidente que la CRT preoperatoria no es beneficiosa para todos los pacientes con cáncer de recto. Algunos pacientes tienen una respuesta mínima a la QTRT, mientras que otros no tienen células cancerosas detectables en la localización del tumor primario o en los ganglios linfáticos regionales en la muestra quirúrgica. Los pacientes con esta respuesta patológica completa RPc tienen un mejor pronóstico en comparación con los pacientes que no tienen RPc. Si la respuesta del tumor se pudiera predecir antes de la cirugía, los pacientes con tumores resistentes podrían evitar la toxicidad

y los gastos relacionados con la QTRT. Además, los pacientes que logran una RPc podrían evitar la morbilidad y las consecuencias funcionales de la RTM. El beneficio para estos pacientes en términos de calidad de vida sería significativo. Desafortunadamente, la identificación de pacientes con y sin respuesta al CRT antes de la cirugía sigue siendo un reto (4,5,6,7).

Mientras que la respuesta tumoral a la QTRT depende de los factores relacionados con el tratamiento, como la dosis de radiación y el tipo de quimioterapia administrada, la biología tumoral parece desempeñar el papel más importante en la respuesta del cáncer rectal al QTRT. Muchos estudios han reportado biomarcadores de respuesta a la QTRT, centrándose en la expresión génica, mutaciones y polimorfismos, y aunque se han identificado genes o combinaciones de genes como posibles sustitutos de la respuesta, ninguno de ellos ha sido validado e incorporado a la práctica clínica. La respuesta patológica completa se define como la ausencia completa de células tumorales de la pared rectal y los ganglios linfáticos regionales bajo microscopía (4,5,6,7).

Park et al. reveló que la respuesta al tratamiento a la quimiorradioterapia neoadyuvante fue un marcador predictivo temprano y la respuesta tumoral fue asociada con la supervivencia libre de recurrencia a 5 años. En realidad, el cáncer rectal T1-2, N0 patológico muestra un excelente pronóstico sin neoadyuvancia o adyuvancia. Dos estudios retrospectivos investigaron el resultado oncológico en pacientes con cáncer de recto T1-2, N0 que se sometió a quimiorradiación (QRT) y cirugía radical y se compara con aquellos que no recibieron QRT preoperatoria. Se encontraron resultados similares, sin diferencia significativa en la tasa de recurrencia local a 5 años y en general supervivencia para dos grupos.

El tratamiento estándar para la enfermedad T1-2, N0 es cirugía sola sin QRT preoperatoria o postoperatoria. En realidad, el cáncer rectal T1-2, N0 patológico muestra un excelente pronóstico sin quimiorradiación postoperatoria (8).

Los pacientes de edad avanzada son considerados con mayor riesgo a recibir quimiorradiación de manera preoperatoria debido a los efectos secundarios de la misma y a la reserva funcional disminuida con la edad. En un pequeño cohorte de 125 pacientes ancianos con cáncer rectal locorregionalmente avanzado tratados con quimiorradiación, la edad avanzada (≥ 70) no influyó en la supervivencia, lo que es equiparable con nuestro estudio (9).

Un aspecto muy importante en el tratamiento multimodal de los pacientes con cáncer de recto es la Resección Completa del Mesorecto, lo cual es valorado en el reporte histopatológico de la pieza quirúrgica, teniendo en cuenta un mínimo de 12 ganglios requeridos para estadificación de N, de los 40 pacientes estudiados, solo 4 pacientes (10%) tuvieron revisión de 12 ganglios o más, mientras que el 90% de los pacientes tuvo cosecha incompleta y por tanto N no estadificable. Los factores que influyen en la cosecha nodal son multifactoriales y un número adecuado de nódulos linfáticos (NL) examinados (≥ 12) se asocia con un beneficio de supervivencia. La eliminación de al menos 12 NL determinará el estado de los ganglios linfáticos de manera confiable. En la 7ª edición del AJCC Cancer Staging Handbook publicado por el Comité Conjunto Estadounidense de Cáncer (AJCC) y

la Unión Internacional Contra Cáncer (UICC), la recomendación para el número de los ganglios linfáticos (NL) que deben eliminarse son 10-14. Como la detección de NL positivos es crítica para la predicción de los resultados del paciente, un número adecuado de Los NL debe ser examinado. En un comentario sobre la clasificación TNM, Compton y Green indicaron que al menos deben eliminarse 12 NL. El "Colegio de Declaración de consenso de los patólogos estadounidenses " y las guías de práctica clínica del National Comprehensive Cancer Network también recomienda que en se eliminan al menos 12 NL. A pesar de los datos emergentes sobre la utilidad pronóstica, la evaluación patológica de especímenes resecados sigue siendo el predictor más fuerte de supervivencia en pacientes con cáncer de recto (CR). Goldstein et al. utilizó matemática modelos para mostrar una relación lineal directa entre rendimiento de NL y la probabilidad de encontrar un nodo positivo. Además, se ha demostrado que la cosecha de NL tiene un impacto clínico resultados en pacientes con enfermedad en estadio II III, de modo que más NL negativos confieren una ventaja de supervivencia. Además, Sarli et al. informó que los factores influyentes en la cosecha nodal son multifactoriales. Se cree que las variables clave afectan el rendimiento de la cosecha ganglionar, incluyendo factores dependientes del paciente, factores dependientes del cirujano, y la evaluación patológica de especímenes. Este estudio confirmó además que un total de 12 o más NL examinados se asocian con un aumento a largo plazo en supervivencia en pacientes en estadio I-III de CR (10,15).

Para una estadificación precisa del carcinoma rectal tratado, es importante tener en cuenta que cuando no se encuentran restos microscópicos de tumor, el área con cicatrices debe ser completamente analizada. Además, si el tumor viable no está presente incluso después de examinar secciones de toda el área con cicatrices, tres niveles se deben cortar a través de cada bloque para excluir focos tumorales residuales, como se sugiere en el estudio de fase II CORE (11).

El tumor asociado a infiltrado inflamatorio se ha considerado durante mucho tiempo un tipo de la respuesta del huésped y un importante factor de pronóstico en el CR. Después de la QRT preoperatoria, el cáncer de recto podría someterse a la regresión tumoral mediante la erradicación de las células de carcinoma y reemplazo por tejidos fibrosos o fibroinflamatorios. Nagtegaal et al. y Shia et al. encontraron que los pacientes con un extenso infiltrado fibroinflamatorio alrededor del tumor tenían menores tasas de recurrencia. Dos recientes estudios de Debucquoy et al. mostró una mejor supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de recto cuya RTM en sus muestras contenían cambios fibroinflamatorios después de una QRT preoperatoria. En general, un componente marcado de células inflamatorias no se ve comúnmente en los tumores rectales posteriores al tratamiento. Shia et al. informaron que, en el 60% de casos, la infiltración inflamatoria fue mínima. Estos hallazgos implican una función inmune deteriorada o inhibida en pacientes tratados con QRT. En consecuencia, se puede sugerir que los pacientes que mantienen una inflamación más extensa la respuesta en el lecho tumoral después de la QRT tiene un mejor resultado, y este factor es relevante para evaluar el pronóstico de estos pacientes (11,15).

En los estudios comparativos aleatorizados fase III la asociación del 5 fluorouracilo con oxaliplatino y ácido folínico ha mostrado un aumento estadísticamente significativo de la tasa de respuesta frente al 5 fluorouracilo solo. También ha mostrado una mejora significativa de la supervivencia libre de progresión. Por otro lado se ha visto que en algunos pacientes el tratamiento FOLFOX permite hacer resecciones con intención curativa de metástasis previamente inoperables, quimioterapia distinta de la aplicada en este estudio y que esta comprobado que oxaliplatino sinergiza la radiosensibilización al 5-Fu (Xeloda) (12).

Annie R. et al estudio un total de 725 pacientes que fueron tratados con quimiorradioterapia neoadyuvante y se clasificaron por respuesta tumoral: completa (131 pacientes, 18.1%), intermedia (211; 29.0%) y pobre (384; 53.0%). La edad, el sexo, el estadio clínico del nodo (N) y la ubicación del tumor no se relacionaron con la respuesta tumoral (13).

La respuesta tumoral (RC vs. RI vs. RP) se asoció con supervivencia global a 5 años (93.4% vs. 87.0% vs. 77.3%), supervivencia libre de recurrencia (SLR) (90.5% vs. 78.7% vs. 58.5%; $p < .001$), la recurrencia local (RL) a 5 años solo (0% frente a 1,4% frente a 4,4%, $p = 0,002$). El estudio concluyó que los resultados oncológicos después de la quimiorradioterapia preoperatoria seguida de resección radical en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado se correlacionan con la respuesta al tratamiento de la enfermedad. El grado de las tasas de respuesta se basó más en la evaluación patológica y menos en la información clínica. Los pacientes con RC después de resecciones radicales tuvieron tasas bajas de recidiva de la enfermedad a distancia sin recidiva local aislada. Los pacientes que desarrollaron RI tuvieron tasas mejoradas de recidiva de la enfermedad a distancia y recidiva local en comparación con los pacientes con PR lo cual es equiparable con los resultados obtenidos en nuestro estudio (13).

Mercury trial analizó 111 pacientes con cáncer rectal etapa clínica II y III que recibieron neoadyuvancia concomitante, publicó que los pacientes con pobre respuesta patológica a la neoadyuvancia tuvo sobrevida a 5 años del 27% (14).

Habr-Gama et al analizó 265 pacientes con cáncer de recto estadios II y III que recibieron neo concomitante con QT 5-Fu y leucovorin, reporta que 71 pacientes tuvieron respuesta patológica completa (27%), los pacientes con RC se mantuvieron en observación y control, sin recibir tratamiento quirúrgico, y 22% de los pacientes se llevaron a cirugía con resección total del mesorrecto, el 92% de los pacientes con RPc que solo se mantuvieron en control sin cirugía tuvo PLE a 5 años el 92% comparado con el 83% de los pacientes que se llevaron a cirugía RTM, la sobrevida a 5 años fue del 100% vs 88%, y la mortalidad fue de 0% vs 12% respectivamente (14).

Tabla comparativa de resultados de estudios similares con el estudio realizado.

ESTUDIO	NUMERO DE PACIENTES	NEOADYUVANCIA	ESTADIO DE LA ENFERMEDAD	TIPO DE RESECCION	RESPUESTA PATOLOGICA	5 AÑOS PLE	RECURRENCIA	PROGRESION	SOBREVIDA A 5 AÑOS	DEFUNCION
Mercury Habr-Gama et al	111	Concomitante Concomitante 5-Fu, leucovorin	II y III	Sin cirugía 27% RTM 22%	Pobre respuesta 71 pacientes con respuesta patológica completa	Sin Qx 92%	8%		27%	0%
	265		II y III			RTM 22%	RTM 83%	17%		88%
Annie R et al	725	concomitante	II y III		Completa: 131 (18.1%) Intermedia: 211 (29%) Pobre: 384 (53%)		9.5%		93.4%	7%
Tesis Respuesta Patológica a la Neo...	40	Concomitante RT / QT Xeloda	Localizada: 62.5%	Optima: 10%	Completa: 7.5%	100%	0%	0%	100%	0%
			Locorregional avanzada: 35%	Suboptima : 90%	Moderada: 35%	50%	35%	42%	50%	50%
			Metástasis a distancia: 2.5%		Mínima: 10%	0%	75%	25%	0%	25%
					Pobre: 47.5%	27%	36%	57%	27%	57%

2. JUSTIFICACIÓN.

El cáncer de recto es el 4º cáncer más frecuente en hombres y el 3º en mujeres a nivel global. La supervivencia a 5 años es casi del 90% si el diagnóstico se realiza en etapas tempranas, sin embargo menos del 40% de los casos se diagnostica de manera oportuna. La resección quirúrgica se considera hasta el momento la piedra angular en el tratamiento teniendo como opciones la escisión local hasta una resección abdominoperineal.

Posterior a la cirugía la tasa de recidiva local varía entre un 5 y un 40%. La radioterapia preoperatoria reduce las tasas de recurrencia, incrementa las tasas de preservación del esfínter y la supervivencia. La quimioterapia sirve como terapia sistémica que evita el riesgo de micrometastasis posterior al diagnóstico y tratamiento quirúrgico.

Este estudio es útil para evaluar la respuesta patológica tumoral en pacientes con cáncer de recto diagnosticados y tratados en esta unidad que recibieron como tratamiento inicial neoadyuvancia con radioterapia y quimioterapia monodroga con xeloda, ya que hasta el momento no contamos con estadísticas sobre este tema. Para tal efecto se evaluó el reporte histopatológico de la pieza quirúrgica posterior al tratamiento multimodal del paciente con cáncer de recto, se identificó el procedimiento quirúrgico realizado, se estadificó la enfermedad y se dio seguimiento a los pacientes durante 5 años identificando los casos de periodo libre de enfermedad (PLE), persistencia, recurrencia, progresión, curación de la enfermedad y la mortalidad.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En el CMN “Manuel Ávila Camacho” UMAE Puebla no se ha realizado el análisis de la respuesta patológica del cáncer de recto a la terapia neoadyuvante con radioterapia y quimioterapia monodroga con xeloda en pacientes con cáncer de recto lo cual es de suma importancia en el pronóstico y de los pacientes.

4. PREGUNTA CIENTÍFICA.

¿Cuál es la respuesta patológica del cáncer de recto a la neoadyuvancia con radioterapia y quimioterapia monodroga con xeloda?

5. HIPÓTESIS.

5.1 HIPÓTESIS ALTERNA.

Hay respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de recto que recibieron neoadyuvancia con radioterapia y quimioterapia monodroga con Xeloda.

5.2 HIPÓTESIS NULA.

No hay respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de recto que recibieron neoadyuvancia con radioterapia y quimioterapia monodroga con Xeloda.

6. OBJETIVOS.

6.1. GENERAL.

Analizar la respuesta patológica en pacientes con cáncer de recto que recibieron neoadyuvancia con radioterapia y quimioterapia monodroga con xeloda.

6.2. ESPECÍFICOS.

- Identificar la edad promedio de los pacientes afectados por cáncer de recto.
- Identificar el género predominante de pacientes con cáncer de recto.
- Describir la respuesta patológica a la neoadyuvancia, con el reporte histopatológico definitivo posterior a tratamiento quirúrgico.
- Identificar procedimiento quirúrgico realizado en los pacientes con cáncer de recto y tipo de resección.

7. MATERIAL Y MÉTODOS.

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.

- a) Tipo de estudio.
Descriptivo.
- b) Características del estudio.
Transversal.
Retrospectivo.
Unicéntrico.
Heterodémico.
Retrolectivo.

7.2. UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL.

El presente estudio se realizó en el servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional General de División “Manuel Ávila Camacho” UMAE Puebla; en el periodo comprendido del 1º. de Enero del 2011 al 1º. de Septiembre del 2012, en pacientes con cáncer de recto que hayan recibido neoadyuvancia con radioterapia y quimioterapia monodroga con xeloda.

7.3. UNIVERSO DE TRABAJO.

7.3.1 POBLACIÓN FUENTE.

Todos los pacientes que presenten cáncer de recto que recibieron neoadyuvancia con radioterapia y quimioterapia monodroga con xeloda, en el servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional General de División “Manuel Ávila Camacho”.

7.3.2 POBLACIÓN ELEGIBLE.

Todos los pacientes con cáncer de recto en el Hospital de Especialidades, que recibieron neoadyuvancia con radioterapia y quimioterapia monodroga con xeloda durante el tiempo que comprende del 1º. De Enero 2011 al 1º. de septiembre del 2012.

7.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

7.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Pacientes con colonoscopia y biopsia confirmatoria de adenocarcinoma.
Neoadyuvancia con radioterapia 25 sesiones y 2 ciclos de quimioterapia monodroga con xeloda.
Ambos géneros.
Edad entre 30 y 80 años.

7.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Pacientes con diagnóstico y tratamiento fuera de esta unidad.
Pacientes menores de 30 años y mayores de 80 años.
Pacientes que no completaron neoadyuvancia concomitante.

7.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Perdida del paciente en el seguimiento a 5 años después de operados.

Causas de defunción sin relación con cáncer de recto.

Hoja de recolección de datos incompleta o falta de datos.

7.5. ESTRATEGIAS DE MUESTREO.

7.5.1. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Conveniente al investigador, todo paciente del universo de trabajo que cumpla con los criterios de inclusión en el periodo de tiempo establecido.

7.5.2 TIPO DE MUESTREO.

Determinístico.

7.6. VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN.

7.6.1 VARIABLE DEPENDIENTE E INDEPENDIENTE.

a) Variable dependiente: respuesta patológica.

b) Variable independiente: cáncer de recto.

7.6.2 DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL.

Edad.

Conceptual: Tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento.

Operacional: de 30 a 80 años.

Género.

Conceptual: Clase a la que pertenece un nombre sustantivo o un pronombre por el hecho de concertar con él una forma y, generalmente solo una, de la flexión del adjetivo y del pronombre. En las lenguas indoeuropeas estas formas son tres en determinados adjetivos y pronombres: masculina, femenino.

Operacional: paciente masculino o femenino con cáncer de recto.

Respuesta patológica.

Conceptual: ausencia completa de células tumorales de la pared rectal y los ganglios linfáticos regionales bajo microscopía.

Operacional:

Completa: ausencia de células cancerígenas incluyendo ganglios linfáticos

Moderada: células únicas o pequeños grupos de células cancerígenas identificadas.

Mínima: cáncer residual

Pobre: mínimo o sin respuesta a tratamiento, células cancerígenas extensas

Cirugía realizada.

Conceptual: acción mecánica sobre una estructura anatómica del cuerpo. Las cirugías pueden desarrollarse como parte de un tratamiento para la solución del cáncer o con la finalidad de establecer un diagnóstico.

Operacional: procedimientos quirúrgicos realizados: resección anterior baja, resección anterior ultra baja o resección abdominoperineal.

7.6.3. NOMBRE, TIPO DE ESCALA, UNIDAD Y EQUIPO DE MEDICIÓN.

7.6.4. TABLAS DE VARIABLES.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS.

Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
<i>Edad</i>	Cuantitativa Discreta	Numérica	Años	-----
<i>Género</i>	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1.- Masculino 2.- Femenino	-----

VARIABLES DEL ESTUDIO.

Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
<i>Respuesta Patológica Completa</i>	Cualitativa	Nominal Binaria	1.- Si 2.- No	-----

VARIABLES CONFUSORAS.

Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
<i>Cirugía realizada</i>	Cualitativa	Nominal	1.- RAB 2.- RAP 3.- Excenteración pélvica 4.- RAP + metastasectomia	-----

7.7 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

7.7.1 FUENTES DE INFORMACIÓN.

Se utilizaron libros de texto, artículos de investigación originales, artículos de revisión y guías de práctica clínica.

7.7.2 INSTRUMENTO DE MEDICIÓN.

Se realizó una base de datos en sistema Excel de Microsoft Office 2013 con los datos recolectados del Servicio de Gastrocirugía y la información obtenida de los expedientes clínicos.

7.8. TÉCNICA Y PROCEDIMIENTO.

El presente estudio se realizó en el servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades Puebla, IMSS.

Se identificaron los expedientes de los pacientes que hayan sido diagnosticados con cáncer de recto en un periodo de enero del 2011 a septiembre del 2012, los cuales hayan sido tratados con neoadyuvancia concomitante con 25 sesiones de radioterapia y 2 ciclos de quimioterapia monodroga con Xeloda.

Se revisaron los expedientes y se estudiaron las características de dicha población, se evaluó la enfermedad por tomografía al momento del diagnóstico de cáncer de recto, evaluamos la respuesta patológica a la neoadyuvancia concomitante con el reporte histopatológico definitivo de la pieza quirúrgica, además describimos el seguimiento del paciente durante 5 años posteriores al tratamiento quirúrgico para obtener la evolución del paciente con periodo libre de enfermedad, persistencia, recurrencia, progresión y la tasa de curación de la enfermedad, así como identificamos a los pacientes fallecidos por la misma patología y se analizó el tipo de resección.

Se realizó el análisis de los resultados mediante estadística descriptiva y analítica, con aplicación prueba binominal evaluado de los mismos y publicación de resultados.

7.9 ANÁLISIS DE LOS DATOS.

Se utilizó estadística descriptiva para los datos generales de la población de estudio. Para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión y se analizaron los resultados con el programa SPSS.

7.10 LOGÍSTICA.

7.10.1 RECURSOS HUMANOS.

- a) Investigador principal.
- b) Asesores expertos.

7.10.2 RECURSOS MATERIALES.

- Expediente clínico.
- Material bibliográfico recopilado.
- Hojas de recolección de datos.
- Papelería, computadora, impresora, paquete para análisis estadístico.

7.10.3 RECURSOS FINANCIEROS.

- Recursos propios del investigador principal.
- Recursos del Hospital de Especialidades Puebla.

7.11 CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD.

El presente protocolo se ajusta a los lineamientos de la ley general de salud de México promulgada en 1986 y al código de Helsinki de 1975 y modificado en 1989, respecto a la confidencialidad de los participantes en el estudio, por tratarse de un estudio descriptivo no aplica la firma de consentimiento informado.

8. RESULTADOS.

El estudio fue realizado en el periodo comprendido de Enero del 2011 al 1º de Septiembre del 2012, se incluyeron un total de 40 pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de recto, en los cuales se analizó la respuesta patológica a la neoadyuvancia concomitante en el hospital de especialidades UMAE Manuel Ávila Camacho por parte del servicio de Gastrocirugía.

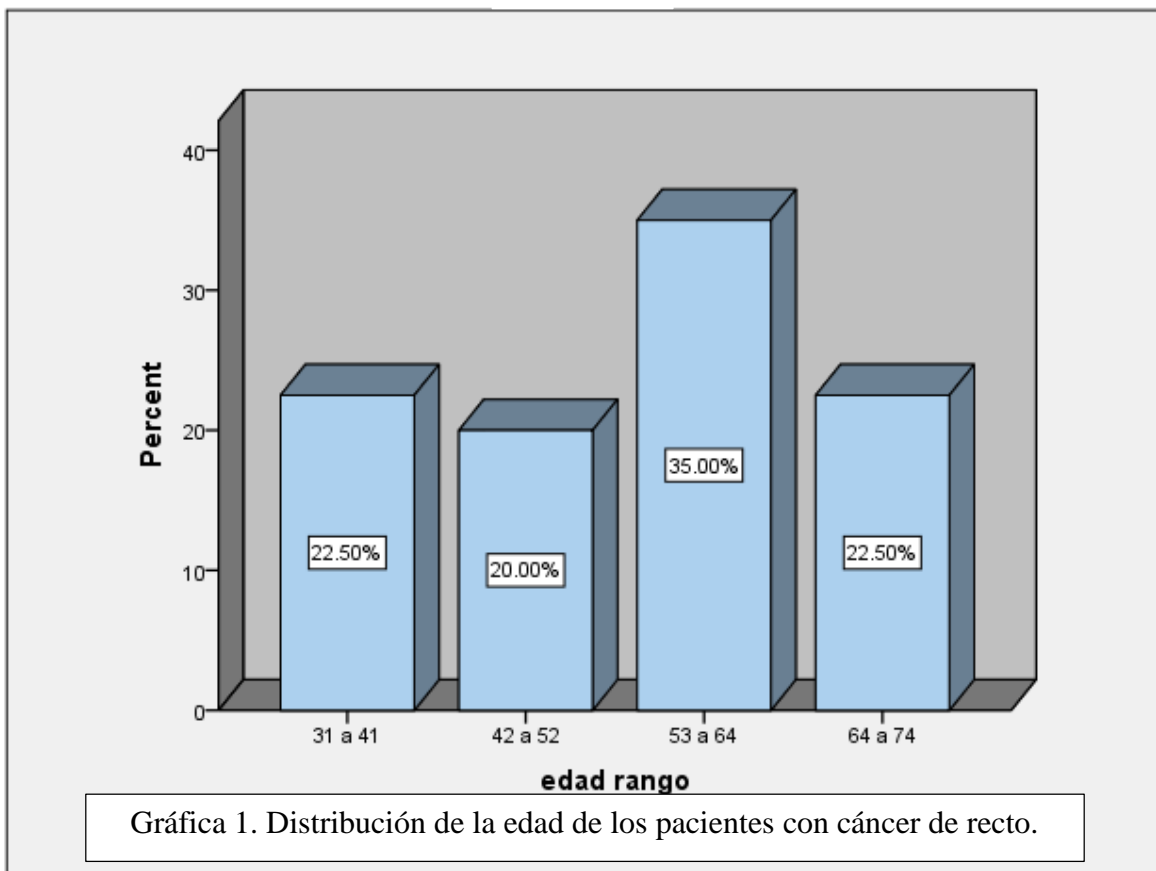
Se evaluaron las variables edad, género, respuesta patológica y cirugía realizada, además se dio seguimiento a 5 años, identificando periodo libre de enfermedad, persistencia, recurrencia, progresión y la tasa de curación para poder establecer un pronóstico de la enfermedad, así como identificamos a los pacientes fallecidos por la misma patología y se analizó el tipo de resección lograda en la cirugía en esta institución.

1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO.

Las variables estudiadas fueron edad y género.

1.1. Edad de los pacientes.

De los 40 pacientes incluidos en el estudio, el promedio de edad fue 52.58 años, con una desviación estándar de 12.568 y el rango de edad predominante fue de 53 a 64 años (14 pacientes). Como se presenta en gráfica 1 y cuadro 1.



Número de pacientes	Media	Mediana	Moda	Varianza	Desviación estándar	Rango
40	52.58	54.00	54	157.943	12.568	43

Cuadro 1. Edad de los pacientes con diagnóstico de cáncer de recto.

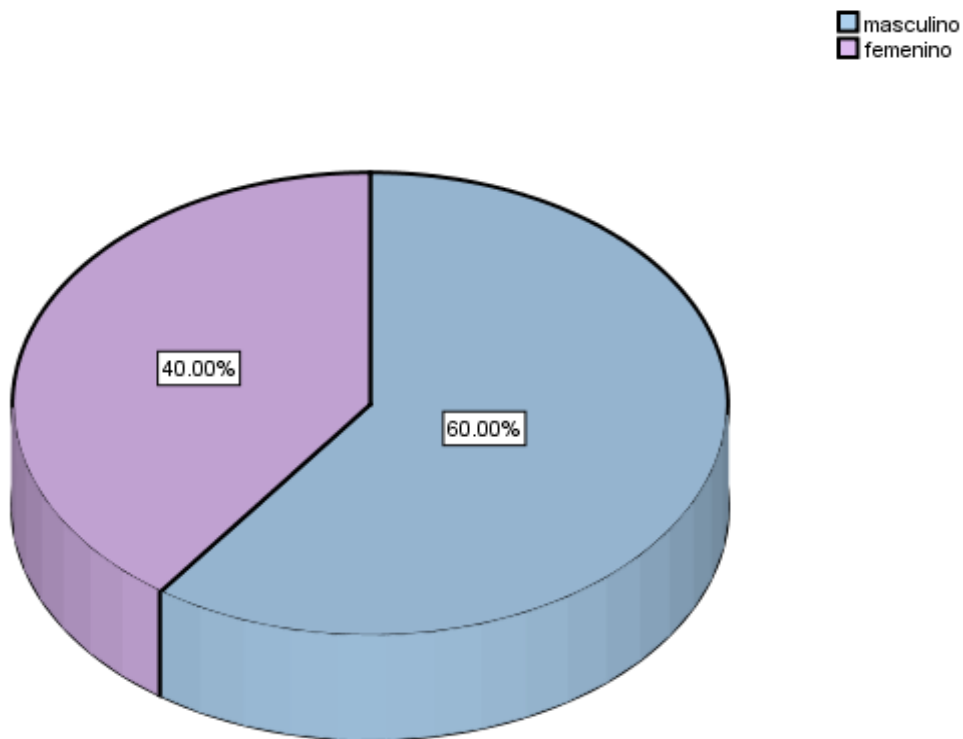
1.1. Género de los pacientes con cáncer de recto.

De los 40 pacientes el género predominante fue el masculino 60% (24 pacientes).

Cuadro 2 y gráfica 2.

Género	Número de pacientes	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasas	Error muestral	IC 95%
Masculino	24	0.6	60%	1.5	150	0.78	1.4 +/- 0.16
Femenino	16	0.4	40%	0.6	60	0.78	1.4 +/- 0.16

Cuadro 2. Género de los pacientes con cáncer de recto.



Gráfica 2. Distribución por género de los pacientes con cáncer de recto.

2. DESCRIPCIÓN DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO A LA NEOADYUVANCIA CONCOMITANTE.

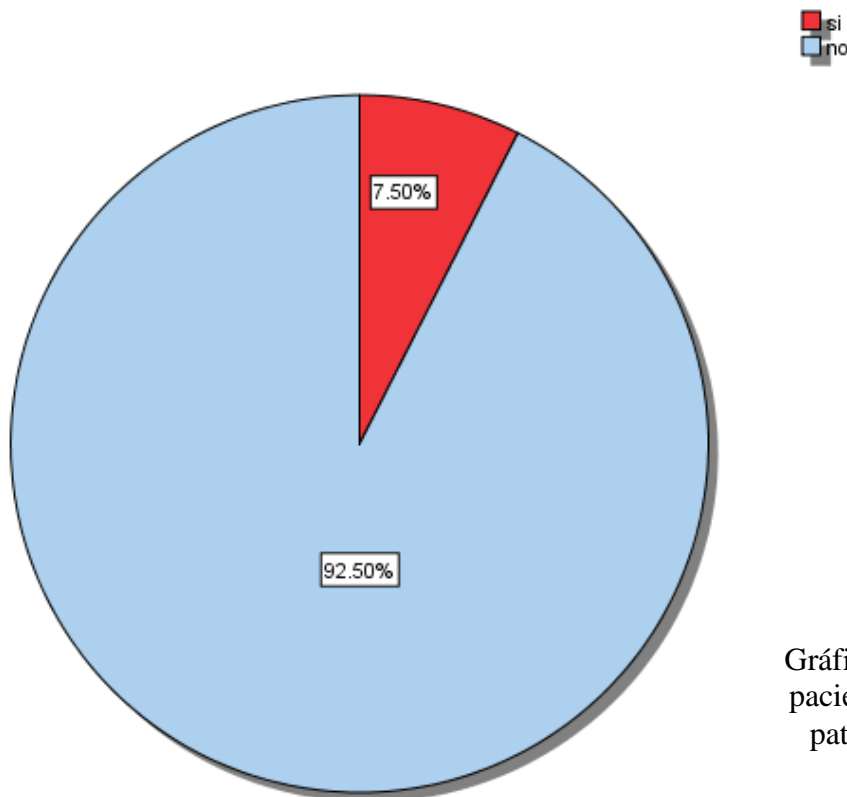
Las variables del estudio aplicadas a los pacientes con cáncer de recto fueron la respuesta patológica completa y cirugía realizada.

2.1 RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA A LA NEOADYUVANCIA CONCOMITANTE.

El 7.5% de los pacientes (3) tuvo respuesta patológica completa a la neoadyuvancia concomitante con monodroga Xeloda ($p=0.030$ prueba estadística binominal), el restante 92.5% de los pacientes (37) no tuvieron respuesta patológica completa (cuadro 3 y 4, gráfica 3), dentro de este grupo la respuesta patológica fue variable entre moderada, pobre y mínima respuesta lo cual será comentado y analizado más adelante.

Respuesta Patológica Completa n= 40	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	Intervalo de confianza 95%	Error de muestreo
Si	0.08	7.5%	a/b 0.08	0.8:10	1.92 +/- 0.08	0.042
No	0.92	92.5%	b/a 12	120:10	1.65 +/- 0.15	0.076

Cuadro 3. Respuesta Patológica Completa.



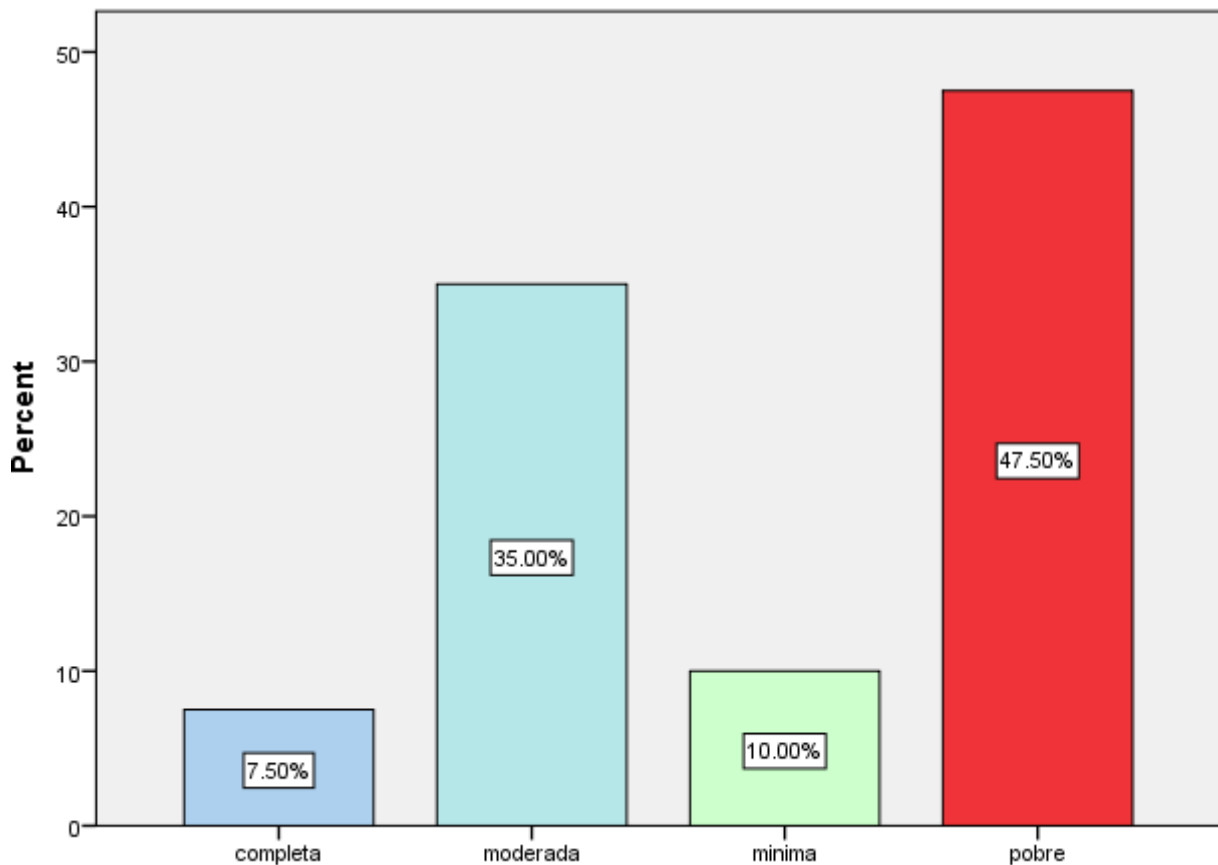
Gráfica 3. Porcentaje de pacientes con respuesta patológica completa

Binomial Test						
	Category	N	Observed Prop.	Test Prop.	Exact Sig. (2-tailed)	
Respuesta Patológica Completa	Group 1 Si	1.00	3	.08	.50	.000
	Group 2 No	2.00	37	.93		
	Total		40	1.00		

Cuadro 4. Prueba estadística no paramétrica Binominal aplicada a variable del estudio p significativa 0.00

2.2 RESPUESTA PATÓLOGICA.

De los 40 pacientes incluidos en el estudio, solo 3 pacientes presentaron respuesta completa a la neoadyuvancia (7.5%), el restante 92.5% no tuvo respuesta patológica completa, sin embargo se tuvo diferentes tipos de respuesta, el 47.5% tuvo pobre respuesta (19), 35% moderada (14), 10% (4) mínima (gráfica 4 y cuadro 5).



Gráfica 4. Respuesta patológica a la neoadyuvancia en pacientes con cáncer Rectal.

Respuesta Patológica n= 40	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	Intervalo de confianza 95%	Error de muestreo
Completa	0.08	7.5%	a/b 0.2 a/c 0.7 a/d 0.1	2:10 7:10 1:10	1.925 +/- 0.08	0.042
Moderada	0.35	35%	b/a 4.6 b/c 3.5 b/d 0.7	46:10 35:10 7:10	1.650 +/- 0.155	0.076
Mínima	0.10	10%	c/a 1.3 c/b 0.2 c/d 0.2	13:10 2:10 2:10	1.900 +/- 0.10	0.048
Pobre	0.47	47.5%	d/a 6.3 d/b 1.3 d/c 4.7	63:10 13:10 47:10	1.525 +/- 0.165	0.080

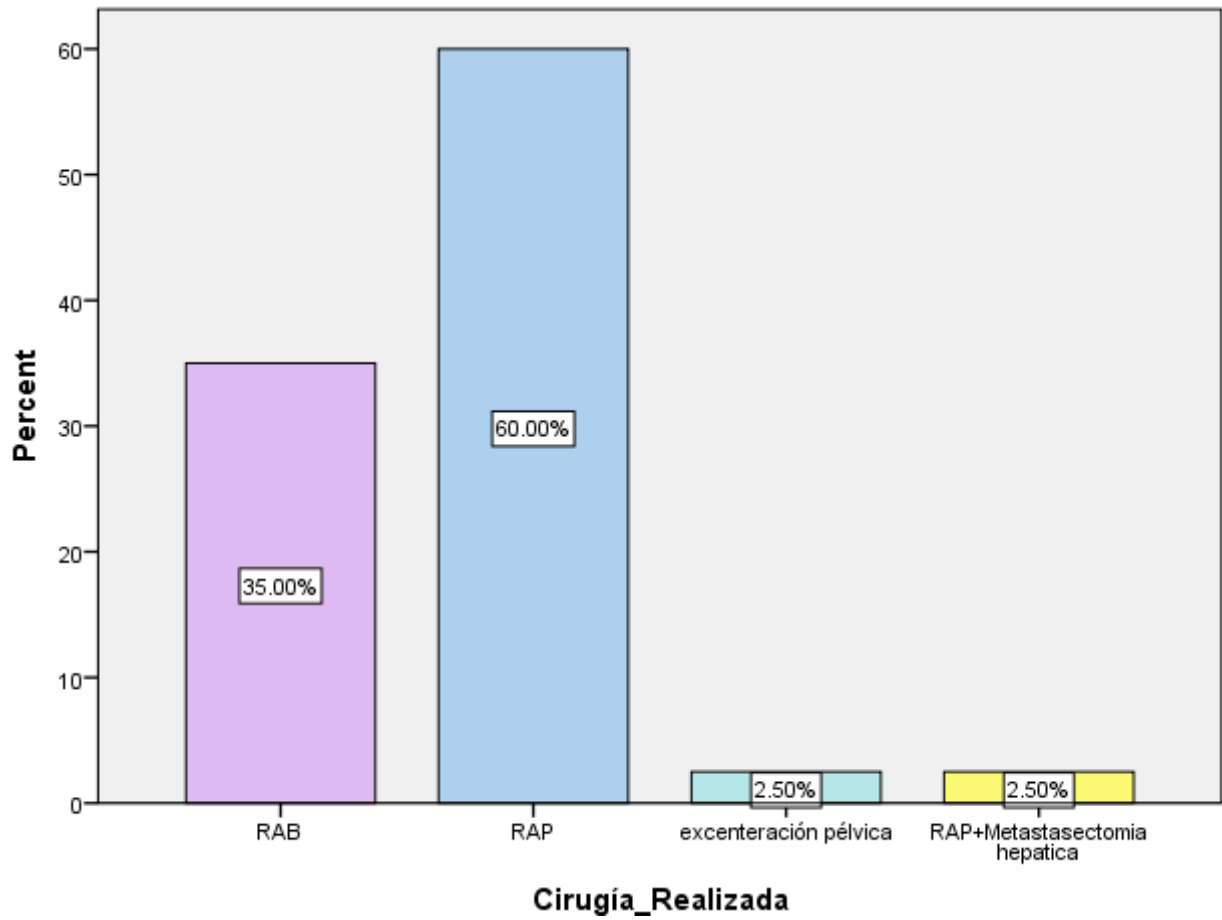
Cuadro 5. Respuesta Patológica a la Neoadyuvancia Concomitante RT, QT
Xeloda

3. ANÁLISIS DE LA CIRUGÍA REALIZADA.

El tratamiento definitivo en los 40 pacientes fue la cirugía. El tipo de cirugía realizada (cuadro 6 y grafica 5) dependió de la distancia del tumor en relación con el margen anal, siendo 4 tipos de cirugías, la resección abdominoperineal fue la cirugía más frecuentemente realiza en 60% de los casos (24), seguida de la resección anterior baja 35% (14), y dos casos aislados en los que se realizaron resección abdominoperineal con metastasectomía hepática 2.5% (1) y excenteración pélvica 2.5% (1).

Cirugía n= 40	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	Intervalo de confianza 95%	Error de muestreo
RAB	0.35	35%	a/b 0.5 a/c 1.7 a/d 1.7	5:10 17:10 17:10	0.350 +/- 0.154	0.076
RAP	0.60	60%	b/a 1.7 b/c 24 b/d 24	17:10 240:10 240:10	0.600 +/- 0.158	0.078
RAP + metastasectomía	0.025	2.5%	c/a 0.07 c/b 0.04 c/d 1	0.7:10 0.4:10 10:10	0.025 +/- 0.050	0.025
Excenteración pélvica	0.025	2.5%	d/a 0.7 d/b 0.4 d/c 1	0.7:10 0.4:10 10:10	0.025 +/- 0.050	0.025

Cuadro 6. Cirugías realizadas por cáncer rectal.



Grafica 5. Procedimientos quirúrgicos realizados a los pacientes con cáncer de recto, posterior a neoadyuvancia concomitante.

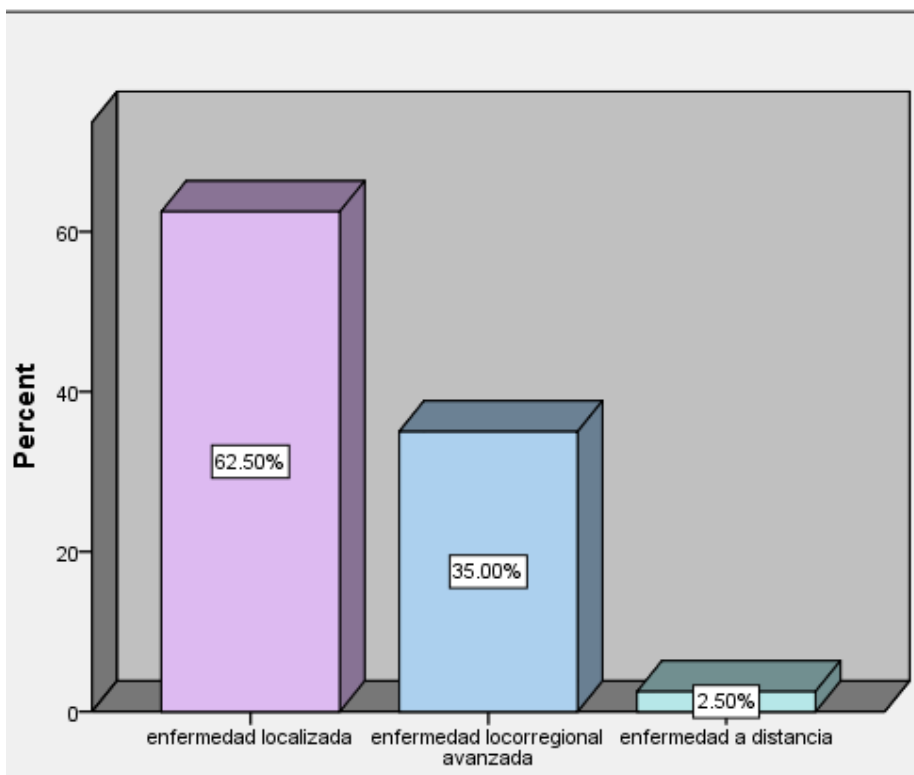
4. ANÁLISIS ADICIONAL DEL SEGUIMIENTO A 5 AÑOS DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO QUE RECIBIERON NEOADYUVANCIA CON RT Y QT MONODROGA CON XELODA.

4.1 TAC DIAGNÓSTICA.

Los pacientes seleccionados en el estudio contaban con tomografía diagnóstica, con lo que pudimos relacionar la presentación clínica de la enfermedad (Cuadro 7, Gráfica 6). El 62.5% de los pacientes presentó enfermedad localizada en la tomografía al momento del diagnóstico (25), el 35% presentó enfermedad locorregionalmente avanzada (14) y solo un paciente presentó enfermedad a distancia (metástasis hepática) correspondiente al 2.5%.

TAC diagnóstica n=20	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	Intervalo de confianza 95%	Error de muestreo
Enfermedad localizada	0.62	62.5%	a/b 1.7 a/c 25	17:10 250:10	0.625 +/- 0.157	0.077
Locorregional avanzada	0.35	35%	b/a 0.5 b/c 14	5:10 140:10	0.350 +/- 0.155	0.076
Enfermedad a distancia	0.02	2.5%	c/a 0.04 c/b 0.07	0.4:10 0.7:10	0.0250 +/- 0.050	0.025

Cuadro 7. Características de TAC en el cáncer de recto.

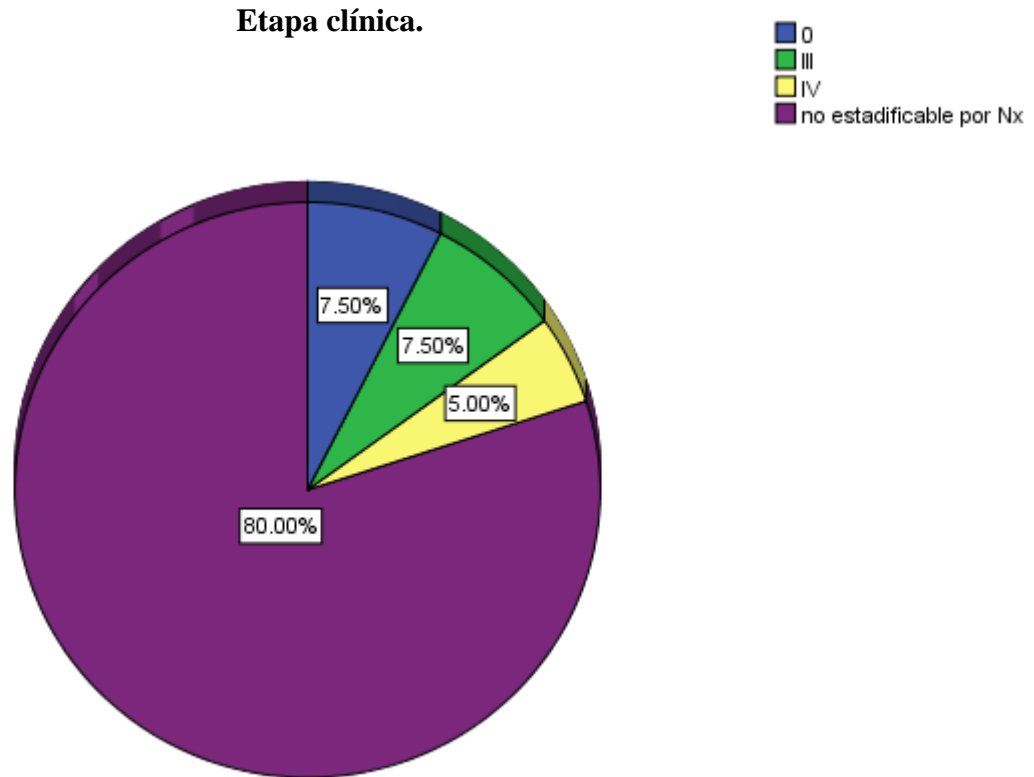


Tomografía

Gráfica 6. Características de la enfermedad por tomografía al momento del diagnóstico.

4.2 ESTADIO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD.

Posterior a realizar la cirugía en los pacientes se identificó el estadio de la enfermedad (gráfica 7), la mayoría de los pacientes estudiados no pueden ser estadificados debido a una resección subóptima en la cirugía, ya que no se completa la pesquisa de ganglios (Nx) el 80% no fue estadificable (32), 7.5% etapa 0 (3), 7.5% etapa clínica III (3) y 2 pacientes con etapa clínica IV 5% como se presenta en la gráfica 7.



Gráfica 7. Estadificación de los pacientes posterior al análisis de la pieza quirúrgica con el reporte histopatológico definitivo.

4.3 PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD.

El análisis de los datos recabados muestran que 15 pacientes completaron la vigilancia a 60 meses con periodo libre de enfermedad (37.5%) dentro de estos pacientes se incluyen los 3 pacientes con respuesta patológica completa (100%), mientras que el resto 62.5% tuvo persistencia (pacientes sin respuesta patológica completa), recurrencia o progresión de la enfermedad, de este 62.5% de los pacientes, el 17.5% (7) tuvo PLE entre 0 y 11 meses, 12.5% de 12 a 23 meses PLE (5), 17.5% (7) de 24 a 35 meses, 15% (6) de 36 a 47 meses (Cuadro 8).

Periodo libre de enfermedad n= 15	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	Intervalo de confianza 95%	Error de muestreo
Respuesta patológica completa	1	100%	a/b 3.3	33:10	0.625 +/- 0.157	0.077
Sin respuesta patológica completa	0.30	30%	b/a 0.3	3:10	0.350 +/- 0.155	0.076

Cuadro 8. Seguimiento de los pacientes con periodo libre de enfermedad.

4.4. PERSISTENCIA DE LA ENFERMEDAD.

De los 40 pacientes solo 9 tuvieron persistencia de la enfermedad a pesar de tratamiento neoadyuvante y quirúrgico, 17.5% (7) en el seguimiento de 0 a 11 meses, 5% (2) en el seguimiento de los 12 a 23 meses (cuadro 9).

Persistencia de la enfermedad.

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Sin persistencia	31	77.5	77.5	77.5
0 a 11 meses	7	17.5	17.5	95.0
12 a 23 meses	2	5.0	5.0	100.0
Total	40	100.0	100.0	

Cuadro 9. Pacientes con persistencia de la enfermedad a pesar de tratamiento neoadyuvante y quirúrgico.

4.5 RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD.

15 pacientes tuvieron recurrencia de la enfermedad durante su seguimiento 37.5% (15) de los 40 pacientes, el 5% (2) presento la recurrencia de los 12 a los 23 meses, 17.5% (7) recurrió de los 24 a los 35 meses y 15% (6) recurrió en los 36 a 47 meses del seguimiento (cuadro 10)

Recurrencia de la enfermedad.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Sin recurrencia	25	62.5	62.5	62.5
	12 a 23 meses	2	5.0	5.0	67.5
	24 a 35 meses	7	17.5	17.5	85.0
	36 a 47 meses	6	15.0	15.0	100.0
	Total	40	100.0	100.0	

Cuadro 10. Pacientes con recurrencia de la enfermedad durante su seguimiento posterior a tratamiento.

4.6 PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD.

El 45% (18) de los pacientes tuvo progresión de la enfermedad ya sea por actividad tumoral hepática, pulmonar o ambas, 20% tuvo progresión de los 12 a 23 meses de seguimiento (8), 12.5% de los 24 a los 35 meses de seguimiento (5) y el otro 12.5% restante en los 36 a los 47 meses (Cuadro 11).

Progresión de la enfermedad.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Sin progresión	22	55.0	55.0	55.0
	12 a 23 meses	8	20.0	20.0	75.0
	24 a 35 meses	5	12.5	12.5	87.5
	36 a 47 meses	5	12.5	12.5	100.0
	Total	40	100.0	100.0	

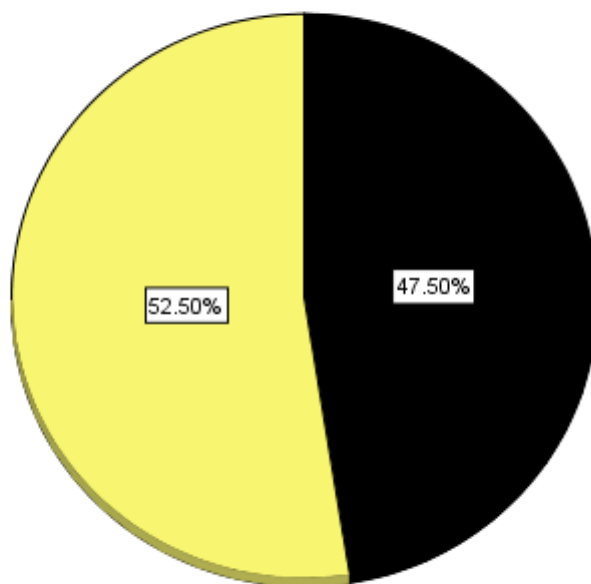
Cuadro 11. Pacientes con progresión de la enfermedad por actividad tumoral hepática o pulmonar.

4.7 DEFUNCIÓN.

El 47.5% de los pacientes tratados por cáncer de recto falleció durante el seguimiento a 5 años, esto a pesar de recibir neoadyuvancia y tratamiento quirúrgico definitivo (19 pacientes), el 52.5% continuo vivo posterior a 5 años de seguimiento (Grafica 8) sin embargo no quiere decir que estén curados, esto incluye a los pacientes que se encuentran con persistencia, recurrencia y progresión de la enfermedad (Cuadro 12).

Defuncion

■ si
■ no



Grafica 8. Pacientes que fallecieron a causa de cáncer de recto.

Defunción	Número de pacientes	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasas	Error muestral	IC 95%
Si	19	0.4	47.5%	0.9	90	0.80	1.525 +/- 0.16
No	21	0.5	52.5%	1.1	110	0.80	1.525 +/- 0.16

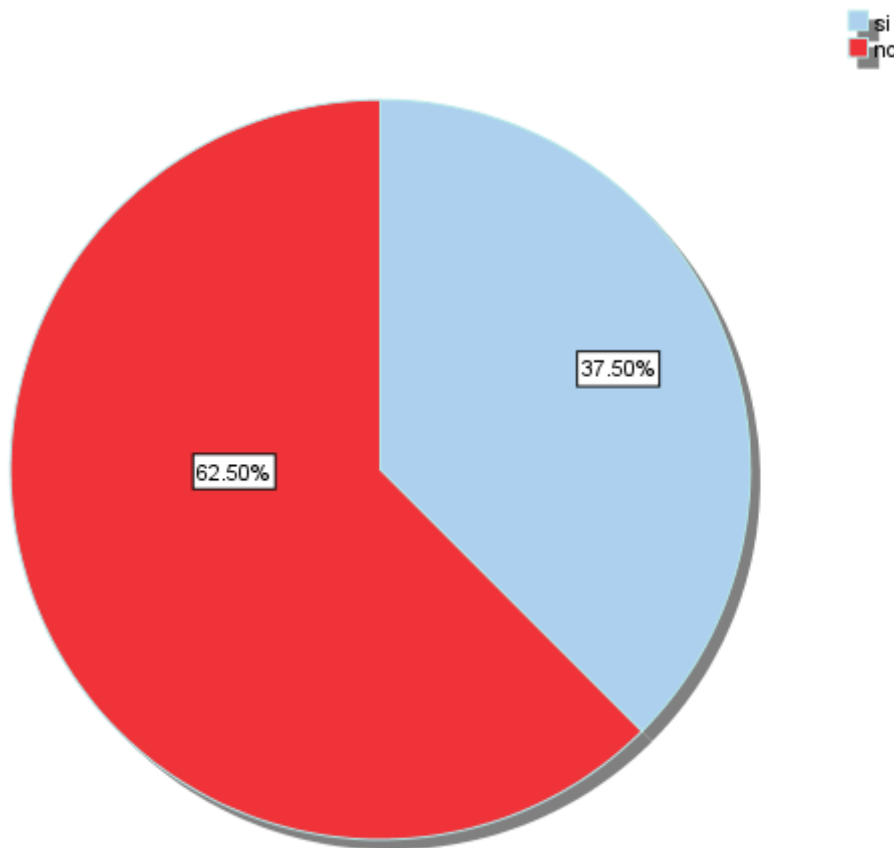
Cuadro 12. Pacientes finados por cáncer de recto

4.8 CURACIÓN.

15 pacientes de los 40 estudiados lograron completar la vigilancia a 60 meses con PLE, por lo que se habla de curación, corresponde al 37.5% de los pacientes (cuadro 13, gráfica 9).

Curación	Número de pacientes	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasas	Error muestral	IC 95%
Si	15	0.3	37.5%	0.6	60	0.80	1.525 +/- 0.16
No	25	0.6	62.5%	1.6	160	0.80	1.525 +/- 0.16

Cuadro 13 Pacientes con curación posterior a seguimiento a 5 años con PLE.



Gráfica 9. Pacientes con cáncer de recto que completaron vigilancia a 5 años con PLE y por tanto curación.

9. DISCUSIÓN.

En cuanto al género de pacientes con cáncer de recto el predominio es el masculino un 20% por encima del femenino, hasta el momento no hay artículos que publiquen predilección del cáncer de recto por género, la incidencia es reportada similar para ambos géneros, ya que el adenocarcinoma rectal no muestra receptores hormonales por lo que haya predilección en el género (13).

La edad es un factor de riesgo muy importante en el cáncer rectal, teniendo incremento de la incidencia a partir de los 50 años, comparado con nuestro estudio es similar a lo reportado por nosotros ya que tuvimos una mediana de 52.58 años (9).

Se ha reportado hasta un 30% de respuesta patológica completa a la neoadyuvancia (4). La respuesta patológica completa influye disminución de la recurrencia la combinación de 5-Fu con leucovorina como QT en neo concomitante reporto hasta 18% de respuesta patológica completa (5). Hasta la fecha no se ha documentado una respuesta uniforme a la QTRT neo, la RPc se puede observar hasta en un 42% de los pacientes con cáncer rectal. Mientras que la respuesta tumoral a la QTRT depende de los factores relacionados con el tratamiento, como la dosis de radiación y el tipo de quimioterapia administrada, la biología tumoral parece desempeñar el papel más importante en la respuesta del cáncer rectal al QTRT. Se han reportado biomarcadores de respuesta a la QTRT, centrándose en la expresión génica, mutaciones y polimorfismos, y aunque se han identificado genes o combinaciones de genes como posibles sustituto de la respuesta, ninguno de ellos ha sido validado e incorporado a la práctica clínica. En los estudios comparativos aleatorizados fase III la asociación del 5 fluorouracilo con oxaliplatino y ácido folínico ha mostrado un aumento estadísticamente significativo de la tasa de respuesta frente al 5 fluorouracilo solo, nuestros pacientes únicamente son tratados con Xeloda como monoterapia QT neoadyuvante con RT por lo que al comparar con los demás estudios se tiene una respuesta patológica completa muy baja. Habr-Gama et al analizó pacientes con cáncer de recto estadios II y III que recibieron neo concomitante con QT 5-Fu y leucovorin, reporta que 27% de pacientes tuvieron respuesta patológica completa discrepante con nuestros resultados debido posiblemente al empleo de quimioterapia neoadyuvante monodroga en nuestro caso (4,5,6,7,14).

Los pacientes estudiados finalmente fueron tratados con cirugía posterior a la neoadyuvancia siendo cirugías radicales siendo predominante la resección abdominoperineal, se han realizados estudios en los que la RPc se puede observar hasta en un 42% de los pacientes con cáncer rectal, de aquí que se ha ideado la llamada Watch and Wait Strategy, así evitando cirugías radicales en los pacientes (6).

RTM requiere un mínimo de 12 ganglios recuperados en la cirugía. Se cree que las variables clave afectan el rendimiento de la cosecha ganglionar, incluyendo factores dependientes del paciente, factores dependientes del cirujano, y la evaluación patológica de especímenes. Este estudio confirmó además que un total de 12 o más NL examinados se asocian con un aumento a largo plazo en supervivencia en pacientes en estadio I-III de CR comparado con nuestro estudio la revisión ganglionar en la pieza quirúrgica es muy pobre solo 4 pacientes tienen N cantidad

de ganglios requeridos para la estadificación. La edad, el sexo, el estadio clínico del nudo (N) y la ubicación del tumor no se relacionaron con la respuesta tumoral Annie R. et al clasifico por respuesta tumoral a sus pacientes y de manera similar se reportó la sobrevida PLE de acuerdo a la respuesta, siendo la de mejor pronóstico la respuesta completa (7,10,13,15).

La respuesta patológica completa se asoció con supervivencia global a 5 años 93.4%, supervivencia libre de recurrencia (SLR) 90.5% $p < .001$, la recurrencia local (RL) a 5 años solo (0% $p = 0,002$) son datos equiparables a los publicados en nuestros resultados (13).

Mercury trial analizó, publicó que los pacientes con pobre respuesta patológica a la neoadyuvancia tuvo menor sobrevida equiparable a lo reportado por nosotros.

Habr-Gama et al analizó neo concomitante con QT 5-Fu y leucovorin, reporta que sus pacientes tuvieron respuesta patológica completa en 27% algo discrepante con nuestros reportes, esto debido a la QT administrada no como monoterapia a diferencia nuestra (14).

10. CONCLUSIONES.

1. La respuesta patológica en pacientes con cáncer de recto que recibieron neoadyuvancia con radioterapia y quimioterapia con Xeloda es fue muy baja.
2. De los tipos de respuesta patológica a la neoadyuvancia, la pobre fue predominante en este estudio.
3. Aun no se logra obtener una respuesta patológica deseada en los pacientes con cáncer rectal tratados en el Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho ya que solo una pequeña muestra de la población estudiada logra una respuesta completa, actualmente los esquemas de quimioterapia utilizados en centros de alta especialidad incluyen los platinos asociados al 5-Fu para sinergizar su efecto con mejor pronóstico posterior a la cirugía y mayor tiempo PLE comparado con quimioterapia monodroga con Xeloda.
4. A pesar de utilizar tratamientos quirúrgicos radicales, las cirugías aún son subóptimas ya que la cosecha ganglionar en el reporte histopatológico de la pieza quirúrgica no es el deseado para poder estadificar N en los pacientes, como ya se informó la cosecha ganglionar revisada en el reporte de patológica puede ser alterado por varios factores, cirugía, revisión de la pieza en patología y la radioterapia en la neoadyuvancia.

11. PERSPECTIVAS.

La neoadyuvancia concomitante en pacientes con diagnóstico de cáncer de recto con T2 o mas o cualquier T con N1 o mas es indispensable en el tratamiento ya que está sustentado en la bibliografía revisada para elaboración de este estudio, que la respuesta patológica a la neoadyuvancia concomitante influye directamente en el pronóstico del paciente.

La mejor propuesta para tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer rectal es con oxiplatino y 5-Fu asociado a ácido folínico en concomitancia con radioterapia ya que está documentado su eficacia superior a los tratamientos quimioterápicos monodroga.

12. BIBLIOGRAFÍA

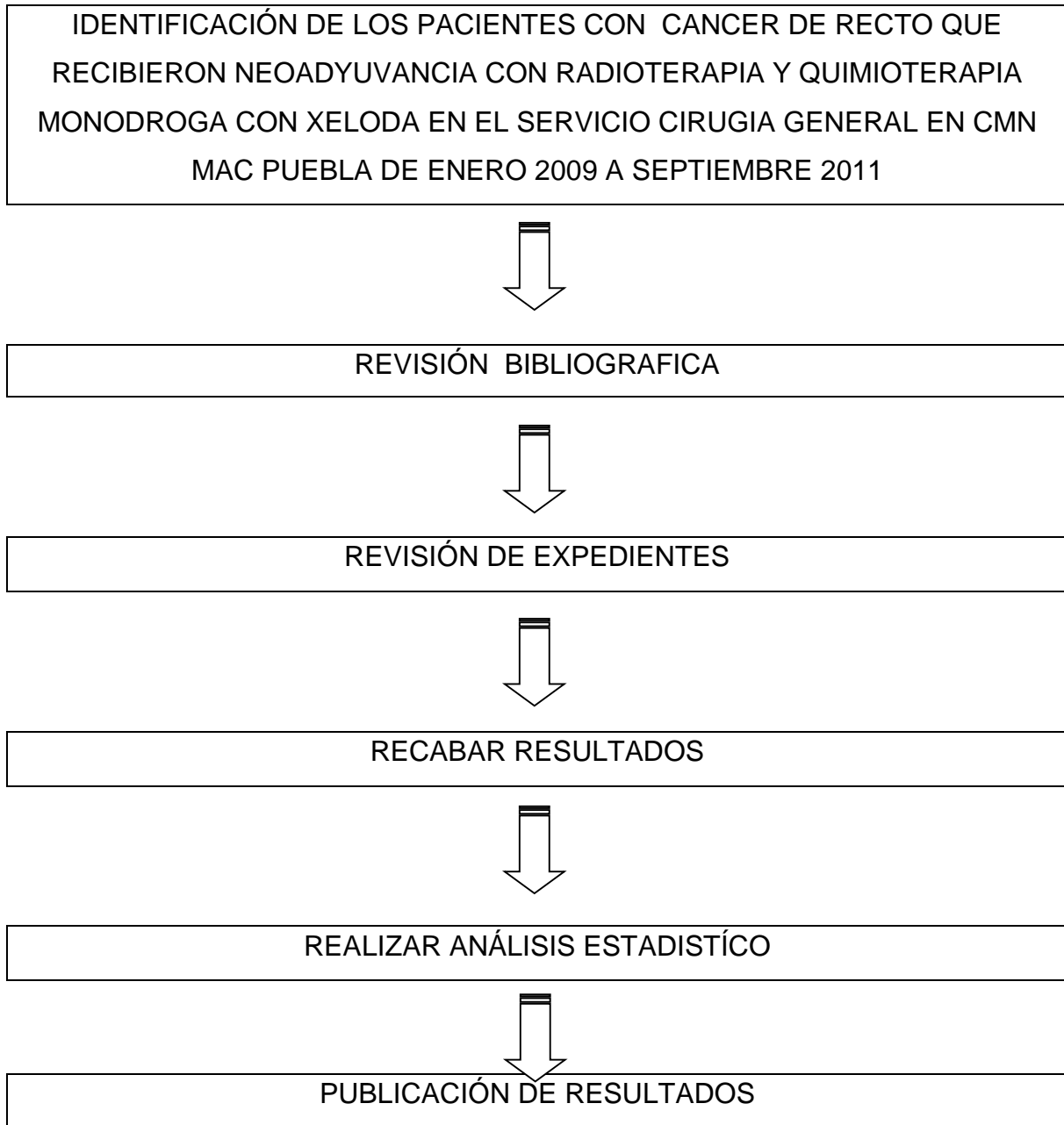
1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11
2. (2002). Oncología. G. Cajaraville, M. J. Carreras J. Massó M. J. Ttámés. Farmacia Hospitalaria Tomo 2. (pp. 1171-1177) Editorial Cinta Gamundi Planas.
3. (2013) Vademecum Internacional Guia Farmacologica, 13ª Ed. UBM medica 2013.
4. Karin M. Hardiman, Peter J. Ulintz, Rork Kuick, et al. Intra-tumor Genetic Heterogeneity in Rectal Cancer. *Lab Invest* . 2016 January ; 96(1): 4–15.
5. Animesh Saha, Sajal Kumar Ghosh, Chhaya Roy, et al. A randomized controlled pilot study to compare capecitabine-oxaliplatin with 5-FU-leucovorin as neoadjuvant concurrent chemoradiation in locally advanced adenocarcinoma of rectum. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* - January-March 2015 - Volume 11
6. Garcia-Aguilar J, Chen Z, Smith DD, et al. Identification of a biomarker profile associated with resistance to neoadjuvant chemoradiation therapy in rectal cancer. *Ann Surg*. 2011 Sep; 254(3):486–92. discussion 92–3. [PubMed: 21865946]
7. Qingguo Li^{1,2}, Lei Liang^{1,2}, Lu Gan^{1,3}, et al. Effect of Lymph Node Count on Pathological Stage III Rectal Cancer with Preoperative Radiotherapy. *Scientific Reports*. 19 November 2015.
8. Jue-feng Wan, Ji Zhu, Gui-chao Li, et al, YpT1-2N0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation has lower survival compared with pT1-2N0 rectal cancer, *Oncotarget*, Vol. 6, No. 38
9. Tordera Baviera, M., Ferriols Lisart, F., Eficacia y Tolerancia del Oxaliplatino en el Cancer Colorrectal Avanzado, *FarmHosp* 2000;24 (5): 277-287
10. Hsiang-Lin Tsai, Ching-Wen Huang, Yung-Sung Yeh, et al, Factors affecting number of lymph nodes harvested and the impact of examining a minimum of 12 lymph nodes in stage I-III colorectal cancer patients: a retrospective single institution cohort study of 1167 consecutive patients, Tsai et al. *BMC Surgery* (2016) 16:17
11. Monirath Hav,^{1,2} Louis Libbrecht,¹ Liesbeth Ferdinande, et al, Pathologic Assessment of Rectal Carcinoma after Neoadjuvant Radio(chemo)therapy: Prognostic Implications, Hindawi Publishing Corporation *BioMed Research International* Volume 2015, Article ID 574540, 11 pages.
12. D. M. Jiang¹, S. Raissouni², J. Mercer³, A. Kumar^{2R}. et al, Clinical outcomes of elderly patients receiving neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer, *Annals of Oncology* 26: 2102–2106, 2015
13. Annie R. Truong, PA-C, and Steven H., Assessment of Pathologic Response in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Implications of the Park et al. Study, *J Adv Pract Oncol* 2013;4:445–450
14. Angelita Habr-Gama, MD,* Rodrigo Oliva Perez, MD,* Wladimir Nadalin, et al, Operative Versus Nonoperative Treatment for Stage 0 Distal Rectal Cancer Following Chemoradiation Therapy Long-term Results
15. National National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer, Rectal Cancer, Version 3. 2017, March 13-2017, <http://www.nccn.org/professionals>.

13. ANEXOS.

13.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividad	Junio 2017	Julio 2017	Agosto 2017	Septiembre 2017	Octubre 2017	Noviembre 2017
Recopilación bibliográfica	■					
Elaboración de anteproyecto		■				
Desarrollo de la investigación	■	■	■	■		
Captura de la información				■		
Análisis de datos					■	
Redacción del proyecto						■
Publicación						■

13.2 DIAGRAMA DE FLUJO.



13.3 CONSENTIMIENTO INFORMADO.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: _____

Patrocinador externo (si aplica): _____

Lugar y fecha: _____

Número de registro: _____

Justificación y objetivo del estudio: _____

Procedimientos: _____

Posibles riesgos y molestias: _____

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: _____

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: _____

Participación o retiro: _____

Privacidad y confidencialidad: _____

En caso de colección de material biológico (si aplica):

<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): _____

Beneficios al término del estudio: _____

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: _____

Colaboradores: _____

NO APLICA

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

13.4 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Género: Hombre	Mujer	Edad: años
<i>Colonoscopia diagnostica cáncer de recto</i>		1.- estenosante menos del 80% 2.- estenosante mas del 80%
<i>TAC diagnostica</i>		1.- enfermedad localizada 2.- locorregionalmente avanzada 3.- enfermedad a distancia
<i>Reporte histopatológico definitivo de pieza quirúrgica</i>		1.- sin evidencia de células malignas 2.- pequeños grupos de células malignas 3.- cáncer residual 4.- células malignas residuales extensas
<i>Respuesta Patológica Completa</i>		1.- Completa 2.- Moderada 3.- Mínima 4.- Pobre
<i>Periodo libre de enfermedad</i>		0: NA 1.- 0 a 11 meses 2.- 12 a 23 meses 3.- 24 a 35 meses 4.- 36 a 47 meses 5.- 48 a 59 meses 6.- 60 meses
<i>Persistencia de la enfermedad</i>		0: NA 1.- 0 a 11 meses 2.- 12 a 23 meses 3.- 24 a 35 meses 4.- 36 a 47 meses 5.- 48 a 59 meses 6.- 60 meses
<i>Recurrencia de la enfermedad</i>		0: NA 1.- 0 a 11 meses 2.- 12 a 23 meses 3.- 24 a 35 meses 4.- 36 a 47 meses 5.- 48 a 59 meses 6.- 60 meses
<i>Progresión de la enfermedad</i>		0: NA 1.- 0 a 11 meses 2.- 12 a 23 meses 3.- 24 a 35 meses 4.- 36 a 47 meses 5.- 48 a 59 meses 6.- 60 meses
<i>Curación</i>		1.- Si 2.- No
<i>Defunción por Cáncer de Recto</i>		1.- Si 2.- No
<i>Estadio de la enfermedad</i>		0.- EC 0 1.- EC I 2.- EC II 3.- EC III 4.- EC IV 5.- No estadificable por Nx
<i>Cirugía realizada</i>		1.- RAB 2.- RAP 3.- Excenteración pélvica 4.- RAP + metastasectomia
<i>Tipo de resección</i>		1.- Optima 2.- Suboptima



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **2101** con número de registro **17 CI 21 114 055** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO, PUEBLA

FECHA **21/08/2017**

DR. MAURICIO LUIS BARRON SOTO

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

DESCRIPCIÓN DE LA RESPUESTA PATOLOGICA EN PACIENTES CON CANCER DE RECTO QUE RECIBIERON NEOADYUVANCIA CON RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA MONODROGA CON XELODA.

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-2101-40

ATENTAMENTE

DR. (A). EDUARDO RAMÓN MORALES HERNÁNDEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2101

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

BENIGNITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
"FACULTAD DE MEDICINA"
RECIBIDO
18 SEP 2017
SECRETARIA DE INVESTIGACION
Y ETICA EN SALUD