

## CONTENIDO

---

AÑO 2013

NÚMERO EXTRAORDINARIO

---

### 84° CONGRESO ARGENTINO DE CIRUGÍA

## “TRATAMIENTO MULTIMODAL DEL CÁNCER DE RECTO”

### RELATOR

*Dr. Nicolás A Rotholtz* MAAC, MSACP, MASCRS

DOCENTE ADSCRIPTO DE CIRUGÍA

SUBDIRECTOR CARRERA DE ESPECIALISTA EN COLOPROCTOLOGÍA, UBA

JEFE DE SECCIÓN COLOPROCTOLOGÍA, SERVICIO DE CIRUGÍA

HOSPITAL ALEMÁN DE BUENOS AIRES

### COLABORADORES

*Dres.*

*Maximiliano E Bun* MAAC

*Alejandro G Canelas* MAAC

*Estaban Grzona* MAAC

*Mariano Laporte* MAAC

Buenos Aires  
Noviembre 2013



## INDICE

Introducción .....	109
Diagnóstico y estadificación.....	113
Tratamiento quirúrgico .....	139
Modalidades terapéuticas no quirúrgicas.....	158
Respuesta completa a la neoadyuvancia .....	180
Conceptos de anatomía patológica .....	190
Especialización, volumen, experiencia y otras variables que inciden en los resultados .....	204
Equipo multidisciplinario .....	214
Resultados de la experiencia del Hospital Alemán de Buenos Aires.....	220
Recomendaciones y conclusiones finales.....	224
Abreviaturas.....	225
Glosario .....	226
Anexo 1. Clasificación de la bibliografía analizada.....	228
Anexo 2. Estadificación TNM.....	230
Anexo 3. Encuesta Relato “Tratamiento Multimodal del Cáncer de Recto” .....	231
Anexo 4. Sociedades a las que fue enviada la encuesta.....	233
Anexo 5. Informe resonancia magnética del Hospital Alemán.....	234
Anexo 6. Conceptos básicos de radioterapia .....	236
Anexo 7. Aspectos técnicos de la quimioterapia (esquemas básicos) .....	239
Anexo 8. Informe anatomía patológica Hospital Alemán .....	240
Anexo 9. Figuras color.....	245



## PRÓLOGO PRIMERO

### AÚN PARA AQUELLOS CIRUJANOS SIN INTERÉS EN EL TEMA DEL RELATO

La **creatividad** hoy es una de las cualidades humanas más alabadas. Crear es combinar los fragmentos de percepción, conocimientos, ideas y memorias que vagan por nuestro interior para dar forma a un material original. Esto se logra vinculando lo que aparentemente no está relacionado entre sí, descubriendo correspondencia donde la mayoría solo ve desorden. Como dijera Steve Jobs, “La creatividad es conectar lo disperso”.

A su vez la **originalidad** es el modo en que logramos combinar esos fragmentos de conocimiento, habilidad y percepción para que surjan **nuevas** maneras de ver la realidad.

El primer desafío frente a un relato es poder obtener un producto **creativo y original** que permita captar el interés del lector. Esto resulta de especial interés en un tema como el encomendado ya que éste es un tema “*viejo y conocido*” pero que ha presentado nuevos desafíos en los últimos años.

Sin duda, construir este trabajo ha sido una de las tareas más apasionantes que me han tocado vivir en el transcurso de mi carrera como cirujano. Por ello el agradecimiento a la Asociación Argentina de Cirugía, y en particular a su Comisión Directiva, por haber considerado que pudiera ser una opción y finalmente por haber depositado su confianza en mí. Pero sobre todas las cosas, quiero agradecer la oportunidad que me han dado de hacer este ejercicio intelectual que me ha permitido aprender y crecer como persona y profesional.

En mi opinión, los objetivos que se deben buscar al construir un relato son los siguientes:

- Revisar la información disponible evitando omisiones relevantes.
- Clasificar lo útil, lo bueno y lo importante.
- Resumir y aclarar conceptos.
- Realizar una valoración de las recomendaciones mundiales y adaptar las mismas al contexto nacional.

- Compartir con el lector interpretaciones personales que surgen de lo investigado.
- Mostrar la experiencia personal.

*Todo lo que vivimos es aprendizaje.* Además de considerar lo que aprendemos, a veces, es imperioso borrar el disco rígido, perder lo justo y necesario, o al menos lo que podamos, pensando en la autosuperación.

Quiero aprovechar esta oportunidad para agradecer a todos los que intencionalmente me han enseñado y también de todos los que aprendí algo.

El Hospital Alemán ha sido mi hogar de enseñanza y aprendizaje desde mis comienzos como cirujano. Soy el producto de esta institución y de su gente. El Alemán es un hospital modelo que cuenta con la infraestructura y el desarrollo de cualquier centro asistencial del mundo. Sin duda esto ha permitido que mi actividad pueda desarrollarse en plenitud y de manera exclusiva a la cirugía colorrectal. Es posible que la combinación de todos estos factores haya favorecido a mi designación como relator motivo por el cual estaré por siempre agradecido.

Quisiera reconocer a mis primeros maestros en la cirugía: Dr. Pedro Hülkamp, Jefe del Departamento de Cirugía y al Dr. Arturo Heidenreich, Jefe del Servicio de Cirugía de aquel entonces. Eran médicos de planta los doctores Alfredo Canero, Aldo Mohaidle, ambos fallecidos, Carlos Peczan, Gustavo Bugari y Mario Iovaldi. Estos últimos, compañeros actuales del staff del Servicio. Tuve la suerte de estar un año en el Departamento de Cirugía Colorrectal de Cleveland Clinic. Allí Steven Wexner, Jefe del Departamento, me mostró el camino por donde debe transitar la Cirugía Colorrectal pero también un perfil de profesional que he adquirido como modelo. A mi regreso comenzó la etapa de médico de planta junto a una camada nueva de cirujanos que fue incorporán-

dose progresivamente: Pablo Capitanich, Rudolf Baron Buxhoeveden, Juan Manuel Fernández Vila y Lucas Mc Cormack. Junto a la generación anterior compartimos el deseo de seguir creciendo y desarrollar un Servicio de Cirugía Líder. Todo este proyecto tiene un gestor intelectual, el Dr. Norberto Mezzadri, a quien le agradezco también la posibilidad que me dio de crecer y desarrollarme en libertad y sin condicionamientos.

Un particular reconocimiento a todos los que hicieron y hacen de la Residencia de Cirugía General y del Fellowship de Cirugía Colorrectal un lugar inmensurable de aprendizaje. Los que pasaron y los que están, ya que cada uno de ellos ha colaborado en la construcción de ese espacio de intercambio.

Me da mucho orgullo saber que el grupo de personas que integra la *Sección Cirugía Colorrectal del Hospital Alemán* tiene un promedio de edad de 39 años. Este grupo se ha formado con el deseo de trabajar sobre la base del esfuerzo, el sacrificio, la responsabilidad, pero sin apartarse de la humildad y de la necesidad de aprender permanentemente. Sin duda la cualidad que más lo identifica es la capacidad de trabajar **en equipo**, hecho que se ha visto una vez más reflejado en la confección de este relato. Todos ellos se han embarcado en este desafío y la dedicación ha sido *injustamente equitativa*, razón por la cual quiero expresar mi eterno agradecimiento y admiración a los doctores **Maximiliano Bun, Mariano Laporte, Alejandro Canelas y Esteban Grzona.**

Quiero agradecer también a los integrantes del EMUCCHA (Equipo Multidisciplinario para el tratamiento del Cáncer Colorrectal del Hospital Alemán), por haber acompañado desde el inicio este proyecto de grupo que cada día se consolida más y cuya solidez se ve reflejada en la mejora cualitativa alcanzada en el cuidado de nuestros enfermos. Un especial agradecimiento a los *Dres. Javier Castillo (Oncología Clínica); Carmen Castro (Terapia Radiante); Miguel Nazar (Diagnóstico por Imágenes); Gabriel Casas y Mariela Barreto (Anatomía Patológica)* por su participación activa en la confección de este relato y a los *Dres. Federico Carballo, Marco Antonio Galván y Javier Requena* por la actualización de la base de datos y análisis del registro de tumores. A mi incansable secretaria Silvia Gutiérrez por acompañarme en este tiempo.

Agradezco a mis padres por haberme brindado una historia y una geografía. Pero mucho más agradezco por todas aquellas cosas que no me han dado. A Chechu, mi gran compañera incondicional de ruta, y a todo los pequeños pasajeros que llevamos, dos palabras....gracias y perdón.

Finalmente quisiera aclarar que la división de estos dos prólogos no tiene ninguna intención peyorativa sino comprender que los niveles de especialización y subespecialización adquiridos en la actualidad son muy importantes y que un tema tan específico como el del presente relato no será de interés para todos los cirujanos.

## PRÓLOGO SEGUNDO

### PARA AQUELLOS CIRUJANOS CON ESPECIAL INTERÉS EN EL TEMA

Pasaron 22 años y la Asociación Argentina de Cirugía volvió a elegir como tema de un relato oficial al tratamiento del cáncer de recto. En la anterior oportunidad fue otorgado al Dr. Mario Benati<sup>1</sup>. ¿Por qué entonces hacer una revisión del tratamiento del cáncer de recto?

*Los cambios que han ocurrido en estos años han sido tan radicales que modificaron muchos conceptos del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.*

El título asignado demuestra que la cirugía dejó de ser la única alternativa del tratamiento y que terapias complementarias han podido mejorar el pronóstico de estos enfermos. Esta variación en las opciones terapéuticas motivó a su vez que los pacientes tengan que clasificarse con mayor precisión ya que de ello depende la selección del tratamiento a seguir.

Según como se lo considere, el tema “*tratamiento multimodal del cáncer de recto*” puede resultar inabarcable razón por la cual el primer objetivo fue definir los límites del presente relato. ***En esta revisión se investigó sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico del cáncer de recto “extraperitoneal localmente avanzado”.*** *Es decir que toda mención de cáncer de recto que se haga a partir de ahora será en referencia a estas características. En esta definición también queda implícita la participación de más especialidades.*

Establecer límites exige dejar de lado muchos puntos. A modo de ejemplo, se han excluido temas como: prevención, complicaciones, seguimiento, tratamientos de la enfermedad diseminada, de la recurrencia y aspectos inherentes a la biología tumoral. Todos ellos tienen la suficiente entidad para ser considerados como temas de próximos relatos.

Para alcanzar los objetivos propuestos se realizó una ***revisión de la evidencia*** a través de una búsqueda bibliográfica lo más amplia posible. Se analizaron estudios aleatorios, observacionales y narrativos según corresponda. Se clasificaron se-

gún sus características en estudios de diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

La búsqueda bibliográfica se hizo por palabras clave según vocablos Pubmed-MeSH (Medical Subject Headings). Se utilizaron fuentes y bases de datos de referencia (EMBASE, Medline, Lilacs, Cochrane library y Google Scholar). La estrategia de búsqueda se basó según criterios de inclusión y exclusión; selección de la evidencia por título, resumen y texto completo agrupados por un software registrado (EndNote X5®). (Anexo 1)

Se realizó también un ***diagnóstico de situación*** a través de un relevamiento de centros nacionales e internacionales. Para ello se confeccionó un cuestionario electrónico previamente validado por los revisores, colaboradores y asesores. Su estructura constó de variables de identificación y categorización de los distintos centros participantes. Dicho cuestionario se presentó en una plataforma electrónica de acceso libre online en el dominio [www.cirugiacolorrectal.com.ar](http://www.cirugiacolorrectal.com.ar). La difusión del formulario se realizó por vía electrónica la cual fue enviada a las principales sociedades de cirugía general, colorrectal y oncológicas del mundo. El procesamiento de los resultados se realizó con un software estadístico SPSS Statistics19-IBM®.

Finalmente se analizó la ***experiencia institucional*** en forma retrospectiva sobre bases de datos prospectivas de los Servicios involucrados, así como también el relevamiento del registro de tumores del *Instituto de Oncología del Hospital Alemán de Buenos Aires*.

Un objetivo pretendido fue el poder llegar a la ***mayoría de los cirujanos*** que estén interesados en este tema. No sólo para aquellos que buscan datos nuevos y minuciosos sino también para aquellos que comienzan a aprender lo básico. Otro aspecto de importancia fue el de poder compartir con usted, a lo largo de estas páginas, todo lo aprendido en el tratamiento de esta enfermedad durante muchos años de trabajo institucional.

Ejemplo de ello son alguno de los anexos donde encontrará la forma en que hoy se realizan los informes de anatomía patológica, la estadificación local por resonancia magnética, aspectos técnicos de la implementación de la quimio y radioterapia desarrollados en Hospital Alemán de Buenos Aires. (Anexo 5, 6, 7 y 8)

Es indudable que estamos frente a una vieja patología pero con nuevas aplicaciones y perspectivas y cuyo control aún no ha sido conquistado.

Es mi deseo que este relato sea de su agrado

y que encuentre en él información de utilidad para su práctica diaria, lo que en definitiva hará que sus pacientes también se beneficien.

**Dr. Nicolás A Rotholtz**

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Benati M. Adelantos en el diagnóstico y en el tratamiento quirúrgico del cáncer de recto y ano. Rev Argent Cirug. 1991. (Nroextraordinario: Relato del LXII Congreso Argentino de Cirugía).

## TRATAMIENTO MULTIMODAL DEL CÁNCER DE RECTO

### INTRODUCCIÓN

Si bien el cáncer de recto es una vieja patología en las últimas décadas ha tenido cambios radicales en lo que respecta a su diagnóstico y tratamiento.

En los años 60 la mayoría de los enfermos con esta afección eran diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad<sup>6</sup>. También, décadas atrás, la cirugía era la única opción de tratamiento. Hoy sigue siendo un paso fundamental en la mayoría de los casos pero no la única alternativa y allí es donde comienza a aparecer la necesidad de realizar un mejor diagnóstico para definir las distintas modalidades de tratamiento. Por este motivo, se ha hecho relevante el abordaje multidisciplinario.

Hoy comienzan a aparecer los resultados en términos de evolución oncológica de todos los cambios instaurados. La supervivencia a 5 años ha mejorado del 49.2%, en el período de 1975 a 1977, al 68.5% entre el 2000 y 2005. Esta experiencia de los Estados Unidos también se refleja en los informes europeos<sup>1, 13</sup>.

*Los avances en la metodología diagnóstica; la detección precoz; la adopción masiva del uso de la escisión total de mesorrecto como tratamiento estándar; la concentración de la patología en unidades con cirujanos especializados y el incremento del uso de las terapias de apoyo como la radio y quimioterapia explican en buena parte estos resultados.*

Si bien los avances han sido categóricos, los tiempos necesarios para que dichos cambios se hayan instaurado han sido prolongados. Un ejemplo de ello es lo que ocurrió con el estudio randomizado multicéntrico EORTC 22921 que evaluó el uso de radioterapia versus radioquimioterapia. Este estudio insumió 14 años de investigación para demostrar algún resultado innovador. (ver capítulo modalidades terapéuticas no quirúrgicas)

La disparidad en la metodología de trabajo y en la toma de decisiones que existe a nivel mundial es aún un problema a resolver. Las distintas guías de recomendación difieren entre sí según la sociedad que la respalde y de qué región provenga. Pero más allá de esta disparidad hay grandes diferencias de criterio entre lo que está demostrado como práctica válida y lo que se realiza frente

al paciente en la actividad diaria. Las razones de esto son varias: *la disponibilidad de infraestructura y tecnología, la falta de recursos financieros, el desconocimiento médico, la falta de actualización y de acceso a la práctica frecuente, el rechazo de los pacientes a los tratamientos propuestos.*

***La gran variación que existe en la actualidad en los criterios para decidir las alternativas de tratamiento es una llamada de atención, la cual se debe atender.***

Por todo lo expresado la comunidad médica comienza a tomar conciencia de que el tratamiento del cáncer de recto es complejo y que las decisiones a tomar deben basarse en cada paciente en particular. Por otro lado, no pueden estar su-peditadas a las consideraciones y concepciones de un médico tratante.

### INCIDENCIA Y PROYECCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL EN LA ARGENTINA

Es importante conocer cuál es la incidencia del cáncer en general y del colorrectal en particular para comprender el impacto que puede tener todos los cambios que están desarrollándose sobre este tema. Las cifras que se mostrarán a continuación fueron tomadas del "Informe sobre propuestas de prevención del cáncer colorrectal (CCR)" elaborado por el Dr. U. Gauldrini y colaboradores<sup>9</sup>.

El cáncer fue responsable de 7.6 millones de muertes en 2008, el 21% del total de fallecidos por enfermedades no transmisibles. Se prevé que el cáncer, en general, tenga un impacto creciente en las próximas décadas producto del *envejecimiento de la población, la mayor expectativa de vida y la disminución del índice de natalidad.*

Este fenómeno alcanzará a Latinoamérica y a la Argentina, en donde se estima para el año 2030 un crecimiento del 49% de la población de más de 65 años respecto del 2010.

Dentro de Latinoamérica, Cuba y Uruguay lideran el nivel de envejecimiento regional seguidos por Argentina y Chile<sup>3</sup>.

En este segmento de la población, los tumores malignos, junto con las enfermedades cardiovas-

culares son las principales causas de muerte.

En la Argentina, según estimaciones de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), se produjeron 11 000 nuevos casos de CCR en 2008. Los datos de mortalidad del Ministerio de Salud de la Nación muestran que en 2009 fallecieron 6613 personas, el 11.5% del total de muertes por tumores malignos. El CCR es una de las afecciones con mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial. Su proyección será creciente para las próximas décadas. Ocupa el *tercer* lugar en *incidencia* de tumores malignos detrás del cáncer de pulmón y de mama, y el *cuarto* lugar en *mortalidad* luego del cáncer de pulmón, de estómago y de hígado<sup>7</sup>.

Las predicciones de Globocan 2008, muestran para el año 2030 en Argentina una incidencia del cáncer colorrectal de 16 600 nuevos casos, es decir, un incremento del 46% respecto del 2008 (8941 nuevos casos en hombres y 7722 en mujeres). A su vez, se espera una mortalidad de más

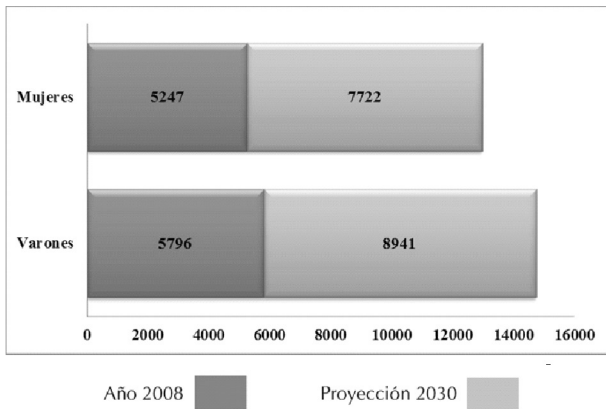


GRÁFICO 1

Proyección de la incidencia del cáncer colorrectal en la Argentina en el año 2030. Total: 16 663 nuevos casos.

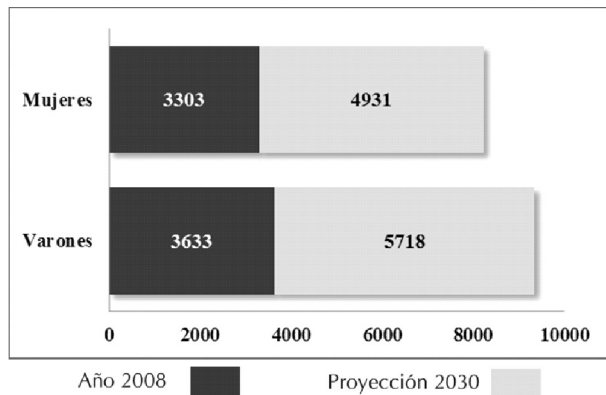


GRÁFICO 2

Mortalidad por cáncer colorrectal en la Argentina. Proyección año 2030. Total: 10 649 fallecidos.

de 10 600 casos (5718 de hombres y 4931 de mujeres). Esto representa un incremento del 60% en 20 años. (Gráficos 1 y 2)

### EVOLUCIÓN DEL TNM

*Es relevante conocer este tema antes de la lectura de los demás capítulos. Por esta razón se ha decidido su inclusión en este apartado.*

La estadificación tumoral es la herramienta más importante para establecer un pronóstico de la enfermedad. La estadificación del cáncer de recto ha tenido una larga evolución. En 1926, Lockhart-Mummery propuso un sistema de estadificación en donde la profundidad de invasión local y el compromiso ganglionar eran identificados como importantes factores pronósticos<sup>11</sup>.

En 1932 Dukes<sup>4</sup>, resumiendo las ideas de la época, desarrolló un método de estadificación basado en la extensión tumoral a través de la pared y la presencia o ausencia de compromiso ganglionar. En la misma los tumores limitados a la pared rectal fueron designados A, aquellos que comprometían por continuidad tejidos extrarrectales fueron designados B y aquellos que comprometían ganglios regionales fueron llamados C. Los estadios patológicos más avanzados se asociaban a peor pronóstico.

En 1935 Gabriel, Dukes y Bussey modificaron esta clasificación dividiendo el estadio C en C1 y C2, en base a si los ganglios comprometidos estaban en la zona tumoral o en la base del meso<sup>8</sup>. En 1949 Kirklin, Dockerty y Waugh realizaron una nueva modificación en donde denominaron B1 aquellas lesiones que llegaban a la muscular sin atravesarla y B2 para aquellas que la penetraban<sup>10</sup>.

En 1954 Astler y Collier unificaron estas clasificaciones y definieron que el estadio A es aquel cáncer limitado a la mucosa, el estadio B1 cuando invade hasta la muscular propia sin comprometerla, el B2 cuando penetra la muscular propia, el C1 cuando hay ganglios perirrectales positivos pero el tumor no penetra la muscular propia y C2 cuando hay ganglios afectados y el tumor penetra la muscular propia<sup>2</sup>.

En 1963, Turnbull y colaboradores designaron el estadio D para identificar los tumores que han generado metástasis en hígado, pulmón, hueso u órganos adyacentes<sup>12</sup>.

En 1987, la American Joint Committee on Cancer (AJCC) e Union for International Cancer Control (UICC), introdujeron el sistema de estadificación oncológico **TNM utilizado en la actualidad**. Este se basa en la descripción de la invasión tumoral local (T), la presencia y número de metástasis ganglionares (N) y la presencia de metástasis a distancia (M)<sup>7</sup>. Este sistema estuvo

sujeto a modificaciones con el correr de los años. En el año 2010 se publicó la 7ª edición que es la más reciente<sup>5</sup>. (Ver Anexo 2) En esta última versión se distingue con algún prefijo en que instancia se está realizando la estadificación. Es así que el prefijo “c” hace referencia a la estadificación clínica mediante examen físico y/o métodos complementarios (**cTNM**). Cuando la estadificación se realiza en la pieza de resección se utiliza el prefijo “p” (**pTNM**). Cuando la estadificación se hace posterior al tratamiento neoadyuvante, éste debe identificarse con la letra “y” (**ycTNM o ypTNM**). Ante la presencia de múltiples tumores primarios (sincrónicos) se utiliza el sufijo “m” para su identificación (**pTmNM**). La recurrencia tumoral debe estar identificada con el prefijo “r” (**rTNM**).

**ENCUESTA**

Con el objetivo de realizar un **diagnóstico de situación de cuáles son las conductas habituales frente a la terapia multimodal del cáncer de recto** y para cotejar aquellas recomendadas en la bibliografía con las utilizadas en la práctica diaria, se realizó un relevamiento de centros nacionales e internacionales. Para ello se confeccionó un cuestionario electrónico previamente validado por los revisores, colaboradores y asesores. Su estructura constó de variables de identificación y categorización de los distintos centros participantes. Dicho cuestionario se presentó en una plataforma electrónica de acceso libre online en el dominio *www.cirurgiacolorrectal.com.ar*. (Anexo 3) La difusión del formulario se realizó por vía electrónica, la cual fue enviada a las principales sociedades de cirugía general, colorrectal y oncológicas del mundo. (Anexo 4) El procesamiento de los resultados se realizó con un software estadístico manufacturado (SPSS Statistics19-IBM®).

Se obtuvieron 1242 respuestas provenientes de 54 países. (Tabla 1) Dado que se obtuvieron respuestas representativas de los distintos continentes y considerando que existen conductas diversas según las distintas regiones, se dividió el mapa arbitrariamente en cuatro regiones: *Latinoamérica; Norteamérica; Europa; Oriente*.

La relevancia que tiene Argentina en este análisis y el número importante de respuestas hizo que se la considerara una región por separado. En el **gráfico 3** se observa la distribución según la región.

El 52% (645) de la población encuestada fueron especialistas en cirugía colorrectal. A excepción de la Argentina, en el resto de las regiones predominó la población de especialistas. El 64% (795) de los encuestados tiene una experiencia mayor a los 10 años con la cirugía de recto. El

TABLA 1  
Respuestas obtenidas

País	Frecuencia	Porcentaje
Afganistán	2	0.2
Albania	2	0.2
Arabia Saudita	2	0.2
Argentina	585	47.1
Australia	3	0.2
Austria	6	0.5
Bélgica	2	0.2
Bolivia	7	0.6
Brasil	199	16.0
Bulgaria	2	0.2
Canadá	10	0.8
Chile	21	1.7
China	1	0.1
Colombia	18	1.4
Rep. Checa	4	0.3
Ecuador	3	0.2
Egipto	3	0.2
El Salvador	1	0.1
España	14	1.1
EEUU	98	7.9
Finlandia	6	0.5
Francia	4	0.2
Alemania	5	0.4
Grecia	7	0.6
Guatemala	3	0.2
Hong Kong	2	0.2
Hungría	2	0.2
India	6	0.5
Irlanda	3	0.2
Israel	10	0.8
Italia	78	6.3
Japón	22	1.8
Jordania	4	0.3
Corea	4	0.3
México	3	0.2
N. Zelandia	2	0.2
Panamá	3	0.2
Paraguay	12	1.0
Perú	8	0.6
Portugal	6	0.5
R. Dominicana	1	0.1
Rusia	4	0.3
Singapur	2	0.2
Sudáfrica	1	0.1
Suecia	1	0.1
Suiza	3	0.2
Taiwán	6	0.5
T. y Tobago	1	0.1
Turquía	6	0.5
E. Árabes	1	0.1
Reino Unido	10	0.8
Uruguay	28	2.3
Venezuela	5	0.4
<b>Total</b>	<b>1242</b>	<b>100.0</b>

53% (661) fueron cirujanos que realizan la cirugía con un buen volumen ya que efectúan más de 10 cirugías anuales. (Gráfico 4)

**ARGENTINA**

Se recibieron 585 encuestas con representación de todas las provincias. (Tabla 2) Del total, 251 (43%) cirujanos desempeñan su actividad en hospitales públicos, 232 (39.6%) en clínicas y sanatorios y 102 (17.4%) en hospitales privados o de comunidad.

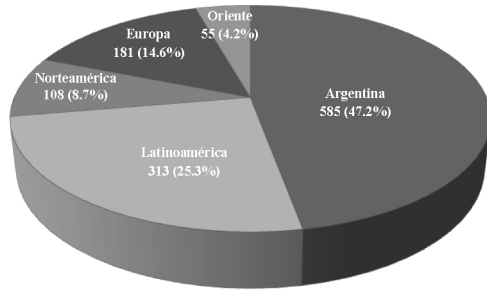


GRÁFICO 3  
Distribución de la población según región.

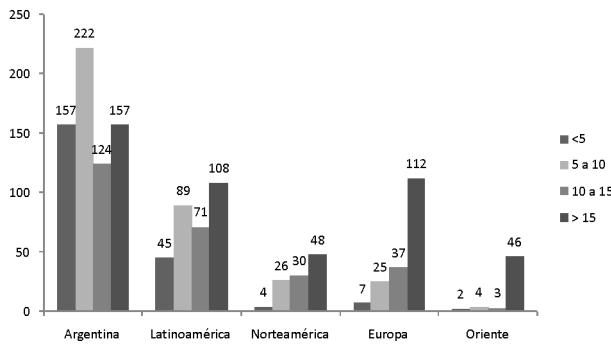


GRÁFICO 4  
Distribución según el volumen de cirugías por año.

TABLA 2  
Respuestas en Argentina

Provincia	Frecuencia	Porcentaje
Buenos Aires	163	27.8
Catamarca	4	0.7
Chaco	15	2.5
Chubut	7	1.2
CABA	117	20
Córdoba	57	9.7
Corrientes	14	2.4
Entre Ríos	15	2.5
Formosa	6	1
Jujuy	10	1.7
La Pampa	3	0.5
La Rioja	11	1.8
Mendoza	17	2.9
Misiones	7	1.2
Neuquén	7	1.2
Río Negro	7	1.2
Salta	14	2.4
San Juan	5	0.8
San Luis	6	1
Santa Cruz	4	0.7
Santa Fe	62	10.5
Santiago del Estero	12	2
Tierra del Fuego	1	0.1
Tucumán	21	3.5
<b>Total</b>	<b>585</b>	<b>100</b>

Los resultados obtenidos se desarrollarán en los capítulos correspondientes.

Esta encuesta tiene varias limitaciones. En primer lugar, una tasa de respuesta baja a nivel mundial. Por otro lado, no fue aclarado cuando se preguntó el término especialista, motivo por el cual quedó librado al criterio del encuestado. Otra limitación es el hecho de que pudiera ocurrir que en algún caso las respuestas no reflejen lo que ocurre en la práctica real, sino el interés de responder correctamente la misma. El carácter anónimo de la encuesta fue con el objetivo de minimizar estos sesgos.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. American Cancer Society. *Colorectal Cancer Facts & Figures 2008-2010*. [http://www5.cancer.org/downloads/STT/F861708\\_finalfor\\_web.pdf](http://www5.cancer.org/downloads/STT/F861708_finalfor_web.pdf).
2. Astler VB, Coller FA. *The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum*. Ann Surg. 1954; 139: 846-852.
3. CEPAL. Proyección de Población; Observatorio demográfico de Latinoamérica y el Caribe, Centro Latinoamericano y Caribeño de Demografía (CELADE) - División de Población de CEPAL. N° 7, abril de 2009; Publicación de las Naciones Unidas y CEPAL; Impreso en Naciones Unidas, Santiago de Chile.
4. Dukes CE. *The classification of cancer of the rectum*. J Path Bact. 1932; 35: 323-332.
5. Edge SB, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, ed AJCC Cancer Staging Manual (ed 7th Edition). New York: Springer, 2010.
6. Eger SA. *Early diagnosis in colon and rectal cancer*. CA Cancer J Clin 1965; 15: 275-277.
7. Ferlay J., Shin, H.R., Bray, F., Forman, D.; Mathers, C. D.; Parkin, D. GLOBOCAN, 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base N° 10, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available at: <http://globocan.iarc.fr>. 2010
8. Gabriel WB, Dukes CE, Bussey HJ. *Lymphatic spread in cancer of the rectum*. Br J Surg 1935; 23: 395-413.
9. Gualdrini U, Iummato LE. *Cáncer colorrectal en la Argentina. Organización, cobertura y calidad de las acciones de prevención y control*. Informe presentado en 2011.
10. Kirklin JW, Dockerty MB, Waugh JM. *The role of the peritoneal reflection in the prognosis of carcinoma of the rectum and sigmoid colon*. Surg Gynecol Obstet. 1949; 88: 326-331.
11. Lockhart-Mummery JP. *Two hundred cases of cancer of the rectum treated by perineal excision*. Br J Surg. 1926-1927; 14: 110-124.
12. Turnbull RB, Kyle K, Watson FR, Spratt J. *Cancer of the colon: The influence of the no-touch isolation technique on survival rates*. Ann Surg. 1967; 166: 420-427.
13. Verdecchia A, Guzzinati S, Francisci S, et al. *Survival trends in European cancer patients diagnosed from 1988 to 1999*. Eur J Cancer. 2009; 45: 1042-1066.

## DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

El pronóstico de los enfermos con cáncer de recto depende no solo del estadio de la enfermedad sino también de las estrategias terapéuticas que se establezcan.

Como se verá en el desarrollo de este relato cada vez hay más alternativas terapéuticas. Para definir la mejor estrategia de tratamiento es fundamental hacer un diagnóstico preciso.

En los últimos años, el desarrollo tecnológico de los métodos de diagnóstico por imágenes, principalmente la resonancia magnética, ha modificado tanto el manejo inicial como las conductas terapéuticas. La evidencia de los beneficios en la indicación de neoadyuvancia respecto de la adyuvancia<sup>96</sup> exige que la estadificación de la enfermedad deba realizarse en forma precisa antes de la cirugía, a diferencia de lo que sucedía hasta hace algunos años en que la indicación de tratamientos complementarios (quimioterapia/radioterapia) se establecía únicamente en base a la estadificación de la pieza quirúrgica. Por otro lado, la evaluación clínica y por imágenes de la respuesta a la neoadyuvancia puede determinar cambios en el pronóstico inicial y en la estrategia quirúrgica a seguir, modificando el tradicional concepto que establecía que el tratamiento se determinaba en base a la estadificación inicial.

Estos hechos muestran la gran relevancia que han adquirido los médicos especialistas en diagnóstico por imágenes como integrantes del equipo multidisciplinario en el tratamiento de la enfermedad en sus distintas etapas (estadificación inicial, reestadificación, seguimiento).

Existen diversos factores pronósticos relacionados al tumor que deben ser evaluados en la estadificación inicial y de los cuales depende la elección del tratamiento (resección local vs. radical; cirugía curativa vs. paliativa; necesidad de tratamiento neoadyuvante, etc.). Algunos de ellos son: la altura del tumor, la profundidad de invasión través de la pared del recto y mesorrecto, el estado del margen circunferencial, la presencia de metástasis en los ganglios regionales perirectales y la presencia de metástasis a distancia<sup>11, 25</sup>. Para la evaluación inicial existen diferentes modalidades diagnósticas [evaluación clínica y endoscópica, ecografía endorrectal de 360° (ECOER), resonancia magnética de alta resolución (RM), tomografía

computada (TC)]. Cada uno de ellos ofrece distintos beneficios en relación al factor a evaluar.

Cabe mencionar que en el análisis crítico de un estudio en el que se evalúa la precisión de un test diagnóstico se deben tener en cuenta diferentes aspectos. En primer lugar, dado que las pruebas diagnósticas no son perfectas, no es posible utilizarlas correctamente si no se estima la probabilidad previa de daño que presenta el paciente a ser estudiado. Es decir, que debe existir una duda diagnóstica previa a la solicitud de estudios denominada habitualmente probabilidad pre-test. Por otro lado, la precisión diagnóstica del test debe tener como punto de comparación un "gold standard" que en el caso de los estudios de estadificación de cáncer de recto, es el estudio de la pieza de anatomía patológica. En este sentido, existen diversos estudios que evalúan la anatomía patológica luego de que haya habido un tratamiento (neoadyuvancia) que pudiera haber modificado el diagnóstico inicial. En estas situaciones el "gold standard" pierde cierto valor. En segundo lugar se debe considerar la seguridad del estudio diagnóstico. Esto se valora a través del valor predictivo positivo (VPP) que es la probabilidad de tener la enfermedad si el resultado del test es positivo y el valor predictivo negativo (VPN) que es la probabilidad de que una persona con resultado negativo (normal) de un estudio sea realmente sano. En tercer lugar, más allá de los valores de sensibilidad y especificidad se debe considerar el valor del cociente de probabilidad [likelihood ratio (LR)]. Este mide cuán probable es obtener un resultado determinado en individuos con enfermedad (ejemplo: ganglios positivos) y sin enfermedad. Este cociente combina la información de sensibilidad, especificidad y su valor mide en qué grado el resultado cambia la probabilidad de tener (cociente de probabilidad positivo) o no (cociente de probabilidad negativo) la enfermedad. En otras palabras, el **LR expresa la potencia de un test diagnóstico**. Los siguientes valores pueden resultar de utilidad:

- LR >10 o < 0.1: capacidad suficiente.
- LR 5-10 o 0.1-0.2: capacidad moderada.
- LR 2-5 o 0.5-0.2: capacidad escasa.
- LR 1-2 o 0.5-1: capacidad insignificante.

Por último, hay que considerar si los resultados obtenidos con los diferentes métodos diagnósticos son reproducibles en la práctica clínica. Este con-

cepto cobra aún más relevancia cuando los tests diagnósticos requieren de una interpretación como en el caso de la ECOER y la RM. La forma en que los estudios toman en cuenta este punto es la inclusión de la medida concordancia o acuerdo interobservador (agreement by chance). El indicador más utilizado para esta medida es el índice kappa y sus valores van desde el 0 (ausencia absoluta de concordancia) a 1 (concordancia absoluta)<sup>39</sup>.

A continuación se analizarán los distintos métodos y su precisión diagnóstica en relación a cada una de las variables que determinan el pronóstico en el cáncer de recto.

### EVALUACIÓN CLÍNICA INICIAL

Debe incluir el interrogatorio de antecedentes clínicos y quirúrgicos, los antecedentes familiares de cáncer y el examen físico.

### TACTO RECTAL Y RECTOSCOPIA

El tacto rectal es la herramienta más sencilla que aporta mucha información sobre las características del tumor. Se sugiere el siguiente algoritmo para evitar la omisión de algún dato:

- Distancia: altura respecto del margen anal y su relación con los esfínteres.
- Tamaño: número de cuadrantes afectados.
- Morfología: presencia de ulceración, vegetante, infiltrante.
- Infiltración: móvil, fijo a los planos profundos, compromiso de otros órganos (próstata, vagina).

Un sistema de estadificación clínica basado en la movilidad del tumor al tacto rectal fue establecido por primera vez por York Mason<sup>121</sup> en 1976 y posteriormente modificado por Nicholls y colaboradores<sup>83</sup>. En ambos métodos la movilidad del tumor se correlaciona con el grado de penetración en la pared rectal. (Tabla 1) Muestran una precisión cercana al 80% para distinguir entre los estadios clínicos 1 y 2 respecto del 3 y 4 cuando el examen es realizado por cirujanos con experiencia. Sin embargo, existen ciertas limitantes en estos sistemas de estadificación. En primer lugar, la precisión diagnóstica depende de la experiencia del cirujano con la consecuente subjetividad que esto implica. A su vez, la precisión para diferenciar estadios tempranos es baja, por lo que **no debe ser utilizado como único método diagnóstico**<sup>25</sup>. Otra limitación tiene que

TABLA 1  
*Sistemas de estadificación clínica y su correlación con anatomía patológica*

Estadio clínico (EC) (83)	Movilidad (121)	Anatomía patológica
EC 1	Movilidad libre	Mucosa y/o submucosa
EC 2	Móvil con la pared	Muscular propia
EC 3	Movilidad anclada	Grasa perirrectal
EC 4	Fijo	Tejidos u órganos adyacentes

ver con la altura del tumor y la accesibilidad de ser alcanzado con el dedo.

La precisión global del tacto para la estadificación alcanza un 65%<sup>15</sup> por lo que no puede ser utilizado como único método diagnóstico.

***La rectoscopia rígida es el método de elección para establecer la distancia exacta entre el borde inferior del tumor y el margen anal, cuando este no es alcanzado por el tacto rectal. Los resultados obtenidos posteriormente por los estudios por imágenes deben valorarse en el contexto de la información que brindan tanto el tacto como la rectoscopia.***

Por último, en la evaluación clínica inicial se deben considerar las funciones esfinteriana y sexual, ya que pueden verse afectadas dependiendo de la técnica quirúrgica a utilizar y/o la eventual utilización de radioterapia.

***El tacto rectal y la rectoscopia aportan información que no es proporcionada por el resto de los métodos diagnósticos motivo por el cual NO pueden ser obviados en el algoritmo diagnóstico.***

### ENDOSCOPIA

La incidencia de pólipos o cáncer sincrónico es del 4 a 15%<sup>76</sup>. Esta es la principal razón por la cual la evaluación endoscópica del colon es esencial además de visualizar, localizar y/o biopsiar la lesión rectal primaria. Esta situación puede determinar un cambio en la estrategia quirúrgica inicial. En los casos en que el tumor impide la progresión proximal del endoscopio se pueden solicitar un colon por enema doble contraste o una colonoscopia virtual. Si no se pudiera realizar el estudio

endoscópico completo deberá diferirse para el postoperatorio alejado (3 a 6 meses de la cirugía). Debido a su flexibilidad, *el endoscopio no presenta la misma fiabilidad que el rectoscopio rígido para establecer la distancia del tumor al margen anal*. A diferencia de lo que sucede con el cáncer de colon, la marcación endoscópica con tinta china es de escasa utilidad para guiar una resección laparoscópica ya que la localización es mayormente extraperitoneal. El mesorrecto puede encubrir el tatuaje y, además, el margen de disección quirúrgica distal en los tumores de recto extraperitoneal siempre será en el plano de los elevadores cuando se realiza una escisión total del mesorrecto (ETM).

**ESTADIFICACIÓN LOCORREGIONAL**

La información que aportan los estudios de estadificación local en el cáncer de recto tiene un lugar relevante en la actualidad ya que permite tomar decisiones que modifican el pronóstico de la enfermedad. La ECOER y la RM son los estudios más utilizados ya que identifican con mayor precisión las variables que inciden en la toma de decisión al inicio del tratamiento. La TC multislice también puede brindar información loco-regional aunque con menor certeza que los otros métodos. Es así que su principal función es la evaluación de enfermedad a distancia.

**ASPECTOS TÉCNICOS**

**ECOER**

Permite obtener una imagen circunferencial de las paredes del recto. En la mayoría de los casos se utilizan transductores de 7 o 10 MHz con los que se pueden distinguir 5 capas anatómicas. (Figura 1) Tres son hiperecogénicas (interfase entre el balón del transductor y la mucosa, submucosa, interfase entre la muscular propia y la grasa perirectal) separadas por 2 hipoecogénicas (mucosa y muscular de la mucosa, muscular propia). Este método permite visualizar tanto la invasión tumoral transmural (T) como así también los ganglios perirectales (N). Se establece así una estadificación ultrasonográfica (uTNM). La ecoendoscopía endorrectal es una variante técnica en la cual la sonda ecográfica se introduce a través de un endoscopio rígido o flexible. Presenta como ventajas: la visión endoluminal que permite colocar el

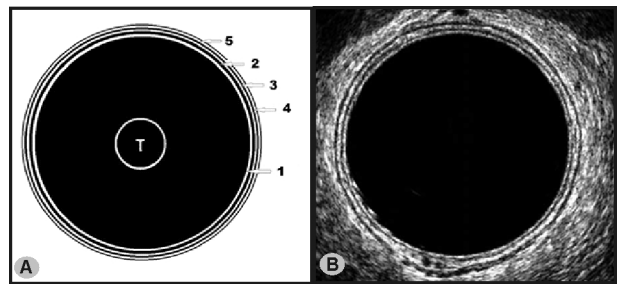


FIGURA 1

*Esquema (A) y foto (B) de la anatomía ecográfica de la pared rectal en 5 capas: 1 (interfase entre el balón del transductor y la mucosa), 3 (submucosa) y 5 (interfase entre la muscular propia y la grasa perirectal) son hiperecogénicas, separadas por 2 (mucosa y muscular de la mucosa) y 4 (muscular propia) hipoecogénicas.*

transductor con mayor precisión sobre la lesión, el acceso a lesiones más proximales (recto superior) con mayor facilidad y la evaluación de los ganglios ilíacos con la posibilidad de realizar una punción con aguja fina sobre ellos. Con respecto a esta última práctica, a pesar de que algunos autores<sup>43</sup> consideran que podría aumentar la precisión diagnóstica en la estadificación ganglionar, la evidencia es escasa y no se considera un procedimiento estándar que deba ser realizado durante el proceso de diagnóstico y estadificación inicial<sup>34, 82</sup>. Para el análisis crítico de la precisión del método, tanto la ECOER como la ecoendoscopía endorrectal serán consideradas en forma indistinta dado que las diferentes publicaciones al respecto (series de casos, estudios comparativos, meta-análisis, revisiones sistemáticas) incluyen ambas modalidades sin diferenciarlas y no realizan evaluación de subgrupos.

**RM**

Su aplicación en la estadificación del cáncer de recto fue descrita por primera vez en 1986<sup>20</sup>. Desde entonces se han utilizado distintos tipos de equipos y bobinas (de cuerpo convencional; endorrectal; pelviana) hasta llegar a lo que en la actualidad se conoce como RM de alta resolución (bobina phase-array). No requiere de preparación colónica previa ni de bobina endorrectal. El tiempo de exploración es prolongado ya que se usa con bobina phase-array. De esta manera se obtiene

mayor superficie de exploración. Las secuencias denominadas de alta resolución espacial permiten un mejor análisis morfológico de las imágenes. El protocolo de estadificación del cáncer de recto consta de imágenes ponderadas en T2, en los 3 planos: ortogonal axial (perpendicular al recto en el sitio del tumor), sagital (siguiendo el eje del recto inferior y conducto anal) y, en tumores de recto inferior, se completa con el plano coronal (paralelo al conducto anal en las imágenes sagitales de alta resolución)<sup>24, 50</sup>. El uso de gel rectal es controvertido ya que la distensión del recto puede alterar la medición de ciertas variables o generar contracción esfinteriana modificando la calidad de imagen. Sin embargo, utilizado tibio y en pequeños volúmenes puede aumentar la precisión en la estadificación de tumores de morfología polipoidea, tumores pequeños o previamente irradiados. Por el contrario, no es de utilidad en tumores grandes o de recto inferior<sup>50</sup>. Las capas del recto se definen de la siguiente manera: **mucosa**, línea fina con señal de intensidad baja; **submucosa**, más gruesa con intensidad de señal alta; **muscular propia**, de baja señal, en ocasiones se distinguen la capa circular y longitudinal; **grasa perirrectal**, de alta señal; **fascia mesorrectal**, línea fina de intensidad baja que rodea la grasa perirrectal. El mesorrecto se puede observar hipointenso en las imágenes ponderadas en T2 e iso-intenso en T1 postcontraste<sup>5</sup>. (Figura 2) La RM, además del estudio de la pelvis, brinda información complementaria de estadificación a distancia con la evaluación del

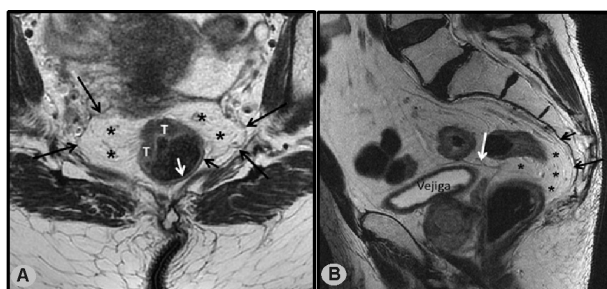


FIGURA 2

**A:** Foto de corte axial (ortogonal al tumor). **T:** tumor. **Flecha negra larga:** fascia mesorrectal. **Asteriscos:** mesorrecto. **Flecha negra corta:** muscular propia (línea hipointensa). **Flecha blanca:** submucosa (línea iso-hiperintensa). **B:** Foto corte sagital. **Flecha blanca:** reflexión peritoneal. **Asteriscos:** mesorrecto. **Flecha negra larga:** fascia mesorrectal. **Flecha negra corta:** fascia presacra.

retroperitoneo (diseminación linfática ascendente y lateral) y del hígado (presencia de metástasis)<sup>24</sup>.

#### *Evaluación del tumor primario (T)*

*La extensión de la invasión del tumor a través de la pared rectal (T) se correlaciona en forma directa con el riesgo de compromiso ganglionar (N) y de recurrencia local. El estadio T, por lo tanto, es una de las variables de mayor relevancia para definir el tipo de resección (local vs. ETM) y la indicación de neoadyuvancia. Tanto la ECOER, como la TC y la RM con sus distintas modalidades han sido estudiados ampliamente para su evaluación<sup>9</sup>.*

#### **TC**

Los estudios iniciales de TC en la década de los 80 mostraron resultados alentadores en la evaluación del T con rangos de precisión diagnóstica entre el 77% y el 100%<sup>44</sup>. Sin embargo, la mayoría de estos estudios eran sobre pacientes con estadios localmente avanzados. La inclusión de pacientes con tumores en estadios más tempranos en los estudios subsiguientes hizo que se produjera una caída en el rango de precisión entre el 52% y el 74%<sup>6, 28, 80</sup>. Este hecho se explica debido a la falta de resolución espacial y de contraste que presenta el método para diferenciar las distintas capas de la pared del recto así como también evaluar la invasión microscópica de la grasa perirrectal. Una revisión sistemática del año 2000 que incluyó 23 estudios con 1116 pacientes mostró una sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica del 78%, 63% y 73% respectivamente para la evaluación global del T<sup>60</sup>. Un meta-análisis posterior en el cual se evaluó la precisión de los diferentes T (1 al 4) mostró una sensibilidad para el T3 y T4 del 79% y del 72% respectivamente. La especificidad para ambos estadios fue del 78 y del 96%, lo cual evidencia la capacidad que presenta el método para descartar invasión de órganos adyacentes<sup>9</sup>. A pesar de los avances tecnológicos y la introducción de la TC multislice, no se ha mejorado la precisión diagnóstica del T<sup>80</sup>. *La TC no es un método capaz de discriminar los estadios T iniciales. Su verdadero valor radica en la evaluación de los tumores localmente avanzados con potencial compromiso de órganos vecinos.*

## ECOER

La ECOER fue utilizada inicialmente en 1985<sup>47</sup> y su uso continuó expandiéndose durante las décadas siguientes. La precisión global del método para determinar la profundidad tumoral (T) es entre el 63% y el 97% con un promedio del 82%<sup>6, 89, 102</sup>. Esta gran amplitud en el rango de precisión diagnóstica es debido a que la multiplicidad de estudios publicados no son homogéneos en su diseño: no comparten en su mayoría los mismos criterios de inclusión de pacientes (ejemplo: tumores obstructivos, neoadyuvancia), utilizan diferente metodología estadística para evaluar los resultados (ejemplo: solamente sensibilidad y especificidad sin cocientes de probabilidad o LR), se realizan con distintos equipos de ecografía (ejemplo: frecuencia 2D vs. 3D), utilizan distintos criterios diagnósticos (ejemplo: 5 vs. 7 capas ecográficas) o corresponden a diferentes tipos de centro (ejemplo: alto vs. bajo volumen) con la consiguiente diferencia en la experiencia de los operadores. Las dos primeras revisiones sobre la precisión de la ECOER son las de Solomon en 1993<sup>105</sup> y la de Heriot y colaboradores<sup>44</sup> en 1999. La primera, incluyó 11 estudios publicados entre 1985 y 1992 con 873 pacientes. Demuestra la sensibilidad variable del método según el estadio tumoral (84%, 76%, 96% y 76% para T1 a T4 respectivamente)<sup>105</sup>. Heriot y colaboradores<sup>44</sup> analizaron 14 estudios entre 1987 y 1997. La precisión global fue entre el 67 y 93%. Un meta-análisis con revisión sistemática<sup>89</sup> que incluyó 42 estudios (5039 pacientes) entre 1984 y 2006 analizó la sensibilidad (S) y especificidad (E) del estudio para los diferentes estadios T. Esta fue la siguiente: T1 (S: 87.8%; E: 98.3%); T2 (S: 80.5%; E: 95.6%); T3 (S: 96.4%; E: 90.6%); T4 (S: 95.4%; E: 98.3%). Este meta-análisis demostró una razón de posibilidades (odds ratio) muy alta (entre 92 y 360 veces) para la estadificación del T. Dicho de otra forma, *la posibilidad de tener una ECOER precisa para un determinado T en pacientes que realmente lo presentan (en pieza quirúrgica) es muy alta*. Además, el hecho de haber mostrado un cociente de probabilidad positivo (LR +) alto y un cociente de probabilidad negativo bajo (LR -) indica que la ECOER es un método con muy buena capacidad tanto para descartar como para diagnosticar en forma correcta los estadios T.

A diferencia de los estudios antes descriptos, las publicaciones de García Aguilar y colaboradores<sup>30</sup> y de Marusch y colaboradores<sup>70</sup> no han podido reproducir los niveles de precisión diagnóstica alcanzados previamente. En la primera de ellas, se evaluó la experiencia de 12 años en 1184 pacientes (545 operados) de hospitales de referencia como los asociados a la Universidad de Minnesota. La precisión para definir el T fue del 69%. Un 18% de los tumores fueron sobreestadificados y un 13% subestadificados. La precisión fue mayor para los estadios iniciales T0, mostrando la ventaja de este estudio para diferenciar carcinoma in situ versus invasor. Se advirtió una diferencia significativa en el resultado según el operador. Orrom y colaboradores demostraron la diferencia en los resultados según la curva de aprendizaje<sup>85</sup>. El estudio de García Aguilar<sup>30</sup> solo incluyó pacientes en estadios tempranos que no recibieron neoadyuvancia. Esto evitó el sesgo del efecto de los rayos sobre la estadificación final pero también impidió la evaluación de la ECOER para los tumores localmente avanzados. En el estudio multicéntrico de Marusch y colaboradores<sup>70</sup> se evaluaron 7096 pacientes a lo largo de 8 años. Aquí también la precisión global de la ECOER para definir el T fue baja (64.7%) con una subestadificación del 18% y una sobreestadificación del 17.3%. El grado de correspondencia (kappa) entre la ECOER y la anatomía patológica fue mayor para los T1 (k = 0.59) y T3 (k = 0.46) con respecto a los T2 (k = 0.36) y T4 (k = 0.32) que fueron bajos. Además se demostró que los centros de alto volumen ( $\geq 30$  ECOER/año) obtenían una precisión significativamente mayor (73.1%). A su vez, las tasas de sobreestadificación y subestadificación fueron significativamente menores.

***La precisión de la ECOER para el diagnóstico del T es buena. Tiene relación directa con la experiencia del operador y el volumen de trabajo.***

La ECOER ha mostrado una menor sensibilidad para definir los T2<sup>30, 70, 102, 105</sup>, ya que no es un buen método para diferenciar si la invasión transmural (a través de la muscular propia) es por infiltración tumoral o por reacción inflamatoria peritumoral. (Figura 3) El estudio de Sauer y colaboradores<sup>96</sup> (ver el capítulo de modalidades terapéuticas no quirúrgicas) mostró una sobreestadificación de los

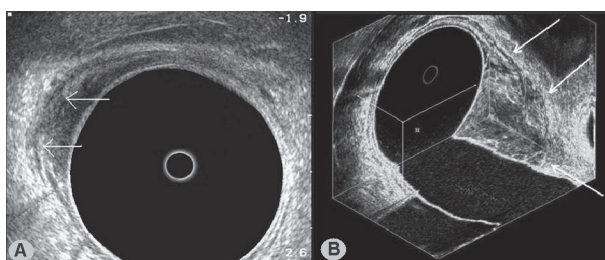


FIGURA 3

Foto de ecografía 2D (A) y 3D (B) de tumor T2 (Flechas).

T2 de un 18%. Es por ello que la NCCN advierte que el uso de la ECOER puede implicar sobreindicar neoadyuvancia a pacientes con T2<sup>82</sup>.

Una limitante que presenta este método es el de la accesibilidad. Los tumores obstructivos o altos no pueden ser evaluados con precisión<sup>57, 80</sup>. La ecoendoscopía y la ECOER 3D podrían suplir estas limitaciones. La nueva generación de ECOER 3D obtiene cortes en diferentes planos (axiales, sagitales, oblicuos). (Figura 3) Esto permite la evaluación de las protrusiones tumorales más profundas que invaden los tejidos adyacentes mejorando potencialmente la precisión diagnóstica del T. Los primeros estudios que compararon la ECOER 2D (convencional) con la 3D han mostrado una tendencia hacia una mayor precisión diagnóstica del T y el N en favor de la 3D, sin ser estas estadísticamente significativas<sup>49, 53</sup>. Hünerbein<sup>49</sup> demostró una mayor precisión diagnóstica en los tumores obstructivos. Kim y colaboradores<sup>54</sup> en un estudio comparativo (ECOER 2D vs. 3D vs. TC) evidenciaron una precisión diagnóstica significativamente mayor para la ECOER 3D (3D: 78%, 2D: 69%, TC: 57%;  $p < 0.001$ ). Sin embargo, persistió la sobreestadificación del T2 (3D: 57% y 2D: 65%).

**La ECOER 3D podría aportar mayor precisión diagnóstica del T, sobre todo en tumores de gran volumen y obstructivos. Sin embargo, la evidencia disponible no es suficiente para que sea recomendado como el estudio de elección.**

## RM

Los primeros estudios de RM utilizando bobinas de cuerpo convencional mostraron tasas de precisión diagnóstica para el T entre 58 y 88%, similares a

las publicadas con TC<sup>6, 80, 102</sup>. Esto se debió a las limitaciones que presentaban estas bobinas para diferenciar las capas de la pared del recto. El uso de la bobina endorrectal mejoró la resolución de las imágenes y permitió evaluar estas capas en forma más acertada. De esta forma las tasas de precisión diagnóstica mejoraron a rangos entre el 71% y 91%, equiparables con la ECOER<sup>6, 12, 36</sup>. Pero esta bobina tiene sus limitaciones como son el alto costo, la dificultad de posicionarla frente a tumores grandes y un prolongado tiempo de estudio<sup>6</sup>. Hünerbein<sup>48</sup> y Matsuoka<sup>72</sup> tuvieron en sus respectivas series un 30% y 47% de pacientes excluidos por este motivo. Si bien con la bobina endorrectal se pueden definir las capas de la pared adecuadamente, existe una atenuación de la señal en forma radial limitando el campo de visión a una distancia corta. Es por ello que pierde precisión en la evaluación del compromiso mesorrectal como de los órganos vecinos<sup>7, 8</sup>. *Con el advenimiento de las bobinas externas phase-array las bobinas endorrectales han caído en desuso.* Los primeros estudios de RM de alta resolución también mostraron tasas variables de precisión diagnóstica del T con rangos entre 65% y 86%<sup>7, 12, 29, 76</sup>. Una excepción fue la experiencia inicial de G. Brown y colaboradores<sup>19</sup> que mostró una concordancia entre la RM y la anatomía patológica del 100% para la valoración del T ( $\kappa = 1$ ). Hay que remarcar que en este trabajo la mayoría de los pacientes fueron estadios T avanzados, donde la RM tiene mayor precisión. Lo mismo ocurrió en un trabajo posterior de este grupo que evaluó 98 pacientes con una alta tasa de acuerdo (94%;  $\kappa = 0.67$ ) para la evaluación del T<sup>17</sup>. Así como se observó en los estudios de valoración de la ECOER, las diferencias en los resultados de los trabajos individuales de RM obedecen a la falta de homogeneidad en su diseño. Esto se manifiesta en los distintos criterios de inclusión de pacientes, la utilización de diferentes equipos (1.5 vs. 3 Tesla) o la aplicación de diferentes criterios diagnósticos (ejemplo: definición del T3 como margen tumoral nodular o espiculado). La mejor manera de minimizar estos sesgos es a través de las revisiones sistemáticas. La más reciente es una revisión con meta-análisis de 21 estudios publicados entre 2000 y 2011<sup>1</sup>. En la misma se incluyen solamente estudios de RM de alta resolución en pacientes que no recibieron neoadyuvancia con esquema largo. El objetivo fue evaluar la precisión para el

diagnóstico del T, el compromiso ganglionar (N) y del margen de resección circunferencial (MRC). Respecto del T, la sensibilidad y especificidad globales fueron del 87% y del 75% respectivamente, con una razón de posibilidades (odds ratio) alta (20.4). Además se demostró que cuando la RM se realiza con equipos de mayor fuerza de campo la especificidad aumenta, y que cuando este es evaluado por consenso de especialistas, y no en forma individual, la sensibilidad y el odds ratio de diagnóstico aumentan en forma significativa.

Al igual que con el uso de la ECOER, los estudios demuestran que la mayor dificultad está en diferenciar los T2 y T3. *La incorrecta interpretación de la reacción desmoplásica peritumoral en los T2 ha sido una de las principales dificultades*<sup>6, 102</sup>. No obstante ello, en los últimos años ha cobrado mayor relevancia poder diferenciar el nivel de profundidad del T3 como factor pronóstico más allá de la diferenciación entre el T2 y el T3. Diversos estudios histopatológicos han revelado la importancia de la invasión extramural del tumor y su influencia como factor pronóstico. En una de las mayores series publicadas de la Universidad de Erlangen, Merkel y colaboradores<sup>77</sup> proponen una subdivisión del T3 basados en el hallazgo que los pacientes operados con ETM sin neoadyuvancia con T3 < 5 mm, independientemente del compromiso ganglionar, presentaban una recurrencia locoregional significativamente menor y una supervivencia a 5 años relacionada a cáncer significativamente superior a los pacientes con T3 > 5 mm.

**La RM es el único estudio que permite distinguir con precisión el grado de extensión extramural (extensión del T3).**

La profundidad o extensión extramural del tumor es la distancia en milímetros entre el borde lateral o externo de la capa muscular propia y el borde lateral o externo del tumor. (Figuras 4 y Anexo 9 - Figura 6) Tomando en cuenta esta medida se subdivide el T3 en T3a (<1 mm), T3b (1-5 mm), T3c (5-15 mm) y T3d (>15 mm)<sup>110</sup>. El estudio prospectivo multicéntrico MERCURY evaluó la capacidad de la RM para predecir el compromiso del margen de resección circunferencial (MRC) y la profundidad de la invasión extramural en pacientes operados por cáncer de recto con ETM sin neoadyuvancia o con radioterapia esquema

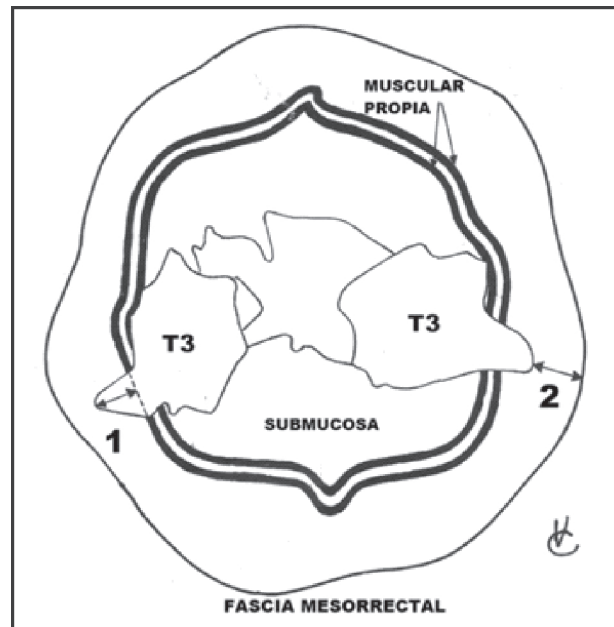


FIGURA 4

Esquema de la extensión extramural del tumor (flecha 1) y del margen de resección circunferencial (flecha 2).

corto. En 295 pacientes analizados, la profundidad de la invasión extramural se pudo precisar en un 96%<sup>74, 75</sup>. Un estudio multicéntrico reciente valida estos resultados mostrando que la medición de la profundidad de invasión extramural es reproducible con un buen a muy buen acuerdo interobservador (k = 0.65-0.87) entre radiólogos de distintos centros y con diferente nivel de experiencia<sup>87</sup>. Un estudio reciente derivado del MERCURY, demostró que la RM pudo identificar pacientes con estadios I, II y III de "buen pronóstico" (T2, T3 < 5mm, MRC negativo) independientemente del compromiso ganglionar. Este grupo de pacientes fue tratado sólo con cirugía (ETM). Se obtuvo una supervivencia global y libre de enfermedad a 5 años del 68% y 85% respectivamente. La recurrencia local fue del 3%<sup>108</sup>.

**La RM podría identificar a los tumores de "buen pronóstico" lo que a su vez permitiría realizar una selección más precisa de los pacientes que se beneficiarían con tratamiento neoadyuvante.**

La subclasificación de los T3 ha sido tan relevante que la guía de recomendación europea (ESMO) incorporó esta variable para considerar el uso de tratamiento neoadyuvante<sup>34</sup>.

### *Evaluación ganglionar (N)*

El compromiso ganglionar de los pacientes con cáncer de recto ha sido reconocido históricamente como un factor de riesgo de metástasis a distancia y de recurrencia local. Sin embargo, algunos grupos europeos cuestionan este concepto ya que han demostrado que el compromiso ganglionar limitado (N1) no incrementaría el riesgo de recurrencia local en el contexto de una óptima ETM<sup>46, 108</sup>. Aun así, la estadificación ganglionar es una variable que condiciona el tratamiento por lo cual su determinación sigue siendo un estándar de cuidado<sup>34, 82</sup>. La ECOER, la RM con sus distintas modalidades y en menor medida la TC son los métodos que pueden utilizarse para la evaluación ganglionar locorregional.

En general, la definición del compromiso ganglionar está basada en un criterio morfológico (tamaño y forma). Sin embargo, existen ganglios de gran tamaño que no son metastásicos (adenomegalias inflamatorias) y ganglios pequeños que pueden presentar micrometástasis<sup>6</sup>. Es decir que se requieren otras variables adicionales para mejorar esta definición.

### **TC**

La evaluación ganglionar por TC se realiza principalmente en base al diámetro y tradicionalmente se ha considerado un tamaño mayor a 1 cm como parámetro de anormalidad. Tanto en los estudios iniciales, como los más recientes con equipos modernos, las tasas de sensibilidad, especificidad y precisión han sido bajas, con valores que oscilan entre el 22% y el 55%, el 67% y 80% y el 54% y 70% respectivamente<sup>9, 60, 80</sup>. *La TC no es un buen método para la estadificación ganglionar del mesorrecto.*

### **ECOER**

Los principales criterios de compromiso ganglionar que utiliza este método son: la disminución de la ecogenicidad, la adquisición de forma circular, la irregularidad del contorno, la ausencia del reflejo hiliar y el aumento del diámetro<sup>52, 71, 80, 102</sup>. El tamaño adquiere relevancia si el diámetro supera los 5 mm. Sin embargo, hasta un 50% de los ganglios menores a 5 mm pueden ser metastásicos, por lo tanto, esta variable no puede tomarse en

forma aislada<sup>51, 57</sup>. Skandarajah y Tjandra, en una revisión sistemática que incluye 15 estudios con más de 50 pacientes cada uno, muestran que la precisión global de la ECOER para determinar el compromiso ganglionar varía entre un 63% y un 86%<sup>102</sup>. Al igual que en la evaluación del T, este amplio rango obedece a la heterogeneidad de los estudios (diferentes equipos, experiencia del centro y del operador) y a la variabilidad de criterios ecográficos utilizados para definir un ganglio como metastásico (ejemplo: 3 mm vs. 5 mm). Harewood por su parte, en una revisión de 27 estudios entre 1985 y 2003 muestra una precisión diagnóstica media para el N del 76%<sup>42</sup>. El estudio de García Aguilar y colaboradores<sup>30</sup> de la Universidad de Minnesota, con 238 pacientes tratados con ETM sin neoadyuvancia muestra una precisión global baja (64%) para el diagnóstico del N con una sensibilidad baja (33%) y una especificidad aceptable (82%). La sobreestadificación del N fue del 25% y la subestadificación del 11%. Concluyen que la ECOER es más útil para descartar el compromiso ganglionar.

Un meta-análisis con revisión sistemática que incluyó 35 estudios con 2732 pacientes entre 1986 y 2006 aporta mayor evidencia al valor de la ECOER para la evaluación del N. La sensibilidad y la especificidad fueron del 73.2% y 75.8% respectivamente, con cocientes de probabilidad (LR) positivo y negativo de 2.8 y 0.4<sup>90</sup>. Este estudio presenta un valor de LR negativo bajo y un valor de LR positivo moderado. *La ECOER es más segura para descartar el compromiso ganglionar que para confirmarlo.*

Existe una relación entre la precisión diagnóstica del N y otros factores pronósticos como el estadio T. En relación a esto, el Memorial Sloan Kettering Cancer Center mostró una precisión global del 70% y una especificidad de la ECOER para el diagnóstico del N (proporción de pacientes con ganglios negativos correctamente identificados) del 76% en una cohorte de 134 pacientes tratados con ETM sin neoadyuvancia. La especificidad fue significativamente menor cuanto menor fue el estadio T (67% en pT1, 75% en pT2, 83% en pT3, 100% en pT4;  $p < 0.05$ ). Además, la presencia de metástasis ganglionares también se asoció a invasión linfocelular y perineural y a una mala diferenciación tumoral. Según los autores, *el incorrecto diagnóstico del N en los estadios tempranos del T explicarían los malos resultados obtenidos en las resecciones locales*<sup>66</sup>.

Los primeros estudios que compararon la ECOER 2D (convencional) con la 3D han mostrado solo una tendencia hacia una mayor precisión diagnóstica del N en favor de la ECOER 3D, sin ser esta estadísticamente significativa<sup>49, 53</sup>. Posteriormente, el estudio comparativo de Kim y colaboradores<sup>54</sup> demostró una mejoría significativa en la precisión diagnóstica global (3D: 65% vs. 2D: 56%) así como en el valor predictivo positivo (3D: 64% vs. 2D: 53%) y negativo (3D: 66% vs. 2D: 57%) para el diagnóstico del N. Al igual de lo que sucede con el T, los errores en el diagnóstico ecográfico en la modalidad 3D surgen en su mayoría por una incorrecta interpretación del operador. Pequeños vasos sanguíneos, las vesículas seminales, la uretra y el intestino delgado han sido nombrados como distractores de mala interpretación diagnóstica del N<sup>58</sup>.

En lo que respecta a la ecoendoscopia el único aporte adicional que podría ofrecer es la capacidad de valorar las metástasis ganglionares ilíacas o laterales y la posibilidad de realizar una punción con aguja fina guiada por el método. Los factores de riesgo asociados a la presencia de metástasis ilíacas son aquellos tumores a menos de 4 cm del margen, un alto grado histológico (G3, G4), el compromiso del MRC y la presencia de metástasis en los ganglios del mesorrecto<sup>46, 112</sup>. En un estudio reciente de la Clínica Mayo, Gleeson y colaboradores<sup>33</sup> establecen que la punción con aguja fina guiada por ecoendoscopia de ganglios extramesorrectales cambió la estadificación en 7.3% de los casos de una serie de 316 pacientes. Esto podría generar un eventual cambio en la estrategia inicial de tratamiento como la elección de mayor campo de radioterapia o una linfadenectomía pelviana. Sin embargo, no todos los estudios han demostrado beneficios de la punción con aguja fina con respecto a los otros métodos de diagnóstico y la evidencia para la utilización de este procedimiento durante la estadificación inicial en forma sistemática no es aún suficiente<sup>41</sup>. Más aún, la linfadenectomía pelviana derivada del hallazgo de ganglios ilíacos positivos por este método no constituye un estándar de tratamiento a nivel mundial, exceptuando en Japón, ya que aumenta la morbilidad sin un claro beneficio oncológico demostrado<sup>32, 78</sup>. Por lo tanto la punción con aguja fina bajo guía ecográfica no se utiliza en forma rutinaria durante el diagnóstico y estadificación inicial de los pacientes con cáncer de recto<sup>34, 78, 82</sup>.

**La precisión global de la ECOER para el diagnóstico del N es moderada.**

## RM

Si bien la RM puede detectar ganglios de hasta 2 a 3 mm, el método también presenta limitantes si solo se consideran los criterios morfológicos<sup>6, 80</sup>. No existe un consenso acerca de que diámetro ganglionar, en un rango de 3 a 10 mm, debe ser considerado metastásico<sup>114</sup>. A diferencia de lo que ocurre con la ECOER, la RM incorpora nuevos parámetros para definir el compromiso ganglionar más allá del diámetro. Brown y colaboradores<sup>18</sup> observaron que la detección de intensidad de señal mixta y que los bordes irregulares o mal definidos se asocia a compromiso ganglionar. (Figuras 5 y 6) La señal mixta se correlacionaría con depósitos tumorales, áreas de necrosis o mucina extracelular en la histología. En este estudio los signos mencionados identificaron metástasis ganglionares con una sensibilidad del 85%, una especificidad del 97% con un acuerdo interobservador bueno (85%;  $k = 0.71$ ) entre dos especialistas con experiencia. También se observó que el diámetro utilizado (3, 5 o 10 mm), era un mal predictor de metástasis. Kim y colaboradores<sup>55</sup> describieron nuevos criterios que se asociarían a la presencia de metástasis como son: los bordes espiculados; el aspecto heterogéneo "manchado" o "borroso" del ganglio; la grasa perirrectal "sucia" y la afectación o "encasement" venoso. Si bien este grupo obtuvo buenos resultados, las tasas de precisión diagnóstica descritas no han podido ser reproducidas en otros estudios. Contrariamente a lo mencionado, Matsuoka y colaboradores<sup>73</sup> observaron que el diámetro ganglionar  $\geq 6$  mm puede definir la positividad con una precisión diagnóstica del 78%, sin necesidad de evaluar la forma ni la estructura interna del ganglio. Los estudios de revisión que analizan las series retrospectivas muestran tasas de precisión diagnóstica muy variables que van del 39% al 95%<sup>6, 80, 102</sup>. Una vez más, esta variabilidad obedece a la gran heterogeneidad de los estudios (diferente tecnología, utilización de bobina endorrectal, protocolos de alta resolución, experiencia del centro y de los médicos que interpretan las imágenes, diferentes criterios diagnósticos).

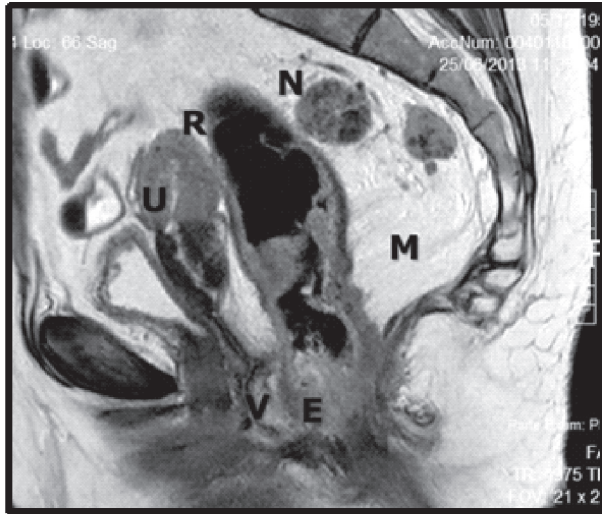


FIGURA 6

Fotografía de tumor de recto inferior con extensión a conducto anal e infiltración del esfínter externo, elevador y vagina (estadio 4). **E:** esfínter externo, **V:** vagina, **M:** mesorrecto, **N:** ganglio positivo, **R:** reflexión peritoneal, **U:** útero.

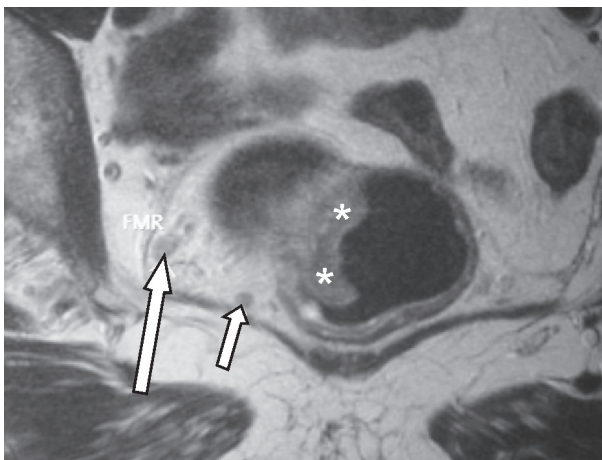


FIGURA 5

Foto de N positivo por RM. **Flecha larga:** ganglio positivo. **Flecha corta:** ganglio normal. **Asteriscos:** tumor. **FMR:** fascia mesorrectal.

**La evidencia actual demuestra que la precisión diagnóstica de la RM para el diagnóstico del N es moderada.**

Una revisión sistemática con meta-análisis de 21 estudios (incluye el MERCURY) publicados entre 2000 y 2011 solo mostró una sensibilidad y

una especificidad para el diagnóstico de metástasis ganglionares del 77% y 71% respectivamente, con un odds ratio (OR) diagnóstico significativamente inferior al que presenta el método para el diagnóstico del compromiso del MRC (OR: 8.3 vs OR: 56.1)<sup>1</sup>. Una forma de poder aumentar la precisión de la RM es a través de la utilización de contrastes específicos para los ganglios. En los últimos años se ha estudiado la utilización del denominado USPIO (Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide) que podría aumentar la precisión diagnóstica en la detección de compromiso ganglionar. Las partículas de óxido de hierro se acumulan en los macrófagos del ganglio linfático generando una disminución en la intensidad de señal de los ganglios normales en las imágenes ponderadas en T2. La hiperintensidad homogénea o periférica del ganglio se correlaciona con compromiso ganglionar neoplásico, independientemente del tamaño del mismo<sup>28, 102</sup>. Los estudios publicados con la utilización de este contraste (USPIO) son escasos. Estos muestran un escaso beneficio en la precisión diagnóstica del N<sup>56, 61, 70, 71</sup>. Recientemente, Lambregts y colaboradores<sup>63</sup> evaluaron la utilidad de otro contraste llamado gadofosveset trisodio. En este estudio, los autores muestran un aumento significativo en la sensibilidad y la especificidad para la detección de metástasis ganglionares al compararla con la RM estándar (S: 76% vs. 80%, E: 82% vs. 97%;  $p < 0.001$ ). Estos resultados fueron reproducibles entre distintos observadores con un acuerdo interobservador bueno ( $k = 0.71$ ). *Si bien los resultados mencionados parecieran ser alentadores, la evidencia del uso de contrastes específicos para la estadificación del N es escasa y requiere de más estudios para su validación.*

Un aporte cualitativo que brinda la RM es la capacidad de definir la localización de los ganglios metastásicos. Estos datos pueden ser de utilidad para todo el equipo multidisciplinario ya que el oncólogo clínico y el radioterapeuta pueden planificar el tratamiento neoadyuvante y el cirujano la extensión de la resección. Engelen y colaboradores<sup>27</sup> demuestran que la mayoría de los ganglios comprometidos se localizan en el sector laterodorsal del mesorrecto al mismo nivel del tumor o proximal a este y que la presencia de ganglios extramesorrectales positivos ocurre principalmente en pacientes con cáncer de recto distal con metástasis en mesorrecto.

*TC vs. ECOER vs. RM para la evaluación del T y el N. Estudios comparativos. Utilidad de cada método en la práctica.*

La relevancia de la estadificación inicial radica en que en base a ello podrían definirse distintas modalidades terapéuticas. A su vez la selección del estudio, está supeditada a otras variables como: la evaluación clínica inicial (tacto y rectoscopia); disponibilidad del método (accesibilidad, costo); experiencia del centro y los operadores; la experiencia en el manejo quirúrgico; la calidad de la evaluación de las piezas quirúrgicas por anatomía patológica.

En este contexto se debe conocer además la precisión diagnóstica de cada método para la evaluación de las diferentes variables pronósticas que pueden definir la elección de la estrategia terapéutica primaria. *La mayoría de los estudios que comparan los 3 métodos (TC, ECOER, RM) sólo consideran las variables T y N.* La forma de analizar y comparar las diferentes modalidades diagnósticas con la mayor evidencia científica posible es a través de las revisiones sistemáticas y los meta-análisis. De acuerdo a la búsqueda bibliográfica realizada existen 2 revisiones sistemáticas y 2 meta-análisis que comparan a todos estos estudios. (Tabla 2)

Kwok y colaboradores<sup>60</sup>, realizaron la primera revisión sistemática sobre 78 estudios (4897 pacientes) publicados entre 1980 y 1998. La sensibilidad para determinar el T según se hiciera TC, ECOER, RM convencional y RM con bobina endorrectal fue del 78%, 93%, 86% y 89% respectivamente y la especificidad del 63%, 78%, 77% y 79%. Con una precisión diagnóstica del 73%, 87%, 82% y 84%. **En base a estos hallazgos concluyen que la ECOER era el estudio más preciso para determinar la profundidad tumoral (T). Sin embargo cuando se evaluó esta variable con RM con bobina endorrectal, la sensibilidad, especificidad y precisión fueron similares. La evaluación ganglionar (N) mostró tasas globalmente inferiores para los 4 métodos. La RM con bobina endorrectal obtuvo la mayor sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica.** Un subanálisis de la precisión de los métodos en los estudios según fueran publicados antes (TC vs. ECOER) o después de 1990 (TC vs. ECOER vs. RM) no mostró diferencias entre los mismos. *Si bien esta revisión incluyó un número importante de estudios, la calidad metodológica es pobre ya que su búsqueda estuvo limitada a Medline y la heterogeneidad de los estudios fue muy alta. Por esto es que se realizó un análisis descriptivo de los resultados.*

TABLA 2  
Evidencia bibliográfica sobre estudios comparativos entre TC, ECOER y RM

Autor (año)	Tipo de publicación/ período	Número de estudios/ número de pacientes	Conclusión	Calidad metodológica
Kwok (2000)	Revisión sistemática 1980-1998	78/4897	ECOER y RM con bobina endorrectal similar precisión para el T. RM con bobina endorrectal mejor precisión para el N.	Deficiente (búsqueda limitada/sin tests estadísticos)
Skandarajah (2006)	Revisión sistemática 1984-2004	40/ NE	ECOER mejor precisión en T1/T2. RM mejor precisión en T3/T4/relación de T con MRC. Sin diferencias en N.	Deficiente (búsqueda limitada/sin análisis de calidad de estudios)
Bipat (2004)	Meta-análisis 1985-2002	90/12840	ECOER y RM son complementarios. ECOER mejor precisión para invasión perirrectal. Sin diferencias en N.	Adecuada
Lahaye (2005)	Meta-análisis 1985-2004	75/5366	La RM es el mejor estudio para evaluar MRC. Sin diferencias en el N.	Adecuada

NE: no especificado

Skandarajah y Tjandra<sup>102</sup> en la segunda revisión sistemática compararon los estudios de ECOER y RM publicados entre 1984 y 2004 *que excluían a los pacientes tratados con neoadyuvancia*. La precisión global de la ECOER para la profundidad tumoral (T) fue superior a la RM (82% vs. 76%). Sin embargo, la ECOER mostró esta superioridad en los estadios iniciales (T1, T2) mientras que la RM lo hizo en los estadios más avanzados (T3, T4). La RM, a su vez, fue más útil en la evaluación de la profundidad del T en el mesorrecto y su relación con la fascia. Ambos métodos presentaron similares niveles de precisión para la evaluación ganglionar. **Se concluyen que ambos métodos pueden ser complementarios.**

*Al igual que la revisión previa, esta también es de pobre calidad debido a una búsqueda limitada y a la falta de análisis de calidad de cada estudio en particular. Por otro lado, así como la exclusión de pacientes con neoadyuvancia elimina el efecto que genera la radioterapia en la pieza de anatomía patológica, esto también puede generar un sesgo al incluir pacientes con estadios clínicos menos avanzados.*

Bipat y colaboradores<sup>9</sup> publicaron en 2004 un primer meta-análisis sobre 90 estudios realizados entre 1985 y 2002. Cuando analizaron la capacidad de definir los T2, la ECOER y la RM presentaron una sensibilidad similar (94%) aunque la especificidad fue significativamente mayor para la ECOER (86% vs. 69%). **A su vez, la ECOER mostró una sensibilidad significativamente superior a la TC y la RM para la evaluación de la invasión del tejido perirrectal con especificidades similares. En la evaluación de invasión de órganos adyacentes (T4), la ECOER, la TC y la RM presentaron similar sensibilidad y especificidad. Lo mismo ocurrió en la evaluación ganglionar aunque con tasas globalmente inferiores (S: 67% vs. 55% vs. 66%; E: 78% vs. 74% vs. 76%).** En análisis de subgrupos según la modalidad de RM utilizada (bobina de cuerpo con o sin bobina adicional), la tecnología utilizada (RM > o < a 1.5 Tesla / ECOER > o < a 7.5 MHz) o el año de publicación, no mostró diferencias entre los métodos.

*Si bien este estudio tiene limitaciones en el análisis estadístico, este trabajo es el que ofrece la mejor evidencia publicada. Se debe tener en cuenta que **no se han analizado** los estudios publicados en los últimos 10 años; período en el cual se han incorporado importantes mejoras tecnológicas así como la consideración y estudio*

*de otras variables pronósticas mas allá del T y el N (ver más adelante).*

Lahaye y colaboradores<sup>62</sup> en un segundo meta-análisis de estudios entre 1985 y 2004 compararon la precisión en el diagnóstico del N y del margen de resección circunferencial (MRC) entre la ECOER, RM y TC. La precisión se expresa en la medida "diagnostic odds ratio" que incorpora la sensibilidad y la especificidad de cada método en un valor que tiene en cuenta la performance del estudio diagnóstico. En la evaluación del compromiso ganglionar, la ECOER fue superior, aunque no en forma significativa, a la RM y la TC (diagnostic OR ECOER: 8.8 vs. RM: 6.5 vs. TC: 5.8). La precisión diagnóstica de la RM para la evaluación del MRC fue significativamente superior.

***Debido a la gran heterogeneidad de los estudios publicados que comparan diferentes métodos, así como los que analizan cada uno en particular, se puede concluir que la evidencia para hacer recomendaciones acerca de la elección de una u otra modalidad diagnóstica es baja.***

Considerando las tasas de precisión diagnóstica analizadas previamente según lo que se obtenga de la información del tacto rectal y rectoscopia:

**Los tumores superficiales** que puedan ser candidatos a resección local podrían evaluarse con ECOER.

**En los tumores localmente avanzados** la RM sería el estudio indicado ya que permitiría diagnosticar las variables que definen a los tumores de buen pronóstico y mal pronóstico (ejemplo: T3 y subdivisiones del T3, MRC) e indicar así en forma selectiva el tratamiento neoadyuvante.

*Para el diagnóstico de compromiso ganglionar tanto la ECOER como la RM presentan similar precisión diagnóstica, aunque solo moderada, por lo que la evaluación de este factor pronóstico continúa siendo un problema en la actualidad y un desafío futuro.*

Independientemente del conocimiento de la precisión de cada método, existen distintas variables que inciden en la elección de un método u otro. En este sentido, la ECOER presenta como **ventajas** la mayor **disponibilidad**, con la posibilidad de realizarse en el consultorio al momento de la evaluación inicial y la de ser un método más **económico**. Como **desventajas**, el método tiene

**limitaciones en tumores del recto medio-alto y tumores obstructivos.** La **ecoendoscopia endorrectal y la ECOER 3D pueden suplir estas limitaciones en algunos casos.** La precisión diagnóstica de la ECOER es **operador dependiente**. En el caso de la RM, con los protocolos actuales de alta resolución, también la variable **experiencia** influye en la interpretación de las imágenes y no siempre las excelentes tasas de precisión del método publicadas son reproducibles<sup>6, 50, 102</sup>.

Los resultados de los estudios de estadificación son operador dependiente. Para obtener mejores resultados el médico radiólogo deberá contar con los requisitos que en la actualidad se le exigen a los cirujanos como son: especialización, experiencia, volumen, etc. (Ver capítulo especialización y volumen)

En este balance costo/beneficio no sólo deberá considerarse los pros y contras de cada estudio en particular sino también el contexto en el que se está solicitando dicho estudio. En este sentido es necesario evaluar la calidad de las otras etapas como son los tratamientos no quirúrgicos, la cirugía y la evaluación histopatológica.

Por ejemplo, se puede asumir el riesgo de sobreestadificar una lesión T2 por ECOER que llevaría a una sobreindicación de neoadyuvancia que a su vez, incrementa el riesgo de complicaciones y los costos sin un beneficio oncológico, si los resultados quirúrgicos no son los estándares o la evaluación de calidad de ETM por anatomía patológica es inadecuada. De hecho, existen grupos que avalan la potencial sobreindicación de neoadyuvancia aún con buenos resultados quirúrgicos teniendo en cuenta los errores actuales de los estudios de estadificación. En este sentido, un estudio del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center en el cual se evaluaron 188 pacientes con diagnóstico de T3N0 por ECOER y RM tratados con neoadyuvancia, detectaron un 22% de casos con ganglios positivos por anatomía patológica no diagnosticados en el preoperatorio. En el caso de no haber recibido neoadyuvancia, este 22% hubiese necesitado adyuvancia postoperatoria que se asocia a un peor control local y mayor toxicidad. Por lo tanto, concluyen que la indicación de neoadyuvancia en pacientes T3N0 es un estándar. Estos resultados justifican el concepto de que un **sobretratamiento es mejor que un subtratamiento derivado de una subestadificación**<sup>38</sup>. **Sobre este concepto también se han basado las guías de recomendación americanas (NCCN) para**

**indicar neoadyuvancia a todos los pacientes cT3N0**<sup>82</sup>.

Por el contrario, en Europa se pregona el uso de la RM, ya que esta permite identificar variables pronósticas como la subestadificación del T3 y el MRC (ver más adelante). Si bien los costos de la RM son más elevados, esto permite hacer una indicación mucho más selectiva de los pacientes que irán a neoadyuvancia<sup>106, 108</sup>. Brown y colaboradores<sup>15</sup> en un estudio multicéntrico inglés compararon la precisión diagnóstica del tacto rectal, la ECOER y la RM. La correlación entre el método diagnóstico y la anatomía patológica fue significativamente mayor para la RM [RM: 94% ( $\kappa = 0.83$ ) vs. ECOER: 69% ( $\kappa = 0.17$ ) vs. tacto: 65% ( $\kappa = 0.08$ )]. En un análisis de costo efectividad los autores muestran que si bien la RM es un estudio más costoso, disminuye los gastos relacionados a sobreindicación de neoadyuvancia u omisión de su indicación derivados de una incorrecta estadificación.

Estas dos tendencias que distinguen a Norteamérica y Europa quedan en evidencia cuando se analizaron los resultados de la encuesta en relación al método utilizado en la estadificación. Es así como un 47% de los norteamericanos utiliza la ECOER mientras que en Europa es utilizado sólo en el 21%. Contrariamente la RM la utilizan el 62% de los europeos encuestados. (Tabla 3)

**En centros con buenos resultados oncológicos basados en una adecuada realización y valoración de la ETM se puede hacer una indicación selectiva de neoadyuvancia. En este contexto, la utilidad de la RM es superior a la ECOER o la TC.**

Cuando se observa lo que ocurre en la Argentina, se identifica que las variables costo y disponibilidad son las que más gravitan para realizar la selección del método diagnóstico. Un ejemplo de ello es lo que se observó en el estudio REMAR publicado en 2011 sobre la experiencia de 18 instituciones de la CABA que se dedican al tratamiento del cáncer de recto. De los 397 pacientes analizados, únicamente 44 (11.1%) fueron estudiados con RM. De estos, sólo en 14 (3.5%) se describió el MRC, y de estos, en sólo 7 (1.8%) casos la medición fue hecha en milímetros<sup>92</sup>. Es decir, que no solamente hay un bajo acceso a los estudios sino que estos tampoco se están realizando con la calidad esperable. Otro ejemplo

TABLA 3  
Estudio utilizado para la estadificación local según la región

	Tacto rectal (%)	TC (%)	ECOER (%)	RM (%)	Total Encuestados
Argentina	48 (8.2)	223 (38.5)	66 (11)	248 (42.3)	585
Latinoamérica	10 (3.1)	123 (39.2)	40 (13)	140 (44.7)	313
Norteamérica	1 (0.9)	8 (7.5)	51 (47.2)*	48 (44.4)*	108
Europa	2 (1.1)	27 (15)	39 (21.5)*	113 (62.4)*	181
Oriente	2 (3.6)	13 (23.8)	2 (3.6)	38 (69)	55
Mundial	63	394	198	587	1242

\*  $p < 0.006$

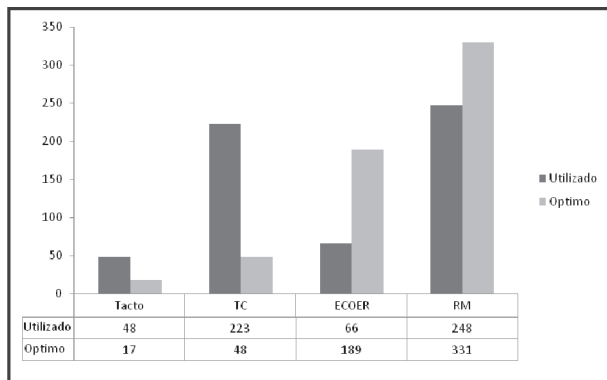


GRÁFICO 1

Distribución en la Argentina según estudio solicitado y estudio considerado óptimo para la estadificación.

que demuestra la realidad nacional es lo observado en la encuesta realizada para este relato. El 46.7% de los argentinos encuestados utiliza el tacto rectal o la TC como estudio de estadificación. (Tabla 3) Sin embargo cuando a esa población se le preguntó cuál sería el estudio que considera el óptimo, solamente el 11% optó por el tacto rectal o la TC. (Gráfico 1)

De la multiplicidad de factores que influyen en la evaluación clínica y estadificación inicial (precisión diagnóstica, costos, experiencia de los médicos especialistas en imágenes, del equipo quirúrgico, de los patólogos, etc.) se desprende la relevancia de integrar las diferentes especialidades en un equipo multidisciplinario (ver capítulos de especialización y tratamiento multidisciplinario). En el Hospital Alemán de Buenos Aires se diseñó un informe de RM que surgió de las recomendaciones realizadas por sociedades científicas mundiales y la interacción de los especialistas intervinientes (radiólogo, cirujano, patólogo). (Anexo 5)

#### Variables pronósticas "más allá del T y el N".

El perfeccionamiento del uso de la RM permitió identificar otras variables pronósticas que no fueran la valoración de la profundidad del tumor y/o la presencia de adenopatías metastásicas. Estas variables son interpretadas exclusivamente por la RM y tiene un valor pronóstico relevante.

#### MARGEN DE RESECCIÓN CIRCUNFERENCIAL

A partir del trabajo inicial de Quirke y colaboradores en 1986, así como en múltiples estudios posteriores, se ha establecido que el compromiso del margen de resección circunferencial (MRC) radial o lateral, en las piezas de anatomía patológica se relaciona en forma directa con un aumento en la tasa de recurrencia local e inclusive a distancia<sup>81, 91, 118</sup>.

**El MRC es la distancia mínima, en milímetros, entre el tumor y la fascia mesorrectal. (Figura 4) Dicho margen se considera comprometido cuando el tumor, ganglio, depósito tumoral o vaso con invasión tumoral en el mesorrecto, se encuentra a una distancia  $\leq 1$  mm de la fascia<sup>110</sup>. Teniendo en cuenta que el compromiso del MRC es un factor de riesgo independiente de recurrencia local, aun con una ETM completa, el diagnóstico de esta variable durante la estadificación inicial permite tomar decisiones terapéuticas que disminuyen este riesgo.** En este sentido, ante el diagnóstico de MRC comprometido se recomienda la utilización de neoadyuvancia (ver modalidades terapéuticas no quirúrgicas)<sup>2, 34, 114</sup>.

**Uno de los mayores aportes que ha incorporado la RM en la estadificación del cáncer de recto es la capacidad para evaluar con una alta precisión el MRC.**

Blomqvist en 1999 fue el primero en realizar la valoración del MRC por RM. Las tasas de sensibilidad y especificidad alcanzadas fueron del 88% y 78% respectivamente<sup>13</sup>. A partir de entonces, diferentes estudios unicéntricos han mostrado tasas cada vez más altas de precisión diagnóstica<sup>7, 10, 14, 17</sup>. Brown y colaboradores<sup>17</sup>, en un estudio con 98 pacientes operados con ETM, mostraron que la predicción del MRC comprometido fue del 92% de acuerdo ( $k = 0.81$ ) con la anatomía patológica. A partir del estudio prospectivo multicéntrico MERCURY<sup>74</sup> la capacidad de la RM para predecir el MRC positivo cobró mayor relevancia. Sobre 408 pacientes operados sin recibir neoadyuvancia o con esquema corto, la RM predijo el estado del MRC con una precisión del 88% y una especificidad del 92%. Una revisión sistemática con meta-análisis publicada recientemente aporta mayor evidencia y demuestra que los resultados mencionados son reproducibles en distintos centros. En la misma, Al-Sukhni y colaboradores<sup>1</sup> incluyeron 21 estudios publicados entre 2000 y 2011 (incluido MERCURY). Excluyeron para el análisis a los pacientes sometidos a neoadyuvancia con esquema largo. A pesar de una heterogeneidad marcada en los estudios incluidos, se observó una especificidad para predecir el MRC libre del 94%. Al comparar la performance de la RM para la evaluación del MRC con respecto a otras variables como el T y el N, el "odds ratio" diagnóstico fue significativamente superior (MRC: 56.1 vs. T: 20.4 vs. N: 8.3).

Dos aspectos generaron controversia en la evaluación del MRC: la reproducibilidad de la precisión diagnóstica entre distintos operadores y la medida en milímetros para considerarlo comprometido (1 vs 2 vs 5). Un estudio multicéntrico reciente mostró un moderado a buen acuerdo interobservador ( $k = 0.51-0.76$ ) para la evaluación del MRC entre radiólogos de distintos centros con diferente nivel de experiencia<sup>87</sup>. Por otro lado, Beets-Tan y colaboradores<sup>7</sup> demostraron un nivel de acuerdo mayor ( $k = 0.93$ ) en la evaluación del MRC cuando los observadores son radiólogos con experiencia.

**La sensibilidad y especificidad para valorar el MRC tiene directa relación con la experiencia del observador.**

La medida que debe ser considerada para definir el compromiso del MRC es controvertida.

Beets-Tan y colaboradores<sup>7</sup> demostraron que un MRC libre ( $> 1$  cm por histología) puede predecirse con un alto nivel de precisión cuando la distancia medida por RM es de al menos 5 mm. En base a estos hallazgos, las guías de recomendación danesas han tomado esta medida para considerar el uso de neoadyuvancia<sup>2</sup>. Otros autores, como Seehaus a nivel local, consideran la medida de 2 mm para definir un MRC positivo tanto por RM como por histología<sup>97</sup>. Sin embargo, **asumiendo un MRC positivo de 1 mm por histología (ver capítulo anatomía patológica), la mayoría de los estudios demuestran que la medida de 1 mm es la que mejor predice un MRC positivo.** Brown<sup>17</sup>, en un estudio previamente mencionado, demuestra que modificar la medida de 1 a 5 mm, como criterio de positividad hubiese generado una tasa inaceptablemente alta de falsos positivos sin que esto modificase la precisión diagnóstica del método. Por otro lado, Wieder y colaboradores<sup>119</sup> en un estudio con 66 pacientes cT3N0 correlacionan diferentes medidas del MRC ( $< 1$  mm, 1 a 5 mm  $> 5$  mm) con la evolución oncológica. Las tasas de recurrencia local y de supervivencia en pacientes con MRC  $< 1$ mm fueron significativamente peores al compararse con los otros dos grupos. Taylor y colaboradores<sup>109</sup> utilizando los pacientes del estudio MERCURY también evaluaron las diferentes medidas de positividad del MRC ( $\leq 1$  mm, entre 1 y 2 mm,  $> 2$  y  $\leq 5$  mm,  $> 5$  mm) en relación a la recurrencia local. En sus resultados observaron que, independientemente del tratamiento utilizado (neoadyuvancia y cirugía o cirugía), un nivel de corte  $\leq 1$  mm fue el mejor predictor de recurrencia local (20% en MRC  $\leq 1$  mm vs. 4 a 8% en MRC  $> 1$ mm).

La evaluación del MRC a través de otros métodos diagnósticos ha sido pobremente estudiada. La ECOER no es capaz de evaluar este parámetro, sin embargo, la TC podría ser útil en algunos casos. Vliegen y colaboradores<sup>118</sup> en un estudio que comparó la TC con la RM, mostraron una precisión diagnóstica global para el MRC de solo el 54% y el 66% con la TC en dos observadores con un nivel bajo de acuerdo interobservador ( $k = 0.34$ ). Estos porcentajes fueron significativamente menores para los tumores de recto bajo. Un estudio multicéntrico holandés posterior mostró una sensibilidad y especificidad globales del 74.2% y el 93.9% respectivamente, con un acuerdo interobservador bueno ( $k = 0.69$ ). Sin embargo,

al igual que en el estudio previo y en otro estudio posterior, tanto la precisión diagnóstica como el nivel de acuerdo entre observadores con experiencia, muestran valores significativamente más bajos en la evaluación del MRC en tumores de recto inferior al compararse con la RM<sup>68, 120</sup>. *Teniendo en cuenta los costos, la disponibilidad y la capacidad para evaluar enfermedad a distancia por un único estudio, la TC multislice podría ser útil para evaluar el compromiso del MRC solo en los tumores de recto medio. Esta evidencia es muy limitada.*

### INVASIÓN VASCULAR EXTRAMURAL

Se denomina invasión vascular extramural (IVE) a la presencia de células tumorales en el interior de los vasos sanguíneos del mesorrecto. Este hallazgo a nivel histológico que se encuentra en un 17 a 52% de los cánceres colorrectales es un factor pronóstico independiente reconocido de recurrencia local y sistémica y se considera un marcador de agresividad tumoral<sup>17, 107</sup>. Brown y colaboradores<sup>17</sup> demostraron que la RM permite identificar este factor con una buena precisión (acuerdo entre RM e histología = 64%). La identificación de IVE por RM se clasifica como positiva o negativa y se ha descrito un sistema de scoring (0 a 4) que es equivalente a la histología en la predicción de supervivencia libre de enfermedad<sup>103</sup>. (Tabla 4) Por definición la IVE se asocia a tumores con extensión tumoral extramural (T3). Las características por RM sugestivas de IVE deben incluir al menos 4 factores: patrón del margen tumoral (liso/nodu-

TABLA 4  
Score de IVE por RM.<sup>103</sup>

#### Invasión vascular extramural negativa

- G0: borde tumoral liso. No hay vasos adyacentes a la penetración del tumor.  
G1: borde tumoral ligeramente nodular sin estructuras vasculares adyacentes.  
G2: borde tumoral extendiéndose en la proximidad de los vasos extramurales, pero estos son de calibre normal. Sin señal tumoral en el interior de los vasos.

#### Invasión vascular extramural positiva

- G3: Intensidad de señal intermedia en los vasos, con los bordes y el calibre vascular ligeramente dilatados.  
G4: contorno irregular de los vasos o dilatación nodular por señal tumoral en su interior.

lar), localización del tumor en relación a los vasos, calibre y bordes de los mismos<sup>104</sup>.

Smith y colaboradores<sup>103</sup> observaron que los pacientes con IVE por RM presentaron 4 veces más riesgo de metástasis a distancia (52% vs. 12%) y una supervivencia libre de enfermedad a 3 años inferior (35% vs. 74%) con respecto a los pacientes que no presentaron este hallazgo. En la actualidad, distintos centros (principalmente en Europa) consideran el hallazgo de esta variable para indicar neoadyuvancia<sup>108</sup>.

***El MRC y la IVE predicen la evolución oncológica por lo que su presencia determina un cambio en la terapéutica. El estudio que mejor identifica estas variables es la RM.***

#### Estadificación de tumores del recto inferior

El adelgazamiento del mesorrecto que se produce en el recto inferior, la falta de un claro margen radial y la complejidad en el acceso quirúrgico, son algunas de las causas por las que los tumores de esta localización, en especial aquellos tratados con amputación abdominoperineal (AAP), presentan mayores tasas de márgenes comprometidos y recurrencia<sup>57, 99</sup>.

***La RM brinda información anatómica (sitios de adelgazamiento mesorrectal, relación con los músculos elevadores y los esfínteres) que permite predecir con una alta precisión diagnóstica los planos quirúrgicos (márgenes distal y circunferencial) de resección<sup>94</sup>.***

La información que aporta la RM en estos tumores permite definir alternativas terapéuticas como la necesidad de realizar neoadyuvancia o la posibilidad de efectuar una cirugía con preservación esfinteriana. En base a la relación del tumor con la pared rectal, esfínteres y músculos elevadores, Taylor y colaboradores<sup>110</sup> han establecido un sistema de estadificación que puede definir el tipo de resección quirúrgica a realizar. (Tabla 5, Figura 6) Utilizando este sistema, Shihab y colaboradores<sup>100</sup>, en un estudio con 33 pacientes con cáncer de recto inferior, pudieron predecir correctamente el plano de resección quirúrgica necesario para obtener márgenes negativos con

TABLA 5  
*Estadificación de tumores de recto inferior por RM.*<sup>110</sup>

- 1 Tumor limitado a la pared rectal sin extensión de espesor completo, capa muscular externa intacta.
- 2 Tumor reemplazando la capa muscular sin extensión hacia el espacio interesfinteriano.
- 3 Tumor invadiendo plano interesfinteriano o localizado a 1mm del músculo elevador.
- 4 Tumor invadiendo esfínter externo y localizado a 1mm y más allá del elevador con o sin compromiso de órganos adyacentes.

una precisión de hasta un 87%. El mismo grupo de trabajo, seleccionando 101 pacientes con cáncer de recto inferior del estudio MERCURY, mostró que los tumores avanzados (3 y 4) diagnosticados con el sistema de estadificación mencionado, se correlacionan con un aumento en la tasa de recurrencia local, a distancia y mortalidad por cáncer al compararse con los estadios tempranos (1 y 2)<sup>101</sup>.

*Evaluación de la reflexión peritoneal anterior*

El tacto rectal y la rectoscopia son los métodos utilizados para establecer la altura del tumor en el recto en base a la relación del mismo con el margen anal y el complejo esfinteriano. Sin embargo, cabe mencionar que tanto las características anatómicas (ejemplo: diferentes longitudes de canal anal entre sexos, presencia de descenso perineal en mujeres) como la falta de consenso acerca de la longitud del recto (ver capítulo tratamiento quirúrgico) pueden generar dificultades para definir si el tumor es intra o extraperitoneal.

**La RM permite definir la relación entre el tumor, la reflexión peritoneal y el complejo esfinteriano. Pareciera entonces que resulta el método más objetivo para reconocer si el tumor es intra o extraperitoneal.**

En un estudio comparativo de RM en cadáveres y pacientes, con correlación histológica, Brown y colaboradores<sup>16</sup> describieron la apariencia de la reflexión peritoneal como una fina línea de baja señal en T2 que se extiende entre la vejiga (en hombres) o útero (en mujeres) y la cara anterior del recto en los cortes sagitales. En los cortes axiales la fijación de la reflexión peritoneal en la cara anterior del recto adquiere forma de “V”

o también llamado signo de la gaviota. Recientemente, Gollub y colaboradores<sup>35</sup> evaluaron en forma retrospectiva la RM de 180 pacientes con cáncer de recto para establecer la visibilidad de la reflexión peritoneal y la relación del tumor con la misma y la unión anorrectal. La reflexión peritoneal pudo ser identificada entre un 81.6 y 88.5% de los casos aunque con un bajo acuerdo interobservador (k = 0.36). Además se pudieron establecer con un excelente nivel de acuerdo interobservador la distancia entre la unión anorrectal y la reflexión peritoneal, la longitud tumoral y la relación del tumor con la reflexión y la unión anorrectal.

Por otro lado, el compromiso peritoneal anterior en los pacientes con cáncer de recto ha sido establecido como un factor pronóstico de recurrencia local<sup>98</sup>. En la mayoría de los casos se trata de tumores de recto superior aunque en ocasiones, como en las mujeres, que presentan una inserción de la reflexión peritoneal más baja y una mayor superficie del recto cubierta de peritoneo, también puede presentarse en tumores de recto medio<sup>95</sup>. **La RM puede identificar la infiltración tumoral peritoneal como una protrusión de señal intermedia a través, o más allá, de la superficie del recto anterior cubierta por peritoneo.** Sin embargo, no es posible identificar un compromiso microscópico peritoneal<sup>17, 28</sup>. **A través de la identificación de la reflexión peritoneal y su relación con el tumor para determinar el compromiso de la misma y establecer la localización de la lesión, la RM aporta información útil que puede influir en el plan quirúrgico o la indicación de neoadyuvancia.**

*Uso del PET-TC en la estadificación inicial*

La pobre resolución espacial y anatómica detallada que presenta el PET-TC hacen que la determinación del grado de invasión tumoral parietal, la evaluación del estado del MRC o la relación del tumor con el complejo esfinteriano no sean precisas. Aun así, algunos estudios sugieren que la solicitud de este estudio puede modificar la conducta hasta en un tercio de los pacientes<sup>31, 45</sup>.

**En la actualidad el PET-TC no constituye un estudio estándar en la estadificación inicial del cáncer de recto**<sup>34, 78</sup>.

Debe considerarse ante el hallazgo de metástasis sincrónicas con los estudios habituales (TC, RM), en la evaluación de la respuesta a la neoadyuvancia (ver más adelante) o ante la sospecha de recurrencia tumoral.

## REESTADIFICACIÓN POSTNEOADYUVANCIA

En la actualidad, la evaluación clínica y por imágenes del paciente luego de la neoadyuvancia es de suma importancia ya que las modificaciones que se producen sobre la lesión neoplásica (downsizing, downstaging, downshifting) pueden generar un cambio en la táctica terapéutica planeada inicialmente. Por ejemplo, en aquellos pacientes con una excelente respuesta al tratamiento, sobre todo en los casos con tumores de recto inferior candidatos a una AAP, podrían considerarse opciones quirúrgicas menos radicales. En el caso de los pacientes con respuesta clínica parcial o total, el agregado de quimioterapia posterior a la neoadyuvancia durante el tiempo de espera a la cirugía, podría mejorar las tasas de respuesta clínica completa (RCC). (Ver capítulos modalidades terapéuticas no quirúrgicas y respuesta completa) Además, la evaluación de la respuesta a la neoadyuvancia tiene un valor pronóstico ya que los pacientes respondedores en forma parcial o completa presentan mejores tasas de supervivencia que los no respondedores<sup>67, 111</sup>. La radioquimioterapia genera necrosis tumoral que posteriormente se transforma en fibrosis. El desafío en la reestadificación es tratar de determinar la presencia y el volumen de tejido "neoplásico residual" y distinguirlo de la "fibrosis residual". El tacto rectal, la endoscopia, la ECOER, la TC, la RM y el PET-TC son los métodos que se han propuesto para determinar esta respuesta.

Desde el punto de vista de la evaluación clínica (tacto rectal) y endoscópica, Habr-Gama y colaboradores<sup>40</sup> proponen una serie de signos para determinar RCC o incompleta a la neoadyuvancia con el objetivo de hacer más reproducible este concepto. El hallazgo de un área blanquecina, la presencia de telangiectasias o una sutil pérdida de pliegues de la mucosa a nivel de la cicatriz residual del tumor son signos endoscópicos que se asocian a RCC. Por el contrario, la presencia de una ulceración residual con o sin centro necrótico, la irregularidad o nodularidad de la mucosa a nivel de la cicatriz o una estenosis que impide el estudio

endoscópico, son todos signos del examen físico y endoscópico asociados a respuesta incompleta. En estos casos, no se recomienda la realización de biopsias endoscópicas debido al bajo rédito diagnóstico de las mismas<sup>57</sup>. *Cabe destacar que todos estos signos no han sido reproducidos en otros estudios de diferentes centros y que su verdadera precisión diagnóstica no se conoce ya que no han sido comparados con piezas de anatomía patológica.* A su vez, un estudio del Memorial Sloan Kettering Cancer Center demostró que el tacto rectal es un método impreciso para determinar la respuesta a la neoadyuvancia ya que la concordancia entre el tacto y la anatomía patológica fue solo de un 22%<sup>37</sup>.

***La precisión diagnóstica de todos los métodos en la reestadificación es sensiblemente menor cuando se comparan con los resultados de la evaluación inicial.***

Un estudio reciente evaluó la precisión de la ECOER, la TC y la RM para el diagnóstico del T el N y el MRC en la reestadificación de 90 pacientes tratados con neoadyuvancia esquema largo. La precisión para el T fue solo del 27%, 37% y 34% respectivamente. *La sobreestadificación fue la causa más frecuente de imprecisión en todos los métodos* (ECOER: 42%, TC: 48%, RM: 43%). Se observó también una baja especificidad de todos los métodos para descartar respuesta completa. Sin embargo, la especificidad y el valor predictivo negativo de los 3 métodos para definir estadios T3 y T4 fueron elevados. La predicción de la TC y la RM para el compromiso del MRC fue del 71% y el 85%, y en el caso del compromiso ganglionar, las tasas de precisión fueron del 65%, 62% y 68% para la ECOER, TC y RM respectivamente. El acuerdo interobservador en la evaluación de las variables (T, N y MRC) para todos los métodos diagnósticos fue bueno. Por lo tanto, la baja precisión global de los métodos diagnósticos no es operador dependiente sino la dificultad objetiva ya mencionada<sup>88</sup>.

*Los estudios que evalúan la utilidad de la ECOER y la ecoendoscopia en la reestadificación son escasos y muestran una precisión diagnóstica globalmente baja*<sup>69, 93, 115</sup>. La ECOER no puede distinguir con precisión entre la presencia de tumor residual y reacción inflamatoria post-neoadyuvancia. Si bien el uso de la ECOER 3D podría mejorar los resultados obtenidos, la expe-

riencia también es escasa aún y son necesarios más estudios con un mayor número de pacientes para validar los buenos resultados preliminares<sup>79</sup>.

**La ECOER NO es un método útil para la reestadificación del cáncer de recto.**

El uso de la TC en la reestadificación locorreccional también es limitado y su verdadero uso en esta etapa es la valoración de la enfermedad a distancia (hígado y pulmón)<sup>28</sup>.

En el caso de la RM en particular, la precisión que demuestra en esta etapa disminuye en forma significativa<sup>23, 59</sup>. Sin embargo, este método ha sido más estudiado en los últimos años y la incorporación de tecnología para lograr una mayor resolución de las imágenes ha permitido mejorar las tasas de precisión diagnóstica<sup>29</sup>.

Desde el punto de vista morfológico, la disminución en la intensidad de señal en T2 con respecto a la imagen de la estadificación inicial expresa respuesta al tratamiento (reemplazo de neoplasia por fibrosis). La fibrosis que genera la radioterapia produce un engrosamiento de la pared que limita la diferenciación del T (yT0 vs. yT1 vs. yT2). En general se tiende a sobreestadificarlo<sup>4, 23, 59</sup>.

En un estudio reciente, Barbaro y colaboradores<sup>3</sup> evaluaron la precisión de la RM para predecir la respuesta a la neoadyuvancia en base a criterios morfológicos y la medición de la reducción del volumen tumoral. Obtuvieron una precisión global del 86.8% para el diagnóstico del T. En el caso del compromiso ganglionar la precisión fue del 87% ya que los signos de normalidad ganglionar (señal uniforme y bordes demarcados) presentan un valor predictivo negativo del 96.4%. Un estudio prospectivo multicéntrico europeo evaluó la capacidad de la RM en la valoración de respuesta postneoadyuvancia utilizando el contraste ganglionar específico USPIO (ver previamente) para diferenciar tumores limitados a la pared muscular (ypT0-2) con ganglios negativos (ypTN0) de aquellos más avanzados (ypT3-4/N1-2). La determinación del estadio I (ypT0-2/N0) ha tenido un alto valor predictivo positivo (0.92) y una alta especificidad (97%), por lo que se postula una potencial utilidad para seleccionar pacientes candidatos a una resección local postneoadyuvancia<sup>26</sup>. Oliva Perez y colaboradores<sup>84</sup> demostraron en una serie de 31 pacientes con 201 ganglios evaluados luego de neoadyuvancia, que un 50% de estos presentaban

metástasis confirmado por anatomía patológica y presentaron un diámetro menor a 3 mm. Es decir que esta variable reduce aún más la precisión diagnóstica de cualquier estudio por imágenes.

Vliegen y colaboradores<sup>116</sup> analizaron la sensibilidad de la RM para evaluar el MRC post neoadyuvancia. La precisión diagnóstica, utilizando criterios morfológicos, fue moderada (80%). En el presente estudio se encontraron altos porcentajes de sobreestadificación (22% y 36%) en la evaluación de 2 observadores con experiencia y un acuerdo interobservador bajo ( $k = 0.38$ ). Esta sobreestadificación obedece a la dificultad de diferenciar la fibrosis de tumor residual. Por otro lado, la presencia de pequeños nidos de células neoplásicas en estas extensas áreas de fibrosis se encuentran por debajo del límite de resolución del método.

**La RM es el mejor estudio disponible para la reestadificación luego de tratamiento neoadyuvante.**

*La RM postneoadyuvancia es capaz de evaluar el grado de regresión tumoral (GRT). Este término hace referencia a la cantidad de tejido neoplásico residual en la cicatriz tumoral luego de la neoadyuvancia, independientemente del tamaño de la lesión. En otras palabras, la relación entre tejido neoplásico y fibrosis. Existen diferentes clasificaciones propuestas desde el punto de vista anatomopatológico (ver capítulo anatomía patológica) y todas ellas incluyen los extremos: reemplazo total de células neoplásicas (respuesta completa) y presencia de tejido neoplásico sin fibrosis (ausencia de respuesta). **En la actualidad la clasificación del grado de regresión tumoral de Dworak se adapta a las imágenes (score de 1 a 5) y debe ser informado ya que constituye un factor pronóstico que puede modificar la terapéutica***<sup>110</sup>. (Tabla 6)

Recientemente, Patel y colaboradores<sup>86</sup> publicaron los resultados de la reestadificación postneoadyuvancia con RM del estudio MERCURY. En un grupo de 111 pacientes tratados con radioquimioterapia o radioterapia esquema largo evaluaron el T, N, MRC y GRT; y su relación con la supervivencia a 5 años, supervivencia libre de enfermedad y recurrencia local. En un análisis multivariado el GRT se asoció en forma independiente a supervivencia global y libre de enferme-

TABLA 6  
Score del grado de regresión tumoral por RM.<sup>110</sup>

---

G1: Respuesta radiológica completa: no hay evidencia del tumor tratado.
G2: Buena respuesta (fibrosis densa, tumor no visible: enfermedad residual mínima o ausente).
G3: Respuesta moderada (> 50% fibrosis o mucina y señal intermedia visible).
G4: Respuesta leve (pequeñas áreas de fibrosis o mucina, predomina la presencia de tumor).
G5: Sin respuesta (intensidad de señal intermedia, misma apariencia que el tumor original).

---

dad. Aquellos pacientes con GRT malo o pobre (GRT 4 y 5), presentaron tasas de supervivencia a 5 años y libre de enfermedad significativamente inferiores (27% vs. 72%;  $p = 0.001$  y 31% vs. 64%;  $p = 0.007$ ) respecto de los pacientes con GRT bueno (GRT 1, 2 y 3). La supervivencia a 5 años y libre de enfermedad fueron significativamente menores en los pacientes con MRC comprometido, así como también, la recurrencia local que fue significativamente mayor (28% vs. 12%;  $p = 0.13$ ). Aquellos pacientes con estadios T malos o pobres (T3b,c,d y T4) en la reestadificación, también presentaron tasas de supervivencia a 5 años y libre de enfermedad significativamente inferiores respecto de los T buenos (T0,1,2, 3a). La valoración del N en la reestadificación, no se asoció a ningún parámetro de evolución oncológica. Frente a estos hallazgos se abre un camino para que en el futuro pueda diferenciarse a los pacientes respondedores y así definir las conductas a seguir.

La **RM con difusión** es una nueva modalidad técnica funcional en la cual se puede diferenciar con mayor precisión el tejido tumoral viable de la fibrosis y, en consecuencia, inferir el grado de respuesta a la neoadyuvancia. Esta técnica determina la velocidad de difusión de las moléculas de agua a través de los tejidos. Se utiliza el llamado coeficiente de difusión aparente (ADC) cuyo valor se correlaciona en forma indirectamente proporcional a la presencia de tejido tumoral. Dicho de otra forma, si hay tejido tumoral la velocidad de difusión de las moléculas de agua es menor y el ADC también disminuye (señal alta en RM con difusión). Un estudio multicéntrico reciente en el que se compararon la RM y la RM con difusión

en 120 pacientes tratados con neoadyuvancia esquema largo, mostró una alta especificidad del método (89% al 98%) para predecir respuesta patológica completa. Además, se observó una mejoría de la sensibilidad para la selección de pacientes con respuesta completa en 3 diferentes observadores en la RM con difusión por sobre la técnica estándar (0 a 40% vs. 52% a 64%). El acuerdo interobservador también mejoró en forma significativa ( $k = 0.2 - 0.32$  vs.  $0.51 - 0.55$ )<sup>65</sup>. El mismo grupo no pudo reproducir estos resultados para la evaluación de la respuesta tumoral a nivel ganglionar. El agregado de la técnica de difusión no logró mejorar la precisión diagnóstica con respecto a la RM estándar<sup>64</sup>. En nuestro país Vaccaro y colaboradores<sup>113</sup> publicaron la experiencia del uso de la RM con difusión en 24 pacientes tratados con neoadyuvancia. Tomando un valor de corte de ADC superior a  $1.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{seg}$  para definir la ausencia de tumor residual, lograron identificar a todos los pacientes que presentaron respuesta patológica completa. De los pacientes no respondedores clínicos ninguno presentó respuesta patológica completa y todos ellos tuvieron valores de ADC inferiores a 1.2.

***La RM con difusión pareciera ser el mejor método para la valoración de respuesta a la neoadyuvancia. Sin embargo, es necesario un mayor número de estudios para validar definitivamente estos resultados.***

El PET-TC es incapaz de evaluar cambios anatómicos tumorales o de predecir el estado del MRC luego de la neoadyuvancia. Sin embargo, se han descrito en diversos estudios una reducción significativa en los valores del SUV (standardized uptake value) en PET-TC de pacientes respondedores a la neoadyuvancia en comparación con los no respondedores. Capirici y colaboradores<sup>21</sup>, observaron que el uso del PET-TC antes y luego de 5 a 6 semanas postneoadyuvancia, mostró diferencias del porcentaje de SUV máximo o índice de respuesta ( $IR = \text{SUV inicial} - \text{SUV final} / \text{SUV inicial}$ ) con una buena correlación con el grado de respuesta por anatomía patológica. Un valor de corte de 66.2% de reducción en el SUVmax permite una diferenciación entre respondedores y no respondedores con una precisión del 80%. Por otro lado, Cascini y colaboradores<sup>22</sup> también demostraron que la reducción en el valor de SUV en el PET-TC postradioquimioterapia

pia se correlacionó en forma significativa al grado de respuesta por anatomía patológica. En este caso una reducción del 52% del SUV promedio en forma temprana (12 días postneoadyuvancia) presentó un 100% de precisión para distinguir entre pacientes respondedores de los no respondedores.

Si bien esta correlación entre diferentes valores de SUV en estudios de PET-TC y el grado de respuesta a la neoadyuvancia ha sido reproducida en diferentes estudios, existen aún algunas limitantes. Por un lado, un aumento en los valores de SUV puede ser causado por cambios inflamatorios y no siempre por la presencia de tumor residual. Además, no hay valores de corte de SUV unificados y existen una gran variedad de definiciones y parámetros utilizados tanto con el PET-TC como en la anatomía patológica para valorar la respuesta a la neoadyuvancia. Por último, el momento en que se debe realizar el estudio luego de la radioquimioterapia no ha sido establecido de manera uniforme. La mayoría de los trabajos sugieren el lapso entre las 5 y 6 semanas, aunque luego de este período pueden producirse cambios en términos de respuesta tumoral. En conclusión, la utilidad del PET-TC para la reestadificación y predicción de respuesta no ha sido establecida aún. En el futuro puede llegar a ser un método aceptable para estas valoraciones<sup>28</sup>.

Más allá de los estudios por imágenes, actualmente existen múltiples líneas de investigación que han evaluado diferentes marcadores (CEA, actividad de las kinasas, EGFR, VEGF, p53, p21, BCL-2, etc) con el fin de poder predecir en forma más precisa la respuesta del tumor a la neoadyuvancia. (Ver capítulo respuesta completa)

***Ningún estudio es lo suficientemente seguro como para poder predecir con alta precisión que pacientes presentarán una respuesta parcial o completa a la neoadyuvancia.***

Es por este motivo que los resultados de estos estudios deben discutirse en un contexto de grupos multidisciplinarios con el objetivo de definir cambios en la conducta terapéutica inicial.

## CONCLUSIONES

***La estadificación del cáncer de recto se basa en dos grandes principios: la valoración anatómica y la categorización pronóstica.***

***La valoración anatómica más objetiva es a través del tacto rectal (tumores bajos) o la rectoscopia (tumores no palpables). En la actualidad se utilizan valores arbitrarios como los 10 o 12 cm para definir si el tumor es extraperitoneal. Esta no es una valoración objetiva. Es posible que el uso de la RM permita definir mejor la relación del tumor con la plica peritoneal y el complejo esfinteriano. En el futuro este estudio aportará la mejor valoración anatómica y pronóstica.***

***La categorización pronóstica inicial se basa en la definición del T, el N y otras variables como el MRC, IVE, etc. No se ha demostrado superioridad de alguno de los dos estudios disponibles (ECOER o RM) para definir el T y N por lo cual ambos estudios pueden ser utilizados en este sentido. La RM es el único estudio que define la profundidad del T3, el MRC y el IVE. Con estas variables se pueden realizar indicaciones más selectivas de neoadyuvancia.***

***En la actualidad todos los estudios son operador dependiente y su calidad está directamente relacionada con esta variable.***

***En la Argentina son escasos los centros y médicos entrenados tanto en ECOER y RM, por lo tanto, se debe realizar un análisis de costo/beneficio al momento de solicitar un estudio.***

***La reestadificación constituye un desafío para todas las modalidades diagnósticas. La RM con difusión y/o el PET/TC pueden identificar variables pronósticas de respuesta.***

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmock S, et al. *Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis.* Ann Surg Oncol. 2012; 19: 2212-2223.
2. Augestad K, Lindsetmo R, Stulberg J, Reynolds H, Senagore A, Champagne B, et al. *International Rectal Cancer Study Group (IRCSG). International preoperative rectal cancer management: staging, neoadjuvant treatment, and impact of multidisciplinary teams.* World J Surg. 2010; 34: 2689-2700.
3. Barbaro B, Fiorucci C, Tebala C, Valentini V, Gam-

- bacorta MA, Vecchio FM. *Locally advanced rectal cancer: MR imaging in prediction of response after preoperative chemotherapy and radiation therapy*. Radiology. 2009; 250: 730-739.
4. Barbaro B, Vitale R, Leccisotti L, Vecchio FM, Santoro L, Valentini V, et al. *Restaging locally advanced rectal cancer with MR imaging after chemoradiation therapy*. RadioGraphics. 2010; 30: 699-721.
  5. Bartram C, Brown G. *Endorectal ultrasound and magnetic resonance imaging in rectal cancer staging*. Gastroenterol Clin North Am. 2002; 31: 827-839.
  6. Beets-Tan RG, Beets GL. *Rectal Cancer: Review with emphasis on MR imaging*. Radiology. 2004; 232: 335-346.
  7. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, Van Boven H, De Bruine A, et al. *Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery*. Lancet. 2001; 357: 497-504.
  8. Beets-Tan RG. *MRI in rectal cancer: the T stage and circumferential resection margin*. Colorectal Dis. 2003; 5: 392-5.
  9. Bipat S, Glas A, Slors F, Zwinderman A, Bossuyt P, Stoker J. *Rectal Cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging – A meta-analysis*. Radiology. 2004; 232: 773-783.
  10. Bissett IP, Fernando CC, Hough DM, Cowan BR, Chan KY, Young AA, et al. *Identification of the fascia propria by magnetic resonance imaging and its relevance to preoperative assessment of rectal cancer*. Dis Colon Rectum. 2001; 44: 259-265.
  11. Bleday R, Shibata D, Paulson E. *Pretreatment local staging evaluation for rectal cancer*. En: Up to Date, Rose, BD (Ed). Up to Date, Wellesley, MA, 2012.
  12. Blomqvist L, Machado M, Rubio C, Gabrielsson N, Granqvist S, Goldman S, Holm T. *Rectal tumour staging: MR imaging using pelvic phased-array and endorectal coils vs endoscopic ultrasonography*. Eur Radiol. 2000; 10: 653-660.
  13. Blomqvist L, Rubio C, Holm T, Machado M, Hindmarsh T. *Rectal adenocarcinoma: Assessment of tumor involvement of the lateral resection margin by MRI of resected specimen* Br J Radiol. 1999; 72: 18-23.
  14. Branagan G, Chave H, Fuller H, McGee S, Finnis, D. *Can magnetic resonance imaging predict circumferential margins and TNM Stage in rectal cancer?* Dis Colon Rectum. 2004; 47: 1317-1322.
  15. Brown G, Davies S, Williams GT, et al. *Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging?* Br J Cancer. 2004; 91: 23-29.
  16. Brown G, Kirkham A, Williams G, Bourne M, Radcliffe, Sayman J, et al. *High-resolution MRI of the anatomy important in total mesorectal excision of the rectum*. Am J Roentgenol. 2004; 182: 431-439.
  17. Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT. *Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging*. Br J Surg. 2003; 90: 355-364.
  18. Brown G, Richards C, Bourne M, Newcombe R, Radcliffe A, Dallimore N, Williams G. *Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison*. Radiology. 2003; 227: 371-377.
  19. Brown G, Richards C, Newcombe R, Dallimore N, Radcliffe A, Carey D, et al. *Rectal carcinoma: Thin-section MR imaging for staging in 28 patients*. Radiology. 1999; 211: 215-222.
  20. Butch RJ, Stark DD, Wittenberg J. *Staging rectal cancer by MR and CT*. Am J Roentgenol. 1986; 146:1155-1160.
  21. Capirici C, Rampin L, Erba P, Galeotti F, Crepaldi G, Banti E, et al. *Sequential FDG-PET/CT reliably predicts response of locally advanced rectal cancer to neo-adyvant chemo-radiation therapy*. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007; 34: 1583-1593.
  22. Cascini G, Avallone A, Delrio P, Guida C, Tatangelo F, Marone P, et al. *<sup>18</sup>F-FDG PET is an early predictor of pathologic tumor response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer*. J Nucl Med. 2006; 47: 1241-1248.
  23. Chen C, Chuan Lee R, Lin JK, Wang LW, Yang SH. *How accurate is magnetic resonance imaging in restaging rectal cancer in patients receiving preoperative combined chemoradiotherapy?* Dis Colon Rectum. 2005; 48: 722-728.
  24. Dieguez A. *Resonancia magnética de alta resolución en el cáncer de recto*. Rev. Arg. Radiol. 2010; 74: 215-226.
  25. Efron J, Nogueras J. *The Preoperative Staging of Rectal Cancer*. En: Wolff B, Fleshman J, Beck D, Pemberton J, Wexner S. *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. NewYork: Springer Science; 2007. p. 405-412.
  26. Engelen S, Beets-Tan R, Lahaye M, Lammering G, Jansen R, van Dam R, et al. *MRI after chemoradiotherapy of rectal cancer: A useful tool to select patients for local excision*. Dis Colon Rectum. 2010; 53: 979-986.
  27. Engelen SM, Beets-Tan RG, Lahaye MJ, Kessels AG, Beets GL. *Location of involved mesorectal and extramesorectal lymph nodes in patients with primary rectal cancer: preoperative assessment with MR imaging*. Eur J Surg Oncol. 2008; 34: 776-781.
  28. Evans J, Patel U, Brown G. *Rectal cancer: Primary staging and assessment after chemoradiotherapy*. Semin Radiat Oncol. 2011; 21: 169-177.
  29. Gagliardi G, Bayar S, Smith R, Salem RR. *Preoperative staging of rectal cancer using magnetic resonance imaging with external phase-arrayed coils*. Arch Surg. 2002; 137: 447-451.

30. Garcia-Aguilar J, Pollack J, Lee SH, Hernandez de Anda E, Mellgren A, Wong WD, et al. *Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors*. *Dis Colon Rectum*. 2002; 45: 10-15.
31. Gearhart S, Frassica D, Rosen R, Choti M, Schulick R, Wahl R. *Improved staging with pretreatment positron emission tomography/computed tomography in low rectal cancer*. *Ann Surg Oncol*. 2006; 133: 397-404.
32. Georgiou P, Tan E, Gouvas N, Antoniou A, Brown G, Nicholls RJ, et al. *Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer: a meta-analysis*. *Lancet Oncol*. 2009; 10: 1053-1062.
33. Gleeson FC, Clain JE, Rajan E, Topazian MD, Wang KK, Levy MJ. *EUS-FNA assessment of extramesenteric lymph node status in primary rectal cancer*. *Gastrointest Endosc*. 2011; 74: 897-905.
34. Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A. *Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology*. 2010; 21: v82-v86.
35. Gollub M, Maas, Weiser M, Beets G, Goodman K, Berkers L, Beets-Tan R. *Recognition of the Anterior Peritoneal Reflection at Rectal MRI*. *Am J Roentgenol*. 2013; 200: 97-101.
36. Gualdi GF, Casciani E, Guadalaxara A, d'Orta C, Poletini E, Pappalardo G. *Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings*. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43: 338-345.
37. Guillem JG, Chessin DB, Shia J, Moore HG, Mazumdar M, Bernard B, et al. *Clinical examination following preoperative chemoradiation for rectal cancer is not a reliable surrogate end point*. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 3475-3479.
38. Guillem JG, Diaz Gonzalez JA, Minsky B, Valentini V, Jeong SY, Rodriguez-Bigas M, et al. *cT3N0 rectal cancer: Potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted*. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 368-373.
39. Guyatt, G. *User's Guides to the Medical Literature; a Manual for Evidence based Clinical Practice*. *JAMA*. 2002; 90: 121-140.
40. Habr-Gama A, O Perez R, Wynn G, Marks J, Kessler H, Gama-Rodrigues J. *Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: characterization of clinical and endoscopic findings for standarization*. *Dis Colon Rectum*. 2010; 53: 1692-1698.
41. Harewood G, Wiersema M. *Endoscopic ultrasound in rectal cancer*. En: *Up to Date*, Rose, BD (Ed). *Up to Date*, Wellesley, MA, 2012.
42. Harewood G. *Assesment of publication bias in the reporting of EUS performance in staging rectal cancer*. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 808-816.
43. Harewood GC. *Assessment of clinical impact of endoscopic ultrasound on rectal cancer*. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 623-627.
44. Heriot A, Grundy A, Kumar D. *Preoperative staging of rectal carcinoma*. *Br J Surg*. 1999; 86: 17-28.
45. Heriot A, Hicks R, Drummond E, Keck J, Mackay J, Chen F, Kalff V. *Does positron emission tomography change management in primary rectal cancer? A prospective assessment*. *Dis Colon Rectum*. 2004; 47: 451-58.
46. Hermaneck P, Merkel S, Fietkau R, Rödel C, Hohenberger W. *Regional lymph node metastasis and locoregional recurrence of rectal carcinoma in the era of TNM surgery. Implications for treatment decisions*. *Int J Colorectal Dis*. 2010; 25: 359-368.
47. Hildebrandt U, Feifel G. *Preoperative staging of rectal cancer by intrarectal ultrasound*. *Dis Colon Rectum*. 1985; 28: 42-46.
48. Hünerbein M, Pegios W, Rau B, Vogl TJ, Felix R, Schlag PM. *Prospective comparison of endorectal ultrasound, three-dimensional endorectal ultrasound, and endorectal MRI in the preoperative evaluation of rectal tumors. Preliminary results*. *Surg Endosc*. 2000; 14: 1005-1009.
49. Hünerbein M, Schlag P. *Three-Dimensional endosonography for staging of rectal cancer*. *Ann Surg* 1997; 225: 432-438.
50. Kaur H, Choi H, You N, Rauch G, Jensen C, Hou P, et al. *MR imaging for preoperative evaluation of primary rectal cancer: Practical considerations*. *Radiographics*. 2012; 32: 389-409.
51. Kim D, Wong D. *Endoluminal Ultrasound*. En: *Wolff B, Fleshman J, Beck D, Pemberton J, Wexner S. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. NewYork: Springer Science; 2007. p. 101-15.
52. Kim HJ, Wong WD, *Role of endorectal ultrasound in the conservative management of rectal cancers*. *Semin Surg Oncol*. 2000; 19: 358-366.
53. Kim JC, Cho YK, Kim SY, Park SK, Lee MG. *Comparative study of three-dimensional and conventional endorectal ultrasonography used in rectal cancer staging*. *Surg Endosc*. 2002; 16: 1280-1285.
54. Kim JC, Kim HC, Yu C, et al. *Efficacy of 3-dimensional endorectal ultrasonography compared with conventional ultrasonography and comuted tomography in preoperative rectal cancer staging*. *Am J Surg*. 2006; 192: 89-97.
55. Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AG, Beets-tan RG. *High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? Eur J Radiol*. 2004; 52: 78-83.
56. Koh DM, Brown G, Temple L, et al. *Rectal cancer: mesorectal lymph nodes at MR imaging with USPIO versus histopathologic findings – initial observations*. *Radiology*. 2004; 231: 91-99.
57. Kosinski L, Habr-Gama A, Ludwig K, Oliva Perez R. *Shifting Concepts in Rectal Cancer Management*. *Cancer J Clin*. 2012; 00: 0-30.
58. Kruskal JB, Kane RA, Sentovich SM, et al. *Pitfalls and sources of error in staging rectal cancer with*

- endorectal US. Radiographics. 1997; 17: 609-626.
59. Kuo LJ, Chern MC, Tsou MH, Liu MC, Jer-Min Jian J, Chen CM, et al. *Interpretation of magnetic resonance imaging for locally advanced rectal carcinoma after preoperative chemoradiation therapy.* Dis Colon Rectum. 2005; 48: 23-28.
  60. Kwok H, Bissett IP, Hil GL. *Preoperative staging of rectal cancer.* Int J Colorectal Dis. 2000; 15: 9-20.
  61. Lahaye MJ, Engelen SM, Kessels AG, de Bruïne AP, von Meyenfeldt MF, van Engelshoven JM, et al. *USPIO-enhanced MR imaging for nodal staging in patients with primary rectal cancer: predictive criteria.* Radiology. 2008; 246: 804-811.
  62. Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, Beets GL, van de Velde CJ, van Engelshoven JM, Beets-Tan RG. *Imaging for predicting the risk factors-the circumferential resection margin and nodal disease-of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis.* Semin Ultrasound CT MRI. 2005; 26: 259-268.
  63. Lambregts DM, Beets G, Maas M, et al. *Accuracy of Gadofosveset-enhanced MRI for nodal staging and restaging in rectal cancer.* Ann Surg. 2011; 253: 539-545.
  64. Lambregts DM, Maas M, Riedl R, Bakers F, Verwoerd J, Kessels A, et al. *Value of ADC measurements for nodal staging after chemoradiation in locally advanced rectal cancer-a per lesion validation study.* Eur Radiol. 2011; 21: 265-273.
  65. Lambregts DM, Vandecaveye V, Barbaro B, Bakers F, Lambrecht M, Maas M, et al. *Diffusion-weighted MRI for selection of complete responders after chemoradiation for locally advanced rectal cancer: a multicenter study.* Ann Surg Oncol. 2011; 18: 2224-2231.
  66. Landmann R, Wong D, Hoepfl J, Shia J, Guillem JG, Temple LK, et al. *Limitations of early rectal cancer nodal staging may explain failure after local excision.* Dis Colon Rectum. 2007; 50: 1520-1525.
  67. Maas M, Nelemans P, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, 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. 2010; 11: 835-844.
  68. Maizlin Z, Brown J, So G, Brown C, Phang T, Walker M, et al. *Can CT replace MRI in preoperative assessment of the circumferential resection margin in rectal cancer?* Dis Colon Rectum. 2010; 53: 308-314.
  69. Marone P, de Bellis M, Avallone A, Delrio P, di Nardo G, D'Angelo V, et al. *Accuracy of endoscopic ultrasound in staging and restaging patients with locally advanced rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiation.* Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011; 35: 666-670.
  70. Marusch F, Ptok H, Sahm M, et al. *Endorectal ultrasound in rectal carcinoma: do the literature results really correspond to the realities of routine clinical care?* Endoscopy. 2011; 43: 425-431.
  71. Massari M, De Simone M, Cioffi U, Rosso L, Chiarelli M, Gabrielli F. *Value and limits of endorectal ultrasonography for preoperative staging of rectal carcinoma.* Surg Laparosc Endosc. 1998; 6: 438-444.
  72. Matsuoka H, Nakamura A, Masaki T, et al. *Comparison between endorectal coil and pelvic phased-array coil magnetic resonance imaging in patients with anorectal tumor.* Am J Surg. 2003; 185: 328-332.
  73. Matsuoka H, Nakamura A, Sugiyama M, Hachiya J, Atomi Y, Masaki T. *MRI diagnosis of mesorectal lymph node metastasis in patients with rectal carcinoma. What is the optimal criterion?* Anticancer Res. 2004; 24: 4097-4102.
  74. MERCURY study group. *Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study.* BMJ. 2006; 333: 779-784.
  75. MERCURY study group. *Extramural Depth of Tumor Invasion at Thin-Section MR in Patients with Rectal Cancer: Results of the MERCURY study.* Radiology 2007; 243: 132-139.
  76. Meredith K, Hoffe S, Shibata D. *The multidisciplinary management of rectal cancer.* Surg Clin N Am. 2009; 89: 177-215.
  77. Merkel S, Mansmann U, Siassi M, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. *The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas.* Int J Colorectal Dis. 2001; 16: 298-304.
  78. Monson JR, Weiser MR, Buie WD, Chang GJ, Rafferty JF, Buie WD, Rafferty J. *Practice parameters for the management of rectal cancer (revised).* Dis Colon Rectum. 2013; 56: 535-550.
  79. Murad-Regadas S, Regadas FS, Rodrigues L, Barreto R, Coracy F, Monteiro C, et al. *Role of three-dimensional anorectal ultrasonography in the assessment of rectal cancer after neoadjuvant radiochemotherapy: preliminary results.* Surg Endosc. 2009; 23:1286-1291.
  80. Muthusamy R, Chang K. *Optimal methods for staging rectal cancer.* Clin Cancer Res. 2007; 13: 6877s-6884s.
  81. Nagtegaal I, Quirke P. *What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer?* J Clin Oncol. 2008; 26: 303-312.
  82. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer. Version 4.2013.
  83. Nicholls R, York Mason A, Morson B, Dixon A, Kelsey Fry L. *The clinical staging of rectal cancer.* Br J Surg. 1982; 69: 404-409.
  84. O. Perez R, Pereira D, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J, Rawet V, São Juliaõ G, et al. *Lymph node size in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation-Can we rely on radiologic nodal staging after chemoradiation?* Dis Colon Rectum. 2009; 52: 1278-1284.
  85. Orrom WJ, Wong WD, Rothenberger DA, Jensen LL, Goldberg SM. *Endorectal ultrasound in the*

- preoperative staging of rectal tumors. A learning experience.* Dis Colon Rectum. 1990; 33: 654-659.
86. Patel U, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, Quirke P, et al. *Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience.* J Clin Oncol. 2011; 29: 3753-3760.
  87. Pedersen B, Moran B, Brown G, Blomqvist L, Fenger-Grøn, Laurberg S. *Reproducibility of depth of extramural tumor spread and distance to circumferential resection margin at rectal MRI: Enhancement of clinical guidelines for neoadjuvant therapy.* Am J Roentgenol. 2011; 197: 1360-1366.
  88. Pomerri F, Pucciarelli S, Maretto I, Zandona M, Del Bianco P, Amadio L, et al. *Prospective assessment of imaging after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer.* Surgery. 2011; 149: 56-64.
  89. Puli SR, Bechtold ML, Reddy JB, Choudhary A, Antillon M, Brugge W. *How good is endoscopic ultrasound in differentiating various T stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review.* Ann Surg Oncol. 2009; 16: 254-265.
  90. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, et al. *Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancer: a meta-analysis and systematic review.* Ann Surg Oncol. 2009; 16: 1255-1265.
  91. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. *Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision.* Lancet. 1986; 2: 996-999.
  92. Raffa I, Galli M, Martínez Boero M, Bumashny E, Roca E. *Registro multicéntrico de las modalidades de diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de recto en la ciudad de Buenos Aires.* Medicina, 2011; 71: 514-520.
  93. Rau B, Hunerbein M, Barth P. *Accuracy of endorectal ultrasound after preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer.* Surg Endosc. 1999; 13: 980-984.
  94. Salerno G, Chandler I, Wotherspoon A, Thomas K, Moran B, Brown G. *Sites of surgical waisting in the abdominoperineal specimen.* Br J Surg. 2008; 95: 1147-1154.
  95. Salerno G, Daniels IR, Moran B, Wotherspoon A, Brown G. *Clarifying margins in the multidisciplinary management of rectal cancer: the MERCURY experience.* Clin Radiol. 2006; 61: 916-923.
  96. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. *German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer.* N Engl J Med. 2004; 351: 1731-1740.
  97. Seehaus A, Fatal Jaef V, Pietrani P, Ocantos J. *Valor de la resonancia magnética en la evaluación del compromiso del margen de resección circunferencial en pacientes con cáncer rectal.* Rev. Arg. Radiol. 2009; 73: 187-191.
  98. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. *Influence of local peritoneal involvement on pelvic recurrence and prognosis in rectal cancer.* J Clin Pathol. 1995; 48: 849-855.
  99. Shihab O, Brown G, Daniels I, Heald R, Quirke P, Moran B. *Patients with low rectal cancer treated by abdominoperineal excision have worse tumors and higher involved margin rates compared with patients treated by anterior resection.* Dis Colon Rectum. 2010; 53: 53-56.
  100. Shihab O, How P, West N, et al. *Can Novel MRI Staging System for Low Rectal Cancer Aid Surgical Planning?* Dis Colon Rectum 2011. 54: 1260-1264.
  101. Shihab O, Taylor F, Salerno G, Heald R, Quirke P, Moran B, Brown G. *MRI predictive factors for long-term Outcomes of low rectal tumours.* Ann Surg Oncol. 2011; 18: 3278-3284.
  102. Skandarajah A, Tjandra J. *Preoperative loco-regional imaging in rectal cancer.* ANZ J Surg. 2006; 76: 497-504.
  103. Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Abulafi AM, Brown G. *Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer.* Br J Surg. 2008; 95: 229-236.
  104. Smith NJ, Shihab O, Arnaout A, Swift RI, Brown G. *MRI for detection of extramural vascular invasion in rectal cancer.* Am J Roentgenol. 2008; 191: 1517-1522.
  105. Solomon M, McLeod R. *Endoluminal transrectal ultrasonography: Accuracy, reliability, and validity.* Dis Colon Rectum. 1993; 36: 200-205.
  106. Strassburg J, Ruppert R, Ptok H, Maurer C, Junginger T, Merkel S, Hermanek P. *MRI-Based indications for neoadjuvant radiochemotherapy in rectal carcinoma: interim results of a prospective multicenter observational study.* Ann Surg Oncol. 2011; 18: 2790-2799.
  107. Talbot IC, Ritchie S, Leighton MH, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. *The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer.* Br J Surg. 1980; 67: 439-442.
  108. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, et al. *Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study.* Ann Surg. 2011; 253: 711-719.
  109. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, et al, on behalf of the MERCURY study group. *One millimetre is the safe cut-off for magnetic resonance imaging prediction of surgical margin status in rectal cancer.* Br J Surg. 2011; 98: 872-879.
  110. Taylor FG, Swift R, Blomqvist L, Brown G. *A systematic approach to the interpretation of preoperative staging MRI for rectal cancer.* Am J Roentgenol. 2008; 191: 1827-1835.
  111. Topova L, Hellmich G, Puffer E, Schubert C, Chris-

- ten N, Boldt T, et al. *Prognostic value of tumor response to neoadjuvant therapy in rectal carcinoma*. Dis Colon Rectum. 2011; 54: 401-411.
112. Ueno M, Oya M, Azekura K, et al. *Incidence and prognostic significance of lateral lymph node metastases in patients with advanced low rectal cancer*. Br J Surg. 2005; 92: 756-763.
113. Vaccaro C, Weinbaur V, Santino J, Ojea Quintana G, Rossi G, Nápoles N, y col. *Resonancia magnética nuclear con difusión: una nueva alternativa para valorar la respuesta patológica a la neoadyuvancia por cáncer de recto*. Rev Argent Cirug. 2011; 100: 48-52.
114. Valentini V, Aristei C, Glimelius B, et al. *Multidisciplinary rectal cancer management: 2nd European rectal cancer consensus conference (EURECA-CC2)*. Radiotherapy and Oncology. 2009; 92: 148-163.
115. Vanagunas A, Lin D, Stryker S. *Accuracy of endoscopic ultrasound for restaging rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy*. Am J Gastroenterol 2004; 99: 109-112.
116. Vliegen R, Beets G, Lammering G, Dresen R, Rutten H, Kessels A, et al. *Mesorectal fascia invasion after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy for locally advanced rectal cancer: Accuracy of MR imaging for prediction*. Radiology. 2008; 246: 454-462.
117. Vliegen R, Dresen R, Beets G, Daniels-Gooszen A, Kessels A, van Engelshoven J, Beets-Tan R. *The accuracy of multi-detector row CT for the assessment of tumor invasion of the mesorectal fascia in primary rectal cancer*. Abdom Imaging. 2008; 33: 604-610.
118. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, Søreide O. *Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer*. Br J Surg. 2002; 89: 327-334.
119. Wieder H, Rosenberg R, Lordick F, Geinitz H, Beer A, Becker K, et al. *Rectal Cancer: MR imaging before neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy for prediction of tumor-free circumferential resection margins and long-term survival*. Radiology. 2007; 243: 744-751.
120. Wolberink S, Beets-Tan R, de Haas-Kock D, van de Jagt, Span M, Wiggers T. *Multislice CT as a primary screening tool for the prediction of an involved mesorectal fascia and distant metastases in primary rectal cancer: A multicenter study*. Dis Colon Rectum. 2009; 52: 928-934.
121. York Mason A. *Rectal Cancer. The spectrum of selective surgery*. Proc R Soc Med. 1976; 69: 237-244.
-

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía ha sido una de las herramientas más importantes disponibles en el tratamiento del cáncer de recto. El principal objetivo es lograr una resección oncológica adecuada sin que esto afecte la calidad de vida.

**Ningún otro tratamiento ha demostrado resultados comparables a los que se obtienen con la cirugía.**

Heald en 1982<sup>38</sup>, provocó un gran cambio en la cirugía oncológica rectal al proponer una técnica novedosa, la escisión total del mesorrecto (ETM). El objetivo de la misma es realizar la resección completa del mesorrecto bajo visión directa con electrobisturí a través de una hemostasia cuidadosa. De esta manera las estructuras adyacentes son preservadas<sup>51, 75, 90</sup>. Previo a la descripción hecha por Heald, las resecciones rectales se realizaban a ciegas con maniobras romas. Además de provocar trastornos funcionales por afectar los plexos nerviosos circundantes, la resección inadecuada del mesorrecto generaba resultados oncológicos muy desfavorables. La indemnidad del mesorrecto influye directamente en el pronóstico oncológico, ya que los márgenes de resección circunferenciales (MRC) positivos elevan 12 veces las chances de una recurrencia local<sup>2</sup>.

**El uso de la ETM reduce las tasas de MRC positivo del 25% al 7%. Este hecho mejora las tasas de recurrencia local y de supervivencia a largo plazo.**

Es por ello que numerosos estudios han demostrado que el cirujano y su calidad quirúrgica afectan el pronóstico oncológico. Es así como la experiencia, el volumen de trabajo, la habilidad quirúrgica, etc, tienen injerencia en este aspecto. (Ver capítulo Especialización y Volumen). Purves

demostró que cirujanos con gran volumen reducen el número de procedimientos amputativos<sup>73</sup>.

Son varias las acciones que se pueden hacer para incrementar las tasas de cirugías con preservación esfinteriana. La adecuada indicación de tratamientos complementarios, reconocer cuando se puede realizar una resección local, hacer cirugías con resecciones parciales de esfínteres son algunos ejemplos que denotan a su vez, la experiencia del equipo médico tratante.

**La proporción de cirugías amputativas es un parámetro que se puede utilizar para evaluar la experiencia y calidad del equipo de trabajo.**

En la encuesta realizada para este relato se preguntó qué proporción representaba la amputación abdomino perineal (AAP) sobre el total de cirugías realizadas. Sólo un 9% de los cirujanos que realizan más de 15 cirugías anuales tenían más de 10% de amputaciones en sus cirugías, mientras que aquellos cirujanos con menos de 5 cirugías anuales, la AAP representaba el 22% de sus procedimientos (Tabla 1).

Para definir la mejor estrategia quirúrgica es importante conocer las características del paciente (anatomía) y del tumor.

### ANATOMÍA APLICADA

No es objetivo de este relato hacer una descripción de la anatomía del recto. Sin embargo, se hará una revisión de aquellos aspectos que puedan ser útiles desde el punto de vista terapéutico.

### Conducto anal

**Conducto anal anatómico:** es el espacio comprendido entre el margen anal y la línea dentada. Suele medir entre 1 y 1.5 cm de longitud.

TABLA 1  
Proporción de AAP según el volumen de cirugías de recto por año

Número de cirugías/año	Mas de 15	Menos de 5	Total
> 10% de AAP	37 (9.4%)	49 (22.7%)	183 (14.7%)
< 10% de AAP	359 (90.6%)	166 (77.3%)	1059 (85.3%)
Total	396	215	1242

*p* < 0.005 (OR: 0.349, IC: 0.214- 0.570)

**Conducto anal quirúrgico:** es el área comprendida entre el margen anal y el nacimiento del músculo puborrectal. Comprende en su porción distal al conducto anal anatómico y 1 a 1.5 cm más de longitud hasta el anillo anorrectal.

*Existen variaciones anatómicas que hacen que el conducto anal se extienda entre 2 a 5 cm lo cual también puede condicionar la táctica quirúrgica.*

## Recto

El recto se define como la porción del tracto digestivo que se extiende entre la unión rectosigmoidea y el anillo anorrectal. Tiene una porción intraperitoneal y otra extraperitoneal. **No hay consenso sobre la longitud del mismo. El 50% de los cirujanos lo definen como los 15 cm proximales al margen anal<sup>9</sup>.**

Existe mucha discrepancia cuando se pretende definir a las porciones del recto según la distancia a la línea dentada. En general se lo divide en tercios de la siguiente manera:

**Inferior.** Desde el anillo anorrectal hasta los 7 cm del margen anal.

**Medio.** Entre los 7 y 11 cm.

**Superior.** Entre los 11 y 15 cm.

Esta es una descripción topográfica que no sirve para definir una táctica quirúrgica. Las dos preguntas que todo cirujano debe hacer para planificar la estrategia terapéutica son: ¿Es un tumor extraperitoneal? ¿Cuál es la relación de éste con los esfínteres?

### El tumor es extraperitoneal.

Los tumores en esta ubicación necesitan de una estadificación local y de requerir una cirugía radical, deben ser tratados sin excepción con una ETM.

### Relación del tumor con los músculos elevador, esfínter externo e interno.

La infiltración del músculo puborrectal, elevador y del esfínter externo obliga en la mayoría de los casos a realizar una AAP. La infiltración del esfínter interno permite planear una resección parcial o total de este músculo.

Definir entonces cual es el límite inferior del tumor resulta de gran importancia. Existe mucha disparidad según las series ya que hay diferencias en los reparos anatómicos que son tenidos en cuenta. El límite inferior puede ser el margen anal, la línea dentada o el espacio interesfinteriano<sup>8</sup>.

**Por convención se define la altura del tumor al intervalo entre el margen anal y al límite inferior del mismo. Dicha medida debe ser tomada a través del tacto rectal o con rectoscopio ya que resultan ser las formas más objetivas.**

## Vascularización del recto

La irrigación del recto depende de 3 ramas arteriales. La rama terminal de la arteria mesentérica inferior, la arteria hemorroidal superior que desciende hasta el recto superior en el mesosigma para luego dividirse en ramas derecha e izquierda y distalmente en ramas más pequeñas que ingresan en la pared del recto. La arteria hemorroidal media que se origina en la arteria ilíaca interna e irriga la parte superior del conducto anal. La arteria hemorroidal inferior que se origina en la arteria pudenda interna y atraviesa la fosa isquiorrectal para irrigar el aparato esfinteriano.

El retorno venoso se realiza por dos vías. Por encima de la línea pectínea a través del plexo hemorroidal interno que drena en la vena hemorroidal superior y luego en la vena mesentérica inferior, aferente de la vena porta. Por debajo de dicho reparo, el plexo hemorroidal externo drena en la vena hemorroidal inferior, luego en la vena ilíaca interna a través de las venas rectales medias o pudendas.

## Drenaje linfático

Los conductos linfáticos siguen las vías arteriales. La linfa del recto superior y medio drenan en los ganglios linfáticos mesentéricos inferiores. A su vez, la linfa del recto inferior y del conducto anal, por encima de la línea pectínea, puede drenar hacia los linfáticos mesentéricos inferiores o hacia los ganglios linfáticos ilíacos internos. La linfa del conducto anal distal a la línea pectínea fluye hacia los ganglios linfáticos inguinales. *Los diferentes drenajes dentro del recto explican las distintas vías de diseminación que tienen los tumores según su ubicación.*

## Mesorrecto

El término "mesorrecto" es anatómicamente incorrecto ya que no se trata de una estructura recu-

bierta de peritoneo que suspende a un órgano. Sin embargo, es el término que se utiliza habitualmente.

*El mesorrecto es el conjunto de estructuras (tejido adiposo, vasos sanguíneos y tejido linfático), que está rodeado por la fascia propia del recto. En su cara posterior está separado de la fascia presacra por una capa de tejido areolar laxo, avascular. Lateralmente, en su porción extraperitoneal, está en contacto con el plexo autonómico y los vasos rectales medios a la altura de los elevadores<sup>66</sup>.*

La ETM es la disección del plano embriológico entre la lámina visceral y parietal de la fascia endopelviana.

El mesorrecto extraperitoneal está en contacto directo con la muscular propia y su grosor se va reduciendo a medida que se aproxima a los músculos de la pelvis. *Los últimos centímetros de recto carecen de grasa mesorrectal y el tubo se encuentra rodeado solamente por músculo que se continúa con el esfínter interno.* Esta característica anatómica explica en gran medida por que los tumores más distales tienen mayores índices de fracasos terapéuticos.

**El conocimiento detallado de la anatomía aplicada mejora los resultados oncológicos.**

**TÉCNICAS QUIRÚRGICAS**

Existen distintos tipos de procedimiento quirúrgicos (Tabla 2). La elección de uno de estos está en relación con distintas variables que se consideran a continuación.

**RESECCIÓN RADICAL**

**Con preservación esfinteriana**

*Resección anterior baja (RAB)*

Hasta la década del 40 todos los pacientes operados por cáncer de recto eran candidatos a una ostomía definitiva independientemente de su ubicación. Dixon describió la resección anterior, primer procedimiento con restitución de tránsito intestinal<sup>107</sup>.

A fines de 1960, se describió la primera resección baja con anastomosis coloanal. Comenzó entonces a priorizarse no sólo la resección oncológica, sino también los resultados funcionales<sup>107</sup>.

**Técnica quirúrgica**

*El paciente debe estar colocado en decúbito dorsal, posición de Lloyd Davies modificada, con ligero Trendelenburg. Se utilizan piñeras que faciliten el acceso al periné y permitan que un ayudante se ubique entre las piernas del paciente.*

**● Abordaje laparotómico**

*A través de una incisión mediana supra-infraumbilical se debe realizar una exploración abdominal completa. En caso de identificar metástasis hepáticas múltiples o implantes peritoneales deberá reevaluarse el plan quirúrgico. Se realiza la movilización lateral del colon sigmoidees seccionando la fascia de Toldt. En el caso de un colon sigmoidees corto se debe descender el ángulo esplénico. La fosa intersigmoidea en esta instancia puede ayudar a localizar el uréter izquierdo. Esta movilización permite el descenso de los elementos*

TABLA 2  
*Técnicas quirúrgicas*

RESECCIONES RADICALES	
Con preservación esfinteriana	Sin preservación esfinteriana
Resección anterior baja	Amputación abdomino perineal
Resección anterior baja con disección interesfinteriana	Amputación abdomino perineal extraelevador
RESECCIONES NO RADICALES	
Resección local transanal	
Resecciones transcoccigea/sacra	
Resección endoscópica transanal (TEM)	
Resección transanal mínimamente invasiva (TAMIS/eTAMIS)	

del retroperitoneo (vasos gonadales y uréter) que se evidenciarán cruzando por encima de la arteria iliaca primitiva izquierda. Posteriormente se procede a incidir en el peritoneo medial, desde el nivel de sección rectal hasta el origen de la arteria mesentérica inferior (AMI) que es ligada. El mesocolon es seccionado desde el nivel de la ligadura de la AMI hasta el colon descendente. Se aborda el recto por su cara posterior, en un plano avascular que permite objetivar la bifurcación de los nervios presacros en el promontorio. Se recomienda la sección del colon en este momento ya que dicha maniobra puede ayudar a la visualización de los planos en la pelvis. La disección se realiza idealmente en la cara posterior hasta alcanzar el plano de los músculos elevadores. Esta debe transcurrir en la zona avascular delimitada entre la fascia de Waldeyer y la fascia propia del recto. Salir de este plano implica hacia un lado realizar una escisión inadecuada del mesorrecto y hacia el otro una eventual lesión del sistema venoso vertebral. Luego se procede a seccionar ambos laterales. Esto permitirá encarar el plano anterior que resulta ser el más complejo. En los hombres la reflexión rectovesical debe ser incidida. Allí la disección se realiza entre las vesículas seminales y la fascia de Denonvilliers. En las mujeres la reflexión rectovaginal se secciona separando al recto de la vagina. La movilización rectal debe ser circunferencial y completa hasta el plano de los elevadores. Debe constatar que la zona a ser seccionada es de recto sin meso. También debe utilizarse todos los recursos disponibles para constatar que la sección rectal se realice con un margen adecuado (tacto y/o rectoscopia).

La sección del recto debe hacerse en un plano perpendicular. La misma puede efectuarse con una sutura mecánica lineal cortante o con tijera. Se recomienda el lavado distal previo a la confección de la anastomosis con el objetivo de reducir el riesgo de recurrencia local provocado por la exfoliación celular del tumor. La anastomosis se puede hacer en forma manual o con sutura mecánica. La vagina y la vejiga deben estar separadas del recto ya que el pellizcamiento de algunos de estos órganos puede generar el desarrollo de una fístula. No se realizan pruebas de indemnidad de anastomosis ya que en general estos procedimientos se protegen con una ostomía de derivación. Se recomienda el uso de drenaje.

Si existiese alguna duda sobre el margen de resección distal (MRD), se solicita al patólogo que realice un estudio de congelación. La pieza quirúrgica no debe ser abierta por el cirujano ya que esto dificulta la evaluación de calidad de la ETM y la valoración de márgenes por el patólogo.

#### ● Abordaje laparoscópico

La posición del paciente no varía a la ya descrita. Deben utilizarse hombreras para evitar el desplazamiento en posiciones extremas. Ambos brazos deben permanecer en aducción para facilitar el acceso del equipo quirúrgico.

Existen variaciones en la cantidad y ubicación de los trócares. Los autores prefieren la utilización de cinco: epigastrio, fosa iliaca e hipocondrio derecho, fosa iliaca izquierda y suprapúbico (Figura 1). Este último se utiliza para facilitar la exposición de la pelvis y para introducir la sutura que seccionará el recto.

Existen dos vías de abordar el mesocolon: la vía medial y lateral. Los autores sugieren el uso del abordaje medial ya que en una publicación demostraron que dicha técnica reduce los tiempos quirúrgicos y las complicaciones intraoperatorias<sup>80</sup>. La disección debe hacerse cerca de la aorta y la ligadura de la AMI en su origen. La vena mesentérica inferior (VMI) se liga en forma sistemática para facilitar la llegada del colon a la pelvis. El ángulo esplénico se moviliza selectivamente según la necesidad del caso. La disección rectal ya fue descrita. Para realizar una sección rectal laparoscópica es necesario que el recto este liberado en todas sus caras. La pieza puede ser extraída a través de la ampliación de la herida de la fosa iliaca izquierda ó de la suprapúbica (incisión de Pfannestiel). Al igual que en cirugía convencional los autores prefieren la colocación de un drenaje en la pelvis y la confección de una ileostomía en asa.

#### Disección interesfinteriana (DIE)

La DIE surge como una alternativa para extender el MRD, evitando la AAP. La primera publicación sobre el tema fue en 1994 por Schiessel y colaboradores incluyendo 38 pacientes con resultados oncológicos equiparables a cirugías amputativas y resultados funcionales aceptables<sup>93</sup>. La obtención de un margen distal más caudal se hace a expensas de sacrificar parte de los músculos del complejo esfinteriano. Saito y colaboradores<sup>88</sup>

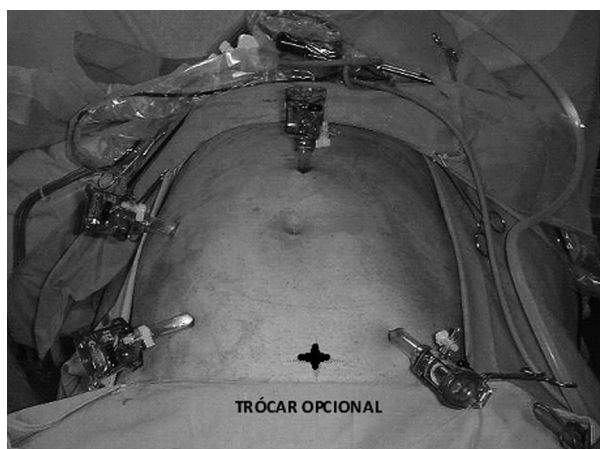


FIGURA 1  
Foto ilustrativa de la ubicación de los trócares para realizar ETM.

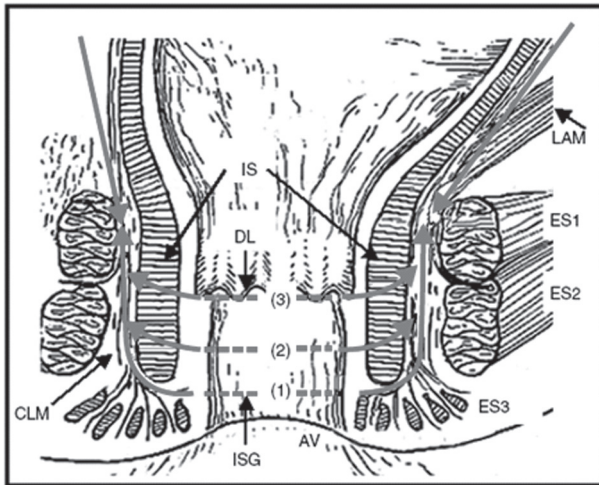


FIGURA 2

Subclasificación de la DIE: **1 Total; 2 Subtotal; 3 Parcial.** IS. Esfínter interno; ES1. Esfínter externo (profundo); ES2. Esfínter externo (superficial); ES3. Esfínter externo (subcutáneo); DL. Línea dentada; ISG. Surco interesfinteriano; LAM. Músculo elevador del ano.

describieron 4 tipos de DIE según la cantidad de esfínter interno que es seccionado (Figura 2):

1. **Parcial.** Sección proximal a la línea dentada.
2. **Subtotal.** Sección a la altura de la línea dentada.
3. **Total.** Sección por debajo de línea dentada.
4. **Con esfínter externo.** Además del esfínter interno se secciona parte del esfínter externo preservando el haz subcutáneo del mismo. Al observar la figura se desprende que cuanto más distal se requiere ir mayor es la porción de músculo interno que se debe seccionar.

**Técnica quirúrgica**

El procedimiento tiene dos etapas. La cirugía abdominal (ya descrita) y la etapa perineal. Si bien algunos autores realizan el tiempo perineal en primer lugar<sup>103</sup>, la gran mayoría<sup>3, 89, 94, 98, 102</sup> concuerda en realizarlo después del abordaje abdominal<sup>87</sup>.

Se mantiene la posición de Lloyd-Davies y con un retractor se expone la línea dentada<sup>63, 94, 98, 102</sup> (Figura 3). Se realiza una incisión circunferencial al nivel que fuera necesario, según la clasificación de Saito, para ingresar al plano interesfinteriano. Se procede a efectuar una disección por este espacio hasta encontrar la disección realizada por vía abdominal. La pieza puede ser extraída por vía transanal o abdominal. La decisión de una u otra alternativa dependerá de la relación del tamaño del tumor con el espacio del conducto anal. Se recomienda la utilización de protector cutáneo (Anexo 9 - Figura 1).

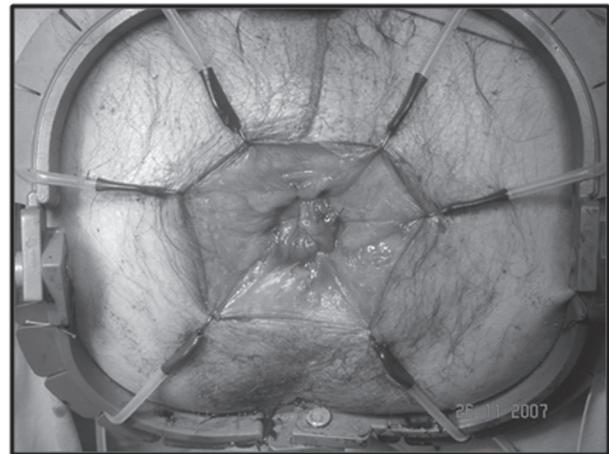


FIGURA 3

Foto de la exposición de la línea dentada para realizar el tiempo perineal de la DIE.

Debe realizarse la evaluación del MRD en fresco ya que de no existir 0.5 cm de margen debería optarse por una cirugía amputativa.

La tasa de morbilidad postoperatoria publicada varía entre un 18% y 64%<sup>99</sup>. La incidencia de dehiscencia anastomótica oscila entre el 5% y 48%<sup>99</sup>.

Salvo situaciones excepcionales, la mayoría de los pacientes con tumores T2 son candidatos a intervención quirúrgica por vía abdominal con preservación esfinteriana<sup>20</sup>. Los pacientes T3 fueron históricamente sometidos a AAP. Rullier y colaboradores<sup>86</sup> presentaron una serie de 43 pacientes con estadios T3 sometidos a neoadyuvancia observando regresión tumoral en el 43% de los casos. Esto les permitió realizar DIE y obtener márgenes negativos en el 98%.

**Los pacientes con tumores bajos T2 son candidatos a DIE sin la necesidad de realizar tratamiento complementario. En los T3 la neoadyuvancia podría facilitar la inclusión de estos pacientes para la realización de esta técnica.**

El mayor desafío de la DIE es obtener un adecuado margen circunferencial y distal. Las tasas de resección R0 publicadas son del 96% para Portier<sup>71</sup>, 89% para Rullier<sup>87</sup>, 97% para Schiessel<sup>94</sup> y 96% para Hohenberger<sup>40</sup>.

Portier y colaboradores<sup>71</sup> compararon los resultados oncológicos de pacientes sometidos a resección con anastomosis coloanal ultrabaja con y sin DIE. No se identificaron diferencias en la tasa

de recurrencia local entre ambos grupos. La supervivencia a los 5 años fue mayor en los pacientes sometidos a DIE (86.1% vs. 80%,  $p = 0.318$ ).

Saito y colaboradores demostraron en su serie que un 30% de los pacientes sometidos a una DIE presentaban buena continencia a los 6 meses de seguimiento<sup>88</sup>. Esta cifra se elevó al 68% al segundo año postoperatorio. Estos hallazgos son similares a los publicados por Yamada y colaboradores<sup>108</sup>.

Martin y colaboradores realizaron una revisión sistemática publicada en 2012 en la cual incluyeron 1289 pacientes. El seguimiento medio fue de 56 (1-227) meses. La tasa de recurrencia local fue del 6.7% (0-23)<sup>52</sup>.

Si bien los resultados oncológicos demostraron ser aceptables comienza a evidenciarse que los resultados funcionales no son los esperados<sup>6</sup>. La principal motivación para el desarrollo de una DIE se basa en la potencial afectación de la calidad de vida de los pacientes sometidos a una AAP. Una serie publicada en 2012 por Digennaro y colaboradores<sup>26</sup> comparó la calidad de vida postoperatoria de pacientes sometidos a una AAP y a una RAB. Si bien el número de pacientes incluidos es pequeño (26 y 34 respectivamente), se pudo objetivar que la funcionalidad sexual se afectó con más frecuencia en los pacientes con AAP, mientras que el otro grupo tuvo episodios de incontinencia u obstrucción defecatoria. Los autores concluyen que la calidad de vida en ambos grupos es comparable.

Una revisión Cochrane publicada en 2012 analizó 3675 pacientes y observó que la calidad de vida de los pacientes sometidos a una AAP no difería de los pacientes a los que se les había preservado los esfínteres<sup>64</sup>.

Un potencial beneficio de la cirugía con preservación esfinteriana es que una vez reconstruido el tránsito el paciente puede optar por una ostomía definitiva si su calidad de vida se viese afectada. Como todos estos pacientes han tenido en forma transitoria una ostomía de derivación, dicho parámetro les permite hacer una comparación objetiva y decidir cuál es el modo que les resulta más satisfactorio.

En la serie de DIE publicada por los autores<sup>44</sup> se interrogó a los pacientes luego del cierre del ostoma temporal, respondiendo el 100% que preferían permanecer sin la ostomía aun aquellos con trastornos en la continencia.

## Sin preservación esfinteriana

### *Amputación abdominoperineal*

La AAP fue descrita originalmente por Eduard Quénu en 1897 pero fue Ernst Miles en 1908 quien difundió este procedimiento<sup>74, 107</sup>. En aquella época fue la única alternativa técnica posible para reseca los tumores de recto. La principal desventaja es la confección de una colostomía definitiva. Por lo visto previamente cada vez son menos las indicaciones de una AAP ya que existen recursos que permiten realizar cirugías de preservación esfinteriana. *En la actualidad las indicaciones para realizar una AAP son: la invasión neoplásica del aparato esfinteriano o un margen distal menor a 0.5 cm; pacientes con incontinencia; como cirugía paliativa de síntomas provocados por la diseminación local de la enfermedad (poco frecuente)*<sup>22, 29</sup>.

### *Técnica quirúrgica*

***Es recomendable la marcación del sitio donde se emplazara la colostomía junto a una ostomaterapeuta previo a la cirugía. El tiempo abdominal es similar al descrito para la RAB y puede ser realizado tanto por vía laparoscópica como convencional. Es importante acceder al plano de los elevadores, ya que facilita el tiempo perineal.***

*Una vez realizada la incisión elíptica, se debe cerrar el ano para evitar la contaminación del campo operatorio y la diseminación tumoral. Se incide anteriormente en el cuerpo perineal, posteriormente los laterales y en última instancia hacia posterior. El coxis es utilizado como referencia ya que debe ser preservado. La disección es hacia cefálico a través de la fosa isquioanal. En la disección posterior se debe exponer el ligamento o rafe anococcígeo para ingresar en el espacio postanal superficial. Una vez alcanzado el plano de los músculos elevadores se unen ambas disecciones (abdominal y perineal). En este momento, la disección comienza en el plano posterior y luego en el lateral. **Se reserva la disección anterior para el final ya que muchas veces este ha sido el plano menos disecado por vía abdominal dada su complejidad. La luxación de la pieza; si todos los demás planos se han disecado, puede facilitar la exposición del mismo.** Se debe evitar la elevación de la aponeurosis presacra ya que esto puede provocar la lesión del plexo venoso. La herida perineal debe cerrarse con material reabsorbible en varios planos. Se recomienda la colocación de un drenaje<sup>107</sup>.*

*Una vez seccionado el colon descendente debe ser exteriorizado a través de una incisión en fosa iliaca izquierda. La extracción por vía extraperitoneal tendría beneficios como menor incidencia de prolap-*

so, eventración y hernia interna. Se aconseja que el extremo del colon sobresalga aproximadamente 1 cm del nivel cutáneo para evitar una retracción del ostoma.

La morbilidad, según distintas series, puede alcanzar el 60%<sup>25</sup>. La mayoría de ellas son disfunciones urinarias y en relación a la herida perineal. La mortalidad oscila entre el 0 y 6.3%<sup>25</sup>.

**Existe una relación directa entre la altura del tumor y el pronóstico oncológico.**

Los resultados oncológicos de la AAP son sensiblemente inferiores a los de la RAB. La explicación de esta diferencia obedece a distintas razones: *el mayor potencial maligno de tumores bajos, la presencia de enfermedad más avanzada y la mayor frecuencia de perforación tumoral o iatrogénica (durante la cirugía)*. La zona crítica cuando se realiza una AAP es la unión anorrectal. **Cuando el tumor asienta en la zona del recto sin meso las chances de que existe MRC positivo son más elevadas**<sup>96</sup>. Nagtegaal y colaboradores observaron que los pacientes sometidos a una RAB tenían una incidencia de MRC positivos del 12%, mientras que los operados por una AAP del 26%<sup>60</sup>. También demostraron una tasa de perforación mayor (13.7% vs. 2.5%). Bonadeo y colaboradores<sup>15</sup> informaron que en el 2.9% de los pacientes sometidos a RAB se generó una perforación a nivel del tumor o en las cercanías al mismo, aumentando considerablemente en estos pacientes la recurrencia local.

En una serie de pacientes sometidos a AAP publicada por den Dulk y colaboradores<sup>24</sup> se identificaron como factores de mal pronóstico la edad mayor a 70 años, los estadios T y N avanzados, el MRC positivo y el acercamiento del tumor al margen anal. En 2009, el mismo autor analizó una serie de 3633 pacientes, encontrando una tasa de recurrencia local de 19.7% para la AAP y del 11.4% para la RAB<sup>25</sup>. La tasa de supervivencia a 5 años con la RAB fue significativamente mejor (76.6% vs. 65.1%).

*Amputación abdominoperineal extraelevador (AAPE)*

**La AAPE fue creada con el objeto de reducir las tasas de MRC positivos y de perforación intraoperatoria.**

**Técnica quirúrgica**

El tiempo abdominal no difiere de lo ya descrito. Una vez arribado al nivel de los elevadores se deben tener en cuenta los siguientes reparos: posterior (tercio superior del coxis) y anterior (vesículas seminales o cuello uterino). Se coloca una compresa en el espacio retrorectal que facilitará la identificación del acceso a la cavidad desde la región sacra. Se confecciona una colostomía terminal en fosa iliaca izquierda y se deja colocado un drenaje en la pelvis. Se procede a cerrar las heridas del abordaje abdominal. Se coloca al paciente en decúbito ventral, con las piernas separadas en posición de navaja sevillana. Se cierra el ano con una sutura en jareta y se realiza la incisión en forma de "lágrima o gota" con la punta de la misma hacia el coxis (Figura 4). Se profundiza la disección hasta el plano de los elevadores y el ingreso a la cavidad abdominal se realiza desarticulando el coxis y seccionando la fascia presacra. Esta maniobra se ve facilitada localizando la compresa que se había colocado en el tiempo abdominal. Si bien la desarticulación del coxis facilita la extracción de la pieza y permite una resección más amplia,

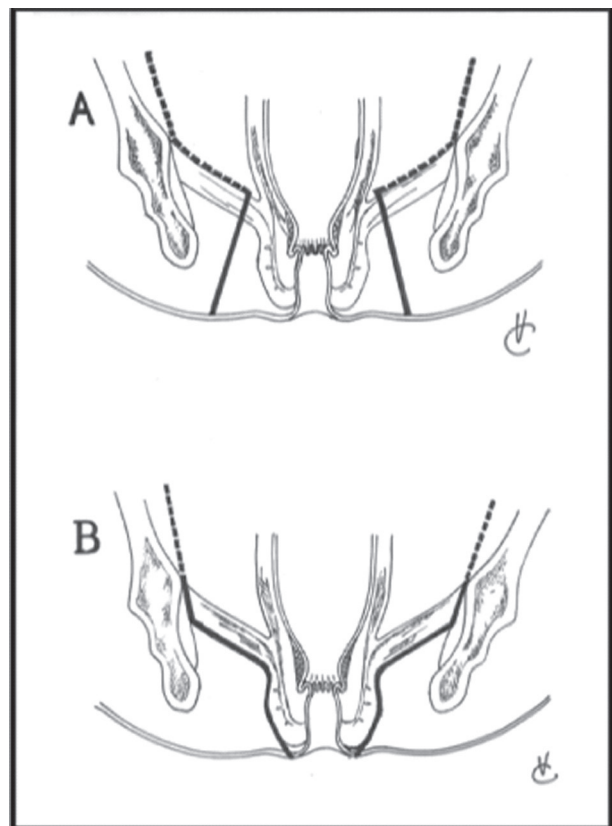


FIGURA 4

Comparación del abordaje entre la AAP (A) y la AAPE (B). Se observa como la disección por fuera de la inserción de los músculos elevadores (línea de puntos) reduce el riesgo de obtener MRC positivos.

ésta incrementa el dolor postoperatorio. Los elevadores se deben seccionar cerca de su inserción lateral. Una vez expuesta la pieza a través de la herida perineal se seccionan los elevadores en su cara anterior. Este gesto es el que verdaderamente distingue de la AAP, ya que de esta manera se reduce el riesgo de obtener MRC positivos (Figura 5). Existen distintas alternativas para el cierre de la herida perineal. La elección de alguna de ellas depende del tamaño del defecto residual y de la preferencia del equipo actuante. Las más utilizadas son: el cierre primario, el colgajo de epiplón, los colgajos musculares y el uso de mallas biológicas. (Anexo 9 - Figura 2).

Una revisión sistemática publicada en 2011 por Stelzner y colaboradores<sup>96</sup> comparó los resultados obtenidos entre la AAP y la AAPE. 4147 pacientes pertenecieron al primer grupo y 1097 al segundo. La tasa de perforación rectal y de positividad de los márgenes circunferenciales fue de 10.4 % vs. 4.1% ( $p = 0.004$ ) y de 15.4 % vs. 9.6% ( $p = 0.02$ ) respectivamente. La tasa de recurrencia local fue del 6.6% para la AAPE y del 11.9% para la AAP.

**La AAPE comienza a imponerse como la cirugía de elección ya que se obtendrían mejores resultados oncológicos comparados con la AAP.**

Las complicaciones perineales luego de la AAPE son significativamente mayores. En una serie publicada por West y colaboradores<sup>104</sup> observaron que la tasa de complicaciones relacionadas con la herida perineal fue del 20% cuando se realizó una AAP y del 38% luego de una AAPE ( $p = 0.019$ ). Las más frecuentes fueron: infección de herida y hernia perineal. No se objetivaron diferencias sobre la tasa de complicaciones sexuales y urinarias.

Uno de los trabajos más recientes publicados por el grupo de Holm comparó los resultados obtenidos entre la AAP y AAPE<sup>7</sup>. Las tasas de resección incompleta y de perforación intraoperatoria fueron del 12.4% vs. 6.8% ( $p = 0.038$ ) y del 12.4% vs. 4% ( $p < 0.001$ ) respectivamente. Si bien existió una reducción relativa del 39% en la tasa de recurrencia local, esta no fue estadísticamente significativa.

## RESECCIONES NO RADICALES

### Resección transanal

Si bien los tumores que requieren este procedimiento no están incluidos en el objetivo del



FIGURA 5

Foto de la planificación de la incisión del periné para realizar una AAPE.

presente relato la relevancia del tema impone su descripción.

### Resección local (RL)

Una de las primeras series publicadas en referencia a esta técnica es la de Morson y colaboradores, quienes realizaron este procedimiento en pacientes que se negaron a la colostomía definitiva o cuyo riesgo quirúrgico fuera elevado<sup>59</sup>. Los resultados oncológicos fueron similares a los de la AAP, pero la morbilidad del procedimiento fue sensiblemente menor<sup>107</sup>.

**Los resultados aceptables de este abordaje tienen relación directa con la selección adecuada de los enfermos.**

Los criterios de selección recomendados por la NCCN<sup>12</sup> son los siguientes:

- Distancia del tumor a menos de 8 cm del margen anal.
- Tamaño tumoral menor a 3 cm.
- Presencia de un carcinoma bien o moderadamente diferenciado.
- Ocupación menor al 40% de la circunferencia.
- Tumor móvil.
- Compromiso del tumor hasta la submucosa (T1) y ausencia de metástasis ganglionares (N0) en los estudios de estadificación local (Tabla 3).

**Técnica quirúrgica**

Se indica limpieza del colon en el preoperatorio. La posición del paciente dependerá de la ubicación del tumor. **Se recomienda la posición de decúbito dorsal para los tumores posteriores y decúbito ventral para los anteriores.**

Una vez colocado el retractor anal o anoscopio, se deben colocar puntos tractores a 1 cm del tumor y se procede a la marcación de la mucosa con electrocauterio. La sección se debe realizar perpendicular a la mucosa hasta la grasa perirrectal, para evitar resecciones incompletas. La pieza operatoria debe ser fijada con alfileres y enviada con reparos al patólogo para que confirme por congelación que los márgenes circunferenciales se encuentran libres (al menos 1 cm). En caso de informarse compromiso de algún sector de la pieza, debe hacerse una ampliación de la resección en el sitio correspondiente. El defecto puede cerrarse o no según el cirujano lo crea conveniente<sup>107</sup>.

La tasa de complicaciones es baja. Entre las más descritas se encuentran la retención e infección urinaria, la hemorragia del lecho, las infecciones locales y la impactación fecal<sup>107</sup>.

La resección transanal puede ser el tratamiento curativo de la enfermedad, si del estudio se confirma que es un T1, o resultar una biopsia escisional que permita abalar una resección radical posterior.

**En la actualidad este abordaje está formalmente indicado para los tumores cT1N0, dado que los pacientes con lesiones que afectan la muscular propia (T2) presentan tasas de recurrencia local cercanas al 30%.**

En estos casos, lo aconsejable es la resección radical. En algunas ocasiones puede utilizarse este abordaje siempre que sea complementado con un tratamiento adicional de quimio y radioterapia (ver capítulo modalidades terapéuticas no quirúrgicas). También hoy la resección local tiene

un lugar en el tratamiento de tumores residuales frente a una respuesta a la neoadyuvancia (ver capítulo respuesta completa a la neoadyuvancia).

Existen algunas publicaciones de series nacionales<sup>11, 16, 31</sup>, cuyos resultados son comparables a las del resto del mundo.

En los últimos años comenzaron a utilizarse recursos endoscópicos para mejorar la técnica de resección local transanal. Ejemplo de ello son las técnicas que se describen a continuación.

TEM (Microcirugía endoscópica transanal).

En 1984 Gerhard Buess desarrolló en Alemania una técnica denominada "Microcirugía endoscópica transanal" (TEM). Inicialmente fue reservada para adenomas, tumores carcinoideos o del estroma gastrointestinal (GIST). En la actualidad se lo utiliza en algunos centros como una variante técnica para reseca tumores de recto que se ajustan a las indicaciones ya mencionadas<sup>34, 43</sup>. **Las ventajas de esta técnica son la definición de la imagen y su accesibilidad ya que permite reseca tumores más altos (entre 4 y 22 cm del margen anal). Sus desventajas son el costo del aparato e instrumental.**

**Técnica quirúrgica**

Se debe dilatar el esfínter anal hasta un diámetro de 4 cm, para colocar el dispositivo. La insuflación se realiza con CO<sub>2</sub> para mejorar la visión y el acceso al campo quirúrgico. Existen dos rectoscopios de diferentes longitudes (12 cm y 20 cm) que se utilizan dependiendo de la altura del tumor. El rectoscopio se fija por medio de un brazo metálico. En uno de los cuatro canales de trabajo se introduce el sistema de visión, en los tres restantes se colocan los diferentes instrumentos especialmente diseñados para esta técnica. La resección se realiza con los mismos criterios técnicos ya mencionados en la resección transanal.

TABLA 3  
Criterios para definir la indicación de una resección transanal con intención curativa

Criterio	Indicación	Contraindicación
Fijación	Móvil	Fijo
Accesibilidad	Sí (0-8cm)	No (8-15cm)
Tamaño	< 3-4 cm	> 3-4 cm
Afección circunferencial	< 50%	> 50%
Diagnóstico Ecográfico	uT1	Otros
Afección ganglionar	No	Sí
Diferenciación histológica	Bien o moderada	Pobre
Componente mucinoso	Ausente	Presente
Invasión linfo-vascular	Ausente	Presente

La tasa global de complicaciones varía de un 6% al 31%<sup>33, 95</sup>.

Las complicaciones intraoperatorias más frecuentes son la hemorragia y la perforación rectal intraperitoneal cuya incidencia publicada es del 9%<sup>43</sup>. En muchas ocasiones la misma se puede resolver con una sutura simple<sup>27</sup>. El uso del recoscopio puede generar secuelas de incontinencia que se han corroborado por estudios manométricos<sup>43</sup>.

Series como la de Lezoche y la Winde compararon la morbilidad del TEM con la cirugía radical en forma randomizada. No evidenciaron aumento de la morbilidad con esta técnica. En la segunda serie evaluada, la morbilidad fue sensiblemente menor para el TEM (21% vs. 35%)<sup>49, 106</sup>.

Las tasas de supervivencia a 5 años publicadas oscilan entre el 83 y el 100% y una recurrencia local del 0 al 27%. Estas cifras son similares a las obtenidas con la resección transanal<sup>107</sup>. Las tasas de recurrencia han sido menores que la resección transanal en el caso de adenomas (3% vs. 32%;  $p = 0.003$ ), al igual que la tasa de márgenes positivos y fragmentación de la pieza<sup>58</sup>.

El uso del TEM no ha mejorado los resultados oncológicos observados con las resecciones transanales por lo cual las indicaciones para su uso son las mismas que para la técnica convencional. Sin embargo, se ha comprobado que puede ser una alternativa costo efectiva cuando se desarrolla en centros de referencia con alto volumen de pacientes<sup>43</sup>. La falta de aceptación universal de esta técnica se debe principalmente a los costos del equipamiento y a la curva de aprendizaje requerida para familiarizarse con el método.

TAMIS (Resección transanal mínimamente invasiva).

La falta de aceptación masiva del uso del TEM ha hecho que se desarrollaran otras alternativas que utilicen el concepto endoscópico. La técnica denominada TAMIS fue desarrollada en 2009 por Larach<sup>46</sup>. Consiste en la aplicación del dispositivo de puerto único de laparoscopia en forma transanal. Se pueden aplicar los puertos diseñados para la cirugía de puerto único (SILS Port, Covidien®) y otros diseñados para el TAMIS específicamente (GelPOINTPath, Applied Medical®, ENDOREC®). El trócar tiene tres accesos

que pueden ser utilizados con instrumental de 5 o 12 mm. El laparoscopio puede ser de 30 o 45 grados. El instrumental a utilizar puede ser el mismo que se usa en cirugía laparoscópica, sin embargo existe disponible instrumental articulado que facilita las maniobras.

Las publicaciones presentadas hasta la fecha han mostrado resultados comparables con el TEM<sup>4</sup>. *Los beneficios por sobre el TEM parecerían ser una curva de aprendizaje más corta y el uso de instrumental menos costoso.*

En 2013 se ha publicado una variante del TAMIS denominada eTAMIS (endoscopic transanal miniinvasive surgery) ya que reemplaza al puerto único y el método laparoscópico por el endoscópico<sup>55</sup>. La ventaja con respecto al TAMIS radicaría en que la flexibilidad del endoscopio facilitaría la visión durante el procedimiento.

#### OTRAS VÍAS (Kraske, Bevan)

Debido a su uso limitado en la actualidad, no se desarrollaran en el presente relato.

#### FORMAS DE RECONSTRUCCIÓN

La resección radical del recto puede provocar el denominado "síndrome de resección anterior" caracterizado por un incremento en la frecuencia evacuatoria, urgencia e incontinencia<sup>50</sup>.

Con la finalidad de minimizar este efecto se han ideado distintas alternativas de reconstrucción.

**Reservorio colónico en J (CPJ).** Fue descrito simultáneamente por Lazorthes<sup>48</sup> y Parc<sup>65</sup> en 1986. Al igual que el reservorio ileal lo que se pretende es que actúe como contenedor de materia fecal, reduciendo el número de evacuaciones y mejorando la continencia. Originalmente se lo ideó con una dimensión entre 8 y 10 cm, pero un 25 a 40% de pacientes tenían impactaciones y requerían de enemas o supositorios para su evacuación. *Por ese motivo se modificó su longitud hasta alcanzar los 5 a 7 cm, dimensión aceptada como la más adecuada.* Aun así, un 10% de los pacientes tiene dificultades evacuatorias<sup>50</sup>. En general se confecciona por medio de una sutura mecánica lineal<sup>39</sup> (Figura 6).

**Coloplastia transversa (CPT).** En algunas circunstancias la confección de un reservorio colónico puede resultar dificultoso. Esto particularmente

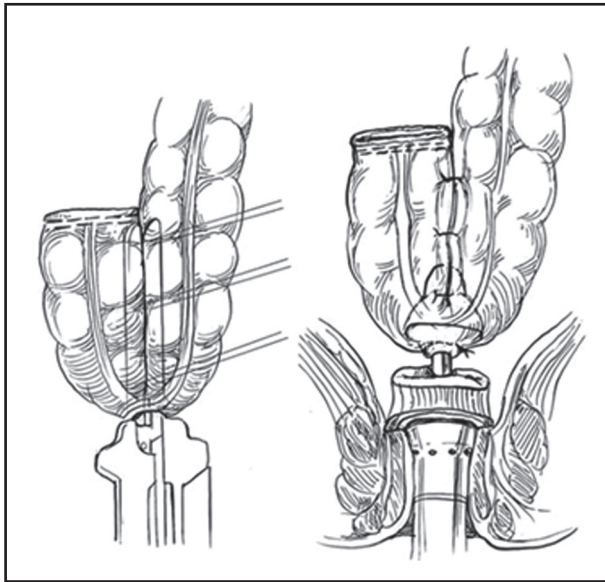


FIGURA 6  
Reservorio colónico en "J".

puede ocurrir en pacientes hombres con pelvis muy estrechas o con mesos gruesos. Zgaggren y colaboradores<sup>109</sup> idearon en 1999 una alternativa de reservorio denominada CPT. Consiste en ampliar la capacidad del colon realizando una colotomía longitudinal y una colorrafia transversal (Figura 7). Este concepto, basado en el fundamento de las plásticas duodenales adquirió mucha aceptación como alternativa de reconstrucción. La CPT aumenta el volumen del neorrecto aproximadamente en un 40%. La tasa de dehiscencia oscila entre un 7 y un 14%<sup>109</sup>.

Los trabajos que comparan las tres técnicas concluyen que la coloplastia y el reservorio presentan resultados similares, en ambos casos superiores a la anastomosis directa<sup>67</sup>.

**Cualquier tipo de reconstrucción tiene mejores resultados funcionales que la anastomosis colorrectal directa.**

En un meta-análisis publicado por Liao y colaboradores en el 2010 comparó 326 pacientes con CPJ y 322 con CPT de trabajos randomizados controlados<sup>50</sup>. No hubo diferencias en la tasa de dehiscencia anastomótica y otras complicaciones postoperatorias. Tampoco hubieron diferencias en los resultados funcionales a los 6 meses. Debido a que la funcionalidad parecería ser si-

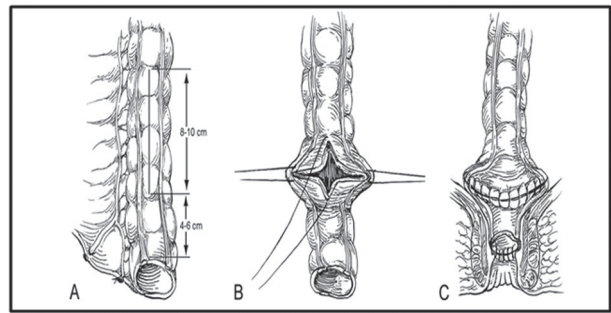


FIGURA 7  
Coloplastia transversa.

milar con ambas técnicas los autores sugieren la utilización de una CPT debido a que es un procedimiento más simple y requiere de menor tiempo operatorio.

Contrariamente la revisión Cochrane publicada en el 2012 concluyó que la CPJ es la técnica más recomendable de reconstrucción ya que presenta los mejores resultados funcionales<sup>18</sup>. La CPT no mostró mejorías funcionales ni tampoco una reducción de la morbilidad. Se sugiere que aquellos pacientes donde técnicamente no se puede realizar la CPJ debería utilizarse la anastomosis lateroterminal en su defecto.

Se acepta que las tres técnicas igualan sus resultados a los 24 meses posteriores a la cirugía<sup>67</sup>. Por otro lado, según Park y colaboradores<sup>67</sup> el reservorio en J presenta ventajas con respecto a la anastomosis directa solamente durante los primeros 10 meses posteriores al cierre de ileostomía, momento en el cual ambos grupos de pacientes igualan su calidad de vida.

Takase y colaboradores<sup>97</sup> compararon los resultados funcionales de la anastomosis mecánica y manual en pacientes a los que se les practica reservorio en J. No se evidenciaron diferencias funcionales al utilizar las dos técnicas.

**Se aconseja el uso de una plástica de reconstrucción luego de una RAB. El CPJ ha mostrado los mejores resultados funcionales. Estos beneficios suelen equipararse entre todas las técnicas a los 2 años de evolución.**

### OSTOMÍA DE PROTECCIÓN

Las anastomosis rectales bajas tienen una tasa de dehiscencia mayor comparada con el resto de las anastomosis. Es la principal causa de muerte

postoperatoria en estos pacientes<sup>53</sup>. La sepsis pelviana está asociada a un aumento en la recurrencia local y a pobres resultados funcionales<sup>62, 72</sup>. Por todo esto, la mayoría de los autores comparten la necesidad de realizar una ostomía derivativa de protección<sup>85, 88, 98, 108</sup>. *El principal objetivo es el de disminuir la repercusión clínica de una dehiscencia en la pelvis*. En la serie publicada por Gastinger<sup>28</sup> se realizó un análisis comparativo entre pacientes sometidos a RAB que habían sido protegidos por una ostomía y aquellos que no. No hubo diferencias en la tasa de dehiscencia de anastomosis entre ambos grupos, sin embargo, los pacientes sin protección tuvieron una tasa de reoperaciones significativamente mayor (10.1% vs. 3.6%;  $p = 0.001$ ). En el análisis multivariado se identificó a la confección de una ostomía como el factor protector más relevante para evitar la sepsis pélvica. Resultados similares fueron obtenidos en la revisión Cochrane publicada en el 2010<sup>57</sup>. Allí se concluyó que *la ostomía de protección disminuye la incidencia de reoperaciones por complicaciones anastomóticas*.

Pata y colaboradores<sup>69</sup> realizaron una revisión de la literatura comparando la realización de una ostomía de protección de rutina versus en forma selectiva. Concluyeron que esta debe realizarse en forma sistemática si las tasas de dehiscencia del grupo actuante superan el 15% ya que la mortalidad observada en esos casos es mayor al 4%.

***Las consecuencias graves en el postoperatorio inmediato de una dehiscencia clínica y las secuelas oncológicas y/o funcionales en el largo plazo hacen que la confección de una ostomía de protección sea sugerida fuertemente en toda anastomosis a menos de 6 cm del margen anal.***

### Ileostomía versus colostomía

Pareciera que la decisión de realizar una ostomía u otra está vinculada a razones de costumbre y comodidad del cirujano actuante. No obstante ello, existen variables objetivas que pueden favorecer el uso de una u otra derivación.

Así es como algunos autores<sup>76</sup> recomiendan la utilización de una ileostomía en los pacientes obesos, cuyo mesocolon transversal es difícil de movilizar. Por otro lado, el antecedente de radiote-

rapia pre y/o postoperatoria puede provocar que la movilización del intestino delgado sea dificultosa, por lo cual en estos casos la realización de una colostomía sería de elección<sup>28</sup>.

Law y colaboradores<sup>47</sup> desarrollaron un estudio prospectivo randomizado, incluyendo 42 pacientes con ileostomía y 38 con colostomía. Demostraron que la obstrucción intestinal y el íleo postoperatorio fueron más frecuentes en los pacientes ileostomizados. Esto estaría vinculado a la torsión del asa ascendida.

Una revisión de Cochrane publicada en el 2007 analizó los resultados de 334 pacientes con ileostomías (168) y colostomías (166)<sup>32</sup>. La única diferencia encontrada fue la mayor incidencia de prolapso observada en los pacientes con colostomía. Basado en los resultados de esta revisión no es posible realizar una recomendación precisa.

***La decisión de realizar una colostomía o ileostomía debe basarse en valoraciones subjetivas ya que ninguna variable objetiva demostró superioridad de una alternativa por sobre la otra.***

*Un punto de discusión que aún no tiene respuesta es cuál sería el mejor momento para realizar el cierre de una ostomía en pacientes que deben realizar tratamiento adyuvante.*

### VÍAS DE ABORDAJE

Durante los primeros años de la década del 90 el abordaje laparoscópico para la patología colorectal era discutido. Existieron publicaciones que mostraron una alta tasa de implantes tumorales en las heridas con valores superiores al 20%<sup>13, 105</sup>. Esto dificultó la difusión del método. Con posterioridad se pudo afirmar que la invasión neoplásica parietal no es inherente al procedimiento, y que depende de fallas técnicas. Es decir, que tomando ciertos recaudos las tasas de infiltración parietal son similares a los de la cirugía convencional.

En el 2005 el estudio británico CLASICC<sup>35</sup> fue el primero en incluir pacientes con cáncer de recto en una evaluación prospectiva randomizada comparando el abordaje laparoscópico con el convencional. Este estudio demostró que este abordaje era igualmente efectivo que el convencional respecto de los resultados a corto plazo. No obstante ello, alertaron sobre algunos resultados desalentadores

en el tratamiento laparoscópico. Por ejemplo, la positividad de margen circunferencial fue de 6% en la cirugía convencional y del 12% en el grupo laparoscópico. Esta diferencia no tuvo repercusiones clínicas y posiblemente fue atribuida a que los cirujanos de la serie estaban comenzando su experiencia.

Una revisión Cochrane del 2006 incluyó 48 trabajos publicados que comparaban el abordaje laparoscópico con el convencional<sup>17</sup>. Evaluaron 4224 pacientes. Si bien los trabajos analizados no tenían diseños adecuados para que sus resultados fueran evidencias fuertes, no se encontraron diferencias en cuanto a resultados a corto plazo (morbimortalidad postoperatoria) ni a evolución oncológica.

Un meta-análisis publicado en 2006, que comparó ambos abordajes observó que no hubieron diferencias ni en el número de ganglios resecaos ni en la tasa de márgenes circunferenciales. La recurrencia local y la supervivencia global también fueron similares<sup>10</sup>. Otro punto a considerar fue la morbilidad que si bien no hubo diferencias globales entre ambos grupos, la tasa de *infecciones de herida fue significativamente menor en el grupo laparoscópico* (0% vs. 13%).

Adicionalmente existe un meta-análisis publicado en 2007 que demostró que el **índice de complicaciones** es menor con el abordaje laparoscópico<sup>1</sup>.

Si bien la cirugía laparoscópica ha demostrado numerosos beneficios cuando se lo compara con la convencional, en lo que respecta al tratamiento del cáncer de recto habría algunos beneficios adicionales que aun no han demostrado cambios en los resultados oncológicos. Estos son: *la visión magnificada de las estructuras de la pelvis, mejor iluminación, la utilización de instrumental más delicado, entre otros. Todo esto permitiría una disección precisa con la consecuente obtención de una ETM adecuada. Esta situación reduciría los sangrados intraoperatorios con una menor tasa de lesiones de estructuras adyacentes (plexos venosos, nervios, vesículas seminales, próstata, vagina)*<sup>17, 41</sup>. También facilita la confección de anastomosis que se realizan con mejor visión. Una de las dificultades que presenta este abordaje es la sección rectal. Esto se vió reflejado en las altas tasas de conversión observadas en las publicaciones iniciales. En la actualidad los equipos entrenados pueden resolver esta limitación técnica haciendo disecciones exhaustivas hasta el piso de la pelvis.

En una publicación que se desprende del estudio original CLASICC se demostró que la función vesical no se afecta en mayor proporción cuando se utiliza el abordaje laparoscópico<sup>41</sup>. En una serie publicada por McGlone y colaboradores no hubo diferencias en la funcionalidad urinaria entre ambos tipos de abordaje<sup>54</sup>. Adicionalmente se pudo evidenciar una menor incidencia de alteraciones en la funcionalidad sexual con el abordaje laparoscópico, principalmente en las mujeres.

La calidad de la ETM ha podido realizarse adecuadamente por vía laparoscópica respetando todos los preceptos oncológicos necesarios<sup>85</sup>.

En el 2013 se publicaron los resultados del mismo grupo de trabajo, con un seguimiento superior a 10 años<sup>30</sup>. La supervivencia global media fue de 73.6 (64.3-89.5) meses sin diferencias entre ambos grupos. Tampoco hubieron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad (67.1 vs. 70.8 meses) ni en la tasa de recurrencia local, enfermedad a distancia, ni en la tasa de implantes sobre herida quirúrgica. En la actualidad se encuentran en curso 3 estudios prospectivos randomizados para valorar los resultados oncológicos del abordaje laparoscópico [OCOSOG (Estados Unidos); COLOR II (Europa); JCOG (Japón)].

Existen numerosas publicaciones a nivel nacional que han analizado este abordaje en patología rectal<sup>5, 19, 45, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 91, 100</sup>. Las tasas de conversión publicadas en las distintas series difieren entre sí, pero en líneas generales son más elevadas que las observadas en otras patologías colorrectales<sup>80</sup>. El 2008 los autores publicaron un análisis sobre factores predictivos de conversión, incluyendo 400 pacientes de la serie global<sup>82</sup>. La tasa de conversión global fue de 12.7%. La diverticulitis complicada y las RAB por cáncer de recto fueron factores de riesgo de conversión en el análisis multivariado.

Se han publicado índices de conversión de hasta el 45%<sup>23, 36</sup>. El estudio CLASICC mostró una tasa de conversión del 32%. Esto estuvo relacionado con la poca experiencia de los cirujanos actuantes. Un ejemplo que contrasta con lo mencionado es la publicación de Rullier y colaboradores<sup>85</sup>, cuyo índice de conversión es del 9%. Probablemente lesiones anteriores en pacientes con antecedentes de cirugía prostática, lesiones T4, antecedente de cirugías pelvianas previas y obesidad mórbida sean factores que deban ser tenidos en cuenta al momento de indicar el abordaje laparoscópico<sup>21</sup>.

Las variables relacionadas con el aumento de conversión son multifactoriales. Entre ellas se encuentran las siguientes:

- **De los pacientes:** aquellos con índice de masa corporal (IMC) elevado y/o pelvis estrecha (hombres).
- **Del tumor:** Lesiones grandes, del tercio distal, o adheridos a otros órganos (T4).
- **Del cirujano:** sin experiencia en ETM previa y/o cursando la curva de aprendizaje laparoscópica.
- **Técnicas:** Instrumental adecuado para la sección rectal distal.

Estas variables a su vez pueden combinarse e incrementar aún más el riesgo de conversión.

De las variables mencionadas podrían subclasificarse según si estas pueden ser modificables o no.

#### Variables modificables

**Técnicas:** Al iniciarse la ETM laparoscópica no existían suturas lineales cortantes con articulación adecuada. El desarrollo de las mismas disminuyó el índice de conversión.

**Experiencia del cirujano:** Los cirujanos que realicen este procedimiento deben tener experiencia en ETM y en el uso de laparoscopia colorrectal.

#### Variables no modificables

**Anatómicas:** Los pacientes con pelvis estrecha e IMC elevado generan un campo de trabajo más reducido que dificulta la identificación de estructuras adyacentes. Esto aumenta el riesgo de ETM inadecuada.

**Sensibilidad a la radioterapia.** Aquellos pacientes con mayor sensibilidad a los rayos pueden

distorsionar su anatomía y esto a su vez incrementar la conversión.

**Características del tumor:** Las lesiones más distales son de manejo más complejo y pueden tener un mayor impacto en la conversión. Los autores demostraron en su serie inicial que los tumores de recto inferior con preservación esfinteriana tenían más chances de convertirse que los tumores más altos<sup>80</sup>. Los tumores grandes y adheridos a otros órganos también son de manejo más dificultoso e incrementan el riesgo de conversión.

Si bien el abordaje laparoscópico ha mostrado resultados equiparables al convencional, en la actualidad la aceptación del procedimiento es baja. Esto está relacionado con la dificultad técnica y la prolongada curva de aprendizaje del mismo<sup>42</sup>.

En la encuesta realizada para este relato se observa que solo un 25% realiza la cirugía laparoscópica en más de 50% de sus casos de cáncer de recto. (Tabla 4) En la Argentina este número desciende a un 15%. Por otro lado, ese grupo de cirujanos se encuentran mayoritariamente en CABA y la Provincia de Buenos Aires. A su vez, el 70.5% de los cirujanos que conforman este grupo son especialistas en cirugía colorrectal, mientras que el 64.7% de los que nunca realizaron este procedimiento son cirujanos generales (Tabla 5 y Gráfico 1).

La cirugía robótica puede ofrecer ciertas ventajas: visión tridimensional y mayor movilidad debido al instrumental específico. Pigazzi y colaboradores<sup>70</sup> presentaron una serie de 143 pacientes sometidos a resección anterior robótica. De ellos, el 58.7% pertenecían a patología rectal a menos de 7 cm del margen anal. El tiempo medio operatorio fue de 297 minutos. Por otro lado, los márgenes distales y circunferenciales fueron positivos en un solo paciente de la serie, el número promedio de ganglios de la pieza fue de 14.1. La tasa libre de

TABLA 4  
Utilización del abordaje laparoscópico a nivel mundial para la realización de la ETM

Utilización del abordaje lap.	< 50% (%)	> 50% (%)	Nunca	Total Encuestados
Argentina	89 (15.2)	157 (26.8)	339 (58)	585
Latinoamérica	77 (24.6)	102 (32.5)	174 (55.5)	313
Norteamérica	50 (46.2)	32 (29.6)	26 (24)	108
Europa	78 (43)	65 (36)	38 (21)	181
Oriente	22 (40)	24 (43.6)	9 (16.4)	55
Mundial	316 (25.4)	380 (30.5)	546 (43.9)	1242

enfermedad a los 3 años fue de 77.6%, sin evidenciarse recurrencias locales con un seguimiento medio de 17.4 meses.

Una revisión sistemática publicada en el 2013 por Scarpinata y colaboradores afirma que la cirugía robótica rectal aumenta ostensiblemente el costo del procedimiento y el tiempo operatorio<sup>92</sup>. Las tasas de conversión son menores que en el abordaje laparoscópico, **sobre todo en determinado grupo de pacientes (obesos, tumores distales, antecedentes de neoadyuvancia) que son considerados como de “alto riesgo de conversión”**. Adicionalmente se evidencia una tendencia hacia una menor tasa de dehiscencia anastomótica, márgenes circunferenciales más adecuados y mejor

preservación autonómica. Todas estas diferencias no han sido estadísticamente significativas. A pesar de los elevados costos, los pacientes de “alto riesgo de conversión” mencionados anteriormente se beneficiarían con el abordaje robótico.

Trastulli y colaboradores<sup>101</sup> compararon el abordaje laparoscópico con el robótico incluyendo 854 pacientes (344 cirugía robótica, 510 cirugía laparoscópica). Se observó una tasa de conversión superior para el grupo laparoscópico ( $p < 0.01$ ), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a: tiempo operatorio, estadía hospitalaria, morbimortalidad y resultados oncológicos.

Se requieren trabajos multicéntricos prospectivos randomizados con un número adecuado de pacientes para poder afirmar el uso de la cirugía robótica.

De la encuesta también se desprende que la utilización del robot aún es muy limitada. El 1.6% de los encuestados lo utiliza con frecuencia y el 94% jamás lo ha utilizado.

TABLA 5  
Relación entre el uso del abordaje laparoscópico y la especialidad

	Especialista	No especialista	Total
> 50%	223 (70.5)	93 (29.5)	316
< 50%	229 (60.2)	151 (39.8)	380
Nunca	193 (35.3)	353 (64.7)	546
Total	645 (52)	597 (48)	1242

Chi cuadrado de homogeneidad:  $p < 0.05$

**CONCLUSIONES**

**La cirugía indicada para la mayoría de los pacientes con tumores extraperitoneales es la RAB.**

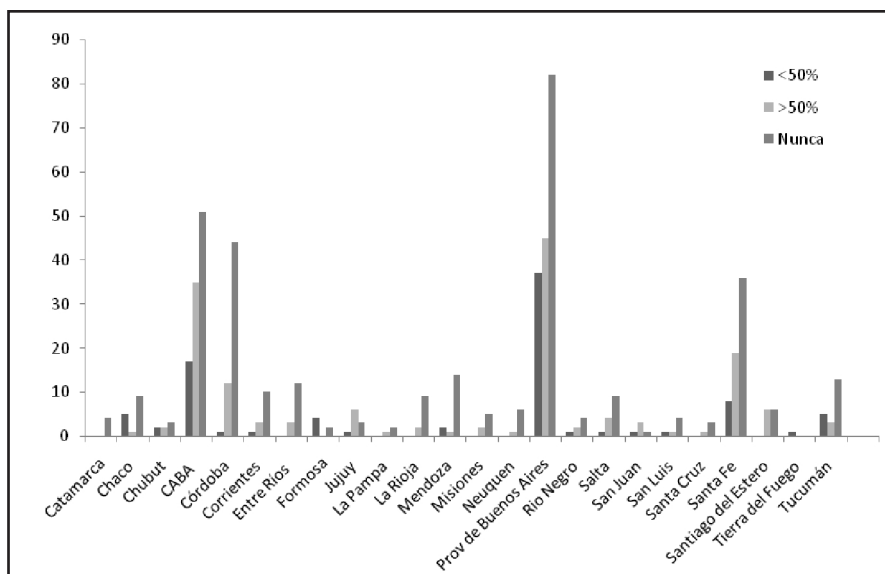


GRÁFICO 1  
Utilización de la cirugía laparoscópica en la Argentina según regiones.

**Existen distintas alternativas quirúrgicas que permiten hacer procedimientos con restitución del tránsito.**

**La construcción de un reservorio mejora los resultados funcionales. El reservorio en "J" es el que ha mostrado más beneficios.**

**El uso de una ostomía de protección sistemática es recomendable. El tipo de derivación queda a criterio del cirujano ya que ninguna de ellas ha demostrado algún beneficio.**

**La AAP cilíndrica (extraelevadores) pareciera imponerse como el procedimiento de elección cuando se requiere una cirugía amputativa.**

**La cirugía laparoscópica no ha mostrado perjuicios oncológicos y si menores tasas de complicaciones postoperatorias.**

**No hay evidencias suficientes para recomendar el uso sistemático del robot.**

**La resección local tiene buenos resultados si la selección del paciente es la adecuada. Los métodos que utilizan instrumental endoscópico parecieran ser los que se impondrán en el futuro.**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abraham NS, Byrne CM, Young JM, Solomon MJ. *Meta-analysis of non-randomized comparative studies of the short-term outcomes of laparoscopic resection for colorectal cancer.* ANZ J Surg. 2007; 77: 508-516.
2. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, et al. *Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer.* Lancet. 1994; 344: 707-711.
3. Akasu T, Takawa M, Yamamoto S, Fujita S, Moriya Y. *Incidence and patterns of recurrence after intersphincteric resection for very low rectal cancer.* J Am Coll Surg. 2007; 205: 642-647.
4. Albert MR, Atallah SB, deBeche-Adams TC, Izfar S, Larach SW. *Transanal minimally invasive surgery (TAMIS) for local excision of benign neoplasms and early-stage rectal cancer: efficacy and outcomes in the first 50 patients.* Dis Colon Rectum. 2013; 56: 301-307.
5. Albertengo JC. *Opciones terapéuticas en el cáncer de recto inferior.* Rev Argent Coloproct 2008; 19: 131-184.
6. Anaraki F, Vafaie M, Behboo R, Maghsoodi N, Esmaeilpour S, Safaee A. *Quality of life outcomes in patients living with stoma.* Indian J Palliat Care. 2012; 18: 176-180.
7. Anderin C, Granath F, Martling A, Holm T. *Local recurrence after prone versus supine abdominoperineal excision for low rectal cancer.* Colorectal Dis. 2013 (en prensa)
8. Augestad KM, Lindsetmo RO, Stulberg J, Reynolds H, Senagore A, Champagne B, et al. *International preoperative rectal cancer management: staging, neoadjuvant treatment, and impact of multidisciplinary teams.* World J Surg. 2010; 34: 2689-2700.
9. Augestad KM, Lindsetmo RO, Reynolds H, Stulberg J, Senagore A, Champagne B, et al. *International trends in surgical treatment of rectal cancer.* Am J Surg. 2011; 201: 353-357.
10. Aziz O, Constantinides V, Tekkis PP, Athanasiou T, Purkayastha S, Paraskeva P, et al. *Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis.* Ann Surg Oncol. 2006; 13: 413-424.
11. Benati M, Bonadeo FA, Bosio R, Cortes AD, Mullen E, Ojea Quintana G, et al. *Resección transanal del cáncer de recto: resultados a corto y largo plazo.* Rev Argent Cir. 2006; 90: 67-74.
12. Benson AB 3rd, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Choti M, Cooper H, et al. *Rectal cancer.* J Natl Compr Canc Netw. 2012; 10: 1528-1564.
13. Berends FJ, Kazemier G, Bonjer HJ, Lange JF. *Subcutaneous metastases after laparoscopic colectomy.* Lancet. 1994; 344-348.
14. Bonadeo F, Benati M, Ojea Quintana G, Vaccaro, Bosio R, Debat Cortes, y col. *Cáncer de recto: resultados alejados en resecciones con intención curativa con los principios de resección total del mesorrecto.* Rev Argent Cirug. 2005; 89: 129-140.
15. Bonadeo FA, Vaccaro CA, Benati MI, Quintana GM, Garione WE, Telenta MT. *Rectal cancer: local recurrence after surgery without radiotherapy.* Dis Colon Rectum. 2001; 44: 374-379.
16. Bosisio O, Graziano A, Ramirez Rojas P, Gómez C. *Resección transanal de los adenomas vellosos del recto. Analisis retrospectivo.* Rev Argent Cirug. 2001; 81: 96-106.
17. Breukink S, Pierie J, Wiggers T. *Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer.* Cochrane Database Syst Rev. 2006. 18; (4): CD005200.
18. Brown CJ, Fenech DS, McLeod RS. *Reconstructive techniques after rectal resection for rectal cancer.* Cochrane Database Syst Rev. 2008. 16; (2): CD006040.
19. Bun M, Laporte M, Canelas A, Helman B, Lencinas S, Peczan C, Mezzadri N, Rotholtz N. *Cirugía laparoscópica del cáncer de recto.* Rev Argent Cirug. 2011; 100: 126-140.
20. Chamliou R, Parc Y, Simon T, Bennis M, Dehni N, Parc R et al. *Long term results of intersphincteric resection for low rectal cancer.* Ann Surg. 2007; 246: 916-922.
21. Champagne BJ, Makhija R. *Minimally invasive surgery for rectal cancer: are we there yet?* World J Gastroenterol. 2011; 17: 862-866.
22. Corman M. *Colon and rectal surgery.* Carcinoma of the rectum. 2004; (23): 903-1043.
23. Delgado F, Bolufer JM, Grau E, Domingo C, Serrano

- F, Gomez S. *Laparoscopic colorectal resection: initial follow-up results*. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 1999; 9: 91-98.
24. denDulk M, Marijnen CA, Putter H, Rutten HJ, Beets GL, Wiggers T, et al. *Risk factors for adverse outcome in patients with rectal cancer treated with an abdominoperineal resection in the total mesorectal excision trial*. Ann Surg. 2007; 246: 83-90.
  25. denDulk M, Putter H, Collette L, Marijnen CA, Folkesson J, Bosset JF, et al. *The abdominoperineal resection itself is associated with an adverse outcome: the European experience based on a pooled analysis of five European randomised clinical trials on rectal cancer*. Eur J Cancer. 2009; 45: 1175-1183.
  26. Digennaro R, Tondo M, Cuccia F, Giannini I, Pezzolla F, Rinaldi M, et al. *Coloanal anastomosis or abdominoperineal resection for very low rectal cancer: what will benefit, the surgeon's pride or the patient's quality of life?* Int J Colorectal Dis. 2012 Dec 30. (en prensa)
  27. Ganai S, Kanumuri P, Rao RS, Alexander AI. *Local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal polyps and early cancers*. Ann Surg Oncol. 2006; 13: 547-556.
  28. Gastinger I, Marusch F, Steinert R, Wolff S, Koecklerling F, Lippert H; Working Group 'Colon/Rectum Carcinoma'. *Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma*. Br J Surg. 2005; 92: 1137-1142.
  29. Gordon PH, Nivatvongs S. *Principles and Practices of Surgery for the Colon, Rectum and Anus*. Malignant neoplasms of the rectum. 2002; 24: 645-732.
  30. Green BL, Marshall HC, Collinson F, Quirke P, Guillo P, Jayne DG, et al. *Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer*. Br J Surg. 2013; 100: 75-82.
  31. Grzona E, Laporte M, Bun M, Lencinas S, Rotholtz N, Peczan C. *Resección local en cáncer de recto: ¿es una estrategia oncológica adecuada?* Pren Med Argent. 2007; 94: 525-530.
  32. Güenaga KF, Lustosa SA, Saad SS, Saconato H, Matos D. *Ileostomy or colostomy for temporary decompression of colorectal anastomosis*. Cochrane Database Syst Rev. 2007. 24; (1):CD004647.
  33. Guerrieri M, Baldarelli M, Organetti L, Grillo Ruggeri F, Mantello G, Bartolacci S, et al. *Transanal endoscopic microsurgery for the treatment of selected patients with distal rectal cancer: 15 years experience*. SurgEndosc. 2008; 22: 2030-2035.
  34. Guerrieri M, Baldarelli M, Morino M, Trompetto M, Da Rold A, Selmi I, et al. *Transanal endoscopic microsurgery in rectal adenomas: experience of six Italian centres*. Dig Liver Dis. 2006; 38: 202-207.
  35. Guillo P, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, et al. *Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial*. Lancet. 2005; 365: 1718-1726.
  36. Hartley JE, Mehigan BJ, Qureshi AE, Duthie GS, Lee PWR, Monson JRT. *Total mesorectal excision: assessment of the laparoscopic approach*. Dis Colon Rectum. 2001; 44: 315-321.
  37. Heald RJ. The 'Holy Plane' of rectal surgery. J R Soc Med. 1988; 81: 503-508.
  38. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. *The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence?* Br J Surg. 1982; 69: 613-616.
  39. Ho YH, Brown S, Heah SM, Tsang C, Seow-Choen F, Eu KW, et al. *Comparison of J pouch and coloplasty pouch for low rectal cancer*. Ann Surg. 2002; 236: 49-55.
  40. Hohenberger W, Merkel S, Matzel K, Bittorf B, Papadopoulos T, Gohl J. *The influence of abdominoperineal (intersphincteric) resection of lower third rectal carcinoma on the rates of sphincter preservation and locoregional recurrence*. Colorect Dis. 2006; 8: 23-33.
  41. Jayne DG, Brown JM, Thorpe H, Walker J, Quirke P, Guillo PJ. *Bladder and sexual function following resection for rectal cancer in a randomized clinical trial of laparoscopic versus open technique*. Br J Surg. 2005; 92: 1124-1132.
  42. Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, Romild U, Bonjer J. *Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: a cochrane systematic review of randomised controlled trials*. Cancer Treat Rev. 2008; 34: 498-504.
  43. Kunitake H, Abbas MA. *Transanal endoscopic microsurgery for rectal tumors: a review*. Perm J. 2012; 16: 45-50.
  44. Laporte M, Bun M, Canelas A, Helman B, Lencinas S, Peczan C, y col. *Uso de la disección interesfinteriana en el tratamiento del cáncer de recto inferior. Ampliando el límite de la preservación de esfínteres*. Rev Argent de Cirug. 2010; 99: 95-107.
  45. Laporte M, Rotholtz N, Lencinas S, Zanoni G, Bun M, Peczan C, y col. *Complicaciones en Cirugía Colorrectal Laparoscópica*. Rev Argent de Cirug. 2007; 93: 222-234.
  46. Larach SW. *Transanal endoscopic microsurgery (TEM) and transanal minimally invasive surgery (TAMIS)*. Cir Esp. 2012; 90: 418-420.
  47. Law WL, Chu KW, Choi HK. *Randomized clinical trial comparing loop ileostomy and loop transverse colostomy for faecal diversion following total mesorectal excision*. Br J Surg. 2002; 89: 704-708.
  48. Lazorthes F, Fages P, Chiosato P, Lemory J, Bloom E. *Resection of the rectum with construction of a colonic reservoir and coloanal anastomosis for carcinoma of the rectum*. Brit J Surg. 1986; 73: 136-138.
  49. Lezoche E, Guerrieri M, Paganini AM, D'Ambrosio G, Baldarelli M, Lezoche G, et al. *Transanal endoscopic versus total mesorectal laparoscopic resections of T2-N0 low rectal cancers after neoadjuvant treatment: a prospective randomized trial with a 3-years minimum follow-up period*. Surg Endosc. 2005; 19: 751-756.
  50. Liao C, Gao F, Cao Y, Tan A, Li X, Wu D. *Meta-analysis of the colon J-pouch vs transverse coloplasty pouch after anterior resection for rectal cancer*. Colorectal Dis. 2010; 12: 624-631.
  51. Marr R, Birbeck K, Garvican J, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, et al. *The modern abdominoperineal excision. The next challenge after total mesorectal excision*. Ann Surg. 2005; 242: 74-82.

52. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. *Systematic review of outcomes after intersphincteric resection for low rectal cancer*. Br J Surg. 2012; 99: 603-612.
53. Matthiessen P, Hallböök O, Rutegård J, Sjö Dahl R. *Population-based study of risk factors for postoperative death after anterior resection of the rectum*. Br J Surg. 2006; 93: 498-503.
54. McGlone ER, Khan O, Flashman K, Khan J, Parvaiz A. *Urogenital function following laparoscopic and open rectal cancer resection: a comparative study*. Surg Endosc. 2012; 26: 2559-2565.
55. McLemore EC, Coker A, Jacobsen G, Talamini MA, Horgan S. *eTAMIS: endoscopic visualization for transanal minimally invasive surgery*. Surg Endosc. 2013; 27: 1842-1845.
56. Minetti AM, Repetto R, Zannoli R, Alfonso D, Bacotich G, Giovagnoli H, y col. *Cirugía laparoscópica en cáncer colorrectal. Resultados Alejados*. Rev Argent Cirug. 2003; 84: 113-121.
57. Montedori A, Cirocchi R, Farinella E, Sciannameo F, Abraha I. *Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma*. Cochrane Database Syst Rev. 2010. 12; (5): CD006878.
58. Moore JS, Cataldo PA, Osler T, Hyman NH. *Transanal endoscopic microsurgery is more effective than traditional transanal excision for resection of rectal masses*. Dis Colon Rectum. 2008; 51: 1026-1030.
59. Morson BC, Bussey HJ, Samoorian S. *Policy of local excision for early cancer of the colorectum*. Gut 1977; 18: 1045-1050.
60. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, Marijnen CA, van Krieken JH, Quirke P; Dutch Colorectal Cancer Group; Pathology Review Committee. *Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection*. J Clin Oncol. 2005. 20; 23: 9257-9264.
61. Nelson H, Sargent D, Wieand HS, et al. The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group (COST) *A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer*. N Eng J Med. 2004; 350: 2050-2059.
62. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC. *Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer*. Br J Surg. 2001; 88: 400-404.
63. Orsenigo E, Di Palo S, Vignali A, Staudacher C. *Laparoscopic intersphincteric resection for low rectal cancer*. Surgical Oncology. 2007; 16: 117-120.
64. Pachler J, Wille-Jørgensen P. *Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy*. Cochrane Database Syst Rev. 2012: CD004323.
65. Parc R, Tiret E, Moszkowski E, Loygue J. *Resection and coloanal anastomosis with colonic reservoir for rectal carcinoma*. Brit J Surg. 1986; 73: 139-141.
66. Parrilla Paricio P, Landa Garcia JI. *Cirugía AEC. Manual de la Asociación Española de Cirujanos. Cáncer de Recto*. Editorial Medica Panamericana. 2010; 7: 519-530.
67. Park JG, Lee MR, Lim SB, Hong CW, Yoon SN, Kang SB, et al. *Colonic J-pouch anal anastomosis after ultralow anterior resection with upper sphincter excision for low lying rectal cancer*. World J Gastroenterol. 2005; 11: 2570-2573.
68. Pastore RLO, Svidler López L, Ochoa FR, Ganduglia JM. *Resección interesfintérica: opción terapéutica para el cáncer rectal ultrabajo*. Rev Argent Coloproctología. 2010; 21: 24-32.
69. Pata G, D'Hoore A, Fieuws S, Penninckx F. *Mortality risk analysis following routine vs selective de-functioning stoma formation after total mesorectal excision for rectal cancer*. Colorectal Dis. 2009; 11: 797-805.
70. Pigazzi A, Luca F, Patriti A, Valvo M, Ceccarelli G, Casciola L, et al. *Multicentric study on robotic tumor-specific mesorectal excision for the treatment of rectal cancer*. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 1614-1620.
71. Portier G, Ghouti L, Kirzin S, Guimbaud R, Rives M, Lazorthes F. *Oncological outcome of ultralow coloanal anastomosis with and without intersphincteric resection for low rectal adenocarcinoma*. Brit J Surg. 2007; 94: 341-345.
72. Ptok H, Marusch F, Meyer F, Schubert D, Gastinger I, Lippert H; Study Group Colon/Rectum Carcinoma (Primary Tumour). *Impact of anastomotic leakage on oncological outcome after rectal cancer resection*. Br J Surg. 2007; 94: 1548-1554.
73. Purves H, Pietrobon R, Hervey S, Guller U, Miller W, Ludwig K. *Relationship between surgeon case-load and sphincter preservation in patients with rectal cancer*. Dis Colon Rectum. 2005; 48: 195-202.
74. Quénu E. *Technique operatorie pour l'amputation du rectum cancéreux*. Bull Soc Nat Chir. 1897; 23: 163.
75. Radcliffe A. *Can the results of anorectal (abdominoperineal) resection be improved: are circumferencial resection margins too often positive?* Colorect Dis. 2005; 8: 160-167.
76. Rosen HR, Schiessel R. *Loop enterostomy*. Chirug. 1999; 70: 650-655.
77. Rossi G, Vaccaro C, Ojea Quintana G, Viaña B, Im V, Benati M, y col. *Cirugía colorrectal laparoscópica: Resultados a corto plazo en una serie de 300 pacientes*. Rev Argent Cirug. 2009; 96: 143-152.
78. Rossi G, Vaccaro C, Ojea Quintana G, Jalón M, Carrozzo E, Benati, Mario, y col. *Laparoscopia Colorrectal: Evaluación de 100 casos consecutivos*. Rev Argent Coloproct. 2006; 17: 243-249.
79. Rossi G. *Resección Total del Mesorrecto Laparoscópica con Conservación Esfinteriana: Resultados Oncológicos Iniciales*. Rev Argent Coloproct. 2009; 20: 204-210.
80. Rotholtz NA. *Cirugía laparoscópica del cáncer de recto. Experiencia inicial*. Rev Argent Coloproctología. 2005; 16: 213-222.
81. Rotholtz NA, Laporte M, Lencinas S, Zanoni G, Bun M, Peczan C, y col. *Complicaciones en Cirugía Colorrectal Laparoscópica*. Rev Argent Cirug. 2007; 93: 222-234.
82. Rotholtz NA, Laporte M, Pereyra L, Zanoni G, Bun M, Aued L, et al. *Predictive factors for conversion in laparoscopic colorectal surgery*. Tech Coloproct. 2008; 12: 27-31.
83. Rotholtz NA, Laporte M, Lencinas S, Bun M, Aued L, Mezzadri N. *Is a laparoscopic approach useful for treating complications after primary laparoscopic colorectal surgery?* Dis Col Rectum. 2009, 52: 275-279.

84. Rotholtz NA, Bun ME, Tessio M, Lencinas SM, Laporte M, Aued ML et al. *Laparoscopic colectomy: medial versus lateral approach*. SurgLaparoscEndoscPercutan Tech. 2009; 19: 43-47.
  85. Rullier E, Cunha A, Couderc P, Rullier A, Gontier R, Saric J. *Laparoscopic intersphincteric resection with coloplasty and coloanal anastomosis for mid and low rectal cancer*. Br J Surg. 2003; 90: 445-451.
  86. Rullier E, Goffre B, Bonnel C, Zerbib F, Caudry M, Saric J. *Preoperative radiochemotherapy and sphincter-saving resection for T3 carcinomas of the lower third of the rectum*. Ann Surg 2001; 234: 633-640.
  87. Rullier E, Laurent C, Bretagnol F, Rullier A, Vendrely V, Zerbib F. *Sphincter saving resection for all rectal carcinomas. The end of the 2 cm distal rule*. Ann Surg. 2005; 241: 465-469.
  88. Saito N, Moriya Y, Shirouzu, Maeda K, Mochizuki H, Koda K, et al. *Intersphincteric resection in patients with very low rectal cancer: a review of the Japanese experience*. Dis Colon Rectum. 2006; 49: 13-22.
  89. Saito N, Ono M, Sugito M, Ito M, Morihiro M, Kosugi C, et al. *Early results of intersphincteric resection for patients with very low rectal cancer: an active approach to avoid a permanent colostomy*. Dis Colon Rectum. 2004; 47: 459-466.
  90. Salerno G, Daniels I, Heald RJ, Brown G, Moran BJ. *Management and imaging for low rectal carcinoma*. Surg Oncol. 2004; 13: 55-61.
  91. Salomon M, Bugallo F, Amarillo H, PatronUriburu JC, Tyrrel C, Donnelly E. *Abordaje laparoscópico de cancer de recto*. Rev Argent Cirug. 2007; 92: 135-145.
  92. Scarpinata R, Aly EH. *Does robotic rectal cancer surgery offer improved early postoperative outcomes?* Dis Colon Rectum. 2013; 56: 253-262.
  93. Schiessel R, Karner-Hanusch J, Herbst F, Teleky B, Wunderlich M. *Intersphincteric resection for low rectal tumours*. Br J Surg. 1994; 81: 1376-1378.
  94. Schiessel R, Novi G, Holzer B, Rosen HR, Renner K, Holbling N, et al. *Technique and long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer*. Dis Colon Rectum. 2005; 48: 1858-1867.
  95. Serra-Aracil X, Vallverdú H, Bombardó-Junca J, Pericay-Pijaume C, Urgellés-Bosch J, Navarro-Soto S. *Long-term follow-up of local rectal cancer surgery by transanal endoscopic microsurgery*. World J Surg. 2008; 32: 1162-1167.
  96. Stelzner S, Koehler C, Stelzer J, Sims A, Witzigmann H. *Extended abdominoperineal excision vs. standard abdominoperineal excision in rectal cancer--a systematic overview*. Int J Colorectal Dis. 2011; 26: 1227-1240.
  97. Takase Y, Oya M, Komatsu J. *Clinical and functional comparison between stapled colonic J-pouch low rectal anastomosis and hand-sewn colonic J-pouch anal anastomosis for very low rectal cancer*. Surg Today. 2002; 32: 315-321.
  98. Tilney HS, Tekkis PP. *Extending the horizons of restorative rectal surgery: interesphincteric resection for low rectal cancer*. Colorect Dis. 2007; 52: 150-159.
  99. Turet E, Poupardin B, McNamara D, Dehni N, Parc R. *Ultralow anterior resection with intersphincteric dissection-what is the limit of safe sphincter preservation*. Colorect Dis. 2003; 5: 454-457.
  100. Torres R, Orban R, Beltrame O, Serra E. *Amputación abdómino-perineal asistida por laparoscopia*. Rev Argent Cirug. 2000; 79: 102-107.
  101. Trastulli S, Farinella E, Cirocchi R, Cavaliere D, Avenia N, Sciannameo F, et al. *Robotic resection compared with laparoscopic rectal resection for cancer: systematic review and meta-analysis of short-term outcome*.Colorectal Dis. 2012; 14: 134-156.
  102. Tsang WWC, Chung CC, Kwok SY, Li MKW. *Laparoscopic sphincter preserving total mesorectal excision with colonic J-pouch reconstruction.Five year results*. Ann Surg. 2007; 243: 353-358.
  103. Uchikoshi F, Nishida T, Ueshima S, Nakahara M, Matsuda H. *Laparoscope-assisted anal sphincter preserving operation preceded by transanal procedure*. Tech Colproctol. 2006; 10: 5-9.
  104. West NP, Anderin C, Smith KJ, Holm T, Quirke P; European Extralevator Abdominoperineal Excision Study Group. *Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer*.Br J Surg. 2010; 97: 588-599.
  105. Wexner SD, Cohen SM. *Port site metastases after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy*. Br J Surg. 1995; 82: 295-298.
  106. Winde G, Nottberg H, Keller R, Schmid KW, Bünthe H. *Surgical cure for early rectal carcinomas (T1).Transanal endoscopic microsurgery vs. anterior resection*. Dis Colon Rectum. 1996; 39: 969-976.
  107. Wolff BG, Fleshman JW, Beck DE, Pemberton JH, Wexner SD. *The ASCRS textbook of colon and rectal surgery*. Surgical treatment of rectal cancer. 2007; 30: 413-435.
  108. Yamada K, Ogata S, Saiki Y, Fukunaga M, Tsuji Y, Takano M. *Functional results of intersphincteric resection for low rectal cancer*. Brit J Surg. 2007; 94: 1272-1277.
  109. Zraggen K, Maurer CA, Buchler MW. *Transverse coloplasty pouch. A novel neorectal reservoir*. Dig Surg. 1999; 16: 363-366.
-

## MODALIDADES TERAPÉUTICAS NO QUIRÚRGICAS

Para llevar a cabo un abordaje óptimo en el tratamiento del cáncer de recto es fundamental realizar un manejo multimodal. En los últimos 30 años se ha logrado incrementar la supervivencia en esta enfermedad debido a la evolución en el desarrollo de variables como la adecuada estadificación, la correcta indicación de neoadyuvancia/adyuvancia y el realizar una cirugía técnicamente correcta.

La resección quirúrgica es el pilar histórico en el tratamiento curativo del cáncer de recto. Sin embargo, si no es combinado con otras modalidades terapéuticas solo ofrece alta tasa de curación en pacientes con estadios tempranos (supervivencia a 5 años en estadio I: 80-90%, en estadio II y III: menos del 70%).

Frente a estas circunstancias, y con el fin de mejorar los resultados, se desarrolla la idea de manejo multimodal donde la utilización de radio y quimioterapia se posicionaron como parte del tratamiento actual de esta enfermedad.

Si bien se han demostrado beneficios con el uso de estas modalidades terapéuticas, existe controversia sobre los criterios para su aplicación. *Esto se ve reflejado en el desacuerdo que aún existe entre las guías de recomendación americana y europea.*

Existen muchas guías de recomendación desarrolladas en diferentes países, pero quienes tuvieron mayor difusión y aceptación han sido las elaboradas por National Comprehensive Cancer Network (**NCCN** Clinical Practice Guidelines in Oncology - Rectal Cancer - 2013)<sup>58</sup>, European Society for Medical Oncology (**ESMO** Clinical Practice Guidelines for Rectal Cancer - 2010)<sup>33</sup> y Multidisciplinary Rectal Cancer Management (**EURECA-CC2** 2008)<sup>77</sup>. Esta última fue publicada con el aval de **ESMO**, European Society of Surgical Oncology (**ESSO**) y European Society of Therapeutic Radiation Oncology (**ESTRO**). Las mismas realizan recomendaciones de acuerdo a la estadificación tumoral.

En pacientes **T1N0** que son tratados mediante cirugía con escisión total del mesorrecto (ETM) existe consenso en no realizar ningún tipo de tratamiento complementario. En aquellos que fueron tratados con resección local, la evaluación patológica de la pieza resecada determinará la conducta a seguir. En caso de informar factores

de mal pronóstico o la invasión más allá de la submucosa, se recomienda llevar a cabo la ETM. En la situación que el paciente presente morbilidad importante para abordar otra cirugía se puede considerar radioquimioterapia adyuvante.

Existe acuerdo que en pacientes **T2N0** la ETM es suficiente. Sin embargo, **ESMO** considera que estos pacientes con margen de resección circunferencial (MRC) positivo o cercanos al esfínter se benefician con radioquimioterapia o radioterapia neoadyuvante.

Un punto de discusión es frente a pacientes **T3N0**. **NCCN** recomienda realizar radioquimioterapia neoadyuvante. En cambio, **ESMO** toma en cuenta factores de estadificación de resonancia magnética (RM) que no están incluidos en la clasificación TNM. Así recomienda en pacientes con MRC negativo, que son T3a y T3b no realizar ningún tratamiento complementario y en aquellos T3c y T3d sugiere radioterapia neoadyuvante. En pacientes T3N0 con MRC positivo sugiere radioquimioterapia neoadyuvante.

En pacientes **T4N0** existe consenso en realizar radioquimioterapia neoadyuvante. Aunque **ESMO** sugiere realizar solo radioterapia neoadyuvante en los T4 que comprometen vagina o peritoneo únicamente.

En pacientes que presentan **afección ganglionar** **NCCN** recomienda radioquimioterapia neoadyuvante. En cambio, **ESMO** sugiere radioquimioterapia neoadyuvante cuando el compromiso ganglionar se acompaña de MRC positivo o con T4. En caso de asociarse a T1-3 con MRC negativo solo recomienda radioterapia neoadyuvante.

Los pacientes **TxNxM1** deben manejarse bajo la órbita de grupos multidisciplinarios y escapa al temario del presente relato.

En pacientes sometidos a neoadyuvancia, tanto **NCCN** como **ESMO**, recomiendan quimioterapia adyuvante luego de la cirugía considerando la estadificación preoperatoria. Sin embargo, **EURECA-CC2** remarca la falta de evidencia para dicha conducta.

*Las indicaciones de adyuvancia en pacientes que no realizaron neoadyuvancia surgen de una estadificación preoperatoria inadecuada.* De esta forma, **NCCN** recomienda radioquimioterapia adyuvante en pacientes T3, T4 o N+ sin tratamien-

to previo. Por otro lado, *ESMO* solo recomienda este tratamiento ante la presencia de MRC positivo, perforación de la pieza en área tumoral, T3c-d, T4 o compromiso ganglionar (algunos grupos recomiendan solo quimioterapia adyuvante en N1 sin otro factor de mal pronóstico).

Varios estudios se han desarrollado con el objeto de demostrar la utilidad de los tratamientos complementarios. A continuación se realizará una revisión de los mismos para comprender el racional de cómo se han instaurado dichas terapias multimodales y la razón por la cual existen disidencias entre los distintos grupos de trabajo.

### EVOLUCIÓN HISTÓRICA

Durante la década del 70 los resultados del tratamiento basados en la resección quirúrgica eran poco alentadores. Las tasas de recurrencia local eran del 8% en estadios I, 31% en estadios II y 50% en estadios III. Respecto a la supervivencia a 5 años se informaba como 77% en estadios I, 44% en estadios II y 23 % en estadios III<sup>37, 65</sup>. Anderson comunicó en 1981 una recurrencia local a 5 años del 12 al 20% en centros especializados y del 40% al considerar los resultados globales de todos los centros<sup>2</sup>. Frente a esta situación desfavorable surge la necesidad en la comunidad médica científica de evolucionar en el tratamiento de esta enfermedad.

#### 1979. Descripción técnica de la cirugía con ETM<sup>40</sup>

Richard J Heald, cirujano de Basingstoke District Hospital en Reino Unido, publicó la descripción de esta técnica y en 1982 mostró los resultados iniciales de 50 pacientes operados sin recurrencia local luego de 2 años de seguimiento<sup>39</sup>. Trabajos posteriores de su grupo consolidaron este concepto observando una recurrencia local a 5 años del 5% y una recurrencia global del 22%<sup>51</sup>.

La imposibilidad de aquel entonces de realizar una estadificación preoperatoria adecuada hizo que muchos grupos evaluaran la aplicación de adyuvancia para mejorar los resultados quirúrgicos. El uso de quimioterapia adyuvante en el cáncer de colon está sustentado por el patrón de diseminación a distancia que estos presentan. En cambio, la recurrencia del cáncer de recto se da por igual a nivel local (pelvis) como a distancia

(hígado, pulmón). Esto explica porqué la radioterapia, que actúa en un sitio anatómico definido, es adicionada al tratamiento de estos tumores<sup>54</sup>.

Estudios randomizados analizaron la utilización de radioterapia adyuvante sola en estadios II y III mostrando una mejoría significativa en el control de la recidiva local<sup>22, 24, 63</sup> y prolongando el tiempo libre de recaída local<sup>5</sup>. Sin embargo, ninguno de estos trabajos mostró una mejoría de la supervivencia. En un meta-análisis que incluyó 2157 pacientes de 8 estudios randomizados que comparaban cirugía con o sin radioterapia adyuvante, se observó que la radioterapia reducía significativamente la recurrencia local (17% vs. 28%) sin mejorar la supervivencia (58% vs. 59%)<sup>21</sup>.

Al combinar en la adyuvancia la radioterapia con quimioterapia basada en 5-fluoracilo existirían beneficios en la supervivencia. Este efecto potenciador surgió de los estudios in vitro de Byfield y colaboradores publicados en 1982<sup>15</sup>. Este hecho fue el disparador de muchos estudios randomizados que se iniciarían en los años siguientes con el efecto de demostrar mejorías en el tratamiento del cáncer de recto<sup>22, 24, 47, 63</sup>.

#### 1985. Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) Protocolo 7175<sup>63</sup>

Estudio prospectivo randomizado que incluyó 227 pacientes con adenocarcinoma de recto a menos de 12 cm de margen anal entre 1975 y 1980. Los pacientes fueron R0 y se incluyeron aquellos con estadificación postoperatoria Dukes B2 y C. Se randomizaron en cuatro brazos: **observación**; **radioterapia postoperatoria** (40 o 48 Gy); **quimioterapia postoperatoria** (semustine y 5-fluoracilo); **y radioterapia** (40 o 44 Gy) **con 5-fluoracilo simultáneo seguido de quimioterapia de mantenimiento con 5-fluoracilo y semustine**. Si bien el objetivo inicial de reclutamiento eran 500 pacientes, el mismo se terminó en forma temprana dado los resultados disímiles observados entre los distintos brazos. La media de seguimiento fue de 80 meses y todos los pacientes tuvieron al menos 5 años de seguimiento. Los mejores resultados se observaron en aquellos pacientes tratados con radioquimioterapia, donde se observó una significativa reducción en la tasa de recurrencia (33% vs. 55%) así como también un mayor tiempo libre de enfermedad. La supervivencia global no difirió entre los diferentes grupos. Sin embargo, en un

análisis realizado por Douglass y colaboradores<sup>22</sup> sobre el mismo grupo de pacientes con 8 años de seguimiento se pudo objetivar esta diferencia.

**CONCLUSIÓN:** La radioquimioterapia adyuvante es recomendable en pacientes operados con intención curativa con estadios B2 y C, ya que disminuye la recurrencia.

**PROS:** Adecuada selección de pacientes (bajo evaluación histopatológica).

**CONTRAS:** No se implementó ETM y no se reclutó el número planeado de pacientes.

#### **1988. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Estudio R-01<sup>24</sup>**

Estudio prospectivo randomizado con 555 pacientes con tumores de recto operados con estadificación postoperatoria Dukes B y C reclutados entre 1977 y 1986. Los mismos se randomizaron en 3 ramas: **observación; quimioterapia adyuvante** (semustine, vincristina y 5-fluoracilo); y **radioterapia adyuvante** (46 a 47 Gy). En este trabajo se pudo observar como la quimioterapia adyuvante mejoraba la supervivencia libre de enfermedad al compararse con el grupo control o con el grupo de radioterapia, pero no se observó beneficio en la supervivencia global. Por otro lado, se observó como el grupo que había recibido radioterapia sola presentaba una **tendencia a disminuir la recurrencia local** al compararse con el grupo control (16% vs. 25%;  $p = 0.06$ ) sin observar beneficios en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global.

**CONCLUSIÓN:** La quimioterapia adyuvante mejoraría la supervivencia libre de enfermedad y la radioterapia intervendría en el control local.

**PROS:** Adecuada selección de pacientes (bajo evaluación histopatológica).

**CONTRAS:** No se implementó ETM.

#### **1991. North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)<sup>47</sup>**

Estudio prospectivo randomizado con 209 pacientes operados por adenocarcinoma de recto Dukes B2 y C enrolados entre 1980 y 1986. Fueron randomizados en 2 ramas: **radioterapia postoperatoria** (45 a 50.4 Gy) y **radioterapia con 5-fluoracilo simultáneo con un ciclo previo y posterior de 5-fluoracilo con semustine**. Con una media de seguimiento mayor a 7 años se observó que

el grupo tratado con radioquimioterapia tenía una menor recurrencia global (local y a distancia) y mejor supervivencia.

**CONCLUSIÓN:** La radioquimioterapia adyuvante es mejor que la radioterapia adyuvante para el control local y supervivencia global.

**PROS:** Adecuada selección de pacientes (bajo evaluación histopatológica).

**CONTRAS:** No se implementó ETM.

**Basado en los resultados de estos estudios se realiza en 1991 la Conferencia de Consenso de National Institutes of Health (NIH) que recomienda el uso de radioquimioterapia adyuvante en tumores T3, T4, y/o con ganglios positivos<sup>59</sup>**

Esta recomendación fue ampliamente aceptada en Estados Unidos y otros países, sin embargo muchos centros europeos, incluyendo Francia y Reino Unido se inclinaban por el uso de una línea de tratamiento con radioterapia neoadyuvante.

#### **EVOLUCIÓN DE ESQUEMAS COMBINADOS**

Los estudios GITSG, NSABP y NCCTG utilizaron esquemas quimioterápicos que contenían semustine, droga con riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda<sup>9</sup>. En 1992, el Gastrointestinal Tumor Study Group publicó un estudio randomizado de 210 pacientes operados por cáncer de recto entre 1981 y 1985 en donde compara radioterapia con 5-fluoracilo adyuvante seguida por 12 meses de 5-fluoracilo más semustine o seguida por 6 meses de 5-fluoracilo. El mismo concluye que el semustine no mejora la supervivencia ni la recurrencia con lo cual se abandona el uso de esta droga<sup>64</sup>.

Dos grandes estudios randomizados han comparado la forma de administración del 5-fluoracilo en la terapia adyuvante del cáncer rectal. O'Connell y colaboradores<sup>61</sup> publicaron en 1994 un estudio randomizado en el cual comparan la administración de 5-fluoracilo en infusión continua versus en bolo durante la radioterapia en el tratamiento adyuvante. Cabe destacar que en todas las ramas la infusión de 5-fluoracilo fuera del período de aplicación de radioterapia fue en bolo. Con un seguimiento promedio de 46 meses concluyeron que los pacientes que recibieron infusión continua presentaron una reducción significativa en el desarrollo de metástasis a distancia (31% vs. 40%),

en la supervivencia libre de enfermedad (63% vs. 53%) y en la supervivencia global (70% vs. 60%). No se observaron diferencias en la tasa de recurrencia local. En el 2006, se publicó el GI INT 0144, un estudio fase III realizado con el fin de investigar el beneficio de la infusión continua del 5-fluoracilo no sólo durante la radioterapia, sino también en la aplicación de la droga en forma previa y posterior a la aplicación de los rayos durante la adyuvancia<sup>71</sup>. Con una media de seguimiento de 5.7 años no se observaron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (67% vs. 69%) ni en la supervivencia global (81% vs. 83%). Tampoco se observaron diferencias en la tasa de recaída local (4.6% vs. 8%). La toxicidad fue similar en ambas ramas, excepto en la toxicidad hematológicas grado 3/4 que fue significativamente menor con la administración en infusión continua.

***La administración del 5-fluoracilo en bolo o infusión continua son alternativas apropiadas. Sin embargo, muchas instituciones prefieren administrar la droga en infusión continua basados en los resultados de O'Connell y en la baja tasa de toxicidad hematológica informada por GI INT 0144<sup>61, 71</sup>. El punto en contra de esta modalidad es el incremento de los costos de aplicación.***

El agregado de leucovorina al esquema con fluoropiridinas prolonga el efecto inhibitorio del 5-fluoracilo sobre la enzima timidilato sintetasa<sup>81</sup>. El estudio INT-0114<sup>73</sup> reclutó 1696 pacientes con cáncer de recto T3, T4 y/o N+, que habían sido resecaos completamente y se les indicó radioquimioterapia adyuvante (2 ciclos de quimioterapia + radioquimioterapia con 50.4-54 Gy + 2 ciclos de quimioterapia). La quimioterapia acompañante al esquema de radioterapia se randomizó en 4 ramas: **5-fluoracilo en bolo; 5-fluoracilo + leucovorina; 5-fluoracilo + levamisole y 5-fluoracilo + leucovorina + levamisole**. Con una media de seguimiento de 7.4 años no se observaron diferencias en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años.

***Si bien no existen estudios randomizados que avalen la combinación de 5-fluoracilo con leucovorina, muchos grupos realizan esta combinación basados en los resultados obtenidos en cáncer colorrectal metastásico<sup>81</sup>.***

## EL CAMINO HACIA LA NEOADYUVANCIA

La principal ventaja del uso de la adyuvancia es la posibilidad de realizar una estadificación certera basada en el estudio histopatológico de los tejidos vírgenes de tratamiento. Sus desventajas son la irradiación del intestino delgado que desciende a la pelvis, especialmente luego de una amputación abdominoperineal (AAP), y del neorrecto formado por el colon descendido. Ya en los años 70 se postularon hipótesis sobre los posibles beneficios de la aplicación de radioterapia previa a la cirugía<sup>56</sup>. Entre algunas de estas se encontraban: la esterilización de los linfáticos del mesorrecto previniendo una posible diseminación durante la cirugía; la reducción tumoral mejorando las chances de reseccabilidad y conservación esfinteriana; la protección del intestino delgado de los rayos; la mejor acción actínica por una mejor oxigenación tumoral y el mejor funcionamiento del neorrecto no irradiado. La gran limitación de aquella época fue no contar con estudios de estadificación local certeros lo cual llevó a sobretratar a un número importante de pacientes. Con el avance de los métodos por imágenes que mejoraron la estadificación preoperatoria, surge la neoadyuvancia como una alternativa útil ya que disminuía el sobretratamiento en los estadios tempranos. Se han impuesto dos tipos de esquemas de radioterapia: **curso corto** también conocido como régimen 5 por 5 Gy, que consiste en la aplicación de 5 Gy/día durante 5 días consecutivos (dosis total 25 Gy) seguido de la cirugía, la cual se realiza habitualmente a los 7 días de finalizada la radioterapia. El **curso largo** consiste en la aplicación de fracciones diarias de radioterapia pequeñas (1.8 a 2 Gy) durante un período de 25 a 28 días. La dosis total en este régimen es de 45 a 54 Gy y parece ser biológicamente similar a los 25 Gy aplicados con el curso corto<sup>68</sup>. Finalizada la aplicación, la cirugía se lleva a cabo entre las 6 y 8 semanas. La quimioterapia combinada se utiliza exclusivamente en el régimen de curso largo.

Cuatro grandes estudios se realizaron en Suecia en los años en que la ETM se iba instaurando como un estándar de calidad quirúrgica. Los pacientes enrolados en estos estudios no tenían como requerimiento la realización de esta técnica quirúrgica y el esquema neoadyuvante utilizado consistía en régimen de radioterapia 5 por 5 Gy sin quimioterapia<sup>16, 42, 52, 62</sup>. Debe destacarse que

estos estudios se llevaron a cabo en una época en donde el NIH ya había establecido la recomendación de realizar radioquimioterapia adyuvante en estadios II y III, sin embargo muchos grupos europeos apoyaban la hipótesis que se obtendrían mejores beneficios con la neoadyuvancia.

#### 1990. Estudio Uppsala<sup>62</sup>

Pahlman y Glimelius de la Universidad de Uppsala, Suecia, realizaron un trabajo prospectivo randomizado donde reclutaron 471 pacientes con tumores localizados a menos de 20 cm del margen anal entre 1980 y 1985. Estos fueron randomizados en 2 ramas: **radioterapia preoperatoria** (25.5 Gy en 5-7 días con cirugía a los 7 días) y **radioterapia postoperatoria** (60 Gy en 4 semanas aplicadas luego de 4-6 semanas de la cirugía). Cabe destacar que en esta última rama solo se irradiaron los estadios B2, C1 y C2, que fue la población analizada. No se observaron diferencias entre ambos grupos en la tasa de complicaciones postoperatorias, excepto en aquellos sometidos a AAP donde el grupo irradiado previo a la cirugía presentó mayor tasa de infección de herida perineal. La rama con radioterapia preoperatoria presentó menor recurrencia local (12% vs. 21%;  $p < 0.02$ ) con un riesgo calculado a 5 años de 14.3% vs. 26.8%. No se observaron diferencias en el desarrollo de metástasis a distancia ni en la supervivencia.

**CONCLUSIÓN:** La radioterapia neoadyuvante mejora el control local de la enfermedad.

**PROS:** Adecuada selección de pacientes en la rama adyuvante (bajo evaluación histopatológica).

**CONTRAS:** Se incluyeron tumores de recto superior y recto-sigma; no se implementó ETM; en la rama neoadyuvante se irradiaron a todos los enfermos por lo cual se han incluido pacientes con estadios menores que en el grupo adyuvante. Importante sesgo de selección.

#### 1995. Estudio Stockholm I<sup>6</sup>

Estudio prospectivo que reclutó 849 pacientes con adenocarcinomas de recto resecables entre 1980 y 1987. Presentó dos ramas de estudio: **radioterapia preoperatoria** (25 Gy en 5-7 días y cirugía a los 7 días) versus **cirugía**. Con una media de seguimiento de 107 (62 - 144) meses la tasa de recurrencia local fue significativamente menor en

el grupo con radioterapia previa ( $p < 0.001$ ). No se observaron diferencias en el desarrollo de metástasis a distancia ni en la supervivencia global. El tiempo libre de enfermedad fue mayor en el primer grupo. La mortalidad postoperatoria fue mayor en el grupo irradiado (8% vs. 2%;  $p = 0.01$ ).

**CONCLUSIÓN:** La radioterapia preoperatoria disminuye la recurrencia local, con el costo de aumentar la mortalidad postoperatoria.

**PROS:** Seguimiento prolongado; adecuado número de enfermos por cada rama.

**CONTRAS:** No se implementó ETM y la inclusión de los pacientes a las ramas no consideró el estadio de la enfermedad.

**Los dos estudios previos demostraron como la radioterapia neoadyuvante reducía la tasa de recurrencia local sin modificar la supervivencia. El posible incremento de la mortalidad en los pacientes irradiados generó la necesidad de seleccionar adecuadamente a los pacientes que pudieran beneficiarse con esta terapéutica.**

#### 1997. Swedish Rectal Cancer Trial<sup>42</sup>

Se reclutaron 1168 pacientes menores de 80 años con tumores rectales resecables entre 1987 y 1990. Estos fueron randomizados en dos ramas: **radioterapia esquema corto preoperatorio y cirugía** versus **cirugía**. La media de seguimiento fue 75 (60 - 96) meses. El grupo irradiado mostró una menor recurrencia local a 5 años (11% vs. 27%;  $p < 0.001$ ), mejor supervivencia global a 5 años (58% vs. 48%;  $p = 0.004$ ) y mejor tasa de supervivencia específica por cáncer a 9 años (74% vs. 65%;  $p = 0.002$ ). En 2005 se publicaron los resultados actualizados con un seguimiento promedio de 13 (3 - 15) años manteniéndose los beneficios en la menor recurrencia local (9% vs. 26%;  $p < 0.001$ ) y en la supervivencia global (38% vs. 30%;  $p < 0.008$ )<sup>26</sup>.

**CONCLUSIÓN:** La radioterapia neoadyuvante mejora el control local y la supervivencia, sin incrementar la mortalidad postoperatoria.

**PROS:** Selecciona los pacientes para disminuir el riesgo de aplicar radioterapia (menores de 80 años); adecuado número de enfermos por rama.

**CONTRAS:** No se implementa ETM y todos los pacientes asignados a la rama radioterapia fueron tratados independientemente del estadio.

**La mejoría observada en la supervivencia en el Swedish Rectal Cancer Trial fue de la misma magnitud que la demostrada en los estudios americanos NSABP R01<sup>24</sup>, GITSG 7175<sup>63</sup> y el NCCTG<sup>47</sup>. Estos resultados, sumado a la menor recurrencia local informada por Pahlman y Glimelius<sup>62</sup> de la radioterapia preoperatoria versus la postoperatoria hicieron que la radioterapia neoadyuvante empezara a tener cada vez más aceptación. Esto motivó la realización de nuevos protocolos de investigación para validar esta terapéutica.**

**2001. Stockholm II<sup>52</sup>**

Este trabajo randomizado reclutó 557 pacientes menores a 80 años de edad entre 1987 y 1993 con adenocarcinoma de recto resecable. Los mismos fueron randomizados en 2 ramas: **radioterapia esquema corto preoperatoria + cirugía** versus **cirugía**. La media de seguimiento fue de 8.8 años. La tasa de recurrencia local fue menor en el primer grupo (12% vs. 25%;  $p < 0.001$ ). La tasa de supervivencia global fue mayor en los pacientes irradiados (46% vs. 39%;  $p < 0.03$ ).

**CONCLUSIÓN:** La radioterapia neoadyuvante mejora el control local y la supervivencia, confirmando los resultados del Swedish Rectal Cancer Trial.

**PROS:** Selecciona los pacientes para disminuir el riesgo de aplicar radioterapia (menores de 80 años) y seguimiento prolongado.

**CONTRAS:** No se implementa ETM y todos los pacientes asignados a la rama radioterapia fueron tratados independientemente del estadio.

El principal sesgo de todos los estudios realizados hasta la fecha era que no se había implementado aún la utilización sistemática de ETM y no era un requerimiento para incluir a los pacientes en los protocolos. Este punto es relevante si se considera la tasa de recurrencia local a 5 años sin tratamiento adyuvante de 5% informada en el trabajo de Heald de 1993<sup>51</sup>. El próximo paso entonces era demostrar si la neoadyuvancia mantendría los beneficios demostrados al compararla con la implementación de ETM.

**2001. Dutch Total Mesorectal Excision Trial<sup>44</sup>**

Trabajo randomizado multicéntrico donde se incluyeron 1861 pacientes con diagnóstico de adeno-

carcinoma de recto entre 1996 y 1999. Presentó dos ramas: **radioterapia ciclo corto seguido de cirugía con ETM** versus **cirugía con ETM**. Los cirujanos fueron sometidos a entrenamiento y supervisión de su técnica, al igual que los patólogos participantes. La media de seguimiento fue 24.9 (1.1-56) meses. No se observaron diferencias en la morbimortalidad postoperatoria, excepto en el grupo que fue sometido a AAP, que presentó mayor índice de complicaciones en la herida perineal en la rama con neoadyuvancia. No se registraron diferencias en la supervivencia global a 2 años, pero la recurrencia local fue significativamente menor en el grupo irradiado (2.4% vs. 8.2%;  $p < 0.001$ ). No se observaron diferencias en la tasa de recurrencia a distancia. Por otro lado, la radioterapia no modificó los resultados en el recto superior ni en estadios I y IV. En 2011 se publicaron los resultados actualizados con un seguimiento medio de 12 años manteniendo los beneficios vistos en la recurrencia local sin modificar la supervivencia global<sup>78</sup>.

**CONCLUSIÓN:** Aún realizando ETM, la radioterapia reduce la recurrencia local sin aumentar la morbimortalidad.

**PROS:** Implementa la ETM; adecuado número de enfermos.

**CONTRAS:** Los pacientes de la rama neoadyuvante no fueron subclasificados según el estadio local de enfermedad; seguimiento a corto plazo lo cual fue corregido con la actualización del 2011.

Con estos trabajos se valida el beneficio de la radioterapia neoadyuvante. Por otro lado, considerando que el estándar en aquel entonces por la NIH era la radioquimioterapia adyuvante, surge la pregunta si la aplicación de este mismo esquema en forma preoperatoria mejoraría los resultados (radioquimioterapia neoadyuvante). En búsqueda de esta respuesta se diseñaron 2 estudios<sup>66, 68</sup>.

En Estados Unidos se llevó a cabo el NSABP R03, pero no fue posible reclutar los 900 pacientes requeridos para el análisis<sup>66</sup>.

**2004. German Rectal Cancer Study Group<sup>68</sup>**

Este trabajo randomizado incluyó pacientes con cáncer de recto T3, T4 y N positivos menores de 75 años de edad reclutados en forma multicéntrica entre 1995 y 2002. Se utilizó la ecografía endo-

rectal y tomografía computada como métodos de estadificación. La ETM se realizó en forma sistematizada. 823 pacientes fueron randomizados en dos tratamientos:

**-Radioquimioterapia preoperatoria:** Radioterapia con 5040 cGy en 5 semanas + infusión continua de 5-fluoracilo en semana 1 y 5. Cirugía a las 6 semanas de finalizada la neoadyuvancia. A las 4 semanas de la cirugía se le aplicaron 4 ciclos en bolo de 5-fluoracilo (5 aplicaciones semanales cada 4 semanas).

**-Radioquimioterapia postoperatoria:** Radioterapia con 5040 cGy en 5 semanas + infusión continua de 5-fluoracilo en semana 1 y 5 (con boost de 540 cGy) luego de la cirugía. A las 4 semanas de finalizada la radioquimioterapia se le aplicaron 4 ciclos en bolo de 5-fluoracilo (5 aplicaciones semanales cada 4 semanas).

No se observaron diferencias en la morbilidad ni en la mortalidad postoperatoria entre ambos grupos, aunque la toxicidad aguda grado 3 y 4 fue mayor en el grupo de adyuvancia (27% vs. 40%;  $p = 0.001$ ), así como también los efectos adversos a largo plazo (14% vs. 24%;  $p = 0.01$ ). La tasa de recurrencia local a 5 años fue significativamente menor en el grupo de neoadyuvancia (6% vs. 13%;  $p = 0.006$ ). Se observó una respuesta patológica completa en el 8% de los casos. No hubo diferencias entre ambos grupos en la supervivencia global ni en la tasa de desarrollo de metástasis a distancia a 5 años luego de 46 (3-102) meses de seguimiento. En la rama de radioquimioterapia postoperatoria un 18% de los pacientes fueron excluidos ya que el informe histopatológico mostró que eran estadio I. Estos pacientes habían sido sobreestadificados en el preoperatorio.

*Las tasas de resección y conservación esfinteriana globales no difirieron entre ambos grupos.* Pero de 194 pacientes que eran candidatos a una AAP (opinión del cirujano previo a la randomización) se pudo conservar el esfínter en un 39% de los pacientes de la rama neoadyuvante versus 19% del otro grupo ( $p = 0.004$ ).

Los resultados de este trabajo fueron revisados en el año 2012 ampliando el seguimiento a 11 años<sup>69</sup>. La recurrencia local continuó siendo menor en la rama neoadyuvante (7.1% vs. 10.1%;  $p = 0.048$ ) y no se observaron diferencias en la supervivencia global, incidencia de metástasis y supervivencia libre de enfermedad.

**CONCLUSIÓN:** La radioquimioterapia neoadyuvante mejora la tasa de recurrencia local y permite la posibilidad de una respuesta clínica/patológica completa cuando se la compara con la adyuvancia.

**PROS:** Sistematización del uso de la ETM, cirujanos entrenados, mejor selección de enfermos.

**CONTRAS:** Posible sesgo de selección generado por los estudios de estadificación utilizados, tiempo de seguimiento inadecuado pero corregido con la actualización realizada en 2012.

*El impacto de este trabajo fue de tal magnitud que generó en los grupos americanos el cambio de recomendación de realizar radioquimioterapia adyuvante a radioquimioterapia neoadyuvante.*

Considerando los estudios comentados previamente, quedó demostrado como el tratamiento preoperatorio, ya sea esquema corto o largo, disminuye la recurrencia local. Más allá de este punto, existen otros potenciales beneficios de aplicar el tratamiento previo a la cirugía. La reducción del volumen tumoral puede facilitar la resección e incrementar las chances de conservación esfinteriana. Si bien en el estudio alemán no se observó mayor incidencia de cirugías con conservación esfinteriana en el grupo tratado con neoadyuvancia, es importante destacar como cambió la opinión que tenía el cirujano previo a comenzar el tratamiento<sup>68</sup>. Sin embargo, esta conclusión no ha podido ser sustentada por los resultados de 2 meta-análisis realizados recientemente que incluyeron trabajos randomizados con radioquimioterapia neoadyuvante<sup>13, 83</sup>.

Otro potencial beneficio sería la disminución de la injuria generada por la radioterapia a las asas de intestino delgado y a la anastomosis.

Considerando estos puntos positivos surgió en ese momento la necesidad de determinar cuál sería el mejor esquema neoadyuvante.

#### **2006. Polish Cancer Rectal Trial<sup>14</sup>**

El trabajo incluyó 316 pacientes con cáncer de recto T3 y T4 sin invasión esfinteriana entre 1999 y 2002. Se utilizaron el examen físico, ecografía endorrectal, RM y tomografía computada para la estadificación. Se randomizaron dos ramas: **radio-**

**terapia preoperatoria esquema corto** (25 Gy en 5 fracciones de 5 Gy diarios) **seguido de cirugía con ETM** a la semana de finalizado el esquema radioterapéutico y **radioquimioterapia preoperatoria esquema largo** (5040 cGy en 5 semanas con bolo de 5-fluoracilo y leucovorina en la semana 1 y 5) **seguido de cirugía con ETM** a las 4 a 6 semanas de finalizado el tratamiento. En ambas ramas se evaluó complementar con **terapia adyuvante** (4 ciclos de 5-fluoracilo + leucovorina en caso de haber recibido esquema largo y 6 ciclos en caso de haber recibido esquema corto) según la estadificación de la pieza. No se observaron diferencias en la tasa de conservación esfinteriana, ni en las complicaciones postoperatorias, aunque el esquema corto mostró *menor toxicidad aguda* grado III-IV (3.2% vs. 18.2%;  $p < 0.001$ ). Por otro lado, con el esquema largo se observó *mayor tasa de respuesta patológica completa* (16.1% vs. 0.7%) y *menor índice de margen de resección circunferencial positivo* (4.4% vs. 12.9%;  $p = 0.017$ ). Con un seguimiento medio de 48 (31 - 69) meses no se observaron diferencias en la supervivencia global a 4 años ni en los índices de recaída local y a distancia. La toxicidad tardía fue similar.

**CONCLUSIÓN:** No existieron diferencias en las tasas de recurrencia local ni supervivencia global entre esquema neoadyuvante corto y largo. El esquema corto mostró menos toxicidad aguda y el esquema largo mayor tasa de respuesta patológica completa y menos márgenes circunferenciales positivos.

**PROS:** Sistematización del uso de la ETM, cirujanos entrenados, mejor selección de enfermos.

**CONTRAS:** El presente estudio no permite constatar pequeñas diferencias en los resultados ya que fue diseñado para detectar diferencias de 15% o más. Por otro lado, el seguimiento no fue prolongado y se administró más frecuentemente quimioterapia adyuvante en el grupo de radioterapia corta probablemente a un efecto de "regresión tumoral" en el esquema largo, lo cual puede generar un sesgo en los resultados.

La ventaja del curso largo es la posibilidad de generar una reducción y regresión tumoral, pudiendo modificar las tácticas terapéuticas posteriores con una eventual conservación esfinteriana. La desventaja de este esquema es la mayor incidencia de toxicidad aguda (18.2% vs. 3.2%)<sup>14</sup>. El esquema corto muestra una tasa

mayor de complicaciones a largo plazo inherentes a las altas dosis por fracción de radioterapia aplicada<sup>75</sup>.

Un punto a considerar al analizar la elección del esquema a utilizar en diferentes países es el sistema de pagos de prestación médica que cada uno presenta. En países como Alemania o Suiza, donde la neoadyuvancia esquema largo es la metodología más aceptada, presentan un pago de prestación por cada etapa de servicio, lo que evita la generación de un problema económico en tratamientos largos. En Holanda, Reino Unido y países escandinavos, donde el pago de prestación médica se realiza por caso tratado, la elección de tratamientos menos complejos como neoadyuvancia esquema corto, tiene más aceptación<sup>18</sup>.

***La baja toxicidad temprana y los menores costos del esquema corto, posicionaron a éste como de elección en el norte de Europa. Los beneficios del esquema largo de aumentar la respuesta patológica completa y disminuir el margen circunferencial positivo lo convirtieron en el esquema de elección en Estados Unidos y algunos países europeos.***

Al analizar la encuesta realizada para este relato se puede observar como el 70% de los cirujanos encuestados a nivel mundial utilizan radioquimioterapia neoadyuvante esquema largo, mientras que solo el 9.2% utiliza esquema corto. Si se limita el análisis a Norteamérica, el 88.8% utiliza el esquema largo y solo el 1.8% se adhiere al esquema corto. Este porcentaje es significativamente menor al resto del mundo ( $p < 0.001$  y  $p = 0.009$ ). (Tabla 1)

Ya en la década del 90 se realizaban esfuerzos por encontrar factores pronósticos que permitiesen realizar una selección más estricta de los pacientes que obtendrían beneficio con la terapia radiante.

Adam y colaboradores<sup>1</sup> realizaron un estudio prospectivo sobre 190 pacientes con cáncer de recto examinando el MRC y su relación con la recaída local. Por un lado, observaron que el 25% de las piezas quirúrgicas resecaadas tenían MRC positivo a pesar de que la impresión del cirujano había sido de resección completa. Con una media de seguimiento de 5 (3-7.7) años la frecuencia de recurrencia local fue significativamente mayor en aquellos enfermos con MRC positivo (78% vs.

TABLA 1  
Resultados de la encuesta. Esquema neoadyuvante utilizado según la región

Región/Esquema Utilizado	Radioquimioterapia (esquema largo)	Radioterapia (esquema corto)	Radioterapia (esquema largo)	Quimioterapia	No contesta	Total Encuestados
Argentina	381 (65.1%)	66 (11.2%)	47 (8%)	29 (4.9%)	62 (10.5%)	585
Latinoamérica	220 (70.2%)	23 (7.3%)	50 (15.9%)	13 (4.1%)	7 (2.2%)	313
Norteamérica	96 (88.8%)	2 (1.8%)	5 (4.6%)	4 (3.7%)	1 (0.9%)	108
Europa	139 (76.7%)	22 (12.1%)	15 (8.2%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	181
Oriente	34 (61.8%)	2 (3.6%)	4 (7.2%)	11 (20%)	4 (7.2%)	55
Mundial	870 (70%)	115 (9.2%)	121 (9.7%)	60 (4.8%)	76 (6.1%)	1242

10%). La pregunta que surge entonces es si la radioquimioterapia adyuvante selectiva mejoraría los resultados en determinados pacientes y si éstos pueden ser seleccionados adecuadamente.

#### 2009. MRC CR07 y NCIC-CTG C016<sup>70</sup>

Este estudio multicéntrico randomizado incluyó 1350 pacientes entre 1998 y 2005. Se realizaron dos esquemas de tratamiento: **neoadyuvancia esquema corto** y **radioterapia postoperatoria selectiva** (4500 cGy + 5-fluoracilo) en pacientes con MRC positivo.

La tasa de recurrencia local a 3 años fue significativamente menor en el grupo de neoadyuvancia (4.4% vs. 10.6%), al igual que la supervivencia libre de enfermedad a 3 años (77.5% vs. 71.5%). No se observaron diferencias en la supervivencia global.

**CONCLUSIÓN:** La neoadyuvancia ofrece mejores resultados que la adyuvancia selectiva.

**PROS:** Adecuada selección de pacientes.

**CONTRAS:** No fue sistematizada la utilización de ETM, sin embargo el MRC fue negativo en el 89% de los pacientes y la evaluación anatomopatológica mostró que el 86% de los casos fueron operados por el plano mesorrectal. Debido a que la selección se realizó en base a la anatomía patológica de la pieza resecada, no es posible concluir que los peores resultados obtenidos al tratar selectivamente pacientes con MRC positivo se deba a la existencia de otros factores o a la mayor efectividad terapéutica de la neoadyuvancia por sobre la adyuvancia.

*La radioterapia preoperatoria, tanto ciclo corto como largo, seguida de ETM es la modalidad que permite obtener los mejores resultados de control local de la enfermedad.*

#### MEJORANDO LOS RESULTADOS DE LA NEOADYUVANCIA

Estudios randomizados han evaluado la posibilidad de potenciar los efectos de la radioterapia preoperatoria o postoperatoria mediante la administración de quimioterapia en forma conjunta<sup>17,31</sup>. El efecto que lograría la quimioterapia sería sensibilizar localmente el efecto radiante y lograr un control sistémico de la enfermedad al erradicar micrometástasis. A principios de los 90, en disidencia con la recomendación del National Institutes of Health de realizar radioquimioterapia adyuvante en estadios II y III, muchos países europeos como Francia consideraban la radioterapia neoadyuvante como estándar en el tratamiento de cáncer de recto T3 y T4. En ese entonces surge la necesidad de confirmar si la quimioterapia concurrente a la radioterapia mejoraba los resultados.

#### 2006. FFCD 9203<sup>31</sup>

Trabajo prospectivo randomizado realizado en Francia entre 1993 y 2003 que incluyó 762 pacientes menores de 75 años, con adenocarcinoma de recto T3 o T4 resecables y sin evidencia de metástasis. El objetivo fue evaluar el posible efecto radiosensibilizante de la quimioterapia concurrente. En todos se utilizó **radioterapia neoadyuvante esquema largo** (45 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas). Un grupo recibió **radioterapia sola** y el

otro con **quimioterapia concurrente** (5-fluoracilo + leucovorina durante 5 días la semana 1 y 5). Todos los pacientes recibieron **quimioterapia adyuvante** (4 ciclos de 5-fluoracilo + leucovorina). La media de seguimiento fue de 81 (17-145) meses. Los pacientes sometidos a radioquimioterapia neoadyuvante presentaron un mayor índice de respuesta patológica completa (11.4% vs. 3.6%;  $p < 0.05$ ) y menor recurrencia local a 5 años (8.1% vs. 16.5%;  $p < 0.05$ ). No se observó diferencia en la supervivencia global ni la tasa de conservación esfinteriana. La toxicidad aguda grado 3 o 4 fue mayor.

**CONCLUSIÓN:** La quimioterapia concurrente a la radioterapia preoperatoria disminuye la recurrencia local y presenta mayor índice de respuesta patológica completa, pero no mejora la supervivencia global.

**PROS:** Adecuada selección de pacientes.

**CONTRAS:** A pesar de ser recomendada la cirugía con ETM, no se realizó entrenamiento ni monitoreo del mismo. No se estandarizó el análisis histopatológico.

Con el objetivo de demostrar la misma hipótesis planteada en Francia, se desarrolló en forma simultánea otro protocolo con pacientes de toda Europa.

#### **2006. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921<sup>12</sup>**

Este estudio reclutó 1011 pacientes menores de 80 años con cáncer de recto T3 o T4 entre 1993 y 2003, y los randomizó en cuatro ramas: **radioterapia preoperatoria**, **radioquimioterapia preoperatoria**, **radioterapia preoperatoria + quimioterapia postoperatoria** y **radioquimioterapia preoperatoria + quimioterapia postoperatoria**. La radioterapia consistió en la aplicación de 45 Gy en un período de 5 semanas y la quimioterapia consistió en ciclos con 5-fluoracilo y leucovorina de 5 días de duración, de los cuales se aplicaron dos ciclos junto a la radioterapia en las ramas de aplicación preoperatoria (semana 1 y 5) y cuatro ciclos en las ramas de aplicación postoperatoria. Con una media de seguimiento de 5.4 (0.3-10.9) años no se observaron diferencias en la supervivencia a 5 años entre quienes habían recibido radioterapia neoadyuvante y radioquimioterapia neoadyuvante (64.8% vs. 65.8%;  $p = 0.08$ ). El grupo que recibió sólo radioterapia preoperatoria presentó mayor recurrencia local (17.1%).

**CONCLUSIÓN:** La radioquimioterapia preoperatoria reduce el índice de recurrencia local.

**PROS:** Incluye todas las opciones posibles de tratamiento.

**CONTRAS:** La estadificación fue clínica, utilizando la ecografía endorrectal en forma opcional. La ETM se recomendó en los pacientes reclutados a partir de 1999.

**La adición de quimioterapia a la radioterapia preoperatoria mejora el control local de la enfermedad debido al efecto sensibilizante del 5-fluoracilo sin generar impacto en la supervivencia. Estas conclusiones fueron avaladas en una revisión sistemática publicada en el 2009 en Cochrane<sup>17</sup>**

Frente a este contexto comienzan a desarrollarse protocolos que consideran distintos esquemas de quimioterapia concurrente. La capecitabine es una pro-droga del 5-fluoracilo que se administra por vía oral, lo que generaría mayor adherencia al tratamiento. Fue estudiada como posible agente radiosensibilizante.

#### **2011. NSABP R-04<sup>67</sup>**

Estudio prospectivo que reclutó 1608 pacientes con cáncer de recto estadio II y III que recibirían radioterapia neoadyuvante (45 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas + boost de 540 – 1080 cGy en 3-6 fracciones diarias) entre 2004 y 2010. Los mismos fueron randomizados en 4 ramas con esquemas quimioterápicos concurrentes: **5-fluoracilo en infusión continua**, **5-fluoracilo en infusión continua + oxaliplatino**, **capecitabine oral** o **capecitabine oral + oxaliplatino**. No se observaron diferencias entre los grupos.

**CONCLUSIÓN:** La radioquimioterapia neoadyuvante puede realizarse con capecitabine o 5-fluoracilo.

**PROS:** Incluye las diferentes líneas de tratamiento.

**CONTRAS:** Resultados iniciales sin evaluación a largo plazo.

#### **2012. Radioquimioterapia con capecitabine vs. 5-fluoracilo – Estudio Alemán<sup>41</sup>**

Estudio multicéntrico que reclutó 401 pacientes entre 2002 y 2007 con tumores de recto estadio

II y III. La randomización inicial incluyó dos ramas: **radioquimioterapia adyuvante basada en capecitabine** (2 ciclos de capecitabine + 50.4Gy con capecitabine + 3 ciclos de capecitabine) y **radioquimioterapia adyuvante basada en 5-fluoracilo** (2 ciclos de 5-fluoracilo en bolo + 50.4 Gy con 5-fluoracilo infusional + 2 ciclos de 5-fluoracilo en bolo). El protocolo fue modificado en el 2005 para incluir dos ramas más: **radioquimioterapia neoadyuvante con capecitabine** (50.4 Gy con capecitabine + cirugía + 5 ciclos de capecitabine adyuvante) y **radioquimioterapia neoadyuvante con 5-fluoracilo** (50.4 Gy con 5-fluoracilo en infusión + cirugía + 4 ciclos de 5-fluoracilo en bolo adyuvante). Luego de un seguimiento medio de 52 meses, la supervivencia global a 5 años en el grupo que recibió capecitabine no mostró inferioridad frente a quienes recibieron 5-fluoracilo (76% vs. 67%;  $p < 0.05$ ) y se observó una tendencia a mayor supervivencia libre de enfermedad a 3 años (75% vs. 67%;  $p = 0.07$ ). No se observaron diferencias en la tasa de recurrencia local, pero la rama con capecitabine mostró menor desarrollo de metástasis a distancia (37% vs. 54%;  $p = 0.04$ ). El grupo con capecitabine presentó mayor índice de diarreas grado 3-4, mayor reacciones cutáneas mano-pie, fatiga y proctitis, pero el desarrollo de leucopenia fue más frecuente en la rama con 5-fluoracilo. No existieron diferencias en la adherencia al tratamiento.

**CONCLUSIÓN:** El uso del capecitabine no muestra inferioridad de resultado frente al esquema con 5-fluoracilo. Beneficio adicional por el confort en su administración.

**PROS:** Comparación de esquemas disponibles.

**CONTRAS:** El diseño del trabajo está realizado para demostrar la no inferioridad del capecitabine.

**Con estos resultados la capecitabine se posiciona como una droga con perspectivas de reemplazar el 5-fluoracilo.**

Por otro lado, comienzan a desarrollarse líneas de investigación con esquemas quimioterápicos que pudieran mejorar el control de la enfermedad. Así aparece el oxaliplatino como una opción a adicionar a los esquemas habituales.

#### 2010. ACCORD 12/0405 – Estudio Francés<sup>30</sup>

Este estudio prospectivo randomizado multicéntrico que reclutó 598 pacientes con cáncer de recto T3, T4 resecables y algunos T2 bajos y anteriores, menores de 80 años, entre 2005 y 2008. Los mismos fueron randomizados en 2 ramas de radioquimioterapia neoadyuvante: **radioterapia** (45 Gy en 25 fracciones de 1.8 Gy durante 5 semanas) + **capecitabine** (800 mg/m<sup>2</sup> 2 veces al día por 5 días semanales durante las 5 semanas) o **radioterapia** (50 Gy en 25 fracciones de 2 Gy durante 5 semanas) + **capecitabine** (igual esquema) + **oxaliplatino** (50 mg/m<sup>2</sup> endovenoso 1 aplicación semanal por 5 semanas). La estadificación preoperatoria se realizó con ecografía endorrectal y/o RM (considerando el estadio más avanzado entre ambas). Por otro lado, las cirugías fueron estandarizadas con ETM a las 6 semanas de finalizada la neoadyuvancia. La adyuvancia posterior fue decisión del equipo tratante. La media de seguimiento fue de 12 (rango: 1 - 40) meses. Al evaluar los resultados se observó que la toxicidad aguda grado 3 y 4 fue más frecuente en la rama con oxaliplatino (10.9% vs. 25.4%;  $p < 0.001$ ). No se observaron diferencias en la morbimortalidad postoperatoria. No se registraron diferencias en la tasa de respuesta patológica completa, aunque la tasa de MRC positivo fue menor en la rama con oxaliplatino (19.3% vs. 9.9%;  $p = 0.02$ ).

**CONCLUSIÓN:** La adición de oxaliplatino no mejora el índice de respuesta patológica completa.

**PROS:** Buena selección de pacientes. Cirugía bajo ETM.

**CONTRAS:** Imprecisa indicación de adyuvancia. Dado el corto período de seguimiento no se pueden evaluar resultados de supervivencia o recaída.

#### 2011. STAR-01 – Estudio Italiano<sup>4</sup>

Estudio prospectivo randomizado que reclutó 747 pacientes con cáncer de recto T3, T4 y/o N1-2, a menos de 12 cm de margen anal, menores a 75 años, de 41 centros hospitalarios italianos entre 2003 y 2008. Los mismos fueron randomizados en 2 ramas: **radioterapia + 5-fluoracilo en infusión continua** o **radioterapia + 5-fluoracilo en infusión continua + oxaliplatino** (aplicación semanal

por 6 semanas). Todos los pacientes recibieron 50.4 Gy en 28 fracciones de 1.8 Gy en un período de 6 semanas. La estadificación preoperatoria se realizó con ecografía endorrectal y/o tomografía computada y las cirugías se llevaron a cabo con ETM a las 6-8 semanas de finalizada la neoadyuvancia. Todos los pacientes recibieron adyuvancia basada en fluoropiridinas. Al analizar los resultados se observó como la rama con oxaliplatino presentó mayor toxicidad grado 3-4 (24% vs. 8%;  $p < 0.001$ ). No existieron diferencias en la tasa de conservación esfinteriana ni en la morbimortalidad postoperatoria. No se observaron diferencias en la tasa de respuesta patológica completa. Dado el poco tiempo de seguimiento aún no se realizan análisis de supervivencia.

**CONCLUSIÓN:** La adición de oxaliplatino a la radioquimioterapia neoadyuvante no mejora la respuesta patológica completa e incrementa la toxicidad.

**PROS:** Incluye en el análisis los pacientes N+.

**CONTRAS:** No tiene resultados a largo plazo.

#### 2011. NSABP R-04<sup>67</sup>

Estudio prospectivo que reclutó 1608 pacientes con cáncer de recto estadio II y III que recibirían **radio-terapia preoperatoria** (45 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas + boost de 540 – 1080 cGy en 3-6 fracciones diarias) entre 2004 y 2010. Los mismos fueron randomizados en 4 ramas con esquemas quimioterápicos concurrentes a la radioterapia: **5-fluoracilo en infusión continua, 5-fluoracilo en infusión continua + oxaliplatino, capecitabine oral o capecitabine oral + oxaliplatino.**

El agregado de oxaliplatino no mejoró el índice de respuesta patológica completa, el índice de conservación esfinteriana ni la regresión tumoral, pero aumentó la toxicidad como la diarrea grado 3-4 (6.6% vs. 15.4%;  $p < 0.0001$ ).

**CONCLUSIÓN:** El agregado de oxaliplatino al esquema neoadyuvante no mejora la respuesta patológica completa y aumenta la toxicidad.

**PROS:** Incluye las diferentes líneas de tratamiento.

**CONTRAS:** Son resultados iniciales, sin evaluación de recurrencia global ni supervivencia.

**La adición oxaliplatino al tratamiento neoadyuvante no mejora los resultados oncológicos e incrementa la toxicidad.**

Por otro lado, existen otras líneas de investigación sobre el efecto de drogas al asociarse a la radioquimioterapia neoadyuvante con fluoropiridinas.

**Irinotecan:** Basado en el posible efecto beneficioso de esta droga mostrado en estudios no randomizados<sup>81</sup>, se realizó el estudio RTOG Trial 0012<sup>67</sup>. Este trabajo randomizó 106 pacientes con cáncer T3 – T4 en 2 ramas: **5-fluoracilo infusión continua + radioterapia hiperfraccionada** (55.2 a 60 Gy en 2 aplicaciones diarias de 1.2 Gy) y **5-fluoracilo infusión continua + irinotecan** (1 aplicación semanal por 4 semanas) + **radioterapia convencional** (50.4 a 54 Gy en 1 aplicación diaria de 1.8 Gy). La toxicidad y respuesta patológica completa fue similar en ambas ramas, por lo que no existe recomendación de agregar irinotecan en la neoadyuvancia.

**Bevacizumab - Cetuximab:** Ciertos trabajos fase II han mostrado como estas drogas junto a la radioquimioterapia neoadyuvante podrían mejorar los resultados de respuesta patológica completa<sup>79, 82</sup>. Estudios fase III deben llevarse a cabo para confirmar esta teoría, pero deben considerarse los eventuales efectos adversos de esta droga como perforación, sangrado y dificultad en la cicatrización.

**Quimioterapia de inducción:** Consiste en el uso de quimioterapia previo a la radioquimioterapia neoadyuvante. Su uso mejoraría el control de micrometástasis y resulta prometedora.

Un grupo de Gran Bretaña publicó en 2010 un estudio fase II en el cual seleccionó 105 pacientes con cáncer de recto de mal pronóstico entre 2001 y 2005<sup>19</sup>. Utilizó como método de estadificación local la RM de alta definición e incluyó a quienes presentaban los siguientes factores: MRC positivo, T3 a la altura o por debajo de los elevadores, invasión tumoral sobre la grasa mesorrectal de 5 mm o más (T3c/d), T4 y N2. A los mismos se le realizó quimioterapia de inducción (oxaliplatino + capecitabine) durante 12 semanas, seguido de radioquimioterapia (54 Gy en 6 semanas con capecitabine), cirugía con ETM a las 6 semanas de la neoadyuvancia y 12 semanas de quimioterapia adyuvante (capecitabine). Con una media de seguimiento de 55 meses los resultados de este trabajo mostraron viabilidad de esta estrategia, con una respuesta patológica completa del 20%, tasa de supervivencia libre de enfermedad

de 68% y supervivencia global a 5 años de 75%. Estos datos son muy alentadores si se considera el pronóstico de los pacientes evaluados.

Un grupo español condujo un trabajo randomizado con el fin de comparar esta nueva estrategia con el estándar<sup>23</sup>. Para esto reclutó 108 pacientes menores de 75 años con adenocarcinoma de recto a menos de 12 cm de margen anal con hallazgo en RM de: MRC positivo, T3 a menos de 6 cm de margen anal, T4 resecables o T3N+ en el período 2006 - 2007. Los mismos se randomizaron en 2 ramas: **radioquimioterapia** (50.4 Gy en 5 semanas + capecitabine + oxaliplatino) + **cirugía a las 5-6 semanas + quimioterapia adyuvante** (4 ciclos de capecitabine + oxaliplatino) vs. **quimioterapia de inducción** (4 ciclos de capecitabine + oxaliplatino) + **radioquimioterapia** (50.4 Gy en 5 semanas + capecitabine + oxaliplatino) + **cirugía a las 5-6 semanas**. No se observaron diferencias en la tasa de respuesta patológica completa ni en la tasa de resección completa, pero el grupo de inducción presentó menos toxicidad y mejor tolerancia a la quimioterapia. Dado un seguimiento promedio de 22 meses no se pueden extraer conclusiones en supervivencia y recaída.

***La quimioterapia de inducción no parece modificar las tasas de respuesta patológica completa, pero parecería mejorar la adherencia al tratamiento. Se requieren resultados de estudio fase III para determinar su lugar en el futuro.***

### **¿EN QUÉ MOMENTO REALIZAR LA CIRUGÍA RESECTIVA LUEGO DE LA NEOADYUVANCIA?**

El intervalo óptimo entre la neoadyuvancia y la cirugía aún no ha sido identificado claramente.

En 1999 se publicaron los resultados del Lyon R90-01 Trial<sup>27</sup>, donde se reclutaron 201 pacientes T2 y T3 de recto medio e inferior entre 1991 y 1995 y se randomizaron en 2 ramas: **radioterapia** (39 Gy en 13 fracciones aplicadas en 2-3 semanas) con **cirugía a las 2 semanas o con cirugía a las 6-8 semanas**. Los pacientes de la segunda rama presentaron mayor tasa de respuesta clínica (53.1% vs. 71.7%; p = 0.007) y mayor regresión tumoral (10.3% vs. 26%; p = 0.005), con igual morbilidad y sin diferencias en el índice de conservación esfinteriana. Con una media de seguimiento de 33 meses no se observaron diferencias en la

recurrencia local y en la supervivencia. El inconveniente de este trabajo es que realizó la evaluación solo con radioterapia y en dosis inferiores a las recomendadas en la actualidad.

Una revisión realizada en 2009 de la experiencia de Cleveland Clinic, analizó 242 pacientes estadio II o III que habían recibido radioquimioterapia neoadyuvante con 5-fluoracilo y cirugía entre 1997 y 2007. Se observó mediante un análisis multivariado que un intervalo neoadyuvancia-cirugía  $\geq$  a 8 semanas se asociaba a una mayor tasa de respuesta patológica completa<sup>43</sup>. Luego de la semana 12 no mejoraban los resultados.

Por otro lado, múltiples estudios han demostrado que la espera de 8 semanas declina la positividad ganglionar del 12% a menos del 5%<sup>46</sup>, e incluso otros trabajos mencionan como disminuiría la morbilidad postoperatoria<sup>45</sup>. Sin embargo, los resultados a largo plazo no están definidos. Para dar respuesta a esto se está llevando a cabo un estudio prospectivo multicéntrico del que aún no se tienen resultados<sup>74</sup>.

Habr-Gama y colaboradores han evaluado la aplicación de quimioterapia en este período de espera<sup>38</sup>. Tras la radioquimioterapia neoadyuvante (54 Gy con 3 ciclos de 5-fluoracilo en bolo y leucovorina en 6 semanas) realizaron quimioterapia (3 ciclos de mismo esquema en 9 semanas), con reestadificación finalizada la misma. Habiendo reclutado 34 pacientes con tumores T3, T4 y T2 a menos de 6 cm de margen anal entre 2005 y 2008, encontraron una toxicidad aceptable con 65% de respuesta clínica completa sostenida al menos 12 (media: 24) meses. Dado el corto período de seguimiento combinado con la imposibilidad de evaluación histopatológica no se pueden extraer conclusiones fuertes.

Analizando este mismo concepto, García Aguilar y colaboradores publicaron en 2011 los resultados preliminares de un trabajo multicéntrico, no randomizado, fase II<sup>29</sup>. Se reclutaron 144 pacientes estadio II o III de recto extraperitoneal a quienes se le realizó radioquimioterapia neoadyuvante (50.4 Gy + 5-fluoracilo en infusión continua). Los pacientes del subgrupo 1 fueron operados a las 6-8 semanas. Los pacientes del subgrupo 2 fueron reestadificados a las 4 semanas de finalizada la neoadyuvancia; siendo los pacientes con enfermedad estable o con progresión operados a la semana 6 de finalizada la radioquimioterapia neoadyuvante y los pacientes con respuesta clínica parcial o total sometidos a quimioterapia (2

ciclos FOLFOX-6) y cirugía a las 3-5 semanas de finalizada la quimioterapia. Los resultados preliminares mostraron que la aplicación de 2 ciclos de FOLFOX luego de la radioquimioterapia y el aumentar el período de espera (en promedio a 11 semanas) puede incrementar la respuesta patológica completa sin aumentar la morbilidad y la dificultad al momento de la cirugía. El inconveniente de este trabajo es que no se puede determinar si esta mejoría es por el agregado de quimioterapia o por aumentar el intervalo entre la neoadyuvancia y la cirugía.

Al analizar la encuesta realizada para este relato se puede observar como el 59.4% de los cirujanos aguarda entre 8 y 12 semanas, el 26.5% menos de 8 semanas y solo el 5.2% más de 12 semanas. Resulta de interés que el 40% de los grupos de Oriente aguardan menos de 8 semanas, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.03$ ). Por otro lado, se puede observar como en Latinoamérica, incluyendo Argentina, existe un porcentaje mayor de cirujanos que esperan más de 12 semanas al compararse con el resto del mundo (6.6% vs. 2.6%;  $p = 0.01$ ). Esta situación podría explicarse por la difusión de la conducta "watch and wait" (Tabla 2).

**Si bien, NCCN recomienda la cirugía luego de 5 a 10 semanas de finalizado la neoadyuvancia, la mayoría de los grupos esperan entre 8 y 10 semanas basado en la evidencia existente<sup>58</sup>**

**FUNCIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE**

Los pacientes con cáncer de recto estadio II y III presentan un riesgo elevado de recurrencia local y de desarrollar metástasis a distancia. La función de la adyuvancia es erradicar la enfermedad micrometastásica y es recomendada en estos pa-

cientes. Son pocos los estudios que han evaluado el efecto de la adyuvancia en el cáncer de recto.

En 2006 se publicaron los resultados de "EORTC Radiotherapy Group Trial 22921"<sup>12</sup>. Este estudio reclutó 1011 pacientes menores de 80 años con cáncer de recto T3 o T4 entre 1993 y 2003, y los randomizó en cuatro ramas: **radioterapia preoperatoria, radioquimioterapia preoperatoria, radioterapia preoperatoria + quimioterapia postoperatoria y radioquimioterapia preoperatoria + quimioterapia postoperatoria**. La radioterapia consistió en la aplicación de 45 Gy en un período de 5 semanas y la quimioterapia consistió en ciclos con 5-fluoracilo y leucovorina de 5 días de duración, de los cuales se aplicaron dos ciclos junto a la radioterapia en las ramas de aplicación preoperatoria (semana 1 y 5) y cuatro ciclos en las ramas de aplicación postoperatoria. Con una media de seguimiento de 5.4 (0.3 - 10.9) años no se observaron diferencias en la tasa de supervivencia a 5 años entre quienes habían recibido quimioterapia adyuvante y quienes no (67.2% vs. 63.2%;  $p = 0.12$ ), como así tampoco en la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años (58.2% vs. 52.2%;  $p = 0.13$ ). La recurrencia local a 5 años fue significativamente mayor en la rama que había recibido solo radioterapia neoadyuvante, pero no se observó diferencia con el agregado de quimioterapia adyuvante al esquema neoadyuvante combinado. No se observaron diferencias en la incidencia de metástasis a distancia entre las diferentes ramas. Como se puede observar este trabajo no encuentra beneficios en la quimioterapia adyuvante, pero presenta grandes sesgos. En primer lugar, se recomendó ETM solo en los pacientes reclutados a partir de 1999. Por otro lado, menos del 50% de los pacientes asignados tuvo adherencia a la adyuvancia y las dosis aplicadas hoy se consideran inadecuadas.

TABLA 2  
Resultados de la encuesta. Tiempo de espera entre finalización de neoadyuvancia y cirugía según regiones

Región/Tiempo de Espera	Menos de 8 semanas	Entre 8 y 12 semanas	Más de 12 semanas	Desconoce	Total Encuestados
Argentina	158 (27%)	309 (52.8%)	37 (6.3%)	81 (13.8%)	585
Latinoamérica	84 (26.8%)	198 (63.2%)	19 (6%)	12 (3.8%)	313
Norteamérica	22 (20.3%)	84 (77.7%)	0 (0%)	2 (1.8%)	108
Europa	44 (24.3%)	122 (67.4%)	9 (4.9%)	6 (3.3%)	181
Oriente	22 (40%)	25 (45.4%)	0 (0%)	8 (14.5%)	55
Mundial	330 (26.5%)	738 (59.4%)	65 (5.2%)	109 (8.7%)	1242

En 2010, Cionini y colaboradores<sup>20</sup> presentaron los resultados preliminares de un estudio prospectivo randomizado multicéntrico realizado en Italia donde reclutaron 655 pacientes con cáncer de recto T3-4 tratados con radioquimioterapia preoperatoria entre 1993 y 2003. Los mismos fueron randomizados en 2 ramas: observación vs. quimioterapia adyuvante (5-fluoracilo en bolo + leucovorina). No observaron diferencias en supervivencia ni en la tasa de recurrencia.

A pesar de la no existencia de evidencia fuerte, muchas recomendaciones se basan en la extrapolación de resultados de trabajos sobre cáncer de colon. En 1990, Moertel y colaboradores demostraron como la adyuvancia con 5-fluoracilo y levamisole en estadios III de cáncer de colon reducía el riesgo de recurrencia en un 41% y la tasa de muerte global en un 33%<sup>55</sup>. Este trabajo motivó la realización de diferentes estudios randomizados que establecieron como estándar de tratamiento la adyuvancia del cáncer de colon en estadio III<sup>60</sup>. En 2004 se publicó el estudio MOSAIC, que recluta 2246 pacientes operados por cáncer de colon estadios II y III y los randomiza a recibir adyuvancia con 5-fluoracilo + leucovorina vs. 5-fluoracilo + leucovorina + oxaliplatino<sup>3</sup>. Este trabajo demostró **beneficios en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad del esquema FOLFOX en adyuvancia**. Estos resultados fueron extrapolados a cáncer de recto.

***En aquellos pacientes que han sido sometidos a neoadyuvancia, NCCN y ESMO recomiendan realizar quimioterapia adyuvante considerando la estadificación preoperatoria (FOLFOX, capecitabine o 5-Fluoracilo + leucovorina por 6 meses)<sup>33, 58</sup>. Sin embargo, EURECA-CC2 remarca la falta de evidencia para dicha indicación<sup>77</sup>.***

Estudios en curso investigan otras alternativas de quimioterapia adyuvante como 5-fluoracilo, leucovorina e irinotecan u oxaliplatino, leucovorina y bevacizumab, de las cuales aún no se dispone de resultados.

Por otro lado, un meta-análisis reciente que incluyó 10 estudios con más de 15 000 pacientes operados de cáncer colorrectal mostró el efecto del tiempo entre la cirugía y el inicio de la adyuvancia<sup>7</sup>. Una demora en el inicio de 4 semanas o más resulta en una disminución significativa en la supervivencia global y en la supervivencia libre de

enfermedad. En base a estos resultados se recomienda iniciar la adyuvancia luego de la cirugía tan pronto sea posible, situación que demoraría el cierre de una eventual ostomía de protección hasta finalizar el esquema adyuvante.

### **SITUACIÓN ACTUAL DE LA RADIOQUIMIOTERAPIA ADYUVANTE**

La única indicación de radioquimioterapia adyuvante es en aquellos casos donde se realizó una estadificación preoperatoria inadecuada. NCCN recomienda realizarla en pacientes en quienes el informe patológico de la pieza informa T3, T4 o N+ y no realizaron neoadyuvancia<sup>58</sup>. Mientras tanto, ESMO solo recomienda realizarla en pacientes en quienes el informe muestra MRC positivo, perforación de la pieza en área tumoral, T3c/d, T4 o compromiso ganglionar (algunos grupos consideran realizar solo quimioterapia adyuvante en N1 sin otros factores de mal pronóstico)<sup>33</sup>.

Respecto del esquema a utilizar se consideran diferentes alternativas. Todas ellas con la aplicación de 50.4-54 Gy:

- 5-fluoracilo +/- leucovorina o FOLFOX o capecitabine +/- oxaliplatino (2 meses), seguido de 5-fluoracilo infusional con radioterapia o 5-fluoracilo en bolo + leucovorina + radioterapia o capecitabine + radioterapia (5 semanas), seguido finalmente de 5-fluoracilo +/- leucovorina o FOLFOX o capecitabine +/- oxaliplatino (2 meses).
- 5-fluoracilo infusional + radioterapia o 5-fluoracilo en bolo + leucovorina + radioterapia o capecitabine + radioterapia (5 semanas), seguido de 5-fluoracilo +/- leucovorina o FOLFOX o capecitabine +/- oxaliplatino (5 meses).

Si bien NCCN considera ambos esquemas como válidos<sup>58</sup>, EURECA-CC2<sup>77</sup> recomienda el segundo esquema. Esta consideración se basa en un estudio de la Universidad de Ulsan, Korea, publicado en 2002<sup>48</sup>. Este trabajo prospectivo reclutó 308 pacientes entre 1996 y 1999 con cáncer de recto operados con ETM estadios II y III que fueron sometidos a radioquimioterapia adyuvante (45 Gy + 5-fluoracilo en bolo y leucovorina). Los mismos fueron randomizados en 2 ramas: inicio de la radioterapia durante el primer ciclo de quimioterapia vs. inicio de la radioterapia durante el tercer ciclo. Con un seguimiento medio de 37 (20-57) meses la tasa de recurrencia local fue del 2% con radioterapia temprana y del 6% con radioterapia tardía,

aunque esta diferencia fue no significativa. No se observaron diferencias en la recurrencia a distancia ni en la supervivencia global, pero la tasa libre de enfermedad a 4 años fue mayor con radioterapia temprana (81% vs. 79%;  $p = 0.04$ ).

**La radioquimioterapia adyuvante con inicio precoz de radioterapia mejora la tasa libre de enfermedad al compararse con la de inicio tardío.**

### ¿CUÁNDO SE INDICA NEOADYUVANCIA EN ESTADIOS I?

Los pacientes con estadificación preoperatoria T1-2 N0 que han sido sometidos a cirugía con ETM tienen una recurrencia local a 5 años del 1.7%<sup>25</sup>. Solo el Swedish Rectal Cancer Trial<sup>42</sup> mostró una reducción de la recurrencia local con el agregado de radioterapia preoperatoria en este grupo de pacientes, seguramente debido a que este gesto corregía la falta de ETM durante la cirugía. El Dutch Rectal Cancer Study<sup>44</sup> mostró una reducción de la recurrencia local con la radioterapia preoperatoria en este grupo de pacientes, sin embargo la misma no fue significativa (0.4% vs. 1.7%). Estos datos apoyan una conducta de resolución quirúrgica sin el agregado de ninguna otra terapéutica. Sin embargo, la identificación preoperatoria mediante RM de MRC positivo permitiría identificar ese pequeño grupo de pacientes estadio I que podrían desarrollar recurrencia local. El Norwegian Colorectal Cancer Group<sup>6</sup> encontró que un 6.4% de los pacientes con estadificación patológica T2 sometidos a cirugía con ETM sola tenían margen circunferencial menor a 2 mm. Este subgrupo presentó una recurrencia local del 12%.

Por otro lado, en aquellos tumores T2 donde la cirugía a realizar es la amputación abdominoperineal, la radioquimioterapia neoadyuvante podría utilizarse para inducir una regresión tumoral con el fin de llevar a cabo un procedimiento quirúrgico conservando. Si bien no existe un beneficio demostrado respecto a la conservación esfinteriana<sup>13, 83</sup>, existen experiencias retrospectivas que si lo muestran<sup>25</sup>.

En la encuesta realizada para este relato un 59.9% de los cirujanos indica neoadyuvancia en tumores de recto candidatos a amputación abdominoperineal.

**Los pacientes estadio I (T2) con margen circunferencial positivo o cercanos al esfínter se benefician con la radioquimioterapia neoadyuvante.**

### ¿QUÉ CONDUCTA TOMAR ANTE ESTADIO II (T3N0)?

Con una técnica quirúrgica adecuada llevada a cabo en centros con experiencia, la radioquimioterapia ha sido cuestionada en lesiones T3 tempranas sin riesgo de MRC positivo.

Ya en 1999 se publicó una serie de 95 pacientes T3N0 que fueron sometidos a ETM sin otro tratamiento agregado mostrando una tasa de recurrencia local menor al 10%<sup>53</sup>. En el ámbito nacional, Bonadeo y colaboradores publicaron en su serie de 152 pacientes T3N0 un índice de recurrencia local a 5 años del 3.9%<sup>10</sup>.

En 2004 Gunderson y colaboradores<sup>36</sup> publicaron un análisis de 3791 pacientes incluidos en 5 estudios randomizados sobre adyuvancia realizados en Estados Unidos y determinaron 3 grupos de diferente riesgo: **intermedio** (T1-2/N1; T3/N0), **moderado alto** (T1-2/N2; T3N1; T4N0) y **alto** (T3/N2; T4/N1; T4N2). En pacientes de riesgo intermedio se observó que aquellos que recibían cirugía + quimioterapia adyuvante presentaban supervivencia global a 5 años de 85% (T1-2/N1) y 84% (T3/N0), resultados similares a aquellos tratados con cirugía + radioquimioterapia adyuvante. Al analizar la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años, los T3N0 tuvieron un 69% cuando recibieron quimioterapia adyuvante y 63-75% cuando recibieron radioquimioterapia adyuvante. Sin embargo, la recurrencia local en este grupo fue de 11% en aquellos con quimioterapia adyuvante y 5-10% en aquellos con radioquimioterapia adyuvante. Debe remarcarse que estos trabajos se realizaron en la era pre ETM, situación que podría aumentar la recurrencia local.

El estudio Dutch TME<sup>44</sup>, al analizar este grupo de pacientes, no pudo demostrar un beneficio en la recurrencia local con la radioterapia neoadyuvante al compararla con cirugía sola (5.3% vs. 7.2%;  $p = 0.33$ ).

MERCURY Study Group<sup>72</sup> publicó en 2011 los resultados de su estudio observacional prospectivo que incluyó pacientes con RM estadificadora que predecían tumores de buen pronóstico: MRC libre,

T2/T3a-b (invasión mesorrectal menor a 5 mm), sin importar la afección ganglionar. Estos pacientes fueron tratados solo con cirugía (ETM) sin radioterapia preoperatoria ni postoperatoria. Sobre 122 pacientes que reunían estos criterios se informa una recurrencia local del 3%, supervivencia a 5 años del 68% y supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 85%.

Considerando estos resultados, sumado a los efectos adversos no despreciables de la radioterapia, se ha considerado que aquellos pacientes con determinadas lesiones T3N0 y márgenes libres podrían tratarse en forma adecuada con cirugía y quimioterapia adyuvante. Sin embargo, teniendo en cuenta los claros beneficios de la radioquimioterapia preoperatoria por sobre la postoperatoria, esta decisión debe tomarse previo a la cirugía considerando los resultados de la ECOER o la RM. Dos trabajos han publicado las limitaciones de estos estudios en determinar el estadio ganglionar, con tasas de falsos negativos del 22 al 28%<sup>35, 50</sup>.

La decisión de realizar radioquimioterapia preoperatoria en T3N0 debe tomarse considerando el riesgo de sobre-irradiar pacientes versus la posibilidad de tener que realizarlo en el postoperatorio por falla en la estadificación, sabiendo que esta conducta se asociada a menor control local y mayor toxicidad. Interpretando que el sobretratamiento es menos perjudicial que el subtratamiento, NCCN recomienda realizar radioquimioterapia neoadyuvante en todos los subtipos de T3N058. Contrariamente, grupos europeos prefieren indicar radioterapia neoadyuvante en estadio II T3c-d y radioquimioterapia neoadyuvante en estadios II con MRC positivo, tratando solo con cirugía los estadios II T3a-b con MRC negativo<sup>33</sup>.

En la encuesta realizada para este relato se puede observar como el 44.6% de los cirujanos encuestados a nivel mundial consideran la subclasificación de T3 al momento de indicar neoadyuvancia, pero si se limita el análisis, solo el 29.6% de los cirujanos norteamericanos consideran este factor versus el 69% de los cirujanos europeos ( $p < 0.01$ ). Esta situación podría explicarse por el método de estadificación más utilizado en cada región (ECOER en Norteamérica y RM en Europa) (Tabla 3).

Por otro lado, el 67.3% de los cirujanos encuestados informaron que consideraban el MRC para la toma de esta decisión. Cuando solo se considera a cirujanos europeos este asciende a 80.1% ( $p < 0.001$ ). Al analizar la situación en Argentina llama la atención que un 33.1% no lo considera, mientras que en el resto del mundo esto ocurre solo en el 27.6%. Esta situación podría explicarse por la baja de disponibilidad de informe de MRC en el método de estadificación utilizado con más frecuencia en el país ( $p < 0.001$ ) (Tabla 4).

### ¿QUÉ CONDUCTA TOMAR ANTE T1/2 N1?

Se trata de un subgrupo poco frecuente. El German Rectal Cancer Study Group<sup>68</sup>, que fue el pilar para la recomendación de realizar radioquimioterapia neoadyuvante en estadios II y III, solo tenía un 5% de pacientes T1-2/N+. Como se mencionara previamente, en el trabajo de revisión publicado por Gunderson y colaboradores en 2004<sup>36</sup>, se muestra como los pacientes T1-2/N1 (riesgo intermedio) que habían sido sometidos a cirugía + radioquimioterapia adyuvante presentaban una

TABLA 3  
Resultados de la encuesta. Consideración de subclasificación de lesiones T3 al momento de indicar neoadyuvancia

Región / Consideración subclasificación T3	Si lo considera	No lo considera	No contesta	Total Encuestados
Argentina	233 (39.8%)	289 (49.4%)	63 (10.7%)	585
Latinoamérica	130 (41.5%)	169 (53.8%)	14 (4.4%)	313
Norteamérica	32 (29.6%)	61 (56.4%)	15 (13.8%)	108
Europa	125 (69%)	41 (22.6%)	15 (8.2%)	181
Oriente	34 (61.8%)	17 (30.9%)	4 (7.2%)	55
Mundial	554 (44.6%)	577 (46.4%)	111 (8.9%)	1242

TABLA 4  
Resultados Encuesta. Consideración del MRC al momento de indicar neoadyuvancia

Región / Consideración MRC	Si lo considera	No lo considera	No contesta	Total Encuestados
Argentina	356 (60.8%)	194 (33.1%)	35 (5.9%)	585
Latinoamérica	210 (67%)	92 (29.3%)	11 (3.5%)	31
Norteamérica	81 (75%)	24 (22.2%)	3 (2.7%)	108
Europa	145 (80.1%)	25 (13.8%)	11 (6%)	181
Oriente	45 (81.8%)	9 (16.3%)	1 (1.8%)	55
Mundial	837 (67.3%)	344 (27.6%)	61 (4.9%)	1242

supervivencia global a 5 años similar a aquellos que recibieron cirugía + quimioterapia adyuvante (82% vs. 85%). Así mismo, la supervivencia libre de enfermedad y la recurrencia no mostró diferencia entre ambos grupos.

En la encuesta realizada el 66.8% de los cirujanos indica neoadyuvancia ante la presencia de ganglios metastásicos.

NCCN recomienda radioquimioterapia neoadyuvante en estos pacientes<sup>58</sup>. Mientras tanto, ESMO recomienda realizar radioterapia neoadyuvante en este grupo de enfermos y radioquimioterapia cuando se acompaña de MRC positivo<sup>33</sup>.

### LUGAR DE LA RADIOQUIMIOTERAPIA EN LA RESECCIÓN LOCAL

Como se mencionara al describir técnicas quirúrgicas la resección local sobre una lesión T1N0 sin factores de riesgo es un procedimiento seguro y, de acompañarse con un informe histopatológico que confirme la invasión limitada a la submucosa y sin factores de mal pronóstico no requiere otra conducta terapéutica. En caso de no darse esta situación se recomienda la cirugía con ETM y en pacientes con comorbilidades importantes puede considerarse una conducta no resectiva con radioquimioterapia adyuvante<sup>58</sup>.

Debido a que los trabajos que analizan los resultados de resección local incluyen series poco numerosas, retrospectivas y heterogéneas en la selección de pacientes, resulta difícil extraer conclusiones claras cuando se incluyen pacientes más allá de los principios enunciados previamente. Una revisión realizada por Gimbel y Paty en 2004 muestra un índice de recaída local de 4-18% en T1 y de 22-67% en T2, con índices de curaciones del 70-80%<sup>32</sup>.

En 1997, Bleday y colaboradores publicaron la experiencia de 26 pacientes T2-3 que fueron sometidos a resección local con radioquimioterapia adyuvante<sup>8</sup>. Con una media de seguimiento de 40.5 meses se observó una recurrencia local del 8%, comparable a la tasa del 9% informada para los pacientes T0-1 que habían sido sometidos a resección local sola.

En el ámbito nacional, el Hospital Italiano de Buenos Aires comunicó una serie de 56 pacientes tratados con resección local entre 1981 y 2002 informando, con una mediana de seguimiento de 5 (2.1-21) años, una recidiva local de 0% en T1 y del 13.1% en T2<sup>76</sup>. Cabe destacar que en este último grupo 9 pacientes recibieron radioterapia postoperatoria no registrándose recaída local y 4 de 25 T2 que no recibieron radioterapia tuvieron recaída local (16%).

El Cancer y Leukemia Group desarrolló un trabajo prospectivo en el cual comparó 59 pacientes T1 sometidos a resección local con 51 pacientes T2 sometidos a resección local con radioquimioterapia adyuvante (50.4 Gy + 5-fluoracilo en semana 1 y 5)<sup>34</sup>. Con una media de seguimiento de 7.1 (2.1-11.4) años informa una recurrencia local de 8% para T1 y 18% para T2, con supervivencia global a 10 años de 84% para T1 y 66% para T2.

Este trabajo muestra como la radioquimioterapia adyuvante en pacientes con tumores T2 mejora los resultados, pero se ubica lejos de alcanzar los obtenidos con ETM.

Lezoche y colaboradores<sup>49</sup> publicaron en 2008 un estudio prospectivo randomizado con el fin de valorar la combinación de esta técnica con la neoadyuvancia en tumores T2. Para ello se reclutaron 70 pacientes con tumores de recto inferior

T2N0 G1-2 menores a 3 cm y fueron sometidos a radioquimioterapia neoadyuvante (50.4 Gy + 5-fluoracilo infusional). Finalizado este tratamiento se randomizaron en: resección local (Resección Transanal Endoscópica) versus ETM laparoscópica. La cirugía se llevó a cabo a los 45-55 días de finalizada la neoadyuvancia. La tasa de complicaciones postoperatorias fue similar, con menor estadía en el grupo de resección local. Con una media de seguimiento de 84 (72-96) meses la recurrencia local fue mayor en el grupo de resección local (5.7% vs. 2.8%), sin diferencia estadística. No se observaron diferencias en el desarrollo de metástasis ni en la supervivencia. El inconveniente de este trabajo es el número limitado de pacientes evaluados.

Recientemente se publicaron los resultados preliminares de ACOSOG Z6041 trial<sup>28</sup>. Este estudio multicéntrico fase II reclutó 77 pacientes T2N0, quienes recibieron radioquimioterapia neoadyuvante con capecitabine - oxaliplatino y fueron sometidos a resección local a las 6 semanas de finalizada la neoadyuvancia. Se observó una respuesta patológica completa en el 44% de los casos y una regresión tumoral a ypT0-1 del 64%, sin tener aún resultados de recurrencia.

**Si bien estos trabajos resultan prometedores, aún no se dispone de evidencia fuerte para llevar a cabo resecciones locales en tumores que invaden más allá de la submucosa.**

En los **Anexos 6 y 7** se desarrollan en forma sintética conceptos técnicos referentes a la quimio y radioterapia en cáncer de recto.

## CONCLUSIONES

**Los pacientes con lesiones T1N0 tratados con ETM no requieren ningún tratamiento complementario. Aquellos tratados con resección local, la evaluación patológica de la pieza resecada determinará la conducta a seguir.**

**En lesiones T2N0 la ETM sin otra terapéutica complementaria es el tratamiento de elección. Cuando los métodos de estadificación preoperatorios muestran un MRC positivo o ubican la lesión próxima al esfínter la neoadyuvancia es una opción a considerar.**

**En pacientes con lesiones T3-4N0 se recomienda radioquimioterapia neoadyuvante.**

**Aquellos grupos que cuenten con métodos de estadificación preoperatoria de alta precisión diagnóstica, buenos resultados quirúrgicos y alto volumen pueden seleccionar a los pacientes que requerirán neoadyuvancia (T3c-d, T4 o con MRC positivo).**

**En lesiones T1-2N1 se recomienda radioquimioterapia neoadyuvante, aunque otra opción válida es la aplicación de radioterapia neoadyuvante y limitar el esquema largo preoperatorio ante la presencia de MRC positivo.**

**En lesiones T3-4N+ se recomienda radioquimioterapia neoadyuvante.**

**Las lesiones TxNxM1 deben manejarse bajo la órbita de grupos multidisciplinarios.**

**Se recomienda una espera entre finalización de neoadyuvancia y cirugía de 5 a 10 semanas, sin embargo la mayoría de los grupos esperan entre 8 y 10 semanas basados en la evidencia existente.**

**Si bien no hay evidencias que muestren los beneficios de la quimioterapia adyuvante luego de un tratamiento neoadyuvante esta se recomienda en la actualidad.**

**La indicación de radioquimioterapia adyuvante surge de una inadecuada estadificación preoperatoria. Se recomienda frente a T3, T4 o N+, aunque grupos de alto volumen con buenos resultados quirúrgicos pueden limitar la indicación a lesiones con MRC positivo, perforación de la pieza en área tumoral, T3c-d, T4 o presencia de compromiso ganglionar. Algunos grupos ante la presencia de N1 sin otro factor de mal pronóstico indican solo quimioterapia adyuvante.**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finnan PJ, Johnston D, et al. *Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer.* Lancet. 1994; 344: 707-711.
2. Anderson JM. *Chemoradiotherapeutic prevention of local recurrence after stapled anastomoses in rectal cancer.* Scott Med J. 1981; 26: 21-23.
3. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. *Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer.* N Engl J Med. 2004; 350: 2343-2351.
4. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, et al. *Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results*

- of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 2773-2780.
5. Balslev I, Pedersen M, Teglbjaerg PS, Hanberg-Soerensen F, Bone J, Jacobsen NO, et al. *Postoperative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. A randomized multicenter study.* *Cancer.* 1986; 58: 22-28.
  6. Bernstein TE, Endreseth BH, Romundstad P, Wibe A. *Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer. British Journal of Surgery.* 2009; 96: 1348-1357.
  7. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. *Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis.* *JAMA.* 2011; 305: 2335-2342.
  8. Bleday R, Breen E, Jessup JM, Burgess A, Sentovich SM, Steele G Jr. *Prospective evaluation of local excision for small rectal cancers. Dis Colon Rectum.* 1997; 40: 388-392.
  9. Boice JD Jr, Greene MH, Killen JY Jr, Ellenberg SS, Keehn RJ, McFadden E, et al. *Leukemia and preleukemia after adjuvant treatment of gastrointestinal cancer with semustine (methyl-CCNU).* *N Engl J Med.* 1983; 309: 1079-1084.
  10. Bonadeo F, Benati M, Ojea Quintana G, Vaccaro C, Bosio R, Debat Cortes A, et al. *Cancer de Recto: Resultados alejados en resecciones con intención curativa con los principios de resección total del mesorrecto.* *Rev. Argent. Cirug.* 2005; 89: 129-140.
  11. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, et al. *Enhanced tumoricidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results-EORTC 22921.* *J Clin Oncol.* 2005; 23: 5620-5627.
  12. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. *Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer.* *N Engl J Med.* 2006; 355: 1114-1123.
  13. Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki MP. *Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials.* *Radiother Oncol.* 2006; 80: 4-12.
  14. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. *Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer.* *Br J Surg.* 2006; 93: 1215-1223.
  15. Byfield JE, Calabro-Jones P, Klisak I, Kulhanian F. *Pharmacologic requirements for obtaining sensitization of human tumor cells in vitro to combined 5-Fluorouracil or fluorafur and X rays.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982; 8: 1923-1933.
  16. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N. *The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Colorectal Cancer Study Group.* *Cancer.* 1995; 75: 2269-2275.
  17. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. *Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer.* *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD006041.
  18. Cellini F, Valentini V. *Current perspectives on preoperative integrated treatments for locally advanced rectal cancer: a review of agreement and controversies.* *Oncology (Williston Park).* 2012; 26: 730-735.
  19. Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D, Oates JR, Brown G, Wotherspoon A, et al. *Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial.* *Lancet Oncol.* 2010; 11: 241-248.
  20. Cionini L, Sainato A, De Paoli A. *Final results of randomized trial on adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation in rectal cancer.* *Radiother Oncol* 2010; 96 (Suppl 1): S113-S114.
  21. Colorectal Cancer Collaborative Group. *Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials.* *Lancet* 2001; 358: 1291-1304.
  22. Douglass HO Jr, Moertel CG, Mayer RJ, Thomas PR, Lindblad AS, Mittleman A, et al. *Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer.* *N Engl J Med.* 1986; 315: 1294-1295.
  23. Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J, Salud A, Safont M, Massuti B, et al. *Phase II, Randomized Study of Concomitant Chemoradiotherapy Followed by Surgery and Adjuvant Capecitabine Plus Oxaliplatin (CAPOX) Compared With Induction CAPOX Followed by Concomitant Chemoradiotherapy and Surgery in Magnetic Resonance Imaging-Defined, Locally Advanced Rectal Cancer: Grupo Cáncer de Recto 3 Study.* *J Clin Oncol.* 2010; 28: 859-865.
  24. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, et al. *Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01.* *J Natl Cancer Inst.* 1988; 80: 21-29.
  25. Fleming FJ, Pahlman L, Monson J. *Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer.* *Dis Colon Rectum.* 2011; 54: 901-912.
  26. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. *Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate.* *J Clin Oncol.* 2005; 23: 5644-5650.
  27. 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.* *Journal of Clinical Oncology.* 1999; 17: 2396-2402.
  28. Garcia-Aguilar J, Shi Q, Thomas CR Jr, Chan E, Cataldo P, Marcet J, et al. *A phase II trial of neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2N0 rectal cancer: preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial.* *Ann Surg Oncol.* 2012; 19: 384-391.

29. Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K, Bergsland EK, Chu P, Krieg R. *Optimal Timing of Surgery after Chemoradiation for Advanced Rectal Cancer: Preliminary Results of a Multi-center, Nonrandomized Phase II Prospective Trial*. Ann Surg. 2011; 254: 97-102.
30. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Lafay I, Hennequin C, Etienne PL, et al. *Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2*. J Clin Oncol. 2010; 28: 1638-1644.
31. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. *Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203*. J Clin Oncol. 2006; 24: 4620-4625.
32. Gimbel MI, Paty PB. *A current perspective on local excision of rectal cancer*. Clin Colorectal Cancer. 2004; 4: 26-37.
33. Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A. *Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology. 2010; 21: 82-86.
34. Greenberg J, Shibata D, Herndon II J, Seele G, Mayer R, Bleday R. *Local excision of distal rectal cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B 8984*. Dis Colon Rectum. 2008; 51: 1185-1194.
35. Guillem JG, Díaz-González JA, Minsky BD, Valentini V, Jeong SY, Rodriguez-Bigas MA, et al. *cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted*. J Clin Oncol. 2008; 26: 368-373.
36. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, Wolmark N, O'Connell MJ, Begovic M, et al. *Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis*. J Clin Oncol. 2004; 22: 1785-1796.
37. Gunderson LL, Sosin H. *Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum: clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy*. Cancer. 1974; 34: 1278-1292.
38. Habr-Gama A, Perez RO, Sabbaga J, Nadalin W, São Julião GP, Gama-Rodrigues J. *Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period*. Dis Colon Rectum. 2009; 52: 1927-1934.
39. Heald RJ, Ryall R. *Recurrent cancer after restorative resection of the rectum*. Br Med J (Clin Res Ed). 1982; 284: 826-827.
40. Heald RJ. *A new approach to rectal cancer*. Br J Hosp Med. 1979; 22: 277-281.
41. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, et al. *Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2012; 13: 579-588.
42. *Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer*. Swedish Rectal Cancer Trial. N Engl J Med. 1997; 336: 980-987.
43. Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, Geisler DP, Dietz D, Lavery IC, et al. *Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer*. Ann Surg. 2009; 250: 582-589.
44. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. *Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer*. N Engl J Med. 2001; 345: 638-646.
45. Kerr SF, Norton S, Glynne-Jones R. *Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer may reduce postoperative morbidity without compromising prognosis*. Br J Surg. 2008; 95: 1534-1540.
46. Kosinski L, Habr-Gama A, Ludwig K, Perez R. *Shifting concepts in rectal cancer management. A review of contemporary primary rectal cancer treatment strategies*. Ca Cancer J Clin. 2012; 62: 173-202.
47. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, et al. *Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma*. N Engl J Med. 1991; 324: 709-715.
48. Lee JH, Lee JH, Ahn JH, Bahng H, Kim TW, Kang YK, et al. *Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: a preliminary report*. J Clin Oncol. 2002; 20: 1751-1758.
49. Lezoche G, Baldarelli M, Paganini AM, De Sanctis A, Bartolacci S, Lezoche E. *A prospective randomized study with a 5-years minimum follow-up evaluation of transanal endoscopic microsurgery versus laparoscopic total mesorectal excision after neoadjuvant therapy*. Surg Endosc. 2008; 22: 352-358.
50. Lombardi R, Cuicchi D, Pinto C, Di Fabio F, Iacopino B, Neri S, et al. *Clinically-staged T3N0 rectal cancer: is preoperative chemoradiotherapy the optimal treatment?* Ann Surg Oncol. 2010; 17: 838-845.
51. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. *Mesorectal excision for rectal cancer*. Lancet. 1993; 341: 457-460.
52. Martling A, Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedermark B; Stockholm Colorectal Cancer Study Group. *The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study*. Cancer. 2001; 92: 896-902.
53. Merchant NB, Guillem JG, Paty PB, Enker WE, Minsky BD, Quan SH, et al. *T3N0 rectal cancer: results following sharp mesorectal excision and no adjuvant therapy*. J Gastrointest Surg. 1999; 3: 642-647.
54. Minsky BD, Mies C, Recht A, Rich TA, Chaffey JT. *Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. I. Patterns of failure and survival*. Cancer. 1988; 61: 1408-1416.
55. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. *Levamisole and fluorouracil as adjuvant therapy of resected colon carcinoma*. N Engl J Med. 1990; 322: 352-358.
56. Mohiuddin M, Kramer S. *Adjuvant radiotherapy pre-*

- operative, postoperative, or both: a proposal for a new approach.* Cancer Clin Trials. 1978; 1: 93-97.
57. Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, Hanna N, Yuen A, Nichols C, et al. *Randomized Phase II Study of Neoadjuvant Combined-Modality Chemoradiation for Distal Rectal Cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012.* JCO. 2006; 24: 650-655.
  58. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer. Version 4.2013.
  59. NIH Consensus Conference. *Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer.* JAMA. 1990; 264: 1444-1450.
  60. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, Fitzgibbons RJ Jr, Erlichman C, Shepherd L, et al. *Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer.* J Clin Oncol. 1998; 16: 295-300.
  61. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, et al. *Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery.* N Engl J Med. 1994; 331: 502-507.
  62. Pahlman L, Glimelius B. *Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial.* Ann Surg. 1990; 211: 187-195.
  63. *Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma.* Gastrointestinal Tumor Study Group. N Engl J Med. 1985; 312: 1465-1472.
  64. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. Gastrointestinal Tumor Study Group. J Clin Oncol. 1992; 10: 549-557.
  65. Rich T, Gunderson LL, Lew R, Galdibini JJ, Cohen AM, Donaldson G. *Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery.* Cancer. 1983; 52: 1317-1329.
  66. Roh M, Colangelo L, O'Connell M, Yothers G, Deutsch M, Allegra C, et al. *Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03.* J Clin Oncol. 2009; 27: 5124-5130.
  67. Roh M. *The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. Proceedings of ASCO Annual Meeting 2011: abstract N° 3053.*
  68. Sauer R, Becker H, Hohenbergergerger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer.* N Engl J Med. 2004; 351: 1731-1749
  69. 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. 2012; 30: 1926-1933.
  70. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. *Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial.* Lancet. 2009; 373: 811-820.
  71. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, Robertson JM, Estes NC, Maher T, et al. *Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144.* J Clin Oncol 2006; 24: 3542-3547.
  72. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, et al. *Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study.* Ann Surg. 2011; 253: 711-719.
  73. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, Hollis DR, Benson AB 3rd, Cummings B, et al. *Adjuvant Therapy in Rectal Cancer: Analysis of Stage, Sex, and Local Control-Final Report of Intergroup 0114.* Journal of Clinical Oncology. 2002; 20: 1744-1750.
  74. Timing of rectal cancer response to chemoradiation. Available from: URL: [http://projectreporter.nih.gov/project\\_info\\_description.cfm?aid=7928480](http://projectreporter.nih.gov/project_info_description.cfm?aid=7928480). Updated 2011.
  75. Trakarnsanga A, Ithimakin S, Weiser M. *Treatment of locally advanced rectal cancer: controversies and questions.* WJG. 2012; 18: 5521-5532.
  76. Vaccaro C, Bonadeo F, Benati M, Ojea Quintana G, Telenta M, Mullen E, y col. *Resección transanal del cáncer de recto: resultados a corto y largo plazo.* Rev Argent Cirug. 2006; 90: 67-74.
  77. Valentini V, Aristei C, Glimelius B, Minsky BD, Beets-Tan R, Borras JM, et al. *Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2).* Radiother Oncol. 2009; 92: 148-163.
  78. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, 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. 2011; 12: 575-582.
  79. Velenik V, Ocvirk J, Oblak I, Anderluh F. *A phase II study of cetuximab, capecitabine and radiotherapy in neoadjuvant treatment of patients with locally advanced resectable rectal cancer.* Eur J Surg Oncol. 2010; 36: 244-250
  80. Willet C, Ryan D. *Adjuvant therapy for resected rectal cancer.* En: *Up to Date, Rose, BD (Ed).* Up to Date, Welllesley, MA, 2012.
  81. Willet C, Ryan D. *Neoadjuvant chemoradiotherapy and radiotherapy for rectal cancer.* En: *Up to Date, Rose, BD (Ed).* Up to Date, Welllesley, MA, 2012.
  82. Willett CG, Duda DG, di Tomaso E, Boucher Y, Ancukiewicz M, Sahani DV, et al. *Efficacy, Safety, and Biomarkers of Neoadjuvant Bevacizumab, Radiation Therapy, and Fluorouracil in Rectal Cancer: A Multidisciplinary Phase II Study.* J Clin Oncol. 2009; 27: 3020-3026.
  83. Wong RK, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. *Preoperative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma.* Cochrane Database Syst Rev. 2007; 18: CD002102.

## RESPUESTA COMPLETA A LA NEOADYUVANCIA

Está demostrado que el tratamiento multimodal ofrece mejores resultados en la enfermedad localmente avanzada. Como ya se ha visto en capítulos previos, la neoadyuvancia tiene una acción más efectiva que la terapia postoperatoria ya que actúa en tejidos vírgenes, sin cicatrices y adecuadamente oxigenados.

La evidencia actual sobre el beneficio de la neoadyuvancia versus la adyuvancia es suficiente e indiscutible<sup>28</sup>. Como consecuencia de la mayor implementación de la neoadyuvancia es que comienzan a verse comportamientos de la enfermedad previamente desconocidos. Es así como se describen fenómenos como la disminución del tamaño tumoral (“*downsizing*”) y del estadio (“*downstaging*”). Comienza a evidenciarse en un número no despreciable de pacientes, una respuesta aún mayor a estos tratamientos. A esto se lo denominó respuesta clínica y/o patológica del tumor (según la manera en que dicha respuesta sea constatada). Esto implica la esterilización de la lesión primaria y de la enfermedad ganglionar<sup>48</sup>. El siguiente apartado tiene por objetivo analizar la evidencia disponible acerca de estas respuestas a las terapias combinadas.

### Racionalidad de su investigación

La cirugía radical con ETM sigue siendo la base del tratamiento del cáncer de recto distal y es considerado por muchos necesaria independientemente de la respuesta del tumor a la neoadyuvancia. Es conocido que este abordaje muestra índices de morbilidad y mortalidad no despreciables. La dehiscencia anastomótica ha sido publicada hasta en un 12% de los casos<sup>5</sup>. La mortalidad luego de una ETM puede alcanzar un 3% e incrementarse hasta un 13% en los pacientes que presentan fugas anastomóticas<sup>7, 34</sup>. Por otro lado, la utilización de ostomías temporarias también adiciona morbilidad debido a que puede no solo presentar las complicaciones propias de la misma sino también de su cierre, con lo que la morbilidad acumulada del tratamiento es considerable<sup>45</sup>. La neoadyuvancia podría incrementar el riesgo de dehiscencia anastomótica según diversos análisis retrospectivos, pero este último punto no ha sido demostrado en estudios prospectivos<sup>7, 34, 51</sup>.

Otro aspecto importante que da un interés relevante a la investigación es que la respuesta a la neoadyuvancia no solo puede ser observada en el tumor primario sino que también en la enfermedad ganglionar. La regresión tumoral después del tratamiento neoadyuvante en ocasiones puede ser completa, lo que da lugar a una ausencia de tejido neoplásico residual en la pieza resecada. Este fenómeno es conocido como respuesta patológica completa (ypT0N0M0 / ypCR)<sup>8</sup>. Si bien la regresión tumoral (de tamaño y de grado) ocurre casi de manera sistemática, la respuesta patológica completa se ha descrito en distintas proporciones según las series. En estos casos el beneficio oncológico de la resección radical pudiera cuestionarse si “ninguna célula cancerígena fuera resecada”. No obstante ello, la conducta no quirúrgica no es un estándar de cuidado. La principal razón por la cual no se ha obtenido hasta la fecha tanta adhesión y reproducibilidad en esta conducta obedece principalmente a la dificultad que existe en poder definir una respuesta clínica completa (RCC). A esto se suman otras instancias como: la variabilidad de los esquemas neoadyuvantes, las diferentes modalidades de estadificación, etc.

### DEFINICIONES Y VARIABLES QUE INCIDEN EN LA RCC

Una de las dificultades ya mencionadas es la de poder definir con precisión que es una RCC.

**Se define a la RCC cuando no se puede constatar la persistencia de tumor con ningún método diagnóstico.** Se han descrito hallazgos endoscópicos en la zona del tumor compatibles con esta condición. Estas son: *zona blanquecina; telangiectasias o trama vascular con pequeños vasos; pérdida de los pliegues mucosos; mucosa normal.*

La presencia de los siguientes hallazgos hablan de una **respuesta clínica incompleta o parcial**: *úlceras residuales; irregularidad de la mucosa; nódulos palpables; estenosis que impida el paso del rectoscopio.*

Frente a estos hallazgos existen grupos que deciden realizar la resección radical y otros que optan por la resección transmural para tener información definitiva sobre el grado de respuesta

tumoral. Este abordaje podría ser realizado por cualquiera de las alternativas de resección local (Resección local clásica, TEM, TAMIS, etc). (Figura 1)

La presencia de una *fibrosis cicatrizal* impide la toma de biopsias en forma adecuada por lo cual se recomienda en estos casos optar por la biopsia escisional de la cicatriz<sup>22</sup>.

Según el tiempo de evolución de la RCC, se divide a la población en dos grupos.

**RCC inicial:** Aquellos que tuvieron una RCC a las 8 semanas de terminada la neoadyuvancia.

**RCC sustentada:** Los pacientes con RCC sin manifestaciones de recurrencia hasta completar un año de seguimiento.

La forma de simbolizar la respuesta completa depende de la instancia en la que se diagnostica. Es importante que el lector se familiarice con el modo en que se expresa dichas respuestas<sup>15</sup>.

- Respuesta clínica completa: ycT0N0M0 / yCR
- Respuesta patológica completa: ypT0N0M0 / pCR
- Respuesta clínico-patológica completa: ycpT-0N0M0 / ypcr.

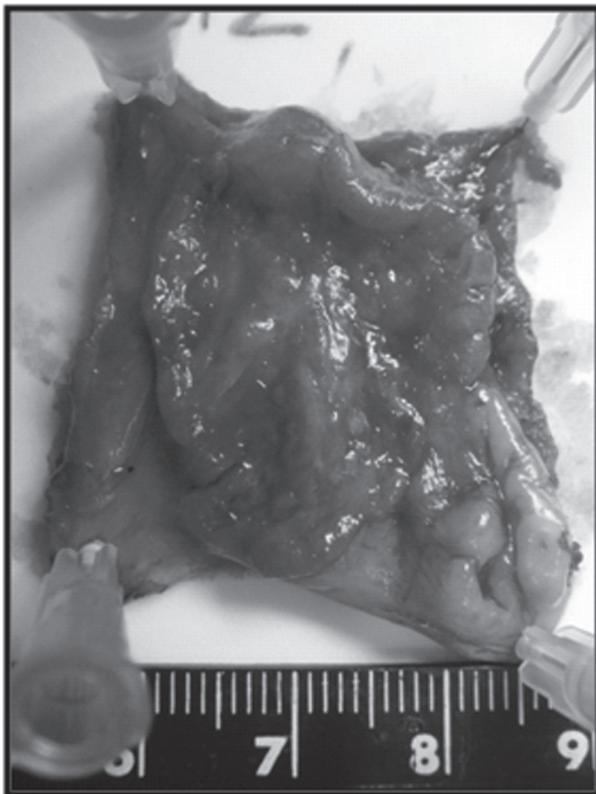


FIGURA 1

Pieza de biopsia del espesor total de la pared luego de neoadyuvancia.

### Factores que influyen en la respuesta completa

Existen evidencias sustentadas en estudios de fase II y III que serían varios los factores que influyen en las tasas de RCC relacionados con la etapa neoadyuvante. Estos son: el uso de infusión continua de fluorouracilo (5-FU) durante la radioterapia y el uso de una dosis de 45 Gy; la combinación del 5-FU con otras drogas; y la ampliación del intervalo entre la finalización de la neoadyuvancia y la re-estadificación<sup>15</sup>.

**El cambio de esquema y de dosis de la radioquimioterapia, la combinación de drogas y el incremento en el tiempo de espera favorecen a una RCC.**

### Evaluación de la respuesta completa

*El desafío en la actualidad es poder objetivar de la mejor manera la RCC, dado que según sea la misma las opciones posibles son: **conducta expectante, resección local o resección radical.***

El tacto rectal, la anoscopía y la rectoscopia pueden dimensionar el grado de respuesta.

Sin embargo, el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, luego de un análisis sobre 488 pacientes, concluyó que la evaluación clínica por sí sola no es un predictor pronóstico de RCC y no debe ser utilizada como única herramienta de diagnóstico<sup>24</sup>.

El uso del Antígeno Carcinoembrionario (CEA) aún es controvertido. Niveles elevados podrían predecir una mala respuesta y su medición post tratamiento también sería un predictor del desenlace oncológico (ver más adelante).

La RM y la ECOER tienen limitaciones para definir la RCC. El PET-TC se ha incorporado como uno de los métodos más útiles en estas circunstancias. Si bien la definición morfológica que aporta en la pelvis es baja, permite conocer la actividad metabólica de la lesión. Se observó que si bien todos los pacientes disminuyen la actividad metabólica (SUVmax) a las 6 semanas, los pacientes con RCC tienen una disminución aún mayor.

Habr-Gama y colaboradores observaron que la caída mayor a un 76% del SUVmax entre las 6 y 12 semanas post-neoadyuvancia es un factor independiente de respuesta completa con un 70% de sensibilidad y 81% de especificidad<sup>41</sup>. Otros

trabajos han validado este método<sup>1, 20</sup>. Esta línea de investigación impone la necesidad de realizar un estudio a las 6 y 12 semanas luego de finalizada la neoadyuvancia. Otras publicaciones no han podido establecer una correlación entre la RCC y la respuesta patológica al usar el PET-TC<sup>30</sup>.

También se está empezando a utilizar el valor inicial de SUVmax como potencial predictor de evolución oncológica<sup>4</sup>. Existen líneas de investigación que intentan, a través de este método, definir los pacientes que tendrían respuesta o resistencia a la neoadyuvancia. En el capítulo de diagnóstico y estadificación se trata este apartado con mayor profundidad.

La definición histológica de la RCC puede ser muy compleja debido a los efectos de la neoadyuvancia. *Las biopsias con pinza de la cicatriz residual pueden dar falsos negativos por lo cual no son recomendadas.*

***El método más preciso para definir una RCC frente a una cicatriz residual es la biopsia escisional.***

### **Enfermedad ganglionar y respuesta a la neoadyuvancia**

Lo esperable es que la neoadyuvancia actúe sobre los ganglios linfáticos de la misma manera que lo hace en el tumor primario. Es así que puede evidenciarse una disminución en el número y tamaño de los ganglios afectados. También se sabe que la terapia neoadyuvante influye sobre el número total de ganglios. Este efecto fue directamente proporcional al tiempo de espera entre la neoadyuvancia y el tratamiento quirúrgico<sup>1, 53</sup>. La falta de recuperación de ganglios luego de una ETM es un signo de buen pronóstico ya que habla de una esterilización de los mismos frente a la neoadyuvancia, es decir, de una mayor sensibilidad<sup>20</sup>. *Algunos estudios sugieren que los depósitos de mucina residual en piezas quirúrgicas sin células neoplásicas son una evidencia de dicha esterilización*<sup>42</sup>. Estos depósitos de mucina no tendrían valor patológico por sí solos. El concepto de esterilización ganglionar es aún motivo de controversias<sup>32, 54</sup>.

Uno de los puntos que motiva discusiones es el hallazgo de afección ganglionar aun con tumores que han remitido en forma completa. Este punto ha implicado que muchos grupos no se adhieran a la

conducta expectante frente a un a RCC. Puccioarelli y colaboradores identificaron ganglios afectados en el 7% de los casos aún con tumores que habían remitido en forma completa. Cabe destacar que en este trabajo el protocolo de neoadyuvancia no fue el estándar y los tiempos de espera previo a la cirugía fueron subóptimos<sup>43, 46</sup>. Así mismo no queda claro cuál es el valor de las micrometástasis ganglionares en el pronóstico de la enfermedad<sup>9</sup>.

### **Función del Antígeno Carcinoembrionario (CEA)**

En un estudio de 562 pacientes sometidos a tratamiento neoadyuvante, el CEA pre-tratamiento fue un predictor de ypCR cuando su valor fue menor a 2.5 ng/mL<sup>6</sup>. En otro estudio de 141 pacientes se evidenció que un valor superior a 5 ng/mL predijo una respuesta incompleta<sup>40</sup>. En coincidencia con los anteriores, una serie de 352 pacientes demostró que el CEA es un predictor independiente de respuesta a la radioquimioterapia<sup>39</sup>. Oliva Pérez y colaboradores observaron que si bien el CEA pre-tratamiento, no era un buen parámetro de regresión tumoral, niveles de CEA post neoadyuvancia menor o igual a 5ng/dl podría ser un predictor de RCC<sup>45</sup>.

### **Función de la inmunohistoquímica, expresión genética y otros marcadores**

La gran variación de respuesta frente a los tratamientos no quirúrgicos observada en los pacientes con cáncer colorrectal motivó su investigación. Ya se han identificado una amplia variedad de biomarcadores que intervendrían en esta respuesta disímil<sup>10</sup>. En la actualidad se trata de clasificar diferentes fenotipos de manera que se podría dividir a los distintos tumores en categorías moleculares. Al mismo tiempo, estos marcadores están siendo investigados para ser utilizados con fines pronósticos y predictores de la sensibilidad y/o resistencia a las terapias existentes. Un número de biomarcadores han sido propuestos como predictores específicos de la respuesta a la neoadyuvancia. Otros marcadores se han utilizado con éxito para predecir los efectos tóxicos de los tratamientos. Estas investigaciones son muy heterogéneas ya que los esquemas de neoadyuvancia también son disímiles. Además de la variabilidad de esquemas y de la genética propia del huesped, se suma que

los diseños de investigación deben analizar la expresión en tejido sano (no tumoral) y enfermo por separado, ya que la expresión genética puede variar entre uno y otro<sup>11, 27, 49</sup>. Se ha demostrado que la neoadyuvancia favorece cambios en la expresión génica del tejido sano, lo cual dificulta aún más la investigación<sup>37</sup>.

Los marcadores en estudio son: la expresión del ADN analizado por micro-rayos; número de copias y alteraciones cromosomales; mRNA; polimorfismo génico; apoptosis; actividad de las quinasas; EGFR; VEGF; p53; p21; Cyclooxygenasa-2; BCL-2; thymidilatosintasa; thymidinafosforilasa; dihidropirimidinadehidrogenasa; methilene-tetrahydrofolato reductasa; factor de crecimiento del receptor-beta; C-KIT; entre otros. El detalle de estas investigaciones exceden el objetivo del presente relato.

***En el futuro la definición del geno y fenotipo permitirá adecuar y optimizar la terapia a fin de maximizar los efectos oncológicos y minimizar los tóxicos, así como también determinar la posible resistencia al tratamiento<sup>10</sup>.***

## CONDUCTA CONSERVADORA FRENTE A LA RCC

El uso de la neoadyuvancia permitió empezar a observar fenómenos como el downsizing y downstaging tumoral. Esto a su vez, generó un cambio en los conceptos tradicionales de tener que realizar necesariamente resecciones radicales. Básicamente se describen dos opciones de conductas donde se prescinde de la resección radical como parte del tratamiento curativo del cáncer de recto. La elección de una u otra depende de la respuesta que ha tenido el tumor a la neoadyuvancia.

### Resección local de la lesión residual

Esta alternativa surgió como una opción de tratamiento paliativo en pacientes con altas comorbilidades o que se negaron a ser sometidos a una resección radical. Por otro lado, sí es una opción avalada para tratar lesiones pequeñas (T1), ya que estas tienen bajas probabilidades de tener adenopatías positivas. Su indicación comenzó a incrementarse debido a los buenos efectos de la neoadyuvancia observado en algunos tumores. Una de las primeras series publicadas fue la de Marks y colaboradores que evaluaron a

14 pacientes que habían sido sometidos a una resección local<sup>33</sup>. Luego de un seguimiento de 24 meses la recurrencia local obtenida fue del 24% y una supervivencia global del 61%. Con el advenimiento de esquemas neoadyuvantes más modernos, a la población de pacientes con alta comorbilidad y aquellos que se negaban a una colostomía, se sumó el grupo de pacientes con respuesta clínica completa o casi completa, donde la resección local resultó ser parte del algoritmo para confirmar dicha respuesta tumoral. Si bien estas evaluaciones han sido retrospectivas, todas ellas han mostrado hasta el momento evoluciones oncológicas comparables con las series de resecciones radicales. Una de las series más importantes es la publicada por el grupo del MD Anderson<sup>3</sup> que evaluó 47 pacientes con tumores T3 potencialmente operables que fueron tratados con neoadyuvancia. De estos, un 25% no podían operarse debido a su alta comorbilidad; un 32% se negó a recibir una ETM y otro 32% obtuvo una RCC. En todos los casos se realizó una resección local. Luego de un seguimiento promedio de 63 meses, 10 pacientes tuvieron recurrencia de la enfermedad (5 recurrencia local y 5 a distancia). La supervivencia global fue del 74%, comparable con una cohorte de 473 pacientes tratados con ETM. En la Tabla 1 se resumen los resultados obtenidos por otras series.

### Conducta expectante (“wath and wait”)

La primera publicación donde se describe la posibilidad de evitar una resección radical frente a una RCC fue en 1998 por el grupo de Angelita Habr-Gama y colaboradores<sup>13</sup>. A partir de allí este mismo grupo continuó con su experiencia que fue única hasta aquel entonces y publicaron en 2004 los primeros resultados del protocolo denominado “wath and wait”<sup>17</sup>. Este, incluyó a todos los pacientes con tumor de recto distal (menor o igual a 7cm del margen anal), T2, T3 o T4 independientemente del estadio ganglionar. La evaluación constó del examen digital, TC y RM al momento del diagnóstico. La intervención como variable independiente a analizar fue la radioquimioterapia neoadyuvante con un esquema de 5FU y leucovorina. Luego de esta intervención los pacientes con RCC, así como aquellos sin tumor en la pieza luego de una escisión de espesor de pared total (ypTO) fueron agrupados en la población de tratamiento

TABLA 1  
Publicaciones que evaluaron resultados de la resección local luego de neoadyuvancia.

Autor (año)	Pacientes (n)	Criterio de selección	Recurrencia Local / Distancia	Supervivencia alejada % (meses)
Mohiuddin <sup>35</sup> (1994)	48	T2-3 NX, pacientes con alta morbilidad, o frente a RCC	Local: 5	83.5 (40)
Schell <sup>52</sup> (2002)	11	RCC	Distancia: 1	100 (48)
Ruo <sup>50</sup> (2002)	10	T2-3, NX que se negaron a ETM	Local: 1 Distancia: 2	78 (28.5)
Kim <sup>29</sup> (2001)	26	T2-T3 con RCC o que se negaron a colostomía	Local: 1	100 (19)
Bonnen <sup>2</sup> (2004)	26	T3 de alto riesgo o que se negaron a colostomía	Local: 2 Distancia: 2	85 (46)
Huh <sup>26</sup> (2008)	9	T2-3 de alto riesgo o que se negaron a colostomía	Local: 1 Distancia: 1	88.9 (91)
Callender <sup>3</sup> (2010)	47	T3 de alto riesgo o que se negaron a colostomía o RCC	Local: 5 Distancia: 5	74 (63)
Nair <sup>38</sup> (2008)	44	T2-3 de alto riesgo o que se negaron a colostomía o RCC	Local: 4 Distancia: 5	84 (64)
Kundel <sup>31</sup> (2010)	14	T2-3 con RCC	Local: 0 Distancia: 0	100 (48)

no quirúrgico. (Gráfico 1) Se realizó un seguimiento por consultorio mensual los primeros tres meses y trimestral hasta completar el primer año. En cada visita se realizó tacto rectal y rectoscopia. El CEA fue solicitado cada dos meses. El seguimiento con estudios por imágenes se realizó cada 6 meses con la misma modalidad planteada para la estadificación inicial. Estos estudios se anticiparon si existió alguna evidencia de recurrencia. El control clínico luego de los 12 meses se realizó cada 3 o 4 meses y anualmente luego del segundo año (Gráfico 1).

Todos los pacientes fueron incluidos bajo consentimiento informado donde se les explicó que la respuesta puede ser transitoria y que en caso de recurrencia serán sometidos a cirugía radical. En situaciones dudosas, generalmente cicatrices o pequeños nódulos, una resección del espesor total de la cicatriz por vía transanal o por TEM fue realizada con fines diagnósticos como fue expuesto previamente<sup>14, 16, 23</sup>.

### Modificaciones del esquema

De los resultados obtenidos con el protocolo original se observó que determinadas variables pudieran tener mayor relevancia y que

sus modificaciones podrían generar mejores resultados.

**Incremento de la dosis de radioterapia:** se aplican 5400 cGy.

**Incremento de la dosis de quimioterapia:** se realizan tres ciclos durante la radioterapia y tres ciclos adicionales en el período de espera.

**Incremento en el período de espera:** se realiza la re-estadificación a partir de la octava semana.

Estas sucesivas modificaciones dieron lugar a lo que hoy se conoce como **protocolo extendido** (Gráfico 2).

## RACIONAL DEL PROTOCOLO EXTENDIDO

### Quimioterapia adicional

La dosis de quimioterapia se incrementó a más del doble de lo establecido en el tratamiento habitual basado en fluoropiridinas. Los autores presentaron una experiencia de 39 pacientes. El 97% completó el tratamiento con una toxicidad aceptable y homologable al tratamiento previamente utilizado. Con esta modificación se obtuvo un incremento del 17% más de RCC, llegando así a un total de 65% de pacientes en el corto plazo<sup>21</sup>.

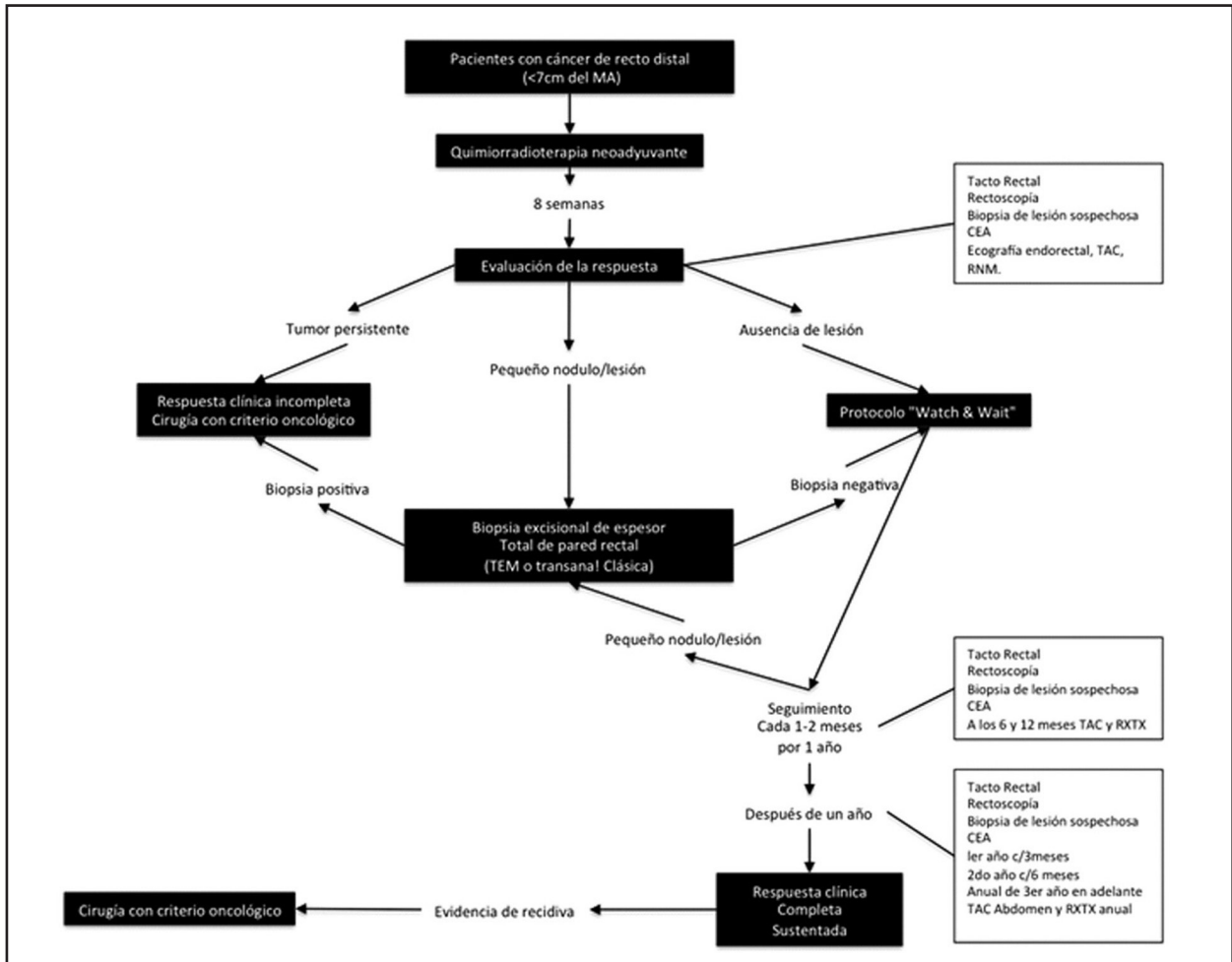


GRÁFICO 1

Algoritmo de procedimiento frente a la respuesta post neoadyuvancia de Habr-Gama y colaboradores.

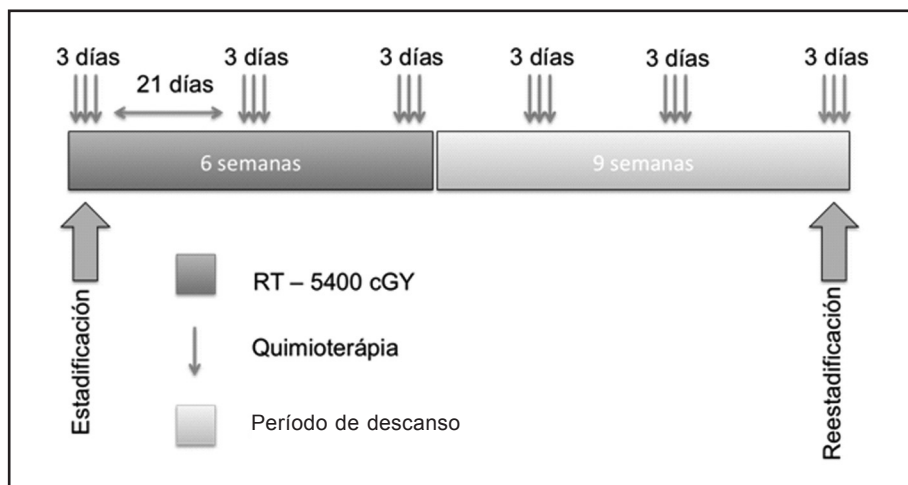


GRÁFICO 2

Protocolo extendido según propuesta de Habr-Gama y colaboradores.

### Tiempo de espera para evaluar la respuesta completa

La extensión del tiempo para la reevaluación se encuentra fundada en que el análisis histopatológico de las piezas quirúrgicas reseca- das de estos casos presentan estadios menores lo cual sugiere que la respuesta tumoral es un fenómeno tiempo-dependiente y *“que cuando más se espera, más beneficio se puede obtener”*. El tiempo ideal de espera luego de la neoadyuvancia aún no está establecido. La experiencia de este grupo demuestra que **no debe ser menor a las 8 semanas**. Habr-Gama y colaboradores realizaron una revisión retrospectiva de 150 pacientes de los cuales un 48% habían tenido alguna demora en el tiempo de cirugía por distintas razones extendiéndose hasta a las 12 semanas. Al comparar ambos grupos se encontró que si bien no existieron diferencias en supervivencia global (86% vs. 81.6%) y de supervivencia libre de enfermedad (56.5% vs. 58.9%), las tasas de RCC fueron mayores<sup>19, 44</sup>.

### Terapias de rescate, patrones de recurrencia y supervivencia

Aquellos pacientes que tienen una respuesta incompleta o recurren luego de una RCC son candidatos a una terapia de rescate. En la experiencia del grupo brasilero, de los 361 pacientes, 122 tuvieron una RCC inicial. De ellos, 99 se mantuvieron en respuesta completa luego de un año de seguimiento. Las recaídas aparecieron con una media de 50 meses. La mitad de los pacientes fueron sometidos a una AAP. Un tercio de estos pacientes presentaron recurrencias considerablemente bajas y superficiales que fueron pasibles de una resección local transanal (biopsia escisional). *Todas las recurrencias fueron detectadas en el examen físico lo que sugiere que pudieron desarrollarse a partir de focos microscópicos en las capas más superficiales de la pared rectal*. Es posible que los pacientes con recurrencia durante el primer año sean en realidad persistencia de la enfermedad y que la RCC haya sido un diagnóstico equivocado. No obstante ello, se demostró que esta población tiene una tasa de supervivencia equiparable a los pacientes con respuestas parciales que debieron ser operados de inicio<sup>19</sup>. Por otro lado el análisis

histopatológico de las piezas quirúrgicas reseca- das de estos casos presenta estadios menores por lo que se constató que la respuesta tumoral es un fenómeno tiempo-dependiente<sup>36</sup>.

En la serie de Habr-Gama<sup>18</sup> hubo un total de 13 (13.1%) pacientes con recurrencias: 5 (5%) endorrectales, 7 (7.1%) sistémicas, y 1 (1%) de ambas. Las 5 recaídas endorrectales fueron tratadas con cirugía. El tiempo medio de recurrencia fue de 52 meses para las **recaídas locales y 29.5 meses para las sistémicas**. Las recurrencias sistémicas en pacientes con RCC ocurrieron más tempranamente que las recurrencias locales. Más allá de la biología tumoral, esto podría explicarse por las limitaciones de los estudios por imágenes en detectar focos micro metastásicos en la estadi- ficación inicial. Existieron un total de 5 muertes específicas por cáncer luego de la recurrencia sistémica. La supervivencia global y libre de enfermedad a los 5 años fue del 93% y 85% respectivamente.

*La supervivencia de la serie está asociada con el estadio tumoral final (clínico o patológico)*. Los pacientes con RCC tuvieron resultados semejantes a los ypCR (estadio 0). A su vez, este grupo tuvo supervivencias significativamente mayores que los estadios II y III. Por ello, el estadio patológico final es el factor pronóstico de supervivencia más importante en los pacientes que realizan trata- miento neoadyuvante. Estos resultados fueron constatados en otras series<sup>47</sup>.

***El estadio patológico luego del tratamiento es el que establece el pronóstico de la enfer- medad.***

En el año 2013 se presentó una actualiza- ción de los resultados obtenidos con el protocolo extendido<sup>12</sup>. Se evaluaron 70 pacientes con- secutivos. Un 68% tuvo RCC inicial. De ellos, 8 requirieron cirugía por recaída local. Cuarenta enfermos mantuvieron la RCC en el tiempo. Sólo dos requirieron cirugía por una recurrencia alejada. En este análisis se observó un índice de RCC del 54%. La adherencia a la conducta propuesta por el grupo de Habr-Gama aun no ha sido muy alta.

En la encuesta realizada para este relato se observó que sólo el 25% de los cirujanos está dispuesto a evitar una resección radical fren-

TABLA 2  
Conducta frente a una RCC a nivel mundial

	Wath and waitt (%)	Resección de cicatriz (%)	Resección radical (%)	Desconoce (%)	Total
Argentina	193 (33) *	71 (12)	289 (49.4)	32 (5.4)	585
Latinoamérica	92 (29.3) *	36 (11.5)	170 (54.4)	15 (4.8)	313
Norteamérica	12 (11.1)	4 (3.7)	89 (82.5)	3 (2.7)	108
Europa	18 (9.9)	17 (9.3)	144 (79.7)	2 (1.1)	181
Oriente	5 (9)	4 (7.4)	40 (72.7)	6 (10.9)	55
Mundial	320 (25)	132 (10.6)	732 (59)	58 (4.6)	1242

\*  $p < 0.01$

te a una RCC. Los cirujanos proclives a esta modalidad se encuentran mayoritariamente en Latinoamérica, fundamentalmente en Brasil y Argentina (Tabla 2).

La falta de adherencia que se observa en el resto del mundo está sustentada por el hecho de que estos resultados no han podido reproducirse de la misma forma que se han visto en el grupo brasilero. Por otro lado, Hughes y colaboradores, en una experiencia muy limitada, han observado resultados opuestos a los descritos con el uso del "wath and wait"<sup>25</sup>. Sin duda que la comunidad médica se encuentra a la espera de estudios con diseño más apropiado para poder validar estas alternativas. Por el momento dichas conductas no deberían efectuarse fuera de los protocolos de investigación.

### Perspectivas a futuro

Existen aún varios aspectos controversiales respecto de la RCC que deberán ser esclarecidos en el futuro. Las investigaciones actuales están focalizadas a identificar las características del genotipo y fenotipo tumoral. *El cáncer de recto no es una única enfermedad sino un grupo de enfermedades similares que difieren en su carga genética y biología molecular.* Es así que la distinción de cada forma de cáncer permitirá: predecir el grado de agresión; determinar el tipo de respuesta a cada terapéutica; planificar las dosis y modos de aplicación de las mismas; prever posibles efectos colaterales, etc. Es decir que todas las conductas mencionadas en este capítulo podrán ser aplicadas a aquellos pacientes que puedan beneficiarse con las mismas.

### CONCLUSIONES

***La RCC es la imposibilidad de evidenciar la presencia de tumor residual con cualquier estudio diagnóstico.***

***El método más preciso para definir una RCC frente a una cicatriz residual es la biopsia escisional.***

***El aumento de la dosis de radioquimioterapia y el incremento en el tiempo de espera favorecen el índice RCC.***

***Si bien la cirugía sigue siendo el tratamiento estándar, la conducta conservadora frente a una RCC empieza a mostrar resultados equiparables a los quirúrgicos.***

***No hay evidencias suficientes para ofrecer esta terapéutica a cualquier enfermo fuera de un protocolo de investigación.***

***Los resultados obtenidos pueden ser utilizados para considerar esta alternativa en pacientes donde la cirugía amputativa sería la única opción o donde la comorbilidad del paciente sea tan elevada que un tratamiento quirúrgico podría significar un alto riesgo de vida.***

***Es posible que en el futuro, la definición del geno y fenotipo permita adecuar y optimizar la terapia a fin de maximizar los efectos oncolíticos y minimizar los tóxicos, así como también, determinar la posible resistencia al tratamiento.***

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, Tepper JE. *Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population-based analysis*. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2005; 6: 426-431.
2. Bonnen M, Crane C, Vauthey JN, Skibber J, Delclos ME, Rodriguez-Bigas M, et al. *Long-term results using local excision after preoperative chemoradiation among selected T3 rectal cancer patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004; 60: 1098-1105.
3. Callender G, Das P, Rodriguez-Bigas M, Skibber J, Crane C, Krishnan S, et al. *Local excision after preoperative chemoradiation results in an equivalent outcome to total mesorectal excision in selected patients with T3 rectal cancer*. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 441-447.
4. Calvo F, Domper M, Matute R, Martinez-Lazaro R, Arranz JA, Desco M, et al. *18F-FDG positron emission tomography staging and restaging in rectal cancer treated with preoperative chemoradiation*. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2004; 58: 528-535.
5. Chessin D, Enker W, Cohen A, Paty P, Weiser M, Saltz L, et al. *Complications after preoperative combined modality therapy and radical resection of locally advanced rectal cancer: a 14-year experience from a specialty service*. Journ American College of Surgeons. 2005; 200: 876-882.
6. Das P, Skibber J, Rodriguez-Bigas M, Feig B, Chang G, Wolff R, et al. *Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer*. Cancer. 2007; 109: 1750-1755.
7. Eriksen M, Wibe A, Norstein J, Haffner J, Wiig J. *Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients*. Colorectal disease. 2005; 7: 51-57.
8. FL G. *AJCC cancer staging manual. 6th edition*. New York: Springer-Verlag, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. 2002.
9. Fleming F, Hayanga A, Glynn F, Thakore H, Kay E, Gillen P. *Incidence and prognostic influence of lymph node micrometastases in rectal cancer*. EJSO. 2007; 33: 998-1002.
10. Grade M, Wolff H, Gaedcke J, Ghadimi B. *The molecular basis of chemoradiosensitivity in rectal cancer: implications for personalized therapies*. Langenbecks Arch Surg. 2012; 397: 543-555.
11. Grann A, Zauber P. *Is there a predictive value for molecular markers in predicting response to radiation and chemotherapy in rectal cancer?* International journal of radiation oncology, biology, physics. 2002; 54: 1286-1287.
12. Habr-Gama A, Sabbaga J, Aguilar P, Gama-Rodrigues J, Nadalin W. *Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer - Are we getting closer to anal cancer management? Presentado en ASCRS Annual Meeting 2013*, Phoenix, AZ, USA. Abstrac S77.
13. Habr-Gama A, de Souza P, Ribeiro U Jr, Nadalin W, Gansl R, Sousa AH, et al. *Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment*. Diseases of the colon and rectum. 1998; 41: 1087-1096.
14. Habr-Gama A, Oliva Perez R. *The strategy "wait and watch" in patients with a cancer of bottom stocking rectum with a complete clinical answer after neoadjuvant radiochemotherapy*. Journal de chirurgie. 2009; 146: 237-239.
15. Habr-Gama A, Perez R, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J. *Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer*. Surgical oncology clinics of North America. 2010; 19: 829-845.
16. Habr-Gama A, Perez R, Kiss D, Rawet V, Scanavini A, Santinho P, et al. *Preoperative chemoradiation therapy for low rectal cancer. Impact on downstaging and sphincter-saving operations*. Hepatogastroenterology. 2004; 51: 1703-1707.
17. Habr-Gama A, Perez R, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa A, et al. *Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results*. Annals of surgery. 2004; 240: 711-717.
18. Habr-Gama A, Perez R, Proscurshim I, Campos F, Nadalin W, Kiss D, et al. *Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy*. Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2006; 10: 1319-1328.
19. Habr-Gama A, Perez R, Proscurshim I, Nunes Dos Santos R, Kiss D, Gama-Rodrigues J, et al. *Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome?* International journal of radiation oncology, biology, physics. 2008; 71: 1181-1188.
20. Habr-Gama A, Perez R, Proscurshim I, Rawet V, Pereira D, Sousa A, et al. *Absence of lymph nodes in the resected specimen after radical surgery for distal rectal cancer and neoadjuvant chemoradiation therapy: what does it mean?* Diseases of the colon and rectum. 2008; 51: 277-283.
21. Habr-Gama A, Perez R, Sabbaga J, Nadalin W, Sao Juliao G, Gama-Rodrigues J. *Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period*. Diseases of the colon and rectum. 2009; 52: 1927-1934.
22. Habr-Gama A, Perez R, Wynn G, Marks J, Kessler H, Gama-Rodrigues J. *Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: characterization of clinical and endoscopic findings for standardization*. Diseases of the colon and rectum. 2010; 53: 1692-1698.
23. Habr-Gama A, Perez R. *Non-operative management of rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation*. The British journal of surgery. 2009; 96: 125-127.
24. Hiotis S, Weber S, Cohen A, Minsky B, Paty P, Guillem J, et al. *Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients*. Journal of the American College of Surgeons. 2002; 194: 131-135.
25. Hughes R, Harrison M, Glynn-Jones R. *Could a wait and see policy be justified in T3/4 rectal cancers after chemoradiotherapy?* Acta Oncol. 2010; 49: 378-381.
26. Huh J, Jung E, Park Y, Lee K, Sohn S. *Preoperative chemoradiation followed by transanal excision for rectal cancer*. J Surg Res. 2008; 148: 244-250.
27. Jessup J, Loda M. *Prognostic markers in rectal carcinoma*. Seminars in surgical oncology. 1998; 15: 131-140.

28. Kapiteijn E, Marijnen C, Nagtegaal I, Putter H, Steup W, Wiggers T, et al. *Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer*. The New England journal of medicine. 2001; 345: 638-646.
29. Kim C, Yeatman T, Coppola D, Trotti A, Williams B, Barthel J, et al. *Local excision of T2 and T3 rectal cancers after downstaging chemoradiation*. Ann Surg. 2001; 234: 352-358.
30. Kristiansen C, Loft A, Berthelsen A, Graff J, Lindebjerg J, Bisgaard C, et al. *PET/CT and histopathologic response to preoperative chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer*. Diseases of the colon and rectum. 2008; 51: 21-25.
31. undel Y, Brenner R, Purim O, Peled N, Idelevich E, Fenig E, et al. *Is local excision after complete pathological response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer an acceptable treatment option?* Dis Colon Rectum. 2010; 53: 1624-1631.
32. Lim S, Hong S, Yu C, Hong Y, Kim T, Park J, et al. *Prevalence and clinical significance of acellular mucin in locally advanced rectal cancer patients showing pathologic complete response to preoperative chemoradiotherapy*. The American journal of surgical pathology. 2013; 37: 47-52.
33. Marks G, Mohiuddin MM, Masoni L, Pechiolli L. *High-dose preoperative radiation and full-thickness local excision. A new option for patients with select cancers of the rectum*. Dis Colon Rectum. 1990; 33: 735-739.
34. Matthiessen P, Hallbook O, Andersson M, Rutegard J, Sjudahl R. *Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum*. Colorectal disease. 2004; 6: 462-469.
35. Mohiuddin M, Marks G, Bannon J. *High-dose preoperative radiation and full thickness local excision: A new option for selected T3 distal rectal cancers*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994; 30: 845-849.
36. Moore H, Gittleman A, Minsky B, Wong D, Paty P, Weiser M, et al. *Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection*. Diseases of the colon and rectum. 2004; 47: 279-286.
37. Nagtegaal I, Gaspar C, Peltenburg L, Marijnen C, Kapiteijn E, van de Velde CJ, et al. *Radiation induces different changes in expression profiles of normal rectal tissue compared with rectal carcinoma*. Virchows Archiv. 2005; 446: 127-135.
38. Nair R, Siegel E, Chen D, Fulp W, Yeatman T, Malafa M, et al. *Long-term results of transanal excision after neoadjuvant chemoradiation for T2 and T3 adenocarcinomas of the rectum*. J Gastrointest Surg. 2008; 12: 1797-1805.
39. Park J, Lim S, Kim D, Jung K, Hong Y, Chang H, et al. *Carcinoembryonic antigen as a predictor of pathologic response and a prognostic factor in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and surgery*. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2009; 74: 810-817.
40. Park Y, Sohn S, Seong J, Baik S, Lee K, Kim N, et al. *Serum CEA as a predictor for the response to preoperative chemoradiation in rectal cancer*. J Surg Oncol. 2006; 93: 145-150.
41. Perez R, Sao Juliao G, Sabbagh C, Lynn P, Ono C, Nahas S, et al. *Predictive Factors at PET/CT for Complete Response after Neoadjuvant CRT for Distal Rectal Cancer: Results from a Prospective Study Using Sequential PET/CR*. Presentado en ASCRS Annual Meeting 2013, Phoenix, AZ, USA. Abstrac S74.
42. Perez R, Bresciani B, Bresciani C, Proscurshim I, Kiss D, Gama-Rodrigues J, et al. *Mucinous colorectal adenocarcinoma: influence of mucin expression (Muc1, 2 and 5) on clinico-pathological features and prognosis*. International journal of colorectal disease. 2008; 23: 757-765.
43. Perez R, Habr-Gama A, Nishida Arazawa S, Rawet V, Coelho Siqueira S, Kiss D, et al. *Lymph node micrometastasis in stage II distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy*. International journal of colorectal disease. 2005; 20: 434-439.
44. Perez R, Habr-Gama A, Sao Juliao G, Gama-Rodrigues J, Sousa A Jr, Campos F, et al. *Optimal timing for assessment of tumor response to neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal cancer: do all patients benefit from waiting longer than 6 weeks?* International journal of radiation oncology, biology, physics. 2012; 84: 1159-1165.
45. Perez R, Habr-Gama A, Seid V, Proscurshim I, Sousa A Jr, Kiss D, et al. *Loop ileostomy morbidity: timing of closure matters*. Diseases of the colon and rectum. 2006; 49: 1539-1545.
46. Pucciarelli S, Capirci C, Emanuele U, Toppan P, Friso M, Pennelli G, et al. *Relationship between pathologic T-stage and nodal metastasis after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer*. Annals of surgical oncology. 2005; 12: 111-116.
47. Quah H, Chou J, Gonen M, Shia J, Schrag D, Saltz L, et al. *Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation*. Cancer. 2008; 113: 57-64.
48. Rengan R, Paty P, Wong W, Guillem J, Weiser M, Temple L, et al. *Distal cT2N0 rectal cancer: is there an alternative to abdominoperineal resection?* Journal of clinical oncology. 2005; 23: 4905-4912.
49. Ross J, Torres-Mora J, Wagle N, Jennings T, Jones D. *Biomarker-based prediction of response to therapy for colorectal cancer: current perspective*. American journal of clinical pathology. 2010; 134: 478-490.
50. Ruo L, Guillem J, Minsky B, Quan S, Paty P, Cohen A. *Preoperative radiation with or without chemotherapy and full-thickness transanal excision for selected T2 and T3 distal rectal cancers*. Int J Colorectal Dis. 2002; 17: 54-58.
51. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer*. The New England journal of medicine. 2004; 351: 1731-1740.
52. Schell S, Zlotecki R, Mendenhall W, Marsh R, Vauthey J, Copeland E, et al. *Transanal excision of locally advanced rectal cancers downstaged using neoadjuvant chemoradiotherapy*. J Am Coll Surg. 2002; 194: 584-590.
53. Sermier A, Gervaz P, Egger J, Dao M, Allal A, Bonet M, et al. *Lymph node retrieval in abdominoperineal surgical specimen is radiation time-dependent*. World journal of surgical oncology. 2006; 4: 29.
54. Smith K, Tan D, Das P, Chang G, Kattepogu K, Feig B, et al. *Clinical significance of acellular mucin in rectal adenocarcinoma patients with a pathologic complete response to preoperative chemoradiation*. Annals of surgery. 2010; 251: 261-264.

## CONCEPTOS DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

La incorporación del especialista en histopatología al equipo multidisciplinario ha permitido mejorar la calidad del tratamiento del cáncer de recto. La necesidad de definir con precisión la calidad de la resección quirúrgica y el advenimiento de nuevas técnicas resectivas (endoscópicas o transanales), así como el desarrollo de tratamientos no quirúrgicos, han exigido al patólogo cambios en la forma de estudiar esta enfermedad. La interacción de los distintos especialistas ha hecho que los patólogos deban aprender conceptos quirúrgicos e imagenológicos que le permitan a su vez realizar mejores lecturas de las piezas a estudiar. Por otro lado, los demás especialistas también han tenido que incorporar conceptos referentes a la histopatología. *El objetivo del presente capítulo es acercar a los cirujanos los conceptos histopatológicos necesarios para realizar un tratamiento adecuado del cáncer de recto.*

### CONCEPTOS BÁSICOS

#### Evaluación histológica

La clasificación histológica recomendada en este tipo de tumores es la propuesta por la "Organización Mundial de la Salud" (OMS)<sup>32</sup>. La misma los clasifica en:

- Adenocarcinoma.
- Adenocarcinoma mucinoso coloide.
- Adenocarcinoma mucinoso en anillo de sello.
- Carcinoma escamoso.
- Carcinoma adenoescamoso.
- Carcinoma medular.
- Carcinoma de células pequeñas.
- Carcinoma indiferenciado.

*El 95% de los tumores rectales son adenocarcinomas. Los únicos subtipos histológicos con significado pronóstico adverso independiente son el adenocarcinoma de células en anillo de sello y el carcinoma de células pequeñas<sup>5, 36</sup>.*

Los adenocarcinomas mucinosos constituyen el 33% de los carcinomas rectales. Si bien la diferenciación celular determina el grado de estos tumores al igual que el resto, la asociación o no con inestabilidad microsatelital les otorga el factor pronóstico más importante, ya que de ser inesta-

bles se comportan como tumores de bajo grado. Según la localización de la acumulación de mucina pueden clasificarse en coloides, cuando se da en forma extracelular, y en anillo de sello, cuando se da en forma intracelular generando el aspecto típico de sus células.

Los carcinomas medulares en general tienen inestabilidad satelital y presentan buen pronóstico. Estos tumores pueden desarrollarse esporádicamente o en asociación con Síndrome de Lynch.

Existe un grupo de tumores que no estarían incluidos en la nomenclatura mencionada a lo que el Colegio Americano de Patólogos ha clasificado como "otros"<sup>68</sup>.

#### Grado histológico

Diferentes sistemas de graduación han sido propuestos, pero se carece de un sistema único y uniformemente aceptado. La mayoría realizan una clasificación en 3 o 4 grados:

- Grado 1: Bien diferenciado.
- Grado 2: Moderadamente diferenciado.
- Grado 3: Pobremente diferenciado.
- Grado 4: Indiferenciado.

El sistema mencionado ha mostrado gran variabilidad inter observador por lo cual el Colegio Americano de Patólogos<sup>14, 68</sup> y la AJCC (American Joint Committee on Cancer)<sup>22</sup> recomiendan la categorización en 2 grupos:

- Bajo grado: Incluye tumores bien y moderadamente diferenciados, donde la formación de glándulas es  $\geq$  a 50%.
- Alto grado: Los tumores pobremente diferenciados e indiferenciados, donde la formación de glándulas es  $<$  a 50%.

Ante la presencia de adenocarcinoma con diferenciación heterogénea, el grado se basará en el componente menos diferenciado. Por definición el adenocarcinoma de células en anillo de sello, el carcinoma de células pequeñas y el carcinoma indiferenciado son de alto grado y no se clasifican en este sistema.

Varios estudios multivariados han mostrado como los tumores de alto grado representan un factor pronóstico adverso en forma independiente al estadio<sup>15</sup>.

### Profundidad de la invasión

El crecimiento tumoral en profundidad se produce en masa o siguiendo sitios de debilidad como la entrada de vasos a la capa muscular. Como se observa en el Anexo 2, la AJCC Cancer Staging Manual 7<sup>ma</sup> edición<sup>22</sup>, divide el compromiso parietal de T1 a T4. El riesgo de metástasis ganglionares y peor pronóstico aumenta cuanto más avanzado es el T<sup>30</sup>. Esta última edición TNM agregó la subdivisión de T4 en T4a (cuando el tumor penetra la superficie del peritoneo visceral) y en T4b (cuando el tumor invade directamente otro órgano o estructura vecina)<sup>22</sup>. En tumores del recto inferior la invasión del esfínter externo es clasificada como T3 y cuando invade el músculo elevador del ano es considerado T4<sup>68</sup>. Gunderson y colaboradores publicaron en 2010 un análisis poblacional de 35 829 pacientes con cáncer rectal considerando vigilancia, epidemiología y resultados finales en cáncer de recto (*Estudio SEER*). Sobre la base de estos hallazgos se confeccionó la 7<sup>ma</sup> edición del TNM<sup>30</sup>. En el mismo se informa, en pacientes N negativos, una supervivencia relativa a 5 años (con corrección de morbilidad relativa a la edad) del 96.6% en T1, 92.1% en T2, 78.7% en T3, 69.2% en T4a y 53.6% en T4b.

La clasificación TNM actual no incluye la subdivisión de los tumores T1, la cual puede resultar de utilidad a la hora de determinar el tratamiento a utilizar. En pólipos pediculados con carcinoma invasor la clasificación de Haggitt resulta de utilidad ya que aquellos nivel 1 (limitados a la cabeza), nivel 2 (limitados al cuello) y nivel 3 (limitados al pedículo) presentan bajo riesgo de metástasis ganglionares (< 1%)<sup>31</sup>. En lesiones Haggitt nivel 4 (invasión de la base) el riesgo de metástasis ganglionares asciende al 12%<sup>16</sup>. Por otro lado, las lesiones T1 no pediculadas presentan comportamiento y pronóstico diferente al analizar la profundidad de la invasión en la submucosa. Estas pueden dividirse en Sm1 (cuando invaden el tercio superior de la submucosa), Sm2 (cuando invaden el tercio medio) y Sm3 (cuando invaden el tercio inferior). Nascimbeni y colaboradores luego de analizar lesiones T1, observaron que un 3% de los tumores Sm1 tenían ganglios afectados, 8% de los Sm2 y un 23% de los Sm3<sup>49</sup>.

Otro factor de importancia no incluido en el TNM actual es la subdivisión de los tumores T3. En 1993, bajo el liderazgo de Hermanek, la UICC

(Union for International Cancer Control) propuso la subdivisión de lesiones T3<sup>35</sup>. Si bien se han descrito algunas alternativas<sup>60</sup>, la que aún mantiene vigencia es la versión inicial. De acuerdo a la profundidad de invasión mesorrectal se los divide de la siguiente manera:

- **T3a: < 1 mm.**
- **T3b: Entre 1 y 5 mm.**
- **T3c: Entre 5 y 15 mm.**
- **T3d: > de 15 mm.**

En 1990, Cawthorn y colaboradores, analizaron el valor pronóstico de la invasión extramural en una serie de 167 pacientes con cáncer de recto. Demostraron que cuando la invasión era mayor a 4 mm la supervivencia a 5 años era menor (< 4 mm: 55% vs. ≥ 4 mm: 25%; p < 0.001)<sup>12</sup>. La limitación de este trabajo es que se incluyeron pacientes con estadio I y otros que fueron a cirugía paliativa.

En 2001 Merckel y colaboradores publicaron una serie de 853 pacientes tratados con cirugía sin neoadyuvancia. Las lesiones T3 con compromiso extramural mayor a 5 mm presentaban mayor recurrencia local que las lesiones con ≤ 5 mm (26.3% vs. 10.4%; p < 0.0001), así como también presentaban menor tasa de supervivencia a 5 años (54.1% vs. 85.4%; p < 0.0001). *Las lesiones sin compromiso ganglionar T3 con invasión extramural ≤ 5 mm presentaron una tasa de supervivencia a 5 años similar a las lesiones T2. Esta misma situación se repitió cuando existía compromiso ganglionar en ambos grupos*<sup>43</sup>. Shin y colaboradores publicaron en 2012 un análisis retrospectivo de 291 pacientes con tumores de recto T3, los cuales fueron subdivididos según la clasificación propuesta por Hermanek<sup>60</sup>. *Con una media de seguimiento de 43 (4-98) meses se observó como la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue mayor en los pacientes T3a-b al compararse con los T3c-d (77.6% vs. 55.2%; p < 0.001).*

**Basado en estos hallazgos algunos grupos consideran a los tumores T3 a-b, como lesiones con comportamiento biológico comparable a los T2. En consecuencia, las indicaciones terapéuticas también se ajustan a este concepto.**

Como se mencionase anteriormente, el trabajo SEER<sup>30</sup> encontró diferencias en la tasa de supervivencia entre pacientes con lesiones T4a y T4b, lo que motivó la incorporación de esta subdivisión en

el nuevo TNM. Estas lesiones representaban sólo el 14.3% de los pacientes analizados mientras que los tumores T3 representaban más del 60% y no han sido subdivididos. Este punto seguramente se considerará al desarrollarse la nueva clasificación TNM en un futuro.

### Metástasis ganglionares

La aparición de metástasis ganglionares generalmente es escalonada. Los ganglios linfáticos considerados *regionales* son: los mesentéricos inferiores, mesentéricos sigmoideos, mesorrectales, sacros laterales, presacros, sacros promontorios (Gerota), ilíacos internos, rectales (hemorroidales) superiores, medios e inferiores<sup>68</sup>. *El compromiso de los ganglios de cadena ilíaca común o externa, como otros no regionales, se consideran como metástasis a distancia*<sup>22</sup>. En tumores rectales inferiores que comprometen la línea pectínea pueden producirse metástasis inguinales.

El tamaño ganglionar no es un criterio para definir su compromiso, ya que ganglios grandes pueden presentar hiperplasia reactiva y otros pequeños, micrometástasis.

La AJCC recomienda la evaluación de 10 a 14 ganglios en pacientes que no han recibido neoadyuvancia<sup>22</sup>. El Colegio Americano de Patólogos recomienda la evaluación de 12 a 18 ganglios para poder identificar correctamente estadios tempranos<sup>68</sup>. Mientras tanto, NCCN recomienda el análisis de al menos 12 ganglios<sup>51</sup>. Más allá de estas recomendaciones existe consenso que al aumentar el número de ganglios analizados aumenta la sensibilidad para llevar a cabo una correcta estadificación. Cserni y colaboradores publicaron en 2002 un estudio sobre lesiones colorrectales T3N0M0 con al menos un ganglio examinado histológicamente. En el mismo se observó que la supervivencia a 5 y 10 años mejoraba cuanto mayor era el número de ganglios analizados, ya que esto permitía una estadificación más precisa<sup>17</sup>. Pocard y colaboradores analizaron la recurrencia local y supervivencia en pacientes con lesiones T3 sin metástasis ganglionares y que no habían recibido neoadyuvancia. Los pacientes con recuento ganglionar menor a 10 presentaron una peor supervivencia que aquellos con un recuento mayor<sup>54</sup>. Con un análisis similar, Tepper y colaboradores recomiendan la evaluación de al menos 14 ganglios para lograr

una adecuada estadificación<sup>63</sup>. El número de ganglios analizados luego una resección quirúrgica depende de múltiples factores como la técnica de resección, edad, variaciones anatómicas, obesidad, neoadyuvancia y dedicación por el patólogo en su búsqueda. Baxter y colaboradores evaluaron el impacto de la radioterapia preoperatoria en el recuento ganglionar analizando el registro SEER<sup>3</sup>. En el mismo se demostró que aquellos que habían recibido radioterapia preoperatoria presentaron menor recuento ganglionar (7 vs. 10;  $p \leq 0.0001$ ) y que solo el 20% de estos pacientes de este grupo alcanzó el estándar mínimo de 12 ganglios.

En cáncer de recto es frecuente que existan ganglios menores a 5 mm con metástasis. Esto obliga al patólogo a evaluar estos ganglios. La búsqueda inicial se realiza bajo inspección visual, palpación y disección. Cuando el número de ganglios analizado no es el adecuado, el Colegio Americano de Patólogos recomienda utilizar técnicas de enriquecimiento. Las mismas consisten en colocar la grasa mesorrectal en soluciones que disuelven la misma y así recuperar los ganglios mediante filtrado. En este procedimiento se pueden utilizar sustancias como éter, alcohol o xilol con el inconveniente que presentan por su volatilidad y toxicidad. *En los últimos años ha ganado popularidad la solución GEWF (ácido acético glacial, etanol, agua destilada y formaldehído) por su menor toxicidad*<sup>52</sup>.

Las metástasis ganglionares pueden ser *masivas, submasivas o parciales*. Como puede observarse en el Anexo 2, el número de ganglios comprometidos determina la clasificación TNM del tumor.

Cuando la afección es menor a 2 mm y mayor a 0.2 mm se la denomina *micrometástasis*. Estas son clasificadas como N1 (mic) o M1 (mic) de acuerdo a si se encuentran en ganglios u órganos distantes. Las denominadas *células en tránsito* (ITCs: Isolated tumor cells) son definidas como células tumorales sueltas o en grupos menores a 0.2 mm, generalmente detectadas por técnicas especiales como inmunohistoquímica. Son clasificadas como N0 debido a que no se ha demostrado que cambien el pronóstico<sup>68</sup>. *Los nódulos tumorales extramurales son depósitos de tumor identificables macroscópica o microscópicamente que se localizan en la grasa perirrectal o mesentérica*. Se los considera producto de la

diseminación discontinua vía venosa o perineural, o pueden representar un ganglio linfático completamente reemplazado. La interpretación de los mismos tiene especial interés en los pacientes que no presentan metástasis ganglionares. La AJCC los clasifica bajo la categoría *N1c* en ausencia de otra metástasis ganglionar. Esta nominación se considera en base a que la presencia de los mismos ha sido asociada a una reducción de la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad<sup>51</sup>. El análisis multivariado realizado por Ueno y colaboradores mostró que *los pacientes con nódulos tumorales extramurales sin metástasis ganglionares presentan una supervivencia a 5 años del 37%, mientras que en aquellos sin nódulos extramurales la tasa es del 91.5% (p < 0.0001)*<sup>66</sup>.

***El compromiso ganglionar por metástasis constituye uno de los factores pronósticos más importantes como determinante en la supervivencia global.***

La supervivencia a 5 años en pacientes con metástasis ganglionares disminuye significativamente (40% vs. 68%)<sup>48</sup>. Cecil y colaboradores, analizando la serie de Heald, observaron que la tasa de recurrencia local fue del 2% en Dukes A, 4% en Dukes B y 7.5% en Dukes C (p = 0.01). A su vez, la tasa de recurrencia sistémica fue del 8% en Dukes A, 18% en Dukes B y 37% en Dukes C (p = 0.0001)<sup>13</sup>. *Estos resultados demostraron como el compromiso ganglionar aumenta más el riesgo de compromiso sistémico que la recurrencia local.* Gunderson y colaboradores (SEER) mostraron como el número de ganglios positivos afecta el pronóstico<sup>30</sup>. Los pacientes con solo un ganglio comprometido (N1a) tienen un 3 a 10% mejor supervivencia que aquellos con 2 o 3 ganglios (N1b). Por otro lado, los pacientes con 4 a 6 ganglios positivos tienen 5 a 20% mejor supervivencia a 5 años que aquellos con 7 o más (N2b).

En el TNM actual no se considera el porcentaje de ganglios positivos (PGP). Esta es la relación de los ganglios positivos sobre los ganglios estudiados. Este punto surge con interés por muchos autores basado en resultados observados sobre otros tumores y en la posibilidad de sortear la dificultad presente en muchas ocasiones de reclutar 12 ganglios para estudio. Dekker y colaborado-

res<sup>19</sup> evaluaron el valor del PGP en 605 pacientes estadio III del Dutch TME Trial. En el mismo se observó como el PGP resultó ser un factor de riesgo independiente para disminuir la supervivencia global y aumentar recurrencia local. El PGP de 0.6 resultó ser el mejor punto de corte para identificar pacientes de alto riesgo (supervivencia global a 5 años: 61% vs. 32%, hazard ratio 2.45; recurrencia local a 5 años: 12.6% vs. 16.3%, hazard ratio 1.65). *Seguramente será un punto a considerar en futuras clasificaciones TNM.*

### **Invasión linfovascular y perineural**

Análisis multivariados han mostrado a la invasión venosa como un factor de mal pronóstico independiente<sup>15</sup>.

***La invasión de venas extramurales se ha relacionado como un factor pronóstico negativo y se asocia a un incremento del riesgo de desarrollo de metástasis hepáticas***<sup>8</sup>.

Respecto a la invasión venosa intramural los resultados son menos claros por la falta de evidencia. Muchos estudios han mostrado a la invasión linfática y perineural como indicadores de mal pronóstico independientes<sup>20, 24</sup>. Liebig y colaboradores demostraron que la presencia de estos factores se relaciona a una menor tasa de supervivencia global (25% vs. 72%; p < 0.01) y supervivencia libre de enfermedad a 5 años (16% vs. 65%; p < 0.01)<sup>39</sup>. *Al realizar el análisis multivariado la presencia de invasión perineural resultó ser un factor pronóstico independiente en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.*

## **CONCEPTOS SOBRE MÁRGENES DE RESECCIÓN**

### **Evaluación macroscópica inicial**

En una valoración inicial resulta de interés la descripción de la ubicación del tumor, el porcentaje de circunferencia que ocupa, el tamaño y la configuración tumoral<sup>59</sup>.

Es importante especificar la relación del tumor con la reflexión peritoneal. La valoración del tamaño *no se relaciona como un factor pronóstico* dado que es independiente al comportamiento biológico. Suele incluirse una descripción macros-

cópica clasificándolos como exofíticos, endofíticos o ulcerados, difusos o estenosantes. *Otro punto relevante es la evaluación de la presencia de perforación tumoral ya que esto sí tiene implicancias en el pronóstico.*

### Evaluación de la escisión total del mesorrecto (ETM)

El mesorrecto está constituido por un compartimiento de tejido graso, vasos sanguíneos y tejido linfático perirrectal que mide entre 2 y 3 cm de espesor. Está recubierto por la fascia propia del recto que es gruesa en la cara posterior y fina en su cara anterior. *La cara posterior se separa de la fascia presacra por una capa de tejido areolar laxo y avascular que sirve de plano al momento de realizar la ETM.*

Ya se ha mencionado en reiteradas oportunidades que la calidad de la técnica quirúrgica es un factor fundamental para optimizar la tasa de recurrencia local y mejorar la supervivencia a largo plazo<sup>68</sup>. La cirugía con ETM llevada a cabo correctamente reduce los índices de recurrencia local del 20-30% al 8-10% o menos e incrementa la supervivencia a 5 años del 48% al 68%<sup>2, 37</sup>.

***Si bien existen formas indirectas para medir la calidad quirúrgica como son el índice de complicaciones, recurrencia y supervivencia, la valoración más clara y precisa es a través del estudio de la pieza quirúrgica.***

Quirke y Nagtegaal han realizado un intenso esfuerzo para demostrar la importancia de la evaluación de la calidad de la ETM<sup>53</sup>. De los estudios CLASICC<sup>29</sup> y Dutch Total Mesorectal Excision Trial<sup>37</sup> surgió la necesidad de establecer un protocolo de valoración de calidad de ETM. (Tabla 1) Esta evaluación es realizada con una inspección directa del espécimen en fresco. Se recomienda la documentación fotográfica, especialmente ante ETM incompletas. Luego el margen radial no peritonizado (anterior y posterior) se pinta con tinta china. En determinadas circunstancias el margen radial de resección va más allá de la fascia propia del recto lo que no debe interpretarse como un defecto del mesorrecto.

Nagtegaal y colaboradores han demostrado que la ETM incompleta se correlaciona con mayor riesgo de recurrencia local (36% vs. 20%;  $p = 0.02$ ), sin embargo no encontraron diferencias entre ETM completa y casi completa<sup>47</sup>. La valoración de esta variable es especialmente

TABLA 1  
Criterios para evaluar Escisión Total del Mesorrecto

Escisión Total del Mesorrecto	Características
Completa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Masa mesorrectal intacta con superficie lisa.</li> <li>- Irregularidades menores en la superficie mesorrectal.</li> <li>- Ningún defecto de superficie mayor a 5 mm de profundidad.</li> <li>- Ausencia de estrechamiento hacia el margen distal del espécimen (falta de "cono").</li> <li>- En la sección transversa el margen circunferencial aparece liso.</li> </ul>
Casi Completa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Masa mesorrectal moderada.</li> <li>- Irregularidades de la superficie mesorrectal con defectos mayores de 5 mm, pero ninguno llegando a muscular propia.</li> <li>- Muscular propia no visible en ningún sitio, con excepción de la inserción del elevador del ano.</li> <li>- Moderado estrechamiento del espécimen hacia el margen distal.</li> <li>- En la sección transversa el margen circunferencial aparece irregular.</li> </ul>
Incompleta	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Masa mesorrectal muy escasa.</li> <li>- Defectos de la superficie mesorrectal hasta la muscular propia.</li> <li>- Estrechamiento importante del espécimen hacia el margen distal.</li> <li>- En la sección transversa el margen circunferencial aparece muy irregular.</li> </ul>

importante en aquellos pacientes con margen de resección circunferencial (MRC) negativo, ya que se observó que *la tasa de recurrencia global era mayor* en pacientes con mesorrecto incompleto al ser comparados con aquellos con mesorrecto completo (28.6% vs. 14.9%;  $p = 0.03$ ). Esta diferencia no existió en pacientes con MRC positivo.

Quirke y colaboradores mostraron como la recurrencia local estimada a 3 años era del 4% en escisiones completas, del 7% en casi completas y del 13% en las incompletas<sup>57</sup>.

En piezas de amputación abdominoperineal debe valorarse además la calidad de la resección del conducto anal. La *resección completa* (en plano de músculos elevadores) incluye la resección en bloque de estos músculos, lo que confiere al espécimen la *forma cilíndrica*. La *resección incompleta* (en plano de los músculos esfínterianos) incluye la musculatura del esfínter, lo que confiere forma en *corazón de manzana*. En la resección incompleta faltan áreas de la muscular propia e incluso pueden existir soluciones de continuidad. Se ha demostrado que ante esta situación existe un índice de recurrencia local mayor y menor supervivencia<sup>23</sup>.

Es fundamental la relación entre el patólogo y el cirujano para lograr un conocimiento preciso de la calidad de la cirugía ya que esto permitiría la implementación de tratamientos complementarios si fuere necesario.

En la encuesta realizada para este relato se pudo observar como el 70.4% de los cirujanos encuestados obtiene la valoración de calidad de ETM en el informe histopatológico. En Europa

este porcentaje asciende a 77.3%, mientras que en América del Norte es de 68.5% y en Argentina de 71.6%. Por otro lado, en Latinoamérica (66.7%) y Oriente (60%) se obtiene esta información con menos frecuencia ( $p < 0.01$ ) (Tabla 2).

### Margen de resección distal (MRD)

En el tratamiento quirúrgico del cáncer de recto definir cuál es el MRD adecuado tiene especial interés ya que, muchas veces, de esto depende la posibilidad de poder preservar la función esfinteriana en forma segura. Con el correr de los años y de las investigaciones han existido cambios conceptuales en este sentido. *La NCCN recomienda un margen distal de 4-5 cm. Sin embargo en tumores de recto a menos de 5 cm de margen anal considera suficiente un margen de 1-2 cm*<sup>51</sup>. *En estas circunstancias, el Colegio Americano de Patólogos considera adecuado un margen distal de 2 cm para tumores T3 y de 1 cm para T1-2*<sup>68</sup>. El estudio del margen verdadero debe incluir la evaluación del anillo de resección de la doble sutura mecánica, la cual puede omitirse cuando el tumor se halla a más de 3 cm del margen. En tumores con margen distal mayor o igual a 5 cm la recurrencia anastomótica es poco frecuente. Deben considerarse las diferencias en la medida que existen en vivo y en vitro. Goldstein y colaboradores demostraron como 5 cm en vivo son equivalentes a 3 cm luego de la resección y a 2.2 cm luego de la fijación<sup>27</sup>.

El racional para definir la distancia óptima del margen distal se basa en dos preceptos:

TABLA 2  
Resultados Encuesta. Cirujanos que cuentan con la evaluación de calidad de ETM en los informes histopatológicos

Región/Evaluación ETM	Si (%) Encuestados	No (%)	No contesta (%)	Total
Argentina	419 (71.6)	138 (23.5)	28 (4.7)	585
Latinoamérica	209 (66.7)	96 (30.6)	8 (2.5)	313
Norteamérica	74 (68.5)	32 (29.6)	2 (1.8)	108
Europa	140 (77.3)	39 (21.5)	2 (1.1)	181
Oriente	33 (60)	21 (38.1)	1 (1.8)	55
Mundial	875 (70.4)	326 (26.2)	41 (3.3)	1242

### 1. Difusión discontinua mesorrectal distal a través de linfáticos.

Morikawa y colaboradores han mostrado como un 20% de los tumores con metástasis ganglionares presentan compromiso linfático distal al tumor, localizándose muchas veces a más de 2 cm de la masa tumoral<sup>44</sup>. En tumores extraperitoneales la ETM previene esta diseminación ya que la sección rectal se realiza en la zona donde ya no existe el mesorrecto. En el caso de tumores altos pasibles de escisión parcial de mesorrecto debe respetarse el margen de sección mesorrectal distal de 5 cm respecto al tumor con el fin de eliminar nidos tumorales distales.

### 2. Extensión de crecimiento tumoral continuo intra y extramural.

El compromiso distal intramural mayor a 2 cm solo se observa en el 3.6% de los casos<sup>61</sup>. Muchos estudios consideran que esta infiltración se da en un 4 a 10%, siendo en su mayoría confinada a 5 mm<sup>28, 40, 61</sup>. La misma se da con más frecuencia ante estadios más avanzados.

Al analizar los datos del Dutch Total Mesorectal Excision Trial se puede observar que cerca del 40% de los casos presentaban un margen distal menor a 2 cm, sin observar diferencias estadísticamente significativas en el índice de recurrencia al compararse con aquellos con margen distal mayor a 5 cm<sup>37</sup>.

Otros estudios han mostrado como un MRD menor a 2 cm no incrementa la tasa de recurrencia ni impacta negativamente en la supervivencia. En 2010, Nash y colaboradores<sup>50</sup> presentaron una serie de 627 pacientes tratados con ETM del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. El objetivo del trabajo fue mostrar como el MRD comprometido se asociaba a una mayor recurrencia. El corte considerado como MRD positivo fue  $\leq 8$  mm, basado en los hallazgos del estudio de Vernava y colaboradores<sup>67</sup>. Los pacientes con margen  $< 8$  mm presentaron un riesgo incrementado de recurrencia local y global. En 2011, Kiran y colaboradores<sup>38</sup>, realizaron un análisis sobre 784 pacientes operados por tumores a menos de 10 cm. Los mismos presentaban MRC y MRD negativos. No se observaron diferencias en la recurrencia local a 5 años ni en la supervivencia libre de enfermedad entre aquellos que presentaban un MRD  $> 0$  o  $\leq 1$  cm. Tampoco encontraron diferencias cuando el corte se estableció en 0.5 cm. Bujko y colaboradores<sup>10</sup>

publicaron en 2012 una revisión sistemática incluyendo 17 estudios que compararon resultados oncológicos de MRD  $< 1$  cm (948 pacientes) versus  $> 1$  cm (4626 pacientes). En el mismo se pudo demostrar que aquellos con MRD  $< 1$  cm presentaban una tasa de recurrencia local 1% mayor, sin que esta diferencia sea significativa. Cinco estudios consideraron MRD  $\leq 5$  mm versus  $> 5$  mm. Aquellos con menor margen presentaban una tasa de recurrencia local 1.7% mayor, sin que esta diferencia sea significativa. Finalmente, se evaluaron 73 pacientes de 5 estudios donde el MRD fue  $\leq 2$  mm. Este grupo presentó una tasa de recurrencia local 2.7% mayor, sin afectar la supervivencia global.

**La realización de ETM evita el riesgo de difusión discontinua mesorrectal. En estas circunstancias la única variable a considerar es la extensión del crecimiento intra y extramural, razón por la cual obtener un margen entre 2 y 0.5cm resulta aceptable.**

### Margen de resección circunferencial (MRC)

*Este margen corresponde a la distancia mínima existente entre células tumorales y el margen no peritonizado generado por la disección quirúrgica. Lo ideal es que coincida con el tejido areolar de la fascia mesorrectal. Estas células tumorales pueden corresponder a invasión directa del tumor, invasión venosa, linfática, perineural, metástasis ganglionares o depósitos tumorales discontinuos. Es esencial que esta distancia sea informada por el patólogo en mm. (Véase Figura 4 del Capítulo Diagnóstico y Estadificación) Para considerar este margen negativo debe ser mayor a 1 mm<sup>51, 68</sup>.*

**El MRC positivo está asociado a un incremento en la recurrencia local y es considerada una variable independiente al TNM<sup>22</sup>.**

La incidencia de MRC positivo es muy variable, ya que oscila entre el 1 y el 28% según las series<sup>45</sup>. Existen muchas variables que afectan estos resultados, pero la obtención de una baja tasa de MRC negativos demuestra la adecuada articulación de todo el equipo multidisciplinario.

Quirke y colaboradores<sup>56</sup>, mostraron en 1986 como el compromiso del margen puede estar pre-

sente en áreas que macroscópicamente no son sospechosas. Esta situación genera la necesidad de ampliar el número de cortes analizados. Este grupo aumentó el número de pacientes con MRC positivo de 6 a 27%. Las series con adecuada evaluación patológica de las piezas resecadas presentan mayor incidencia de MRC positivo. Si bien el uso de neoadyuvancia puede reducir el MRC, esto no ocurre con la aplicación del esquema corto (radioterapia: 16% vs. no radioterapia: 18%;  $p = 0.31$ )<sup>42</sup>. Al comparar los pacientes sometidos a radioterapia preoperatoria esquema corto con aquellos sometidos a radioquimioterapia se puede observar la menor incidencia de MRC positivo en este segundo grupo de pacientes (13% vs. 4%;  $p = 0.01$ )<sup>9</sup>.

Múltiples trabajos han demostrado el valor predictivo en recurrencia local y supervivencia frente al MRC positivo. Wibe y colaboradores<sup>69</sup> analizaron un registro poblacional noruego con 3319 pacientes con cáncer de recto. De ellos seleccionaron aquellos con registro de MRC (686 pacientes). Aquellos con MRC menor a 1mm tuvieron una recurrencia local del 22% versus del 5% cuando este era negativo. La tasa de desarrollo de metástasis a distancia fue del 40% en el primer grupo y del 12% en el segundo. En 2009, Bernstein y colaboradores<sup>6</sup> ampliaron el anterior estudio adicionando pacientes e incluyendo aquellos tratados con radioterapia. La recurrencia local a 5 años fue del 23.7% en aquellos con MRC 0-2 mm y del 8.9% con MRC superior. El desarrollo de metástasis a distancia fue del 43.9% en el primer grupo y del 21.7% en el segundo. Por otro lado, se observó como el MRC también impactó en pacientes que habían recibido radioterapia, aunque en menor intensidad que aquellos que no la habían recibido.

Nagtegaal y Quirke publicaron en 2008 una revisión que incluyó 17 500 pacientes<sup>45</sup>. El MRC positivo se asoció en forma significativa a recurrencia local. A su vez, el valor predictivo del MRC fue significativamente mayor para recurrencia local, cuando los pacientes habían recibido neoadyuvancia (HR= 6.3 vs. 2;  $p < 0.05$ ). Por otro lado, MRC positivo fue un predictor de desarrollo de metástasis a distancia (HR = 2.8) y de supervivencia (HR = 1.7).

La distancia que se debe tomar para definir una MRC positivo es aún tema de controversia. En base al valor pronóstico de recurrencia local

algunos trabajos han propuesto un punto de corte de 2 mm<sup>6</sup>. Nagtegaal y colaboradores<sup>46</sup> han mostrado que un margen  $\leq$  a 2 mm está asociado a un riesgo de recurrencia local del 16% versus 5.8%. Por otro lado, han mostrado como los pacientes con un MRC  $\leq$  a 1 mm se asocian a un riesgo incrementado de desarrollo de metástasis a distancia (37.6% vs. 12.7%;  $p \leq 0.01$ ) así como también a una menor supervivencia. Estos resultados fueron evaluados con un seguimiento medio de sólo 35 meses. Estos hallazgos no fueron confirmados por el estudio de Birbeck y colaboradores que realizaron un seguimiento a 5 años<sup>7</sup>.

***El MRC es considerado positivo cuando es menor o igual a 1mm. La explicación de este valor está fundada en las bajas tasas de recurrencia local identificadas en varios estudios<sup>22, 51, 68</sup>. No obstante ello, cuanto mayor es el MRC que se generara mejor es el pronóstico.***

Existen diferentes modos de compromiso del MRC. A través de invasión directa por profundidad del tumor, por invasión venosa, linfática, perineural, metástasis ganglionares o depósitos tumorales discontinuos. Algunos trabajos han mostrado que si el MRC es positivo a expensas de metástasis ganglionares el pronóstico es más favorable. Este concepto debe ser confirmado por estudios con mayor nivel de evidencia<sup>46</sup>.

***Es esencial poder identificar en cada una de las instancias diagnósticas el compromiso del MRC, ya que con solo este hallazgo la estrategia terapéutica puede ser modificada.***

Si se diagnostica el **MRC positivo** en los estudios de estadificación, el paciente debe recibir **neoadyuvancia**.

Si se identifica el **MRC positivo** en la **pieza quirúrgica** y el paciente **no recibió neoadyuvancia** es un criterio para administrar tratamiento **quimiorradiante postoperatorio**.

Si el paciente **recibió neoadyuvancia** y persiste el **MRC positivo en la pieza**, es criterio para continuar con tratamiento de **quimioterapia adyuvante**.

***El MRC es una variable que por sí sola determina la estrategia de tratamiento.***

### Clasificación de tumor residual

En 1977 la AJCC recomendó la utilización de la clasificación de *tumor residual o clasificación "R"*, ya que esta tenía un valor pronóstico de importancia<sup>1</sup>. Por esta misma razón, la cuarta edición del TNM la incluyó a partir de 1987<sup>33</sup> y la tercera edición del "AJCC Manual for Staging of Cancer" en 1988<sup>4</sup>. En todos los casos el uso del R se mantuvo en las actualizaciones posteriores<sup>22, 70</sup>.

El R se clasifica de la siguiente manera:

**Rx:** la presencia de tumor residual no puede ser evaluada.

**R0:** resección tumoral completa con márgenes histológicamente negativos.

**R1:** resección tumoral incompleta con márgenes quirúrgicos de resección comprometidos microscópicamente (sin compromiso grosero).

**R2:** resección tumoral incompleta con residuo tumoral grosero que no ha sido resecada (tumor primario, ganglios regionales, márgenes macroscópicamente comprometidos, metástasis a distancia).

*Esta clasificación es complementaria a la estadificación postoperatoria. Si bien el patólogo interviene en la clasificación del R, la valoración del cirujano es fundamental y los hallazgos intraoperatorios que puedan contribuir a su determinación deben constar en el protocolo quirúrgico.*

Hermanek y colaboradores han mostrado como la clasificación R es un predictor fuerte en recurrencia local y supervivencia<sup>34</sup>. La recurrencia local es significativamente menor en R0 al compararse con resecciones R1/2.

#### **La determinación de MRC y la categorización del R no son homologables.**

La clasificación R incluye la evaluación de otros márgenes y la presencia de metástasis. Por otro lado, un MRC positivo ( $\leq 1$  mm) puede ser técnicamente un R0. Ambas clasificaciones son diferentes y complementarias. La ventaja del MRC sobre el R es que predice mejor el riesgo de recurrencia local cuando este es positivo y además puede objetivarse previo a la cirugía con la RM.

Se ha intentado unificar ambas clasificaciones en 2009 con el fin de validar comparaciones entre diferentes trabajos<sup>70</sup>. La misma realiza la siguiente diferenciación:

**Rx:** La presencia de tumor residual no puede ser evaluada.

**R0 > 1 mm:** Ausencia de tumor residual con MRC > 1 mm.

**R1  $\leq$  1 mm:** Ausencia de tumor residual con MRC  $\leq$  1 mm.

**R1 – dir:** Presencia de tumor residual microscópico con presencia de tumor en margen de resección.

**R2a:** Presencia de tumor residual macroscópico a nivel local.

**R2b:** Presencia de tumor residual macroscópico a distancia.

**R2c:** Presencia de tumor residual macroscópico a nivel local y a distancia.

Esta clasificación no se ha difundido lo suficiente como para ser considerada un estándar.

### NUEVOS CONCEPTOS

#### **Efectos de la terapia quimiorradiante sobre el tumor primario**

Con el advenimiento y la difusión masiva del uso de neoadyuvancia han comenzado a observarse efectos sobre los tumores que originalmente eran impensados. La expresión extrema de este hecho es la desaparición completa del tumor (*Véase capítulo Respuesta Completa a la Neoadyuvancia*). Existen distintos niveles de respuesta que tienen un valor pronóstico significativo<sup>55</sup>. Es muy importante entonces, que los *métodos de diagnóstico por imágenes y la anatomía patológica* puedan definir con precisión estas respuestas. Siguiendo esta evolución han surgido nuevos términos que se desarrollan a continuación.

**Downsizing.** *Disminución del tamaño tumoral. Esta situación no se asocia necesariamente a una reducción del T, del N, ni del estadio tumoral.*

**Downshifting.** *Hace referencia a un cambio en menos en la clasificación T o N, sin generar un cambio en el estadio tumoral.*

**Downstaging.** *La disminución tumoral que se refleja en la disminución del estadio tumoral.*

**Regresión tumoral.** *Es la disminución de tumor residual viable. Esto no se asocia necesariamente a una disminución del tamaño tumoral.*

**Respuesta completa.** *Hace referencia a la desaparición del tumor. Existen dos formas de valorar la respuesta completa:*

**Respuesta clínica.** El diagnóstico de la desaparición está basado en los exámenes clínicos (tacto rectal, rectoscopia, endoscopia) y mediante estudios de imágenes (RM, PET-TC).

**Respuesta patológica.** Es la corroboración histopatológica de la desaparición del tumor en la pieza quirúrgica.

**En la actualidad la precisión diagnóstica para predecir una RCC que otorgan los estudios por imágenes, no son lo suficientemente sensibles para tomar conductas expectantes en forma sistemática. Por ello es que la única forma de definir con precisión la RCC es a través de la anatomía patológica.**

La 7<sup>ma</sup> edición del Manual de Estadificación de AJCC<sup>22</sup> y el Colegio Americano de Patólogos<sup>68</sup> indican que el informe patológico debe comentar los efectos de la neoadyuvancia en la pieza reseca (regresión tumoral). El requerimiento mínimo es informar la presencia de un efecto existente. Se han propuesto diferentes clasificaciones de respuesta a la neoadyuvancia. Todos estos sistemas han demostrado la fuerte asociación existente entre el grado de respuesta y el pronóstico.

Mandard y colaboradores<sup>41</sup> presentaron en 1992 la primera clasificación de respuesta tumoral aplicada para cáncer de esófago. Esta misma

fue la primera en usarse para cáncer de recto. En 1997 Dworak<sup>21</sup> publica la primera clasificación específica para recto. En 2005 Ryan y colaboradores<sup>58</sup> rediseñaron esta clasificación para simplificarla, siendo en la actualidad la recomendada por el Colegio Americano de Patólogos<sup>68</sup> ya que provee la mejor reproducibilidad interobservador (Tabla 3).

La regresión tumoral considera la respuesta en el tumor primario<sup>68</sup>. En la única instancia donde debe constatarse la ausencia de metástasis ganglionares es frente a la respuesta completa.

Múltiples estudios han demostrado como la regresión tumoral es uno de los factores pronósticos más importantes<sup>65</sup>. Gavioli y colaboradores<sup>26</sup> publicaron en 2005 un análisis de 139 pacientes con cáncer de recto estadios II y III que recibieron neoadyuvancia y cirugía luego de 6-8 semanas. En el 46.7% se observó downstaging, de los cuales un 17.9% presentó respuesta patológica completa. Con una media de seguimiento de 30 (8-66) meses los pacientes Dworak 4 no presentaron recurrencia local ni a distancia. Ningún paciente Dworak 3 presentó recurrencia local. Estos resultados alentadores en pacientes con respuesta completa son coincidentes con los informados por Theodoropoulos<sup>64</sup> y García-Aguilar<sup>25</sup>. Capirci y colaboradores<sup>11</sup> evaluaron 566 pacientes de 61 centros con ypT0N0 sin metástasis. Con una

TABLA 3  
*Clasificaciones de grados de regresión tumoral*

Clasificación (año)	Mandard (1992)	Dworak (1997)	Ryan (2005)
Grados (G)	G1: Regresión completa, fibrosis en ausencia de cáncer residual.	G0: Sin regresión.	G0: Ausencia de tumor residual, respuesta completa.
	G2: Presencia de aisladas células neoplásicas dispersas en fibrosis.	G1: Tumor predominante con fibrosis y/o vasculopatías.	G1: Respuesta moderada, células tumorales aisladas o pequeños grupos presentes.
	G3: Presencia de un incrementado número de células neoplásicas, predominando aún la fibrosis.	G2: Tumor con cambios fibróticos dominantes con pocas células o grupos de células neoplásicas fácil de hallar.	G2: Respuesta mínima, cáncer residual superado por fibrosis.
	G4: Presencia de cáncer residual superando la fibrosis.	G3: Tumor con cambios fibróticos dominantes con o sin sustancia mucosa con pocas neoplásicas difícil de hallar.	G3: Respuesta pobre, lesión residual extensa.
	G5: Ausencia de cambios de regresión.	G4: Solo masa fibrótica (respuesta o regresión total) sin células tumorales.	

media de seguimiento de 46 meses, la incidencia de recurrencia local fue de 1.6%, de metástasis a distancia de 8.9%, la supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 85% y la supervivencia global de 90%.

***El grado de regresión tumoral tiene un efecto proporcional al pronóstico de la enfermedad.***

Múltiples estudios también han mostrado como la presencia de metástasis ganglionares post-neoadyuvancia se asocia a mal pronóstico<sup>65</sup>. Yeo y colaboradores informaron una supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a 5 años de 88.5% y 94.8% en pacientes ypT0N0, mientras que estos valores fueron 45.2% y 72.8% en pacientes ypT0N+ ( $p < 0.001$  para ambas variables)<sup>71</sup>.

En los pacientes con respuesta patológica completa se describe la presencia de restos de mucina aislada. A esto se lo ha denominado **depósitos de mucina acelular**. Aún no es claro si este hallazgo representa enfermedad residual. La mayoría de los trabajos no pudieron demostrar un impacto adverso en el pronóstico<sup>18,62</sup>. El Colegio Americano de Patólogos no lo interpreta como enfermedad residual<sup>68</sup>.

### **Importancia de la interacción del patólogo en el equipo multidisciplinario**

Por todo lo visto se desprende la importancia que tiene la presencia del patólogo en la discusión de los pacientes con cáncer de recto.

El creciente avance en la indicación de neoadyuvancia genera que el análisis del tejido resecado muchas veces sea dificultoso. Este punto, asociado al desarrollo actual de los métodos complementarios hace fundamental que el patólogo conozca las imágenes de estadificación previas y si existió la aplicación de neoadyuvancia. Esta conducta no solo mejora la calidad del informe patológico sino que puede ayudar al equipo que lleva a cabo la estadificación inicial para mejorar y corregir eventuales errores. Una forma actual de realizar la comparación entre ambas estadificaciones es la de comparar, mediante registro fotográfico, los cortes seriados de la pieza resecada con las imágenes de RM previa.

Por otro lado, el análisis de la pieza resecada debe brindar al equipo quirúrgico una herramienta

para determinar la calidad de la cirugía realizada. Esto también permite definir la necesidad de tratamientos complementarios.

### **Técnica de evaluación histopatológica**

El estudio del mesorrecto y del margen radial han generado un cambio en el procesamiento de las piezas resecadas. Las mismas deben recibirse en fresco con el fin de poder valorar la calidad de escisión mesorrectal. (Anexo 9 - Figura 3) La apertura de la misma se realiza en forma longitudinal por el borde antimesentérico sin afectar el segmento del tumor y del mesorrecto. El margen radial no peritonizado se pinta con tinta china. (Anexo 9 - Figura 4) La fijación de la pieza se realiza en formol buffer al 10% durante 48-72 hs en una relación formol-pieza de 20:1. Este hecho genera una retracción de la pieza de un tercio, situación a considerar al momento de evaluar el margen distal. Posteriormente la pieza es cortada en secciones transversales seriadas de 5 mm de espesor. (Anexo 9 - Figura 5) Este gesto permite valorar el mesorrecto, el margen radial y la relación del margen radial con ganglios linfáticos, posibilitando la comparación con los cortes de RM. (Anexo 9 - Figura 6) A partir de esto se realiza la toma de "tacos" considerando los hallazgos significativos, recomendándose la toma de 3 con tumor (aunque se sugieren al menos 5) que deben incluir el punto de mayor infiltración en profundidad, el contacto con serosa si existiera o la invasión de órganos adyacentes. Además debe realizarse muestreo de tractos fibrosos sospechosos de invasión venosa o nódulos tumorales, ganglios linfáticos u otros hallazgos visibles. El margen mucoso debe estudiarse si el tumor se halla a menos de 3 cm.

El Colegio Americano de Patólogos brinda un protocolo de examinación que resulta una guía útil, a partir del cual se creó el protocolo del Hospital Alemán<sup>68</sup>. (Anexo 8).

### **Otras variables pronósticas:**

Está probado que los niveles elevados de CEA preoperatorio se acompañan de peor pronóstico. Sin embargo, no está demostrado que alguna terapia adyuvante ofrezca algún beneficio en estos pacientes. Se ha propuesto que niveles de CEA por debajo de 2.5 o de 5 ng/ml luego de la neoadyuvancia se asocian con una mejor super-

vivencia libre de enfermedad. Sin embargo, otros discuten esta relación.

En el futuro la expresión intratumoral de factores específicos como DDC/18q, p27<sup>Kip1</sup>, inestabilidad microsatelital, mutación gen KRAS o expresión de timidilato sintetasa pueden ofrecer información pronóstica o sobre respuesta al tratamiento, independientemente al estadio TNM. En la actualidad estos marcadores moleculares no son parte del sistema de estadificación, pero AJCC recomienda su registro ante la posibilidad de realización y en especial en el contexto de estudios clínicos. Esta recomendación se fundamenta en una posible incorporación al TNM en el futuro<sup>22</sup>.

**CONCLUSIONES**

**El riesgo de metástasis ganglionares está en relación directa con el grado de infiltración parietal (T).**

**El compromiso ganglionar por metástasis constituye uno de los factores pronósticos más importantes como determinante en la supervivencia global.**

**La evaluación histopatológica de la ETM permite categorizar la calidad del tratamiento quirúrgico y predecir el riesgo de recurrencia.**

**Existen evidencias que avalan un MRD oncológicamente satisfactorio con valores de 0.5 a 2 cm.**

**Un MRC ≤ a 1 mm es una variable independiente de recurrencia local.**

**La invasión de venas extramurales se ha relacionado como un factor pronóstico negativo y se asocia a un incremento del riesgo de desarrollar metástasis hepáticas.**

**La invasión linfática y perineural son factores independientes de mal pronóstico.**

**La participación del patólogo en el equipo multidisciplinario mejora la calidad del tratamiento.**

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting. Manual for Staging of Cancer 1977. Chicago, Ill: American Joint Committee on Cancer; 1977.
2. Arbman G, Nilsson E, Hallbook O, Sjodahl R. *Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer.* Br J Surg. 1996; 83: 375-379.
3. 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. 2005; 61: 426-431.

4. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RV, Myers MH, eds. AJCC Manual for Staging of Cancer (ed 3rd Edition). Philadelphia: JB Lippincott, 1988.
5. Bernick P, Klimstra D, Shia J, Minsky B, Saltz L, Shi W, et al. *Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum.* Dis Colon Rectum. 2004; 47: 163-169.
6. Bernstein TE, Endreseth BH, Romundstad P, Wibe A; Norwegian Colorectal Cancer Group. *Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer.* Br J Surg. 2009; 96: 1348-1357.
7. Birbeck K, Mackin C, Tiffin N, Parsons W, Dixon MF, Mapstone NP, et al. *Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery.* Ann Surg. 2002; 235: 449-457.
8. Blenkinsopp W, Stewart-Brown S, Blesowsky L, Kearney G, Fielding L. *Histopathology reporting in large bowel cancer.* J Clin Pathol. 1981; 34: 509-513.
9. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Pudekko M, et al. *Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy.* Radiother Oncol. 2004; 72: 15-24.
10. Bujko K, Rutkowski A, Chang G, Michalski W, Chmielek E, Kusnierz J. *Is the 1-cm rule of distal bowel resection margin in rectal cancer based on clinical evidence? A systematic review.* Ann Surg Oncol. 2012; 19: 801-808.
11. Capirci C, Valentini V, Cionini L, De Paoli A, Rodel C, Glynne-Jones R, et al. *Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 72: 99-107.
12. Cawthorn SJ, Parums DV, Gibbs NM, A'Hern RP, Caffarey SM, Broughton CI, et al. *Extent of mesorectal spread and involvement of lateral resection margin as prognostic factors after surgery for rectal cancer.* Lancet. 1990; 335: 1055-1059.
13. Cecil T, Sexton R, Moran B, Heald R. *Total mesorectal excision results in low local recurrence rates in lymph node-positive rectal cancer.* Dis Colon Rectum. 2004; 47: 1145-1149.
14. Compton C, Fielding P, Burgart L, Conley B, Cooper H, Hamilton S, et al. *Prognostic Factors in Colorectal Cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999.* Arch Pathol Lab Med. 2000; 124: 979-994.
15. Compton C. *Colorectal Cancer.* In: Gospodarowicz M, O'Sullivan B, Sobin L, editors. Prognostic Factor in Cancer. New York, NY: Wiley-Liss; 2006; p. 133-137.
16. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, Kahn EI, Lev R, Manley PN, et al. *Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations.* Gastroenterology. 1995; 108: 1657-1665.
17. Cserni G, Vinh-Hung V, Burzykowski T. *Is there a minimum number of lymph nodes that should be*

- histologically assessed for a reliable nodal staging of T3N0M0 colorectal carcinomas? *J Surg Oncol.* 2002; 81: 63-69.
18. de Campos-Lobato LF, Dietz DW, Stocchi L, Vogel JD, Lavery IC, Goldblum JR, et al. *Clinical implications of acellular mucin pools in resected rectal cancer with pathological complete response to neoadjuvant chemoradiation.* *Colorectal Dis.* 2012; 14: 62-67.
  19. Dekker J, Peeters K, Putter H, Vahrmeijer A, van de Velde C. *Metastatic lymph node ratio in stage III rectal cancer; prognostic significance in addition to the 7th edition of the TNM classification.* *EJSO.* 2010; 36: 1180-1186.
  20. Di Fabio F, Nascimbeni R, Villanacci V, Baronchelli C, Bianchi D, Fabbretti G, et al. *Prognostic variable for cancer-related survival in node-negative colorectal carcinomas.* *Dig Surg.* 2004; 21: 128-133.
  21. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. *Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy.* *Int J Colorectal Dis.* 1997; 12: 19-23.
  22. Edge SB, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, ed *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7th Edition). New York: Springer, 2010.
  23. Eriksen MT, Wibe A, Syse A, Haffner J, Wiig JN; Norwegian Rectal Cancer Group; Norwegian Gastrointestinal Cancer Group. *Inadvertent perforation during rectal cancer resection in Norway.* *Br J Surg.* 2004; 91: 210-216.
  24. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, Akasu T, Moriya Y. *Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection.* *J Surg Oncol.* 2003; 84: 127-131.
  25. García-Aguilar J, Hernandez de Anda E, Sirivongs P, Lee SH, Madoff RD, Rothenberger DA. *A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision.* *Dis Colon Rectum.* 2003; 46: 298-304.
  26. Gavioli M, Luppi G, Losi L, Bertolini F, Santantonio M, Falchi A, et al. *Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer.* *Dis Colon Rectum.* 2005; 48: 1851-1857.
  27. Goldstein NS, Soman A, Sacksner J. *Disparate surgical margin lengths of colorectal resection specimens between in vivo and in vitro measurements. The effects of surgical resection and formalin fixation on organ shrinkage.* *Am J Clin Pathol.* 1999; 111: 349-351.
  28. Grinnell RS. *Distal intramural spread of carcinoma of the rectum and rectosigmoid.* *Surg Gynecol Obstet.* 1954; 99: 421-430.
  29. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, et al. *Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial.* *Lancet.* 2005; 365: 1718-1726.
  30. Gunderson L, Jessup J, Sargent D, Greene F, Stewart A. *Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology and end results and rectal pooled analysis outcomes.* *J Clin Oncol.* 2009; 28: 256-263.
  31. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. *Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy.* *Gastroenterology.* 1985; 89: 328-336.
  32. Hamilton S, Vogelstein B, Kudo S. *Carcinoma of the colon and rectum.* In: Hamilton S, Aaltonen K, editors. *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System.* Lyon, France: IARC Press; 2000; p. 103-143.
  33. Hermanek P, Sobin LH, eds. *TNM Classification of Malignant Tumors.* (ed 4th Edition). Berlin, Alemania: Springer-Verlag, 1987.
  34. Hermanek P, Wiebelt H, Staimmer D, Riedl S. *Prognostic factors of rectum carcinoma--experience of the German Multicentre Study SGCR.* German Study Group Colo-Rectal Carcinoma. *Tumori.* 1995; 81: 60-64.
  35. Hermanek P. *TNM Supplement 1993: a Commentary on Uniform Use.* Berlin: Springer-Verlag; 1993.
  36. Kang H, O'Connell J, Maggard M, Sack J, Ko C. *A 10-year outcomes evaluation of mucinous and signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum.* *Dis Colon Rectum.* 2005; 48: 1161-1168.
  37. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. *Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer.* *N Engl J Med.* 2001; 345: 638-646.
  38. Kiran R, Lian L, Lavery I. *Does a subcentimeter distal resection margin adversely influence oncologic outcomes in patients with rectal cancer undergoing restorative proctectomy?* *Dis Colon Rectum.* 2011; 54: 157-163.
  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.* 2009; 27: 5131-5137.
  40. Madsen PM, Christiansen J. *Distal intramural spread of rectal carcinomas.* *Dis Colon Rectum.* 1986; 29: 279-282.
  41. 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.* 1994; 73: 2680-2686.
  42. Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kapiteijn E, Kranenbarg EK, Noordijk EM, van Krieken JH, et al. *Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients: report of a multicenter randomized trial.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55: 1311-1320.
  43. Merkel S, Mansmann U, Siassi M, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. *The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas.* *Int J Colorectal Dis.* 2001; 16: 298-304.
  44. Morikawa E, Yasutomi M, Shindou K, Matsuda T, Mori N, Hida J, et al. *Distribution of metastatic lymph nodes in colorectal cancer by the modified*

- clearing method. *Dis Colon Rectum*. 1994; 37: 219-223.
45. Nagtegaal I, Quirke P. *What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer?* *J Clin Oncol*. 2008; 26: 303-312.
  46. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH; *Pathology Review Committee; Cooperative Clinical Investigators*. *Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit*. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26: 350-357.
  47. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JH; *Cooperative Clinical Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group*. *Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control*. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 1729-1734.
  48. Nagtegaal ID, van Krieken JH. *The role of pathologists in the quality control of diagnosis and treatment of rectal cancer-an overview*. *Eur J Cancer*. 2002; 38: 964-972.
  49. Nascimbeni R, Burgart L, Nivatvongs S, Larson D. *Risk of Lymph Node Metastasis in T1 Carcinoma of the Colon and Rectum*. *Dis Colon Rectum*. 2002; 45: 200-206.
  50. Nash G, Weiss A, Dasgupta R, Gonen M, Guillem J, Wong D. *Dis Colon Rectum*. 2010; 53: 1365-1373.
  51. *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Rectal Cancer. Version 4. 2013.
  52. Newell K, Sawka B, Rudrick, Driman DK. *GEWF solution*. *Arch Pathol Lab Med*. 2001; 125: 642-645.
  53. Parfitt J, Driman D. *The total mesorectal excision specimen for rectal cancer: a review of its pathological assessment*. *J Clin Pathol*. 2007; 60: 849-855.
  54. 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*. 1998; 41: 839-845.
  55. Quah HM, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Saltz LB, et al. *Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation*. *Cancer*. 2008; 113: 57-64.
  56. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. *Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision*. *Lancet*. 1986; 2: 996-999.
  57. Quirke P, Steele R, Grieve R, Khanna S, Couture J, O'Callaghan, et al. *Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO 16 randomised clinical trial*. *Lancet*. 2009; 373: 821-828.
  58. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, Treanor D, White A, Mulcahy HE, et al. *Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer*. *Histopathology*. 2005; 47: 141-146.
  59. Santino J. Estudio histopatológico. En: Vaccaro C, Peralta N. *Clínicas Quirúrgicas del Hospital Italiano. Cáncer colorrectal*. Buenos Aires: delhospital ediciones; 2ª edición; 2013. Capítulo 10. p. 221-273.
  60. Shin R, Jeong S, Yoo H, Park K, Heo S, Kang G, et al. *Depth of mesorectal extension has prognostic significance in patients with T3 rectal cancer*. *Dis Colon Rectum*. 2012; 55: 1220-1228.
  61. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. *Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery*. *Cancer*. 1995; 76: 388-392.
  62. Smith KD, Tan D, Das P, Chang GJ, Kattapogu K, Feig BW, et al. *Clinical significance of acellular mucin in rectal adenocarcinoma patients with a pathologic complete response to preoperative chemoradiation*. *Ann Surg*. 2010; 251: 261-264.
  63. 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*. 2001; 19: 157-163.
  64. Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A, Kerner BA, Taylor CW, Aguilar PS, et al. *T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival*. *Dis Colon Rectum*. 2002; 45: 895 – 903.
  65. Trakarnsanga A, Ithimakin S, Weiser M. *Treatment of locally advanced rectal cancer: controversies and questions*. *WJG*. 2012; 18: 5521-5532.
  66. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Ishiguro M, Miyoshi M, Kajiwara Y, et al. *Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging*. *J Clin Pathol*. 2007; 127: 287-294.
  67. Vernava AM, Moran M, Rothenberger DA, Wong WD. *A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum*. *Surg Gynecol Obstet*. 1992; 175: 333-336.
  68. 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*. 2009; 133: 1539-1551.
  69. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, et al. *Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer*. *Br J Surg*. 2002; 89: 327-334.
  70. Wittekind C, Compton C, Quirke P, Nagtegaal I, Merkel S, Hermanek P, et al. *A uniform residual tumor (R) classification. Integration of the R classification and the circumferential margin status*. *Cancer*. 2009; 115: 3483-3488.
  71. Yeo SG, Kim DY, Kim TH, Chang HJ, Oh JH, Park W, et al. *Pathologic complete response of primary tumor following preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: long-term outcomes and prognostic significance of pathologic nodal status (KROG 09-01)*. *Ann Surg*. 2010; 252: 998-1004.

## ESPECIALIZACIÓN, VOLUMEN, EXPERIENCIA Y OTRAS VARIABLES QUE INCIDEN EN LOS RESULTADOS

De lo analizado en los capítulos anteriores se desprende que las variables que más inciden en el pronóstico del cáncer son la cirugía, los tratamientos complementarios que potencian los resultados quirúrgicos, la forma de identificar los pacientes que se benefician con estos tratamientos complementarios y la evaluación histopatológica. En este capítulo se revisará si otras variables como el cirujano y la institución donde se desempeña tienen alguna injerencia en los resultados de la evolución de estos enfermos.

El principal objetivo en el desempeño médico es obtener los mejores resultados posibles. En el tratamiento del cáncer y, específicamente en el de recto, existirían en la actualidad una serie de factores aún no bien investigados, que gravitan en función de los resultados.

Estas variables serían las siguientes: el medio donde se desarrolla la práctica y su infraestructura (**Institución**); la manera en que los médicos aprenden a desempeñarse (**Capacitación y Especialización**); la aplicación en forma continua de lo aprendido y su perfeccionamiento a través de la práctica (**Volumen y Experiencia**); la obtención de resultados cualitativos (**Calidad**). De esta secuencia debería ocurrir como producto final el escenario para que los enfermos sean tratados con los mejores resultados posibles.

### INSTITUCIÓN

En el año 1979 Luft y colaboradores<sup>19</sup> publicaron uno de los primeros artículos en referencia a este tema. Mostraron que existía una clara relación entre el volumen quirúrgico y la tasa de mortalidad argumentando de esta manera la necesidad de concentrar determinadas patologías en pocos centros.

Una revisión realizada por Dudley<sup>8</sup> fue consistente respecto de esta relación donde 123 artículos de 128 demostraron la relación entre volumen y resultados. Dicha relación fue observada en varias disciplinas como se ve en la Tabla 1.

Si bien las mediciones con las que se realizan estos análisis están sujetas a sesgos ya que hay distintas variables que intervienen en los resultados, las diferencias que se observan en deter-

TABLA 1  
*Procedimientos que han demostrado mejores resultados según el volumen*

---

#### CIRUGÍA GENERAL

Cirugía pancreática  
Cirugía esofágica  
Cirugía colorrectal  
Cirugía gástrica

#### CIRUGÍA VASCULAR

Edarterectomía carotídea  
By pass de miembros  
Aneurisma abdominal

#### CIRUGÍA CARDIOTORÁCICA

By pass coronario  
Reemplazo valvular  
Trasplante cardíaco  
Cirugía pediátrica  
Neumonectomía

#### NEUROCIRUGÍA

Cirugía de aneurisma

#### UROLOGÍA

Nefrectomía  
Cistectomía

---

minadas cirugías como páncreas y esófago son tan grandes que demuestra que el factor volumen tiene su injerencia.

Las instituciones que tienen grandes volúmenes naturalmente mejoran todo el soporte necesario para hacer una mejor práctica quirúrgica. Ejemplo de esto sería contar con quirófanos modernos, servicios de laboratorio, hemoterapia, cuidados intensivos, servicio de anestesia, etc.

En general la evaluación de resultados según si el hospital es de alto o bajo volumen se realiza en función de la reducción de la mortalidad en los primeros 30 días. En el trabajo de Urbach<sup>28</sup> basado en un estudio sobre registros administrativos de Ontario, evaluaron cinco tipos de cirugías donde el volumen pudiera tener alguna implicancia en los resultados: esofagectomía, resección anterior baja, neumonectomía, duodenopancreatectomía y la cirugía de aneurisma de aorta abdominal. Observaron que los hospitales de alto volumen mejoraban los resultados en todas las cirugías evalua-

das. A su vez, estos hospitales tenían índices de morbilidad bajos aun en las cirugías consideradas de bajo volumen para esa institución. De esta manera, los autores demuestran que los hospitales con alto volumen tienen un desarrollo de su infraestructura que les permite obtener buenos resultados para los procedimientos aún sin que sean realizados con frecuencia.

Si bien el volumen pudo relacionarse con las tasas de mortalidad perioperatoria, los trabajos publicados hasta esa fecha no habían podido demostrar la relación de esta variable con los resultados oncológicos<sup>11</sup>.

El grupo Noruego de Cáncer de Recto evaluó el efecto del volumen hospitalario despejando el sesgo de la calidad de la cirugía realizada ya que comparó a todos los procedimientos donde se había realizado la ETM con cirujanos entrenados en la técnica<sup>30</sup>. Se evaluaron 3388 pacientes tratados entre 1993 y 1999. La media de pacientes tratados por cada hospital fue de 46 (1-215). Cuatro hospitales trataron más de 180 pacientes y 28 hospitales trataron menos de 60. Los hospitales fueron divididos en cuatro categorías según el número de cirugías realizadas por año: grupo 1 (4 hospitales): más de 30 resecciones; grupo 2 (6 hospitales): entre 20 y 29 cirugías; grupo 3 (16 hospitales): 10 a 19 cirugías y grupo 4 (28 hospitales): menos de 10 cirugías. La ETM se realizó con más frecuencia en hospitales del grupo 1 (94.7%) comparado con el grupo 4 (67.2%). Los hospitales más pequeños trataron con mayor frecuencia tumores rectales más altos. Además en los hospitales del grupo 4 existió un mayor índice de recurrencia local y menor supervivencia. A su vez, los hospitales universitarios tuvieron mejores resultados que los hospitales regionales o locales.

La relación entre volumen hospitalario y resultados oncológicos ha sido demostrada en cuatro revisiones sistemáticas realizadas en el Reino Unido<sup>17, 22</sup>, los Estados Unidos<sup>8</sup> y en Noruega<sup>9</sup>. La conclusión a la que llegan todos ellos es que las cirugías de alta complejidad se ven afectadas negativamente frente a bajos volúmenes.

Los buenos resultados oncológicos no están garantizados por el hecho de que las cirugías sean efectuadas en centros de alto volumen ya que se han visto resultados desfavorables en hospitales grandes y resultados aceptables en hospitales de bajo volumen. Este debe ser un llamado de atención dado que la valoración del volumen resulta

ser la más sencilla pero evidentemente perfectible. Además del análisis cuantitativo es importante la valoración cualitativa.

***¿Por qué un hospital universitario tiene mejores resultados que un hospital regional o local? Es posible que a las variables mencionadas se sumen otras más sutiles. Entre ellas la que se podría definir como “destreza grupal”. Esto es la capacidad de adquirir un desarrollo intelectual a partir de la interacción y discusión entre pares y especialistas capacitados y actualizados. No existen estudios que comparen resultados de cirujanos de alto volumen “especializados” que trabajen junto a un equipo interdisciplinario versus aquellos que no lo hacen.***

## CAPACITACIÓN Y ESPECIALIZACIÓN

No han sido muchos los trabajos que han reparado en este punto. Sin embargo, es lógico pensar que si un cirujano adquiere un entrenamiento específico con personas expertas, su capacitación va a ser de mejor calidad. Esto implicará contar con conceptos teóricos actualizados y con evidencia fuerte que favorezca, a su vez, la selección de pacientes y las tácticas terapéuticas.

Bilimoria y colaboradores<sup>2</sup> realizaron una revisión sistemática teniendo en cuenta el tipo de entrenamiento, la especialización y la experiencia como variables que pudieran intervenir en la evolución oncológica de los pacientes.

Se analizaron 27 trabajos que consideraron la especialización como variable de evolución.

Diez de ellos investigaron la tasa de mortalidad. Seis encontraron diferencias significativas en favor de las cirugías realizadas por especialistas en cáncer de recto, pulmón, mama y estómago.

Siete trabajos analizaron la relación entre especialización y tasa de recurrencia en tres tipos de cáncer: colorrectal, melanoma y vejiga. Seis de ellos demostraron una tasa menor de recurrencia cuando las cirugías fueron realizadas por especialistas. En cinco de los seis trabajos, el cáncer analizado fue el colorrectal y las poblaciones comparadas fueron cirujanos colorrectales versus generales.

En 25 de los 27 estudios donde se evaluó la supervivencia alejada en cáncer colorrectal, melanoma, mama, vejiga y ovario se observaron

diferencias cuando el procedimiento había sido efectuado por especialistas.

**Los cirujanos que adquieren entrenamiento específico (especialistas) pueden poner el foco de atención en determinadas áreas (especialización) para aplicar los conceptos actualizados de la mejor manera.**

Si bien del total de encuestados el 52% (645) fueron especialistas en cirugía colorrectal este proporción cayó al 27% (159) en la Argentina (Gráfico1). Cuando se analizó la distribución se observó que el 80.5% se concentraban en cuatro áreas: Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA); Provincia de Buenos Aires; Córdoba y Santa Fe.

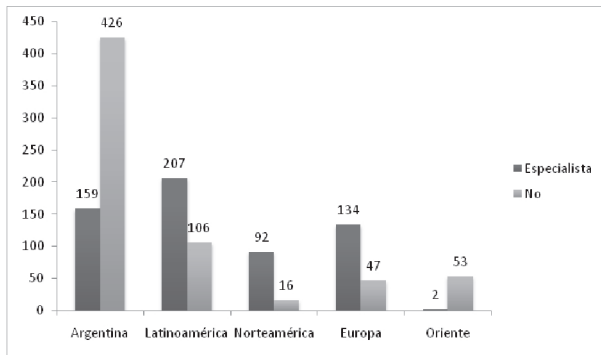


GRÁFICO 1  
Porcentaje de especialistas por región.

En ocho provincias no hay ningún especialista y en 7 provincias sólo uno por región (Gráfico 2).

Una de las limitaciones importantes para analizar estas variables es la dificultad que existe en definir a un cirujano como especialista. Este hecho queda objetivado en la encuesta realizada donde en la Argentina como en Latinoamérica el porcentaje de especialistas es sensiblemente menor que en las otras regiones encuestadas (Tabla 3). Aun así, un sesgo importante de la encuesta fue no definir con precisión el término especialista. De esta manera la respuesta a esta pregunta quedó librada al criterio del encuestado. En países como la Argentina donde el título de especialista en Cirugía Colorrectal es otorgado hace poco tiempo, exige reconocer también al cirujano especializado, que es aquel que sin título de especialista dedica un porcentaje alto de su práctica a la cirugía colorrectal. Posiblemente un porcentaje alto de encuestados se encuentre en este grupo.

El hecho de ser un cirujano especialista y/ ó especializado no es garantía de buenos resultados. Existen otras variables además del entrenamiento que permiten obtener un mejor rendimiento.

**EXPERIENCIA Y VOLUMEN**

La experiencia es una variable que podría mensurarse considerando el tiempo transcurrido de actividad una vez finalizado el entrenamiento. Sin embargo, a esta variable se le debe adicionar

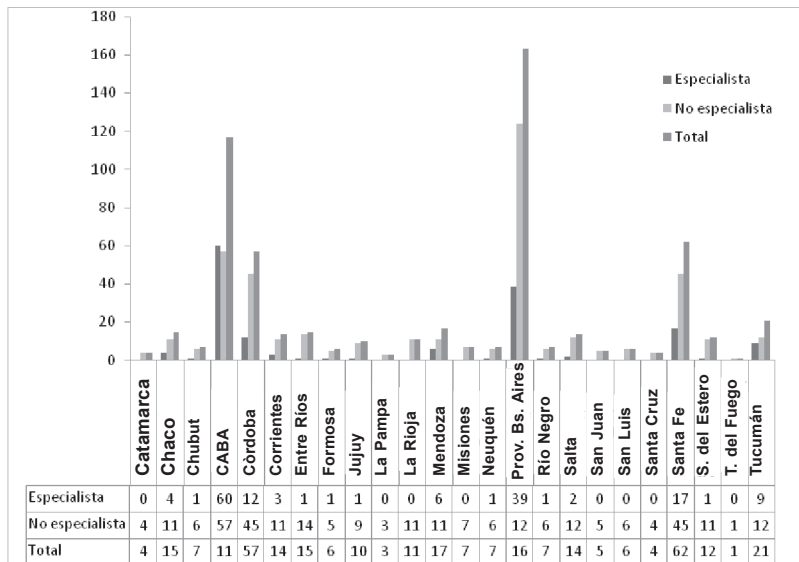


GRÁFICO 2  
Distribución de especialistas en el la Argentina.

indefectiblemente otro elemento de análisis como es el volumen de práctica durante dicho período.

***La experiencia muchas veces no está en directa relación con los años de práctica. Se puede adquirir experiencia en tiempos cortos si el volumen de trabajo es alto. Pero aún con mucho volumen el paso de los años también permite resolver distintas situaciones de maneras diferentes poniéndose en juego el valor de la madurez.***

Respecto de este tema nuevamente Bilimora y colaboradores<sup>2</sup> realizaron una revisión sobre el efecto de esta variable en los resultados oncológicos. De cuatro trabajos que habían considerado la experiencia como factor pronóstico, tres fueron sobre cáncer colorrectal. De éstos, sólo dos demostraron una reducción en la morbilidad postoperatoria.

Prystowsky en sus dos publicaciones estudió este punto<sup>23, 24</sup>. Se estratificaron a los cirujanos en tres grupos según el tiempo transcurrido luego de haber obtenido la certificación de la especialidad en: menos de 5 años, entre 5 y 20 años y mayor a 20 años. Los cirujanos con menos de 5 años tuvieron un índice de morbimortalidad significativamente mayor que los otros dos grupos. Holm<sup>16</sup> también demostró que la incidencia de recurrencia local y mortalidad en pacientes operados por cáncer de recto fue menor cuando habían sido operados por cirujanos con más de 10 años de experiencia. Esta variable fue independiente del lugar donde el cirujano realizaba sus prácticas.

***Lo ideal para objetivar el valor de la experiencia en el tratamiento oncológico sería además de considerar los resultados oncológicos cotejar los resultados funcionales y de calidad de vida obtenidos. Este análisis aún no se ha hecho.***

Desde que a fines de los años 70 comenzó a considerarse el volumen quirúrgico por cirujano como causa de prestación de calidad. Muchas publicaciones hicieron referencia a este tema. La mayoría de ellas coincide en que existe una relación favorable entre el volumen, especialización quirúrgica y resultados. Especialmente en lo que respecta a cirugía esofágica y pancreática<sup>3, 7, 14</sup>.

En el año 2010 el grupo de van Gijn<sup>29</sup> realizó una revisión sistemática utilizando aquellos traba-

jos que metodológicamente hubieran sido los más adecuados. Seleccionaron sólo 7 estudios sobre cáncer de recto. Llegaron a la conclusión de que el mayor volumen tenía una directa relación con mejores resultados oncológicos a largo plazo y en menor medida con los resultados perioperatorios. Establecieron como punto de corte para considerar a un hospital de alto volumen la cifra anual de 126 cirugías de colon y 24 de recto. Respecto del volumen de cirugías por cáncer de recto que un cirujano debía realizar por año para ser considerado de alto volumen no pudieron ser concluyentes. Los autores fueron conscientes de que probablemente el volumen era una simple manera de evaluar calidad de resultados y que subyacente a esta variable existían muchas otras que no habían sido identificadas pero que seguramente se habían perfeccionado como consecuencia del volumen de trabajo.

En concordancia con este concepto Habr-Gama y colaboradores<sup>12</sup> realizaron una encuesta entre 418 médicos que tratan cáncer de recto en Brasil (cirujanos, oncólogos y radioterapeutas). Observaron que existía una diferencia significativa entre aquellos que trataban 10 o más pacientes al año respecto del uso de la RM de alta resolución o la ECOER para la estadificación local, una mejor selección de pacientes para realizar neoadyuvancia, un incremento en las dosis de terapia radiante y mayor uso de quimioterapia con más de una droga.

Pareciera que existen variables que potencian a otras. Un ejemplo de ello es lo que mostró la encuesta realizada. Se identificó que los *cirujanos especialistas* son los que operan *más cirugías por año* (más del 82% de los cirujanos que realizan > de 15 cirugías por año) son especialistas. Mientras que los *cirujanos generales* con los que tienen *menos volumen* (más del 82% de los cirujanos que realizan < 5 cirugías anuales) son generales (Tabla 2). Por otro lado, se observó que de los cirujanos que realizaban más del 50% de sus procedimientos por vía eran especialistas (75%). Por el contrario, el 65% de los que nunca habían utilizado esta técnica eran cirujanos generales (Tabla 3).

Cuando se analizan distintas series, se observa que hay una gran dificultad y disparidad para definir el número de cirugías necesarias para considerar a un hospital y a un cirujano como de alto volumen. Debe remarcar que muchos hos-

TABLA 2  
Relación entre especialista y número de cirugías por año

Nro de cirugías por año	Especialista (%)	No especialista (%)	Total (%)
> 5	37 (17.3)	178 (82.7)	215 (17.4)
5 a 10	132 (36)	234 (64)	366 (29.5)
10 a 15	151 (57)	114 (43)	265 (21.3)
< 15	325 (82)	71 (18)	396 (31.8)

TABLA 3  
Relación entre el uso del abordaje laparoscópico y la especialidad

	Especialista	No especialista	Total
< 50%	223 (70.5)	93 (29.5)	316
> 50%	229 (60.2)	151 (39.8)	380
Nunca	193 (35.3)	353 (64.7)	546
<b>Total</b>	<b>645 (52)</b>	<b>597 (48)</b>	<b>1242</b>

pitales considerados de alto volumen no aclaran la cantidad de cirujanos intervinientes por lo cual no es posible saber si allí trabajan cirujanos de alto o bajo volumen. En definitiva no se puede despejar la variable institución y cirujano. Otro punto que explicaría la disparidad de criterio para definir el volumen de trabajo es la región, ya que en determinados lugares la incidencia es muy alta y el número considerado para tener alto volumen es mayor que en las regiones de baja incidencia.

En el año 2012 se publicó una revisión Cochrane<sup>1</sup> que hasta la fecha resulta ser la de mayor evidencia disponible. Éste meta-análisis evaluó el efecto del volumen hospitalario, el volumen por cirujano y la especialización como variables de resultados en cirugía oncológica colorrectal. Se consideraron todos los trabajos publicados entre 1990 y 2011. No se identificaron estudios prospectivos randomizados y la búsqueda sólo se centró en estudios observacionales. Se incluyeron estudios que evaluaron seguimiento de pacientes operados por cáncer colorrectal o cáncer de recto. Las variables analizadas fueron supervivencia global y específica por enfermedad a 5 años; recurrencia local; mortalidad operatoria; índice de dehiscencia anastomótica; porcentaje de pacientes con ostomías permanente y con AAP. Se compararon a los hospitales de bajo y alto volumen, cirujanos de alto y bajo volumen y si estos eran especialistas o no. Se incluyeron 51 estudios.

Para los objetivos de análisis primarios que fueron la supervivencia global y ajustada a 5 años se evaluaron 36 858 pacientes y para mortalidad operatoria 113 795 enfermos.

En general la supervivencia a cinco años mejoró significativamente en los pacientes con cáncer colorrectal tratados en hospitales de alto volumen (HR = 0,90, IC del 95%: 0,85 a 0,96), por cirujanos con alto volumen (HR = 0,88, IC del 95%: 0,83 a 0,93) y que eran especialistas en cirugía colorrectal (HR = 0,81, IC del 95%: 0,71 a 0,94).

La mortalidad operatoria fue significativamente menor para los cirujanos de alto volumen (OR = 0,77, IC del 95%: 0,66 a 0,91) y especialistas (OR = 0,74, IC del 95%: 0,60 a 0,91), pero no hubo diferencias significativas cuando se evaluó el volumen hospitalario (OR = 0,93, IC del 95%: 0,84 a 1,04). En lo que respecta al cáncer de recto específicamente, hubo una asociación significativa entre los hospitales de alto volumen y una mayor supervivencia a los 5 años (HR = 0,85, IC del 95%: 0,77 a 0,93). No hubo diferencias en la mortalidad operatoria (OR = 0,97, IC del 95%: 0,70 a 1,33). Los cirujanos de alto volumen no mostraron obtener supervivencias significativas a los 5 años (HR = 0,99, IC del 95%: 0,86 a 1,14) ni tampoco menor mortalidad operatoria (OR = 0,86, IC del 95%: 0,62 a 1,19). Si pudo observarse una disminución significativa en lo que respecta al porcentaje de ostomías definitivas (OR=0.64, 95% CI 0.45 0.9) y en el número de AAP efectuadas (OR= 0.55, 95% CI 0.42 0.72). Basado en los resultados obtenidos los autores concluyen que hay una relación entre volumen y resultados. Esto está vinculado con las tres variables analizadas: volumen hospitalario, el volumen de casos por cirujano y el grado de especialización.

Esta relación volumen/resultados tiene especial relevancia en los cirujanos de alto volumen más que al volumen hospitalario. Las dos variables más

afectadas fueron la supervivencia global a 5 años y la mortalidad operatoria. La mayor limitación de éste meta-análisis es la proveniencia de los datos, ya que mucha de esta información no está mensurada por los médicos sino por las compañías de seguros u otra entidad financiadora de salud. Por otro lado, todos estos análisis surgen de estudios observacionales. Es probable que no se pueda obtener resultados de mayor calidad ya que no sería posible generar un estudio de diseño randomizado. Otro de los inconvenientes que se identificaron fue la dificultad de definir por su volumen tanto a los hospitales como a los cirujanos, así como tam-

bién quienes eran especialistas. Es por todo esto que el mejor análisis es el que se realice en cada institución y en base a los resultados obtenidos tomar las decisiones más apropiadas.

Cuando se observan los números de la encuesta se advierte que el 53% (661) de los cirujanos tiene un buen volumen ya que efectúan más de 10 cirugías anuales (Gráfico 3). En la Argentina 121 (20.6%) cirujanos realizan entre 10 y 15 cirugías por año y 80 (13.6%) más de 15 procedimientos. De estos, 71 (89%) se concentran en cuatro regiones: CABA, Provincia de Buenos Aires, Córdoba y Santa Fe. En 15 provincias no hay ningún cirujano de alto volumen (Gráfico 4).

En contraposición a la mayoría de los trabajos un grupo sueco<sup>6</sup> no demostró impacto en el grado de especialización ni en el volumen de cirugía en relación a la evolución oncológica en cáncer de recto. El análisis se realizó en un período donde la técnica de ETM se había popularizado en Suecia y su nivel de adherencia había sido muy alto. La homogeneidad en la realización de la ETM y el alto porcentaje de cirujanos entrenados seguramente influyó en no mostrar diferencias. Por otro lado, se observa que el promedio de cirugías anuales por cada cirujano fue de nueve procedimientos. Este número es muy superior a lo observado como media en la mayoría de las series. Se entiende que este estudio no identificó diferencias por que aun

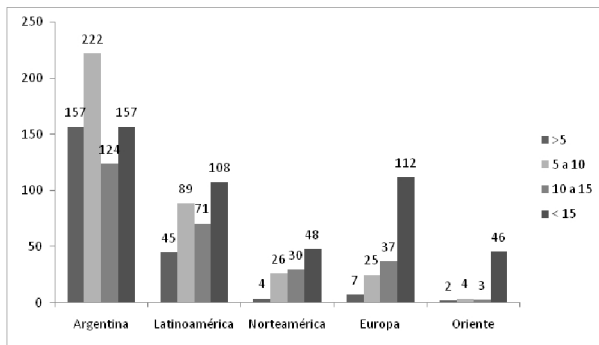


GRÁFICO 3  
Distribución según el volumen de cirugías por año.

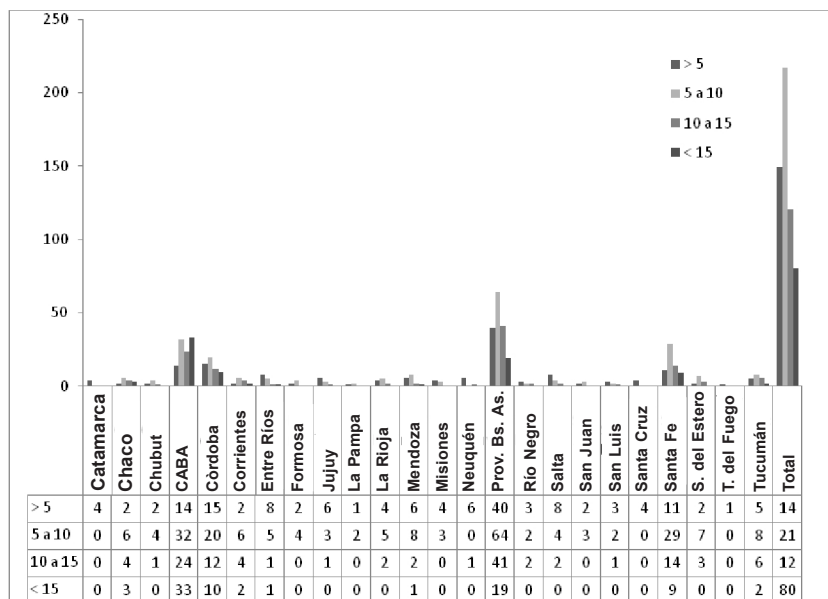


GRÁFICO 4  
Distribución de los cirujanos según su volumen por regiones en la Argentina.

teniendo en su casuística cirujanos con experiencias dispares no hubo en la población analizada cirujano sin capacitación ni bajo volumen.

En un estudio realizado por Hannan y col.<sup>13</sup> observaron que si bien el cirujano de alto volumen obtenía mejores resultados estos mejoraban aún más cuando las cirugías eran realizadas en hospitales de alto volumen.

Con el objetivo de diferenciar el efecto del hospital de alto volumen versus el cirujano de alto volumen Schrag y colaboradores<sup>26</sup> hicieron un análisis diferenciando dentro de los hospitales de alto volumen a los cirujanos según su número de cirugías. Las tasas de mortalidad en los hospitales de alto volumen dentro de los primeros 30 días fueron más bajas independientemente del volumen de práctica de los cirujanos. A su vez, los cirujanos de mayor volumen demostraron obtener resultados oncológicos mejores medidos en supervivencia mayor a los 2 y 5 años.

***Al igual que en la mayoría de los países, en la Argentina, el gran número de enfermos son tratados por cirujanos de bajo volumen<sup>4</sup>. Por esta razón, sería de gran utilidad que lo aprendido por los cirujanos de "alto volumen", que a su vez trabajan en los centros de "alto volumen" sea transmitido a este grupo mayoritario.***

## CALIDAD

La calidad del tratamiento quirúrgico hace a la diferencia en los resultados cualquiera sea el procedimiento que se realice. El problema que surge cuando se pretende valorar este factor es la dificultad que existe en su objetivación.

Una cirugía emblemática en lo que respecta a la relación calidad quirúrgica y resultados es la endarterectomía carotídea. Dado que se incrementó el diagnóstico de la estenosis carotídea de más del 60% en pacientes asintomáticos, donde se recomienda la cirugía, es fundamental que en estos enfermos la morbilidad sea baja de manera que la ecuación quirúrgica resulte adecuada. En 1989 un comité Ad Hoc de la "American Heart Association" definió cual sería el límite máximo tolerable de resultado para permitir que los cirujanos realicen este procedimiento. La mortalidad dentro de los 30 días no debía ser mayor al 2% y la morbimortalidad generada por un accidente

cerebro vascular intraoperatorio no mayor al 3% en pacientes operados en forma programada y asintomáticos. También se recomendó el realizar una auditoría para cada cirujano en forma individual con el objetivo de evaluar sus propios resultados y en función de ello permitir el ejercicio de la práctica. En dicha auditoría no sólo se tuvo en cuenta el número de procedimientos realizados sino también, el tipo de entrenamiento y la actividad de educación médica continua<sup>21</sup>.

Al igual que en la endarterectomía carotídea, la calidad del acto quirúrgico es un factor relevante en los resultados del cáncer de recto. El interrogante que surge es si en la actualidad es posible realizar una evaluación de calidad como fuera hecha en el tratamiento de la estenosis carotídea.

Hay un consenso claro en que la ETM es la técnica que genera los mejores resultados oncológicos. En los últimos años se ha difundido la valoración anatomopatológica para clasificar la calidad de la ETM como se describiera en el capítulo correspondiente (ver capítulo de anatomía patológica). Esto ha permitido poner una valoración objetiva a la técnica.

Un estudio que se desprendió del trabajo original realizado por el grupo holandés de estudio del cáncer colorectal<sup>18</sup> evaluó el impacto del entrenamiento en la técnica de ETM. Para ello, comparó los resultados de las cirugías realizadas por cirujanos entrenados versus aquellos que no lo estaban. Se observó que los cirujanos entrenados tuvieron una tasa de recurrencia local menor y una tasa de supervivencia más prolongada comparada con el grupo que no había recibido entrenamiento.

Para entender si la técnica quirúrgica o el cirujano habían influido en la evolución oncológica, Hermanek<sup>14</sup> evaluó en el marco del estudio realizado por el grupo de estudio del carcinoma colorectal alemán, aquellos cirujanos que habían realizado **más de 15 operaciones por año (cirujanos de alto volumen)**. En este grupo de cirujanos la tasa de recurrencia local varió del 4 al 55% con una media del 20%. El porcentaje de recurrencia en los cirujanos con menos de 15 casos fue del 23%. Estas diferencias las encontraron aún en cirujanos que trabajan en una misma institución. Es decir que ni las características del hospital, ni el alto volumen fueron variables que explicaron la evolución oncológica y posiblemente la forma de realizar la ETM pudiera haber sido una variable.

**Existirían entonces otros factores como la destreza quirúrgica, manejo de detalles técnicos o variables aún más subjetivas que inciden en los resultados. Todas ellas estarían relacionadas con la frecuencia con la que se efectúan el procedimiento pero son más subjetivas y difíciles de mensurar.**

Sería recomendable generar entrenamientos formales en la técnica de ETM como lo han hecho Suecia, Holanda e Inglaterra. Dado que esto reduciría la curva de aprendizaje y unificaría el concepto teórico del procedimiento. Finalmente también hace a la calidad la posibilidad de repetir el procedimiento con continuidad para ello pudiera ser de utilidad la centralización de la práctica.

**CENTRALIZACIÓN**

De lo observado surge que la concentración de la patología oncológica compleja en determinadas Instituciones optimiza los resultados. La centralización es una modalidad que puede implementarse sólo en aquellas regiones donde la medicina es dirigida por el estado y aplicación depende de una decisión política como ocurre en el ámbito público argentino.

¿Para quién es funcional concluir que el volumen es sinónimo de mejores resultados?

1. A los centros de alto volumen: porque de esta manera pueden justificar un incremento aun mayor de la derivación.

2. A los pagadores de servicio: ya que la reducción en los índices de morbimortalidad implica a su vez una reducción en los costos. Esta sería la parte más interesada en realizar una centralización de la práctica ya que se asegurarían mejores resultados a menores costos.

3. Al paciente: el volumen de cirugías es un predictor indirecto de resultados y no necesariamente el mejor indicador como ya se ha visto. La elección de un médico de por si es azarosa. Elegir un centro de alto volumen también lo es, aunque con un menor riesgo de azar. Para el paciente elegir un centro de alto volumen resulta menos azaroso cuando debe practicarse un procedimiento que ha demostrado fuertes diferencias en relación al volumen (páncreas, esófago, recto). Sin embargo, en aquellas cirugías donde el volumen es importante pero las diferencias no son

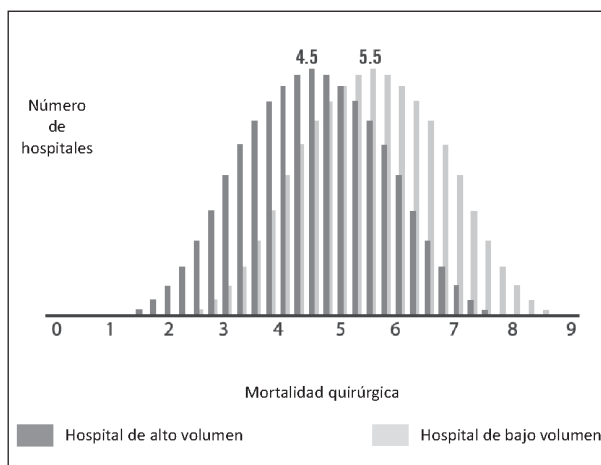


GRÁFICO 5

*Distribución hipotética normal de las tasas de mortalidad en los hospitales de alto y bajo volumen, con tasas de mortalidad promedio de 4,5% y 5,5%, respectivamente. En esta distribución, aproximadamente una cuarta parte de las tasas de mortalidad de hospitales de alto volumen son tan altos o más altos que el promedio de la tasa de mortalidad de los hospitales de bajo volumen.*

tan evidentes, dicha decisión puede resultar más incierta. Un ejemplo puede darse con la cirugía de colon. Los centros de alto volumen puede tener una media de mortalidad de 4.5% mientras que los centros de bajo volumen una media de 5.5%.

Como se observa en el Gráfico 1 en la curva de dispersión se ve que existen una superposición en ambos gráficos donde un cuarto de los hospitales de alto volumen tienen una mortalidad mayor que los centros de bajo volumen así como un cuarto de los centros de bajo volumen tienen una mortalidad inferior a los centros de mayor volumen. Lo cual demuestra lo aleatorio de la elección. (Gráfico 5)<sup>10</sup>.

Por todo lo visto pareciera que la mejor herramienta que se tiene en la actualidad para considerar a un cirujano y a la institución se basa en resultados a corto y largo plazo: tasa de morbimortalidad a los 30 días; índice de recurrencia local, sobre vida alejada; calidad de vida, etc. Con esta información se puede catalogar a los efectores como buenos o malos "TRATANTES DEL CÁNCER DE RECTO".

Existiría un sistema de retroalimentación entre la Institución y los médicos que favorece este escenario (Gráfico 6).

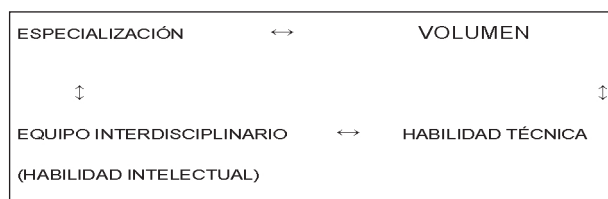


GRÁFICO 6

Esquema de retroalimentación donde se genera el mejor escenario para el tratamiento del cáncer de recto.

**Es importante hacer la distinción entre el cáncer de colon y recto. El primero es muy frecuente y requiere un entrenamiento menor y actuar en un medio con menor infraestructura para su tratamiento. Esto, sumado a su gran incidencia hace necesario que muchos centros estén en condiciones de poder tratarlo. En cambio, el tratamiento del cáncer de recto exige un entrenamiento y una infraestructura mayor. No puede realizarse adecuadamente sin un equipo de trabajo multidisciplinario. En este caso sería útil implementar algún sistema de centralización.**

## LIMITACIONES

La confección de este capítulo ha tenido algunas dificultades. Se observó en los estudios una gran imprecisión para definir a los cirujanos y las Instituciones según su volumen. Asimismo, en los trabajos donde se evaluó a los hospitales según su volumen se omite el dato de que tipo de cirujanos (alto o bajo volumen) intervienen en dichas instituciones, aumentando así el sesgo de interpretación. Si bien la definición de cirujano especialista es precisa, la falta de programas de entrenamiento hace que su definición sea más ambigua ya que muchos médicos se autodenominan como tales. Mucho más difícil es definir al médico especializado ya que esto depende de una apreciación mucho más subjetiva. Por otro lado existirían variables no identificadas aún que influyen en los resultados más allá de las ya descritas. Las mismas requieren de nuevos y diferentes análisis para poder ser objetivadas. Finalmente todos los estudios analizados han sido observacionales y con obtención de los datos de fuentes a veces poco confiables. Si bien se intentó

rescatar los estudios más serios éstos no dejan de tener sesgos. Teniendo en cuenta el tema que se investiga es poco probable que pueda realizarse un estudio con diseño prospectivo randomizado y esta sea la mejor evidencia disponible.

## CONCLUSIONES

**El volumen de trabajo ha sido la variable más utilizada para evaluar calidad de resultados. La razón de esto es que ha sido la de más fácil acceso y medición.**

**Existen otros factores vinculables a la calidad de resultados como el entrenamiento, la especialización y la experiencia.**

**Es muy complejo despejar cada variable por separado pero esquemáticamente pareciera que las relacionadas con el cirujano inciden en la toma de decisiones peri-operatorias, la selección de pacientes, y la técnica quirúrgica. Esto tendría mayor implicancia en los resultados oncológicos a largo plazo mientras que las Instituciones de alto volumen aportan beneficios en relación a un desarrollo mayor en los sistemas de trabajo y organización (infraestructura actualizada, protocolos de trabajo, sistemática del trabajo en equipo, calidad en el cuidado peri-operatorio). Todo esto redundaría en los resultados a corto plazo que se refleja en las menores tasas de mortalidad a 30 días.**

**El desconocimiento de la forma en que las variables estudiadas interactúan entre sí, el valor de cada una de ellas y la posible existencia de otros factores más sutiles aún no identificados, sumado a la imposibilidad de hacer estudios prospectivos randomizados, hace que las conclusiones obtenidas pierdan relevancia.**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Archampong D, Borowski D, Wille-Jørgensen P, Iversen LH. *Workload and surgeon's specialty for outcome after colorectal cancer surgery*. The Cochrane Library 2012; Issue 09: Art. No. CD005391.
2. Bilimoria Ky, Phillips JD, Rock CE, Hayman A, Prys-towsky JB, Bentrem DJ. *Effect of Surgeon Training, Specialization, and Experience on Outcomes for Cancer Surgery: A Systematic Review of the Literature*. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 1799-1808.
3. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, et al. *Hospital volume and surgical mortality in the United States*. N Engl J Med. 2002; 346: 1128-1137.

4. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. *Surgeon volumen and operative mortality in the United States*. N Engl J Med. 2003; 349: 2117-2127.
5. Borowski DW, Bradburn DM, Mills SJ, Bharanthan B, Wilson RG, Gunn A, Ratcliffe AA. *Volume-outcome analysis of colorectal cancer-related outcomes*. Br J Surg 2010; 97: 1416-30.
6. Brnnstrmm F, Jestin P, Matthiessen P, Gunnarsson U. *Surgeon and hospital-related risk factors in colorectal cancer surgery*. Colorectal Dis. 2011; 13: 1370-1376.
7. Chowdhury MM, Dagash H, Pierro A. *A systematic review of the impact of volume of surgery and specialization on patient outcome*. Br J Surg. 2007; 94: 145-161.
8. Dudley RA, Johansen KL, Brand R, Rennie DJ, Milstein A. *Selective referral to high-volume hospitals: estimating potentially avoidable deaths*. JAMA. 2000; 283: 1159-1166.
9. Engel J, Kerr J, Eckel R, Gunther B, Heiss M, Heitland W, et al. *Influence of hospital volume on local recurrence and survival in a population sample of rectal cancer patients*. Eur J Surg Oncol 2005; 31: 512-20.
10. Finlayson S. *The volume-outcome debate revisited*. Ann Surg. 2006; 72: 64-68.
11. Gruen RL, Pitt V, Green S, Parkhill A, Campbell D, Jolley D. *The Effect of Provider Case Volume on Cancer Mortality Systematic Review and Meta-analysis*. Ca Cancer J Clin. 2009; 59: 192-211.
12. Habr-Gama A, Perez RO, Sao Juliao P, Proscurschim I, Nahas SC, Gama-Rodrigues J. *Factors affecting management decisions in rectal cancer in clinical practice: results from a national survey*. Tech Coloproctol. 2011; 15: 45-51.
13. Hannan EL, Radzyner M, Rubin D, Dougherty J, Brennan MF. *The influence of hospital and surgeon volumen on in-hospital mortality for colectomy, gastrectomy, and lung lobectomy in patients with cancer*. Surgery. 2002; 131: 6-15.
14. Hermanek P. *Impact of Surgeon's Technique on Outcome After Treatment of Rectal Carcinoma*. Dis Colon Rectum. 1999; 42: 559-562.
15. Hewitt ME, Petitti DB (eds). *Interpreting the Volume-Outcome Relationship in the Context of Cancer Care*. National Academy Press: Washington, 2001; Hewitt M. *Interpreting the Volume-Outcome Relationship in the Context of Health Care Quality*. Workshop Summary. Institute of Medicine: Washington, 2000.
16. Holm T, Johansson H, Cedermark B, Ekelundt G, Rutqvist E. *Influence of hospital- and surgeon-related factors on outcome after treatment of rectal cancer with or without preoperative radiotherapy*. Br J Surg. 1997; 84: 657-663.
17. Hospital volume and quality of health outcomes. In *Concentration and Choice in the Provision of Hospital Services*. Ferguson B, Posnett JW, Sheldon TA (eds), CRD Report 8, Part 1. Centre for Reviews and Dissemination, University of York: York, 1997; 1-45.
18. Kapiteijn E, Putter H, van de Velde CJH and cooperative investigator of ColoRectal Dutch Cancer Group. *Impact of introduction and training in total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in the Netherlands*. Br J Surg. 2002; 89: 1142-1149.
19. Luft HS, Bunker JP, Enthoven AC. *Should operations be regionalized? The empirical relation between surgical volume and mortality*. N Engl J Med. 1979; 301: 1364-1369.
20. Marusch F, Koch A, Schmidt U, Pross M, Gastinger I, Lippert H. *Hospital caseload and the results achieved in patients with rectal cancer*. Br J Surg. 2001; 88: 1397-1402.
21. O'Neill L, Lanska DJ, Hartz A. *Surgeon characteristics associated with mortality and morbidity following carotid endarterectomy*. Neurology. 2000; 55: 773-781.
22. Place M. *The relationship between concentration, patient accessibility and utilization of services*. In *Concentration and Choice in the Provision of Hospital Services*, Ferguson B, Posnett JW, Sheldon TA (eds), CRD Report 8, Part 1. Centre for Reviews and Dissemination, University of York: York, 1997; 1-79.
23. Prystowsky JB, Bordage G, Feinglass JM. *Patient outcomes for segmental colon resection according to surgeon's training, certification and experience*. Surgery. 2002; 132: 663-670.
24. Prystowsky JB. *Are young surgeons competent to perform alimentary tract surgery?* Arch Surg. 2005; 140: 495-500.
25. Ptok H, Marusch F, Kuhn R, Gastinger I, Lippert H. *Influence of hospital volume on the frequency of abdominoperineal resections and long-term oncological outcomes in low rectal cancer*. Eur J Surg Oncol. 2007; 33: 854-861.
26. Schrag D, Panageas KS, Riedel E, Cramer LD, Guillem JE, Bach PB, Begg GB. *Hospital and Surgeon Procedure Volume as Predictors of Outcome Following Rectal Cancer Resection*. Ann of Surg. 2002; 236: 583-592.
27. The Norwegian Centre for Health Technology Assessment. SMM Report. 2001; 2. <http://www.kunnskapssenteret.no/smm/Publikasjoner/Frame-setPublikasjoner.htm> [accessed October 2004].
28. Urbach DR, Baxter NN. *Does it matter what a hospital is "high volume" for? Specificity of hospital volume-outcome associations for surgical procedures: analysis of administrative data*. Qual Saf Health Care. 2004; 13: 379-383.
29. van Gijn W, Gooiker GA, Wouters MWJM, Post PN, Tollenaar RAEM, van de Velde CJH. *Volume and outcome in colorectal cancer surgery*. EJSO. 2010; 36: 55-63.
30. Wibe A, Eriksen MT, Syse A, Tretli S, Myrvold HE, Søreide O, on behalf of the Norwegian Rectal Cancer Group. *Effect of hospital caseload on long-term outcome after standardization of rectal cancer surgery at a national level*. Br J Surg. 2005; 92: 217-224.

## EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO

En el Reino Unido comenzó a implementarse el uso del equipo multidisciplinario (EMD) en el año 1995. Las principales motivaciones para el desarrollo de este concepto fueron que se observaron dificultades en el tratamiento de varios tipos de cáncer. Entre ellas: prácticas en el abordaje de la enfermedad muy heterogéneas, informes de prácticas inadecuadas, resultados oncológicos muy disímiles.

El índice de aceptación a esta propuesta fue muy alto por lo cual la adherencia a la misma fue veloz. De hecho, en 1999 se realizó una encuesta en Bélgica donde demostró que ya para ese entonces 19 de 24 centros trabajaban con dicha modalidad<sup>3</sup>.

Hay enfermedades que requieren de un manejo más complejo y demandan más la implementación del EMD. Esta complejidad se basa en: *la variabilidad de las instancias de diagnóstico y tratamiento, la relación estrecha entre la toma de decisiones adecuadas y el pronóstico, la necesidad de personalizar las acciones a cada paciente.*

Más allá de la intervención multidisciplinaria lo que más ha cambiado en los últimos años es la forma de interactuar ya que una adecuada coordinación y comunicación mejora el proceso de toma de decisiones.

***El concepto actual de EMD es aquel "grupo de profesionales de diferentes especialidades que se reúnen físicamente en un mismo momento para discutir estrategias de diagnóstico y/o tratamiento sobre un determinado paciente".***

Lo ideal es que exista un EMD para cada tipo de cáncer. Así como también que todos los miembros del equipo trabajen en una *misma institución* ya que eso facilita cumplir con los objetivos mencionados previamente.

*La aplicación del EMD tiene tanta relevancia que se lo ha incluido como una recomendación más en algunas guías de tratamiento como la del Instituto Nacional para la Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE), presentada en 2005<sup>14</sup>.*

Gracias al compromiso de todos los especialistas se ha podido avanzar con esta modalidad. En el caso de los grupos que tratan cáncer de recto en particular, si bien los promotores iniciales han

sido los cirujanos y oncólogos clínicos, las otras especialidades han comprendido la importancia de su presencia. Ejemplo de ello, es la encuesta realizada en el Reino Unido a médicos radiólogos<sup>18</sup> donde se observó que estos especialistas están presentes en la mayoría de los EMD y que sienten que su participación es relevante en la discusión y toma de decisiones. Lo mismo ha ocurrido con una encuesta realizada en Bélgica respecto de los radioterapeutas<sup>10</sup>. Dieguez<sup>6</sup> también hace mención a este punto en lo que respecta a la experiencia local.

Si bien en primera instancia la implementación de los EMD acelera la toma de decisiones también mejora la calidad de dichas decisión. Esto tendría especial implicancia en los casos poco convencionales donde de la interacción surgen decisiones infrecuentes o fuera de las recomendaciones estándares.

***El tratamiento del cáncer de recto es complejo, por lo cual, las decisiones deben basarse en cada paciente en particular. Estas no pueden estar supeditadas a las consideraciones personales de un médico tratante, sus concepciones personales o al medio donde se desempeña.***

¿Cuál es la repercusión del uso del EMD en la práctica diaria?

### PERJUICIOS

Existen algunos perjuicios e imperfecciones en la implementación del EMD. *El más relevante es que este mecanismo exige un mayor esfuerzo y tiempo de dedicación.* Se ha visto también que no siempre las decisiones tomadas se aplican finalmente a los pacientes discutidos<sup>4</sup> y que es habitual que no quede documentada la discusión y las decisiones en algún registro médico como la historia clínica<sup>9</sup>.

### BENEFICIOS

Es muy complejo objetivar si la implementación del EMD ha mejorado los resultados en el tratamiento del cáncer ya que simultáneamente con el advenimiento de esta modalidad ha habido avances en otros aspectos como en los métodos diagnósticos

y de tratamiento, mayor tasa de especializaciones, la difusión de guías de recomendación y protocolos de procedimientos. A su vez, los trabajos que han evaluado este tema son retrospectivos y observacionales.

Un estudio Escocés<sup>7</sup>, por ejemplo, analizó la evolución de los pacientes no quirúrgicos de tumores a células no pequeñas de pulmón y demostró que aquellos tratados en el año 2001 habían tenido una supervivencia significativamente mayor a los tratados en el año 1997 (6.6 vs 3.2 meses;  $p < 0.001$ ). La implementación del EMD que diferenció estos dos períodos hizo que se realizaran más tratamientos con quimioterapia y menos tratamientos paliativos.

Otro ejemplo fue el identificado por Stephens y colaboradores<sup>16</sup>. En este caso se compararon 67 pacientes con cáncer de esófago tratados entre 1998 y 2003, donde se implementó la acción del EMD con una cohorte histórica de 77 pacientes tratados en forma consecutiva entre 1991 y 1997. La proporción de pacientes con estadificación preoperatoria fue significativamente mayor, lo que redujo el número de laparotomías exploradoras. Por otro lado, la morbilidad intraoperatoria fue menor y la tasa de supervivencia a 5 años superior.

En lo que respecta al cáncer de recto específicamente, el grupo de Gina Brown<sup>5</sup> observó que la acción del EMD era útil para definir la es-

trategia preoperatoria ya que su implementación redujo significativamente la tasa de márgenes de resección circunferencial (MRC) positivos en el postoperatorio. Los pacientes que habían sido discutidos tuvieron una tasa de MRC positivo del 1% mientras que los no discutidos del 26%. Este hallazgo se basa en el hecho de haber evaluado en conjunto las RM de estadificación y definir con mayor certeza los pacientes que se beneficiarían con tratamiento quimiorradiante y también evitar el uso de la neoadyuvancia en forma innecesaria.

La obtención de MRC libres está directamente relacionado con la tasa de recurrencia local y de supervivencia<sup>1, 13</sup>. Planteemos la hipótesis de que La obtención de un MRC libre por **histopatología** pudiera ser una demostración de que todas las etapas de diagnóstico y tratamiento se han realizado con eficacia. Eso hablaría de un funcionamiento efectivo del EMD

¿Cuál sería la secuencia que se debería seguir entonces? El primer especialista involucrado en definir el MRC es el **médico radiólogo**. Si este está libre y las demás condiciones lo avalan podrá realizarse el tratamiento quirúrgico y el resultado dependerá de una técnica quirúrgica adecuada (**cirujano**). Si **éste estuviese comprometido o hubiese** otros factores que sugieran mal pronóstico se indicará neoadyuvancia. El **oncólogo clínico** y el **radioterapeuta** tendrán que planificar el esquema

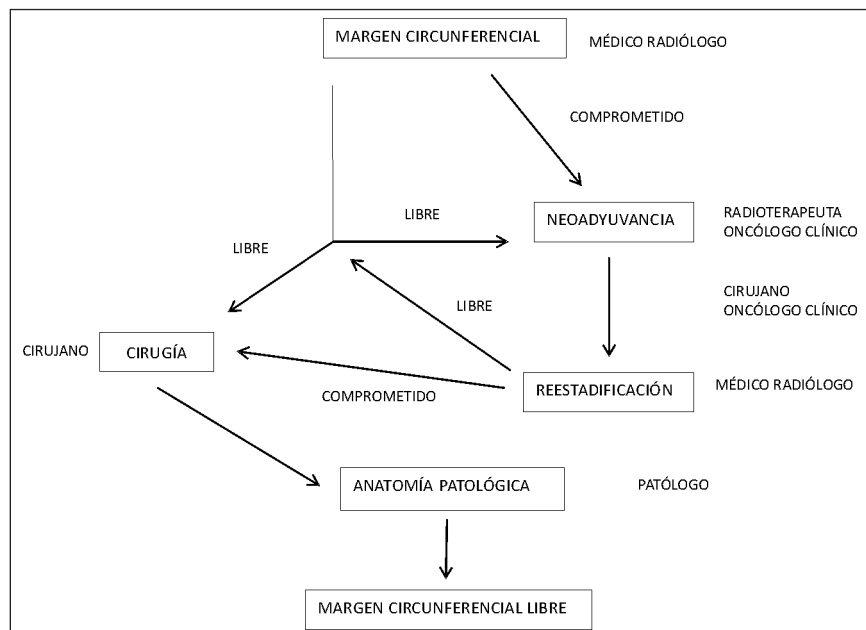


GRÁFICO 1  
Flujograma de interacción del EMD para la obtención de MRC.

TABLA 1  
*Cirujanos que consideran el MRC para tomar decisiones de tratamiento*

Región / Evaluación MRC	Si (%)	No (%)	No contesta(%) Encuestados	Total
Argentina	356 (60.8)	194 (33.1)	35 (6)	585
Latinoamérica	210 (67)	92 (29.4)	11 (3.6)	313
Norteamérica	81 (75)	24 (22.2)	3 (2.8)	108
Europa	145 (80.2)	25 (13.8)	11 (6)	181
Oriente	45 (81.8)	9 (16.4)	1 (1.8)	55
Mundial	837 (67.3)	344 (27.7)	61 (5)	1242

de tratamiento. Una vez terminada la radioterapia habrá que determinar (***cirujano, oncólogo clínico***) el mejor momento para realizar un estudio de re-estadificación. El ***médico radiólogo*** reevaluará si el margen de resección está libre o comprometido. Esto es importante para que el ***cirujano*** defina la estrategia quirúrgica. Finalmente la pieza será evaluada desde el punto de vista macro y microscópico por el ***patólogo***. Un resultado satisfactorio demostraría la adecuada articulación del EMD (Figura 1). Cuando se preguntó a los cirujanos si consideraban al MRC para tomar alguna conducta, el 67.3% del total contestó afirmativamente. En la Tabla 1 se observa la distribución según la región.

***La implementación del EMD mejora la calidad de tratamiento del cáncer de recto.***

En el año 2010 se publicó una encuesta dirigida a cirujanos colorrectales a nivel mundial<sup>2</sup>. Respondieron 123 médicos. Cuando se indagó respecto del impacto que genera realizar reuniones periódicas con el EMD, se observó que aquellos centros que sí lo hacían utilizaban con más frecuencia la RM para la estadificación local; los pacientes con MRC positivos eran más proclives a ser tratados con neoadyuvancia; los informes de anatomía patológica eran de mejor calidad; se utilizaba con más frecuencia esquemas quimioterápicos actualizados y también se realizaban cirugías simultáneas por metástasis hepáticas con mayor asiduidad.

En el año 2011 un grupo liderado por Enrique Roca<sup>15</sup> realizó un estudio multicéntrico en 18 instituciones de la Ciudad de Buenos Aires, reconocidas por tratar pacientes con cáncer de recto. El objetivo principal fue observar cuales habían sido las estrategias de tratamiento con

intención curativa, y si éstas se ajustaban a las recomendaciones vigentes. Para ello, participaron distintos especialistas como cirujanos, oncólogos clínicos, radioterapeutas y anatomopatólogos que completaron retrospectivamente las bases de datos solicitadas. Fueron estudiados 397 pacientes. Sólo a 44 (11.1%) enfermos se les realizó una RM de estadificación. De éstos, en 14 (3.5%) casos se describía el MRC y en 7 (1.8%) dicha medición había sido en milímetros. Otro dato importante fue que 265 pacientes pertenecían a instituciones que declaraban tener un comité de tumores o EMD. Sin embargo, sólo en 98 (24.7%) casos constaba que habían sido discutidos en forma multidisciplinaria.

Sólo 115 (29%) pacientes habían recibido neoadyuvancia. De ellos, 29 (22.6%) habían sido estudiado con RM y 77 (67%) no habían sido discutidos por el EM.

Cuando se analizó la calidad de los informes anatomopatológicos se observó que sólo en el 75% de los casos se utilizaba la clasificación TNM para la estadificación y que en el 79.2% no había ninguna descripción de la calidad de resección mesorrectal.

La primera conclusión que surge de este estudio es ***que el registro de datos en las instituciones argentinas es muy deficiente***. En este caso en particular la dificultad se incrementa dado que en la mayoría de los hospitales no disponen de algunos especialistas e infraestructura para cumplir con todas las etapas del tratamiento. El tener que realizar estudios de estadificación, el tratamiento radiante ó quimioterápico en distintos lugares complica la constancia en una historia clínica única. A su vez, se demuestra que ***la adherencia a las guías de recomendación es baja***. Esto puede tener que ver con varios factores. El primero: por la falta de recurso como pudiera ser el hecho de

no poder ofrecer una RM o una ECOER como parte de la estadificación a todos los enfermos. El segundo: por la falta de actualización de alguno de los especialistas. Ejemplo de ello es la baja tasa de informes histopatológicos donde se describe la calidad de resección mesorrectal. En este último punto *la aplicación de los EMD facilitaría la actualización continua de todos sus miembros ya que quienes tienen el hábito de hacerlo pueden transmitir a los demás la información e incluso el estímulo a estar informados*. Finalmente, la implementación del EMD en la Argentina es muy baja. La encuesta realizada confirma estos hallazgos ya que cuando se preguntó si participaban de encuentros periódicos presenciales con otros especialistas sólo el 47% (275) de los encuestados contestó afirmativamente.

El concepto del EMD ha progresado a punto tal que hoy no solamente se utiliza como herramienta para mejorar la adherencia a las guías de recomendación sino que estas mismas son delineadas a través de reuniones de consenso multidisciplinarias. En el año 2009, por ejemplo, se publicó el "Consenso Europeo para el tratamiento del cáncer de recto" que reunió a tres sociedades científicas, de diez países, representadas por seis especialidades<sup>19</sup>. De hecho, en algunas guías ya aparece explícitamente la recomendación del uso del EMD como mecanismo para mejorar la calidad de los resultados<sup>14</sup>.

Un beneficio adicional fue demostrado por dos trabajos<sup>10, 12</sup>, donde observaron que la implementación del EMD incrementaba la inclusión de pacientes a los ensayos clínicos.

Otro punto que se ha investigado es el eventual beneficio en la reducción del stress de los médicos al trabajar en estructuras de equipo. Como ejemplo de ello es el trabajo publicado por Haward y colaboradores<sup>8</sup> quienes realizaron una encuesta entre 548 médicos que trabajaban en EMD y la compararon con 393 médicos que se desempeñaban en forma independiente. El cuestionario general de salud (GHQ-12) demostró una incidencia de morbilidad psiquiátrica mayor en los profesionales con actividad individual. Este resultado podría tener un gran sesgo y es que los interrogados como médicos con actividad individual eran solamente clínicos, mientras que los médicos que se desempeñaban como parte de un EMD tenían especialidades variadas. Sin embargo, los mismos clínicos con actividad individual respon-

dieron el mismo cuestionario unos años después y se observó una reducción en el índice de salud mental en dicha población<sup>17</sup>.

Hace falta un mayor análisis y atención en este punto porque está claro que el estado de salud mental de los médicos en general suele afectarse con el tiempo. Esto tiene que ver con el incremento de la actividad, la exigencia y el stress. Pudiera ser posible que todas estas variables impactaran en menor medida si el trato con los pacientes y la toma de decisiones se realizara en el marco de un grupo de trabajo.

Hay variables que pueden atentar contra el buen desarrollo de un EMD. Las enemistades, los límites jerárquicos, los estilos de personalidad que no son propicias para el trabajo en grupo pueden hacer que los equipos no funcionen de manera adecuada. *Los potenciales beneficios de este tipo de atención puede no verse con claridad o directamente fracasar si no se desarrolla un programa especial de entrenamiento para aprender a trabajar en este tipo de estructura*.

¿Cuáles serían los requisitos para que un EMD funcione adecuadamente?

**- Un líder de equipo que cumpla su función:**

Es esencial para cualquier filosofía de equipo contar con un líder que facilite la comunicación y el trabajo entre todos los integrantes. Es el encargado de asignar responsabilidades a cada miembro y mantener el estímulo. También debe consolidar los objetivos buscados por el equipo.

**- Dinámica de equipo efectiva:** Cada uno de los miembros debe conocer su función y la de los demás. Deben estar convencidos de que el trabajo en común mejora los resultados y que los objetivos individuales también hacen el objetivo grupal.

**- Soporte administrativo:** Debe funcionar antes durante y luego de las reuniones para garantizar el buen funcionamiento y adecuada coordinación. Debe coordinar la visita de los pacientes, realizar los llamados a reunión y transcribir lo discutido sobre cada paciente, de manera de mantener un registro de las discusiones. Debe procurar que la sala de reuniones funcionen todos los instrumentos necesarios para la difusión de estudios así como también eventuales teleconferencias, etc.

**- Tiempo disponible del staff suficiente:** Los médicos deben contar con el tiempo suficiente para participar de las reuniones y de las consultas.

También deben tener un tiempo protegido para hacer estudios de investigación y realizar viajes de capacitación o de instrucción.

- **Fondos:** La institución donde funcione el EMD deberá procurar los fondos necesarios para que todos los puntos mencionados previamente puedan desarrollarse en forma adecuada.

Actividad del equipo multidisciplinario del Hospital Alemán de Buenos Aires **EMUCCHA** (Equipo Multidisciplinario para el tratamiento del **Cáncer Colorrectal Hospital Alemán**)

En el año 2008 el Hospital Alemán de Buenos Aires definió como parte de su política de crecimiento potenciar sus áreas de diagnóstico y tratamiento de la patología oncológica. Para ello se redefinieron cambios edilicios y del recurso humano. En este último aspecto se encomendó la creación de EMD para el tratamiento de diferentes patologías oncológicas. El EMUCCHA fue uno de los primeros grupos en crearse. Inicialmente estuvo constituido por cirujanos colorrectales, gastroenterólogos y clínicos. En la actualidad la estructura es la siguiente

- **Coordinador del grupo:** Cirujano Colorrectal. Integrantes permanentes
- **Especialista en Cirugía colorrectal:** con entrenamiento específico en la especialidad y en patología oncológica.
- **Oncólogo clínico:** con interés especial en el cáncer colorrectal y gastrointestinal.
- **Radioterapeuta:** con especial interés en tumores digestivos.
- **Médico radiólogo:** especializado en RM y con foco específico en la estadificación de tumores de recto.
- **Anatomopatólogo:** con especial interés en la evaluación de tumores rectal.
- **Gastroenterólogo:** con interés en temas de prevención primaria.
- **Enfermera:** especialista en ostomaterapia pero con funciones ampliadas en la asistencia de los demás pacientes.

El equipo a su vez, mantiene un estrecho contacto con otros profesionales que participan según los casos a tratar. Estos incluyen los siguientes: Cirujano de hígado, Cirujano de tórax, Psico-oncólogo, Nutricionista, Especialista en cuidados paliativos, Asesor genético, etc.

*Todos los especialistas trabajan a tiempo completo en la institución.* En todo el proceso de la

atención hay un médico principal ("Líder de equipo") que actúa como la imagen visible del grupo frente al enfermo y principal responsable de la atención. Esta figura puede ir cambiando de médico según la instancia del tratamiento.

¿Cómo funciona el equipo?

En sus inicios el grupo trabajó para definir sus protocolos de acción basados fundamentalmente en las guías de recomendación internacionales pero con adaptaciones al medio de trabajo.

Se realizaron tareas de difusión interna para informar a los demás médicos de la comunidad hospitalaria sobre la existencia del grupo y de las recomendaciones en materia de prevención primaria y secundaria.

Se realizaron campañas de prevención masivas con distintas actividades de acceso masivo.

**Atención de pacientes nuevos:** En el Instituto de Oncología del Hospital Alemán funcionan las clínicas oncológicas cuyo objetivo es realizar una primera atención a pacientes oncológicos con todo el EMD. Esto permite analizar los estudios que el paciente ya ha realizado. Definir en base a esto cuales serían las conductas a seguir una vez discutido con todo el grupo. Se le comunica al paciente cuales son las decisiones tomadas y en el momento se le otorgan los turnos para estudios y o tratamientos correspondientes. El acortamiento de los tiempos hace que se pueda agilizar todas las etapas terapéuticas además de reducir la carga de ansiedad que los pacientes oncológicos suelen tener. En el caso de atender pacientes para una segunda consulta también esta modalidad le permite con un solo ingreso al hospital tener la opinión del conjunto de médicos de la institución.

**Discusión de casos ya evaluados:** Se realizan reuniones regulares semanales donde los miembros discuten el manejo de los pacientes caso por caso. En estas reuniones el médico radiólogo presenta los estudios de estadificación. En base a eso se definen las estrategias a seguir. Si surge la necesidad de un tratamiento complementario, el radioterapeuta y el oncólogo clínico coordinan dicha etapa. También se discute la instancia de re-estadificación evaluando la respuesta a la neoadyuvancia. Cuando el cirujano establece la fecha de la cirugía, el médico radiólogo y el patólogo coordinan el momento de hacer en forma conjunta el corte de la pieza para compararlo con las imágenes. El resultado de la anatomía patoló-

gica es nuevamente discutido y de allí se deciden las estrategias de tratamiento y seguimiento.

Según el momento del tratamiento, la aplicación del EMD mejoraría las siguientes instancias:

**En el preoperatorio**

Evaluar estudios de estadificación y conducta.

Definir los tiempos y tipo de neoadyuvancia.

Definir el tiempo de espera según la respuesta

Definir conductas según la respuesta a la neoadyuvancia (resección radical, local, conducta expectante) y la técnica quirúrgica (preservación esfinteriana, resecciones ampliadas, AAP, etc.).

**En el postoperatorio inmediato**

Discutir resultados quirúrgicos e informe de anatomía patológica. Eventual implementación de tratamiento adyuvante.

**En el seguimiento a largo plazo**

Evaluar con periodicidad los resultados del seguimiento y eventuales conductas frente a recaídas.

**CONCLUSIONES**

**La implementación del EMD mejoraría la calidad del tratamiento del cáncer en general.**

**El tratamiento del cáncer de recto es complejo, por lo cual, las decisiones deben basarse en cada paciente en particular a través del EMD.**

**La mejor manera de implementar el EMD es realizando reuniones presenciales y que los profesionales trabajen en una misma institución.**

**La implementación de EMD para el cáncer de recto en la Argentina es baja.**

**Si bien no hay evidencias fuertes para demostrar los beneficios del EMD, las valoraciones subjetivas indican que la calidad de tratamiento es superior.**

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, et al. *Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer.* Lancet. 1994; 344: 707-711.
2. Augestad KM, Lindsetmo RO, Stulberg J, Reynolds H, Senagore A, Champagne B, et al. International Rectal Cancer Study Group (IRCSG). International Preoperative Rectal Cancer Management: *Staging Neoadjuvant Treatment and Impact of Multidisciplinary Teams.* World J Surg. 2010; 34: 2689-2700.
3. Beauduin M, Deneufbourg JM, De Neve W, Hermans J, Hoornaert MT, Scalliet P, et al. *The management of rectal cancer in Belgium: a survey of our*

- practice.* Acta Gastroenterol Belg 2004; 67: 9-13.
4. Blazeby JM, Wilson M, Metcalfe c, Nicklin J, English R, Donovan JL. *Analysis of clinical deciding in multidisciplinary cancer teams.* Ann Oncol. 2006; 17: 457-460.
5. Burton S, Brown G, Daniels IR. *MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferencial margins?* Br J Cancer. 2006; 94: 351-57.
6. Dieguez A. *Resonancia magnética de alta resolución en el cáncer de recto.* RAR 2010; 74: 214-226.
7. Forrest LM, McMillan DC, Mc Ardle CS, Dunlop DJ. *An evaluation of the impact of a multidisciplinary team, in a single center, on treatment and survival in patients with inoperable non-small-cell lung cancer.* Br j Cancer. 2005; 93: 977-978.
8. Haward R, Amir Z, Borrill C, Dawson J, Scully J, West M, et al. *Breast cancer teams: the impact of contitution, new cáncer workload, and methods of operations on their effectiveness.* Br J Cancer. 2003; 89: 15-22.
9. Macaskill EJ, Thrush S, Walker EM, Dixon JM. *Surgeon's views on multidisciplinary beast meetings.* Br J Cancer. 2006; 42: 905-908.
10. Magee LR, Laroche CM, Gilligan D. *Clinical trials in lung cancer: evidence that a programmed investigation unit and a multidisciplinary clinic may improve recruitment.* Clin Oncol (RColl Radiol). 2001; 13: 310-311.
11. Magné N, Daisne JF, Moretti L, Berben D, Meert N, Alen R, Bral S, et al. *A practice survey of the evolution of rectal cancer management A Belgian Federal College of radiotherapy study.* Bull Cancer. 2009; 96: 7-8.
12. Maslin-Prothero S. *The role of the multidisciplinary team in recruiting to cancer clinical trials.* Eur J Cnacer Care (Engl). 2006; 15: 146-154.
13. Nagtegaal ID, Quirke P. *What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer?* J Clin Oncol. 2008;26: 303-312.
14. National Institute for Clinical Excellence. *Improving outcomes in colorectal cancers. Manual update. Guidance on cancer services.* London, UK: Department of Health; 2004: 6.
15. Raffa I, Galli M, Martínez Boero M, Bumashny E, Roca E. *Registro multicéntrico de las modalidades de diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de recto en la ciudad de buenos aires.* Medicina. 2011; 71: 514-520.
16. Stephens MR, Lewis WG, Brewster AE, Lord I, Blackshaw G, Hodzovic I, et al. *Multidisciplinary team management is associated with improved outcome after surgery for esophageal cancer.* Diseases of the Esophagus. 2006; 19: 164-171.
17. Taylor C, Graham J, Potts HW, Richards M, Ramirez A. *Chances in mental health of hospital consultants since the mid 1990s.* Lancet. 2005; 366: 742-744.
18. Taylora A, Sheridanb M, McGeec S, Halligand S. *Preoperative staging of rectal cancer by MRI; results of a UK survey.* Clinical Radiology. 2005; 60: 579-586.
19. Valentini V, Aristei C, Glimelius B, Minsky BD, Beets-Tan R, Borrás, et al. Scientific Committee. *Multidisciplinary Rectal Cancer Management. 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2).* Radiother Oncol. 2009; 92: 148-163.

## RESULTADOS DE LA EXPERIENCIA DEL HOSPITAL ALEMÁN DE BUENOS AIRES

En este apartado se hará una revisión de la experiencia obtenida en la Sección de Cirugía Colorrectal y el EMUCCHA. Para ello se analizaron los datos de la Sección y el registro de tumores, que fueron recopilados en forma prospectiva. Para hacer un análisis de seguimiento oncológico adecuado se consideró el período 2003 a 2012. Los pacientes que en dicho período tuvieron un seguimiento menor a 6 meses fueron excluidos. Se *incluyeron a los pacientes con adenocarcinoma de recto de localización extraperitoneal donde se realizó ETM*. Para el procesamiento de datos y análisis estadístico se emplearon los programas Statistix 7.0, y SPSS 20.0. Se realizaron análisis de supervivencia acumulada a 3 y 5 años: ajustada por cáncer y libre de enfermedad mediante el método de Kaplan-Meier.

TABLA 1  
Variables demográficas

Variable	N	(%)
Edad promedio (años)	64.9 (29-86)	
Sexo Hombres/Mujeres	76 / 47	71.8 / 28.2
IMC promedio (kg/m <sup>2</sup> )	26 (16-36)	
ASA I	14	11.4
II	90	73.1
III	19	14.4
Pacientes con cirugías previas	53	43

**IMC:** Índice de Masa Corporal. **ASA:** American Society of Anesthesiology.

En el período de tiempo analizado fueron tratados quirúrgicamente 183 pacientes con cáncer de recto. La edad media fue de 64.9 (29-86) años. El 61.7% fueron hombres. El resto de las variables demográficas se detallan en la Tabla 1. El 63.2% (123) fueron cirugías laparoscópicas, correspondientes a 36 tumores de recto superior, 47 de recto medio y 40 de recto inferior. Se realizaron 44 (24%) cirugías laparotómicas: 8 de recto superior, 24 de recto medio y 12 de recto inferior. A su vez se realizaron 16 (8.7%) resecciones transanales (Tabla 2).

*Se registraron 139 tumores extraperitoneales de los cuales 123(88.4%) requirieron una ETM y 16 resecciones transanales (11.6%). Estos últimos se analizaron en forma independiente.*

La distancia promedio de los tumores al margen anal medida por rectoscopia fue de 8.1 (1-12) cm. Se pudo hacer una evaluación semiológica por tacto rectal en 36 pacientes. La distancia promedio en estos casos fue de 4.1 (1-10) cm. Para la estadificación local se utilizó la ECOER en el 60.7% de la muestra, RM en el 39.2% y en el 9% se utilizaron ambos estudios. El hecho de que esta serie se extienda en 10 años explica el alto porcentaje de uso de la ECOER ya que en un período importante de esta serie fue el único estudio de estadificación local disponible. El valor promedio del CEA fue de 6.5 (0.7-205) mg/dl. Siete pacientes (5.6%) tuvieron metástasis hepáticas y pulmonares en el momento del diagnóstico. Estos fueron operados luego de tratamiento sistémico y cuando se los consideró candidatos a cirugía curativa por buena respuesta al mismo. Recibieron

TABLA 2  
Cirugías realizadas

	Cirugía Convencional (%)	Cirugía Laparoscópica (%)	Resección Transanal (%)	Total (%)
Recto superior (EPM)	8 (18)	36 (29)		44 (24)
Recto medio (ETM)	24 (55)	47 (38)		71 (39)
Recto inferior (ETM)	12 (27)	40 (33)	16	68 (37)
<b>TOTAL</b>	<b>44 (24)</b>	<b>123 (67)</b>	<b>16 (9)</b>	<b>183 (100)</b>

**EPM:** Escisión parcial del mesorrecto. **ETM:** Escisión total de mesorrecto.

TABLA 3  
*Procedimientos realizados*

Procedimientos	Pacientes (n)	Laparoscópico	Convencional
AAP	14	10	4
RAB	86	63	23
Interesfinteriana	17	17	0
Proctocolectomía total c/pouch ileal	4	4	0
Hartmann	2	2	0
<b>Total</b>	<b>123</b>	<b>96</b>	<b>27</b>

*AAP: Amputación abdominoperineal. RAB: Resección Anterior Baja.*

TABLA 4  
*Complicaciones intraoperatorias*

Complicaciones	n
Prueba neumática positiva	2
Desgarro muñon rectal	3
Sangrado de mesosigma	1
Desgarro de mesenterio	1
Sangrado de vasos presacros	1

TABLA 5  
*Causas de conversión*

Motivo	n
Adherencias	6
Dificultad en la sección rectal	4
Pelvis estrecha	4
Disección dificultosa	3
Tamaño tumoral	2
Resección oncológica insuficiente	1

TABLA 6  
*Complicaciones postoperatorias tempranas*

Complicaciones	n
Retención aguda de orina	8
Dehiscencia de anastomosis	7
Ileo postoperatorio	7
Colección intraabdominal	5
Infección de herida	3
Evisceración	4
Lesión de uréter	2
Isquemia colónica	1
Insuficiencia renal aguda	1
Prolapso de colostomía	1
Shock séptico	1
Suboclusión intestinal	1
Trombosis venosa profunda	1
Desvitalización de colostomía	1
Hematoma de herida	1
Hipotensión arterial	1
Fiebre sin foco	1
Otros	7

tratamiento neoadyuvante 46 (37.4%) pacientes y 70 (56,9%) fueron operados sin tratamiento previo.

Los procedimientos realizados se detallan en la Tabla 3. De las 4 proctocolectomías totales 2 fueron por coexistencia de tumor de recto con colitis ulcerosa y 2 con poliposis adenomatosa familiar. En el 87% de la serie (107 pacientes) se logró la restitución del tránsito intestinal. De estos, a 62 se les realizó alguna plástica de reconstrucción: 31 pouch colónico en J, 27 coloplastias y 4 pouch ileales.

El tiempo quirúrgico promedio fue de 263 (80-510) minutos, siendo 257 (80-510) para el abordaje laparoscópico y 277 (120-500) para la cirugía

TABLA 7  
*Complicaciones alejadas y resolución quirúrgica*

Complicaciones	n
Eventración paracolostómica	6
Incontinencia leve a gases	2
Fístula pouch-vaginal	1
Estenosis anastomosis u ostomia	6
Fuga de anastomosis	1
Infección urinaria a repetición	1
Eventración herida	3
Suboclusión por bridas	2
Trastorno miccional	3

convencional. La movilización del ángulo esplénico se realizó en el 86% de las RAB. Se registraron 8 complicaciones intraoperatorias de las cuales 6 fueron en cirugías laparoscópicas (Tabla 4). La tasa de conversión fue del 20.8% (20 pacientes). En el 75% de los casos se consideró conversión la realización de una incisión de Pfannenstiel para completar la disección rectal distal o para seccionar el recto. Los motivos de conversión están detallados en la Tabla 5.

La estadía hospitalaria mediana fue de 4 (2-24) días. La morbilidad temprana (30 días) fue del 39%. Se registraron 53 eventos en 48 pacientes (Tabla 6). La distribución de las complicaciones según la clasificación de Dindo y Clavien<sup>1</sup> fue la siguiente: grado I: 24.4%; grado II: 28.8%; grado

IIIA: 13.3%; grado IIIB: 17.7%; grado IV: 6.6%; grado V: 8.8%. Ocho (6.5%) de los casos requirieron una nueva intervención. Se registraron 4 muertes en los primeros 30 días del postoperatorio. Se observaron 25 complicaciones alejadas de los cuales 11 requirieron una cirugía (Tabla 7).

El estudio de anatomía patológica diferida informó un promedio de 15 (3-41) ganglios resecados. No se registró MRD positivo en ningún caso. La tasa de MRC positivo fue de 2.4% (3 pacientes). De este grupo, un paciente falleció en el post-

TABLA 8  
Distribución por estadios (AJCC)\*

TNM	n	Estadio	n	%
ypT0N0M0	7	0	7	5.6
pT1N0M0	20			
pT2N0M0	20	I	40	32.5
pT3N0M0	25	IIA	26	21.1
pT1N1M0	4			
pT2N1M0	8	III A	12	9.7
pT3N1M0	18			
pT4N1M0	2	IIIB	20	16.2
pT3N2M0	8			
pT4N2M0	1	IIIC	9	7.3
pT3N0M1	10	IV	10	8.1

\* American Joint Committee on Cancer

TABLA 9  
Pacientes con recurrencia local

N	TNM	Estadio	Neoadyuvancia	Tiempo de recurrencia en meses
1	T3N1M0	IIIB	Sí	31
2	T3N0M0	IIA	No	54
3	TXN2M0	IIIA	Sí	79
4	T2N0M0	I	No	36
5	T3N1M0	IIIB	No	34
6	T1N0M0	I	No	12
7	T2N1M0	IIIA	Sí	3
8	T3N0M0	IIA	No	19

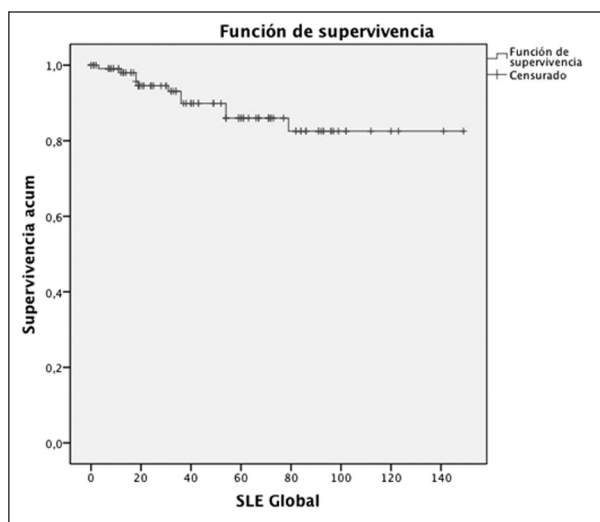


GRÁFICO 1  
Recurrencias locales en el tiempo de supervivencia

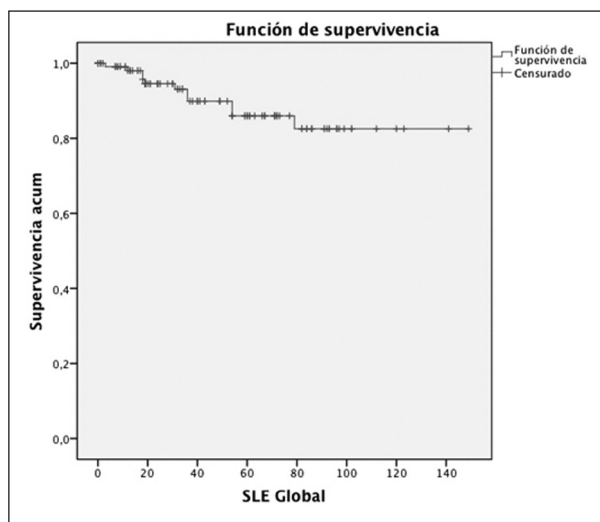


GRÁFICO 2  
Recurrencias sistémicas en el tiempo de supervivencia

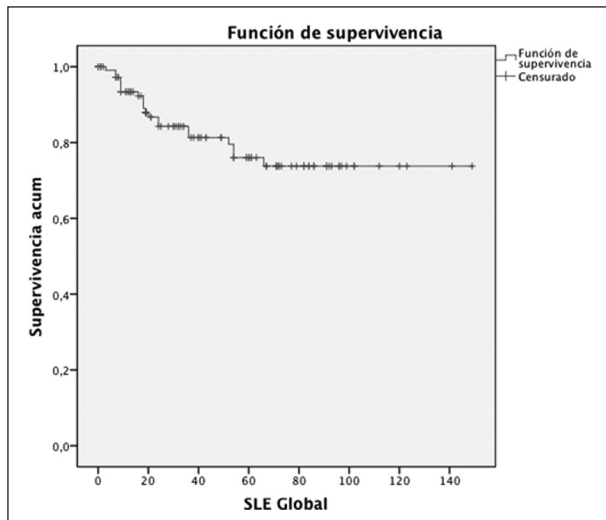


GRÁFICO 3  
Muertes en función de la sobrevida libre de enfermedad

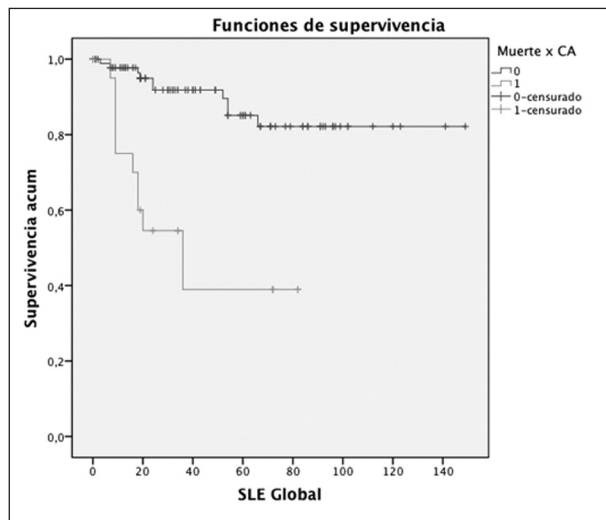


GRÁFICO 4  
Muertes ajustadas por cáncer en función de la sobrevida

peratorio inmediato y los 2 restantes llevan 19 y 41 meses de seguimiento libres de enfermedad.

Se evaluó la calidad de ETM en el 45.5% de los casos (56 piezas). En 3 casos se informó resección incompleta, no obstante ello estos pa-

cientes se encuentran libres de enfermedad con un seguimiento de 6, 19 y 30 meses.

En la Tabla 8 se observa la distribución de la población según el estadio de la enfermedad. Cabe destacar que en 7 casos (5.6%) se registró una RPC.

Del total de pacientes con cáncer extraperitoneal se completó el seguimiento en el 97.5% (120). Estos fueron incluidos para el análisis de recurrencia y supervivencia (seguimiento > 6 meses). La media de seguimiento fue de 51.9 (6-149) meses con una mediana de 33.

La tasa de recurrencia local fue del 6.6 % (8 pacientes) con un tiempo promedio de aparición de 37 (3-84) meses (Tabla 9 y Gráfico 1), mientras que la recurrencia sistémica fue del 18.7% (23 pacientes) a 46.4 (9-149) meses (Gráfico 2).

La mortalidad global fue del 20 % (25 pacientes) luego de un tiempo promedio de 28.6 meses (Gráfico 3). La mortalidad por cáncer fue del 14% (17 pacientes) luego de un tiempo promedio de 16.3 meses (Gráfico 4).

**RESECCIÓN LOCAL**

Se realizaron 16 resecciones transanales (7 mujeres/8 hombres). La distancia promedio al margen anal fue de 4.5 (2-6) cm. Trece pacientes se estadiaron mediante ECOER y 3 con RM. En todos los casos la estadiación preoperatoria fue T1N0. Durante la cirugía se obtuvieron márgenes positivos por congelación en 3 casos, que se resolvieron con la ampliación de los mismos. En 13 pacientes existió una correlación entre el estudio histopatológico diferido y la estadiación preoperatoria. En los otros 3 casos, al observarse invasión de muscular propia (T2), se indicó completar el tratamiento con ETM. Luego de un seguimiento medio de 28 (6-61) meses se registró una recurrencia local a los 24 meses, que requirió una AAP.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. *Classification of surgical complications, a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey.* Ann Surg 2004; 240: 205-213.

## RECOMENDACIONES Y CONCLUSIONES FINALES

En base a todo lo investigado en el presente relato y a modo de conclusión final se enunciarán una serie de recomendaciones, que según el tipo de evidencia que tiene en la literatura se las han dividido en recomendaciones fuertes (**RF**) y débiles (**RD**). Cada una de ellas a su vez está sustentada por evidencia de alta (**EA**), moderada (**EM**) o baja calidad (**EB**).

- La estadificación del cáncer de recto, tanto clínica como histopatológica, debe ser informada utilizando la clasificación TNM propuesta por el AJCC. (**RF-EM**)

- El estudio de estadificación debe incluir necesariamente la rectoscopia rígida y el tacto rectal que permiten distinguir la altura del tumor de la línea dentada y el grado de penetración en la pared. (**RF-EB**)

- La estadificación local debe ser complementada con un estudio por imágenes. Puede utilizarse la ECOER o la RM. Es preferible el uso de la primera para estadios tempranos y la segunda para tumores localmente avanzados. (**RF-EM**)

- La RM es el mejor estudio para identificar variables pronósticas como el grado de penetración extramural, el margen de resección circunferencial y la invasión venosa extramural. (**RF-EF**)

- El margen de resección circunferencial debe ser evaluado como parte de la estadificación. Un margen menor a 1 mm se considera positivo y aumenta la tasa de recaída local. (**RF-EM**)

- Como parte de la estadificación debe realizarse un estudio para descartar presencia de enfermedad diseminada. Es preferible el uso de una TC de tórax y abdomen. (**RF-EM**)

- Debe realizarse un estudio completo del colon como parte de los estudios preoperatorios para identificar posibles lesiones sincrónicas. (**RF-EM**)

- Los tumores de recto extraperitoneales deben ser operados utilizando técnica de ETM. (**RF-EA**)

- Se considera adecuado un margen de resección distal de 2 cm. En tumores localizados por

debajo de la zona con mesorrecto, la obtención de 1 cm de margen es suficiente. (**RF-EM**)

- Toda anastomosis realizada luego de una ETM debe ser protegida temporariamente. Ambas ostomías (ileon o colon) son recomendables. (**RF-EM**)

- La construcción de un reservorio colónico mejoraría los parámetros funcionales en los primeros años del postoperatorio. El reservorio en "J" sería la mejor alternativa. (**RD-EM**)

- El uso del abordaje laparoscópico no modifica los resultados oncológicos cuando es realizado por cirujanos entrenados. (**RF-EM**)

- La resección local es un procedimiento aceptable para paciente con tumores con estadificación local T1 sin factores de mal pronóstico. (**RD-EM**)

- De ser necesario, la neoadyuvancia es la mejor alternativa de tratamiento complementario a la cirugía. (**RF-EA**)

- El tratamiento adyuvante es recomendable solo en pacientes con estadio III o II de alto riesgo cuando éstos no fueron identificados apropiadamente en el preoperatorio. (**RF-EM**)

- Los pacientes que requirieron neoadyuvancia deben completar el tratamiento con quimioterapia adyuvante. (**RD-EB**)

- La conducta frente a una respuesta clínica completa debe ser la resección radical. (**RF-EM**) La conducta conservadora debe realizarse bajo protocolos de investigación.

- El informe histopatológico debe basarse en la recomendación de la Asociación Americana de Patólogos. Esto permite evaluar la calidad de la resección realizada. (**RF-EB**)

- Los cirujanos especializados que realizan más procedimientos por año obtienen tasas de morbimortalidad a 30 días menores y resultados oncológicos y funcionales a largo plazo superiores. (**RD-EM**)

- El trabajo de un equipo multidisciplinario que se desempeña en una misma institución mejora la calidad del tratamiento y los resultados oncológicos. (**RD-EM**)

**ABREVIATURAS**

- 3D-CRT:** Radioterapia conformacional tridimensional.
- AAP:** Amputación abdomino perineal.
- AAPE:** Amputación abdomino perineal extraelevidor.
- ADC:** Coeficiente de Difusión Aparente.
- AJCC:** American Joint Committee on Cancer.
- AMI:** Arteria mesentérica inferior.
- CPJ:** Reservorio colónico en J.
- CPT:** Coloplastia transversa.
- CTV:** Clinical target volume (volumen target clínico).
- DHV:** Histograma dosis-volumen.
- DIE:** Disección interesfinteriana
- ECO:** Ecografía.
- ECOER:** Ecografía endorrectal de 360°.
- EM:** Equipo multidisciplinario.
- EMUCCHA:** Equipo Multidisciplinario para el tratamiento del Cáncer Colorrectal del Hospital Alemán.
- EPM:** Escisión parcial del mesorrecto.
- ESMO:** European Society for Medical Oncology.
- ESSO:** European Society of Surgical Oncology.
- ESTRO:** European Society of Therapeutic Radiation Oncology.
- ETM:** Escisión total del mesorrecto.
- GITSG:** Gastrointestinal Tumor Study Group.
- GRT:** Grado de regresión tumoral.
- GTV:** Gross tumor volume (volumen tumoral macroscópico).
- Gy:** Gray.
- HDR:** Braquiterapia de alta tasa.
- IMC:** Índice de masa corporal.
- IMRT:** Radioterapia de intensidad modulada.
- IORT:** Radioterapia intraoperatoria.
- IVE:** Invasión vascular extramural.
- LR:** Likelihood ratio (cociente de probabilidad).
- MERCURY:** Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence.
- MRC:** Margen de resección circunferencial.
- MRD:** Margen de resección distal.
- NCCN:** National Comprehensive Cancer Network.
- NCCTG:** North Central Cancer Treatment Group.
- NIH:** National Institutes of Health.
- NSABP:** National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project.
- OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- PET-TC:** Tomografía por emisión de positrones.
- PGP:** Porcentaje de ganglios comprometidos por metástasis.
- pT0N0M0 / pCR:** Respuesta patológica completa.
- PTV:** Planning target volume (volumen target de planificación).
- RAB:** Resección anterior baja.
- RCC:** Respuesta clínica completa.
- RM:** Resonancia nuclear magnética.
- RPC:** Respuesta patológica completa.
- SUV:** Standardized Uptake Value.
- TAMIS:** Transanal Miniinvasive Surgery.
- TC:** Tomografía computada.
- TEM:** Microcirugía endoscópica transanal.
- UICC:** Union for International Cancer Control.
- VMI:** Vena mesentérica Inferior.
- ypT0N0M0 / ypCR:** Respuesta clínico-patológica completa.
- yT0N0M0 / yCR:** Respuesta clínica completa.
-

## GLOSARIO

**Adyuvancia:** Consiste en la administración de quimioterapia, radioterapia o radioquimioterapia luego del procedimiento quirúrgico con el fin de destruir células (microscópicas) que pueden haber quedado y así prevenir una posible recaída tumoral.

**Cirujanos especialistas:** son aquellos que tienen entrenamiento y dedicación a una especialidad en particular. Esto les permite tener opinión crítica actualizada sobre los temas de interés.

**Cirujanos especializados:** Es aquel que tiene dedicación a un tema ó una cirugía en particular. No necesariamente debe ser un especialista. En el medio argentino esto ocurre con frecuencia.

**Downshifting:** Hace referencia a un cambio en menos en la clasificación T o N, sin generar un cambio en el estadio tumoral.

**Downsizing:** Disminución del tamaño tumoral. Esta situación no se asocia necesariamente a una reducción del T, del N, ni del estadio tumoral.

**Downstaging:** La disminución del tamaño tumoral que se refleja en la disminución del estadio tumoral.

**Enfermedad Estable:** Ausencia de disminución igual o mayor del 30% o aumento igual o mayor al 20% del diámetro mayor de la lesión blanco en comparación con el diámetro mayor previamente evaluado.

**Enfermedad patológicamente estable:** Sin respuesta al tratamiento complementario.

**Enfermedad patológicamente progresada:** Aumento igual o mayor al 20% del diámetro mayor de la lesión blanco comparado con el diámetro mayor previamente evaluado ó aparición de una o más lesiones nuevas intra tratamiento.

**Enfermedad progresada:** Aumento igual o mayor al 20% del diámetro mayor de la lesión blanco comparado con el diámetro mayor previamente evaluado ó aparición de una o más lesiones nuevas

**Equipo multidisciplinario:** Grupo de profesionales de diferentes especialidades que se reúnen físicamente en un mismo momento para discutir estrategias de diagnóstico y/ó tratamiento sobre un mismo paciente.

**Escisión total del mesorrectal:** Es la disección del plano embrionario entre la fascia visceral y parietal de la pelvis. Permite la remoción de todos los ganglios linfáticos del mesorrecto preservando la indemidad de los nervios autonómicos.

**Invasión vascular extramural:** Presencia de células tumorales en el interior de los vasos sanguíneos del mesorrecto.

**Margen de resección circunferencial:** Es la distancia mínima, en milímetros, entre el tumor, ganglio, depósito tumoral o vaso con invasión tumoral y la fascia mesorrectal.

**Neoadyuvancia curso corto:** Consiste en la administración de radioterapia preoperatoria con una dosis de 5Gy/día durante 5 días consecutivos (dosis total 25 Gy).

**Neoadyuvancia curso largo:** Consiste en la administración de radioterapia preoperatoria con una dosis de 1.8-2 Gy durante un período de 25 a 28 días (dosis total 45-54 Gy). Este esquema se combina con la aplicación de 5-fluoracilo (1000 mg/m<sup>2</sup> por día durante 5 días en la primera y quinta semana de radioterapia).

**Neoadyuvancia:** Consiste en la administración de quimioterapia, radioterapia o radioquimioterapia previo al procedimiento quirúrgico con el fin de reducir el tamaño tumoral, tratar posible enfermedad microscópica y evaluar sensibilidad in vivo a los tratamientos oncológicos.

**Quimiosensibilidad:** Susceptibilidad de las células tumorales a los efectos de los medicamentos contra el cáncer.

**Quimiosensibilizador:** Medicamento que puede aumentar la susceptibilidad de las células tumorales a los efectos de la quimioterapia.

**Quimioterapia de inducción:** Quimioterapia administrada para inducir una remisión.

**Radiosensibilizador:** Cualquier sustancia que hace que las células tumorales se vuelvan más sensibles a la radioterapia.

**Regresión tumoral.** Es la disminución de tumor residual viable. Esto no se asocia necesariamente a una disminución del tamaño tumoral.

**Resección anterior:** Resección del sigmoide y recto, con completa movilización rectal y sección de ambos ligamentos laterales. La anastomosis se realiza por debajo de la flexión peritoneal.

**Resección anterior baja:** Similar a la anterior, pero la anastomosis se realiza a nivel de los músculos elevadores del ano.

**Respuesta completa:** Desaparición de las lesiones blanco.

**Respuesta parcial:** Disminución igual o mayor del 30% del diámetro mayor de la lesión blanco comparado con el diámetro basal de la misma lesión.

**Respuesta patológica completa:** Ausencia de células neoplásicas residuales en la pieza de anatomía patológica luego de una resección radical del recto con escisión total del mesorrecto

**Respuesta patológica parcial:** Disminución del tumor comparado con el basal de la misma lesión definido por el estudio de anatomía patológica.

**Supervivencia global:** Período a partir de la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de

una enfermedad, como el cáncer, en que los pacientes diagnosticados con la enfermedad todavía están vivos. En un ensayo clínico, la medición de la supervivencia general es una manera de determinar si un tratamiento nuevo es eficaz. También se llama SG.

**Supervivencia libre de enfermedad a 5 años:** El porcentaje de pacientes que en dicho período de tiempo viven sin evidencias de enfermedad.

**Supervivencia libre de enfermedad:** El tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la aparición de recurrencia local ó a distancia.

---

## ANEXO 1

## CLASIFICACIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA ANALIZADA

Se realizó una primera búsqueda según lo previamente especificado. Esta comprendió un período de 20 años (1993-2013). Dichos trabajos fueron clasificados e incluidos en una base Excell. Del total de publicaciones se realizó una primera categorización de aquellas con potencial uso y finalmente los estudios citados en la bibliografía del escrito. (Gráfico 1) Cabe destacar que se han utilizado 24 citas de autores nacionales cuyas publicaciones han sido de revistas nacionales y extranjeras. De estas, 10 corresponden a los autores del presente relato.

En el Gráfico 2 se observa la distribución de los trabajos según el año de publicación. Luego de la primera búsqueda, fueron adicionados 40 trabajos publicados previo al año 1993.

Las publicaciones se categorizaron según el tipo de diseño en: serie de casos; estudio observacional; artículo de revisión; estudio randomizado; revisión sistemática y meta-análisis. En el Gráfico 3 se observa la distribución según esta variable.



GRÁFICO 1  
Distribución general de la bibliografía.

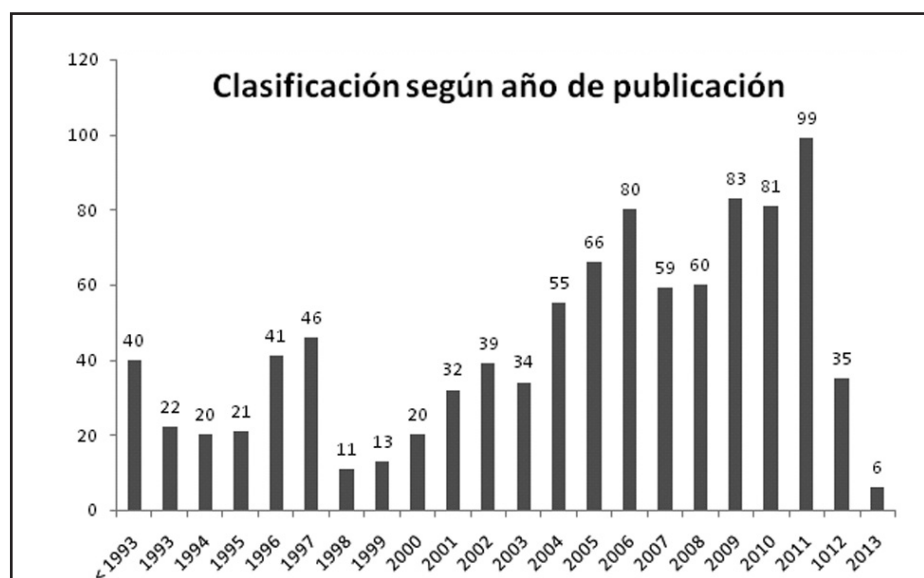


GRÁFICO 2  
Distribución según el año de publicación.

GRÁFICO 3  
Clasificación según el diseño.

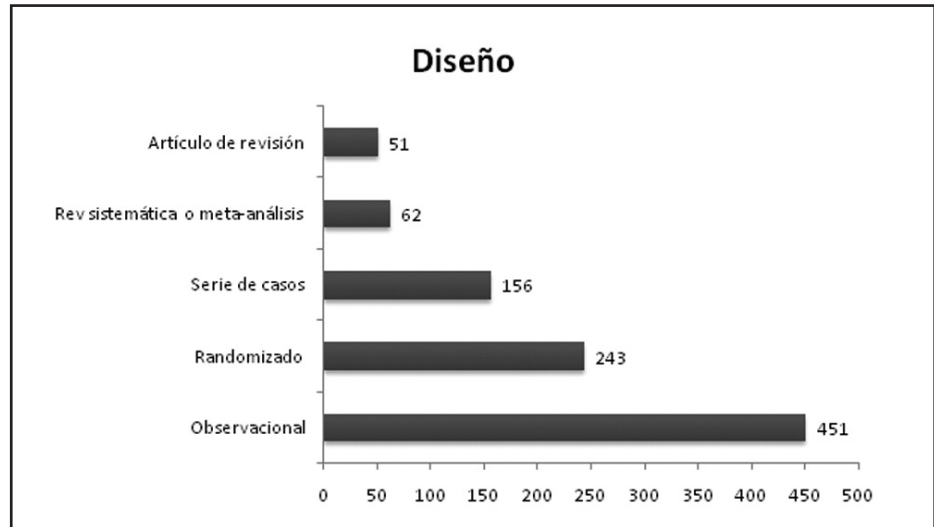


GRÁFICO 4  
Clasificación según el tipo de trabajo.

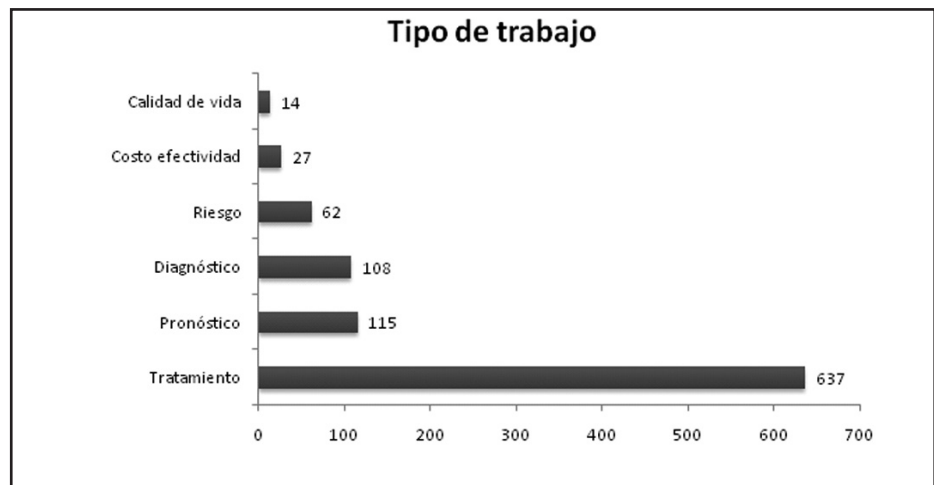
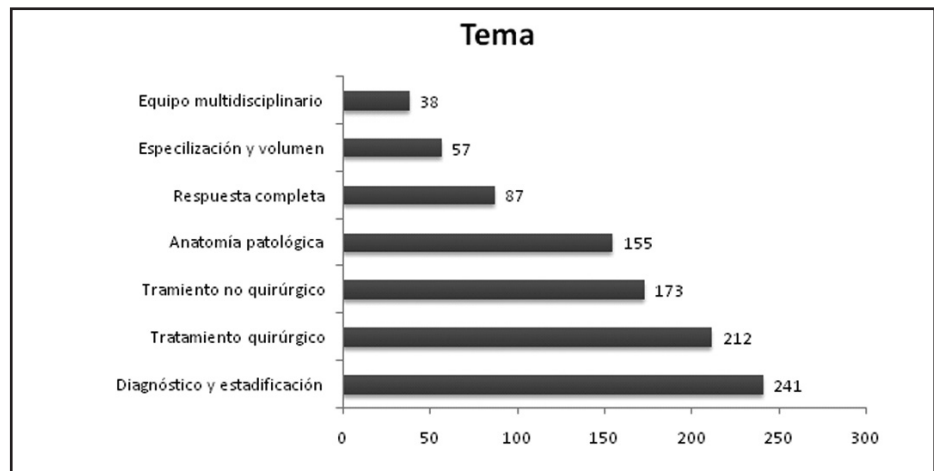


GRÁFICO 5  
Clasificación según tema.



También se los clasificó según el tipo de estudio en: diagnóstico; pronóstico; riesgo; tratamiento; calidad de vida; costo efectividad. (Gráfico 4)

Finalmente se los subdividió según los temas investigados: diagnóstico y estadificación; tratamiento quirúrgico; tratamiento no quirúrgico; respuesta patológica completa; anatomía patológica; especialización y volumen; equipo multidisciplinario. Si bien en este punto existieron superposiciones en algunos trabajos, estos fueron categorizados según su temática principal. (Gráfico 5)

## ANEXO 2

### ESTADIFICACIÓN TNM

7ª Edición: Edge SB, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, ed AJCC Cancer Staging Manual (ed 7th Edition). New York: Springer, 2010.

**Graduación del tumor primario (T), estado ganglionar (N) y metástasis a distancia (M).**

#### Tumor Primario (T)

**TX.** Tumor primario no se puede evaluar.

**T0.** Sin evidencia de tumor primario.

**Tis.** Carcinoma in situ: intraepitelial o intramucoso (sin invasión más allá de la muscularis mucosae).

**T1.** Tumor invade submucosa.

**T2.** Tumor invade muscular propia.

**T3.** Tumor invade a través de la capa muscular hasta el tejido adiposo perirrectal.

**T4a.** Tumor penetra la superficie del peritoneo visceral.

**T4b.** Tumor invade directamente otro órgano o estructura vecina.

#### Ganglios Linfáticos Regionales (N)

**NX.** Ganglios regionales no se pueden evaluar.

**N0.** Ganglios regionales sin metástasis.

**N1.** Metástasis en 1-3 ganglios regionales.

**N1a.** Metástasis en 1 ganglio regional.

**N1b.** Metástasis en 2-3 ganglios regionales.

**N1c.** Depósitos tumorales en subserosa, mesenterio o tejidos perirrectales no peritonizados sin metástasis en ganglios regionales.

**N2.** Metástasis en 4 o más ganglios regionales.

**N2a.** Metástasis en 4-6 ganglios regionales.

**N2b.** Metástasis en 7 o más ganglios regionales.

#### Metástasis a Distancia (M)

**M0.** Sin metástasis a distancia.

**M1.** Metástasis a distancia.

**M1a.** Metástasis confinada a un órgano o sitio.

**M1b.** Metástasis en más de un órgano o sitio o compromiso peritoneal.

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b

**ANEXO 3**

Encuesta Relato 84° Congreso Argentino de Cirugía. "Tratamiento Multimodal del Cáncer de Recto".  
Principio del formulario

1. ¿En que país se desempeña?
2. ¿En que provincia se desempeña? (Responda sólo si es residente en la Argentina)\*
3. ¿En qué tipo de institución usted trata con mayor frecuencia el cáncer de recto? \*
  - Hospital Público
  - Hospital Privado
  - Clínica/Sanatorio
4. Nombre de la institución en la que se desempeña. (Opcional)
5. ¿Es usted especialista en coloproctología? \*
  - Sí
  - No
6. ¿Hace cuántos años opera cáncer de recto? \*
  - Menos de 5 años
  - Entre 5 y 10 años
  - Más de 10 años
7. ¿Cuántos casos de cáncer de recto usted trata por año? \*
  - Menos de 5
  - Entre 5 y 10
  - Entre 10 y 15
  - Más de 15
8. ¿Cuál es el método del que usted dispone y utiliza con más frecuencia para la estadificación local? \*
  - Tacto Rectal
  - Ecografía Transrectal
  - Resonancia Magnética
  - Tomografía Computada
9. ¿Qué método considera como el mejor para la estadificación local? \*
  - Tacto Rectal
  - Ecografía Transrectal
  - Resonancia Magnética
  - Tomografía Computada
10. ¿En qué casos indicaría la terapia neoadyuvante?  
\*(Puede seleccionar más de una opción)
  - A todos los pacientes
  - Cualquier T3
  - Cualquier T4
  - T1-2 N0
  - Cualquier T con N positivo
  - Tumor distal candidato a amputación abdominoperineal (operación de Miles)
  - En ningún paciente
  - No contesta / Desconoce
11. ¿Considera el margen circunferencial para indicar neoadyuvancia? \*
  - Sí
  - No
  - No contesta / Desconoce
12. ¿Considera la subclasificación de T3 para indicar neoadyuvancia? \*
  - Sí
  - No
  - No contesta / Desconoce
13. ¿Qué esquema de neoadyuvancia utiliza con más frecuencia?\*
  - Radioterapia (esquema corto)
  - Radioterapia (esquema largo)

- Quimiorradioterapia (esquema largo-convencional)
  - Quimioterapia
  - No contesta / Desconoce
14. ¿En caso de utilizar el esquema largo cuántas semanas espera para realizar la cirugía? \*
- Menos de 8
  - Entre 8 y 12
  - Más de 12
  - No contesta / Desconoce
15. ¿Cuál es su conducta frente a una respuesta clínica completa? \*
- Resección radical
  - Resección local de la cicatriz
  - Conducta expectante (wait and see)
  - No contesta / Desconoce
16. ¿En qué porcentaje de las cirugías de recto utiliza el abordaje laparoscópico? \*
- Nunca
  - Menos del 50% de los casos
  - Más del 50% de los casos
17. ¿En qué porcentaje de las cirugías de recto utiliza cirugía robótica? \*
- Nunca
  - Menos del 50% de los casos
  - Más del 50% de los casos
18. ¿En qué porcentaje aproximado de sus cirugías por cáncer de recto medio/inferior (< 11 cm del margen anal) realiza una amputación abdominoperineal (operación de Miles)?\*
- Menos del 10% de los casos
  - Más del 10% de los casos
19. ¿Su patólogo evalúa la calidad de la escisión total del mesorrecto? (completa, casi completa, incompleta) \*
- Sí
  - No
  - No contesta / Desconoce
20. ¿Usted cuenta con un registro de tumores específico para cáncer de recto? \*
- Sí
  - No
21. La forma en la que usted interactúa con otros especialistas para definir conductas es:\*
- Vía telefónica
  - Encuentros informales
  - Reuniones periódicas
  - No interactúa
22. En caso de interactuar, indique con quién de los siguientes:(Puede seleccionar más de una opción)
- Oncólogo Clínico
  - Médico Radiólogo
  - Médico Radioterapeuta
  - Patólogo
  - Ostomaterapeuta
  - Genetista
23. Está involucrado actualmente en algún tipo de investigación formal en relación a este tema? (Puede seleccionar más de una opción)
- No
  - Estudio observacional o Series de casos
  - Estudio prospectivo aleatorizado
  - Revisión sistemática / Meta-análisis
24. Si usted desea hacer algún comentario, por favor hágalo a continuación. (Opcional)

## ANEXO 4

### SOCIEDADES A LAS QUE FUE ENVIADA LA ENCUESTA

- American College of Surgeons (ACS)
  - American Society of Colorectal Surgeons (AS-CRS)
  - Asian Federation of Coloproctology (AFCP)
  - Association of Colon & Rectal Surgeons of India (ACRSI)
  - Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)
  - Association of South East Asian Nations (ASEAN)
  - Association of Surgeons of South Africa
  - Australia Colorectal Surgical Society of Australia and New Zealand
  - Austrian Society of Surgery
  - Brazilian Society of Coloproctology
  - Canadian Society of Colon and Rectal Surgeons (CSCRS)
  - Egyptian Group of Colon and Rectal Surgeons (EGCRS)
  - Eurasian Colorectal Technologies Association (ECTA)
  - European Federation for Colorectal Cancer
  - European Society of Coloproctology (ESCP)
  - Germany Society for Coloproctology
  - Interational Society University Colon & Rectal Surgeons (ISUCRS)
  - Israel Society of Colon and Rectal Surgery (ISCRS)
  - Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR)
  - Japan Society of Coloproctology (JSCP)
  - Korean Society of Coloproctology (KSCP)
  - Latin American Association of Coloproctology (ALCP)
  - Lithuanian Society of Coloproctologists
  - Malaysian Society of Colorectal Surgeons (MS-CRS)
  - Mediterranean Society of Coloproctology (MSCP)
  - Mediterranean Society of Pelvic Floor Disorders (MSPFD)
  - Mongolian Society of Coloproctology (MSCP)
  - Norwegian Society for Gastrointestinal Surgery (NSGS)
  - Philippine Society of Colon and Rectal Surgeons
  - Royal Australasian College of Surgeons
  - Royal College of Physicians and Surgeons of Canada
  - Royal College of Physicians and Surgeons of Glasgow
  - Royal College of Surgeons in Ireland
  - Sociedad Argentina de Coloproctología
  - Sociedad Boliviana de Cirugía
  - Sociedad Boliviana de Coloproctología
  - Sociedad Colombiana de Coloproctología
  - Sociedad de Cirujanos de Chile
  - Sociedad Ecuatoriana de Coloproctología
  - Sociedad Mexicana de Cirujanos del Recto y Colon
  - Sociedad Mexicana de Coloproctología
  - Sociedad Venezolana de Coloproctología
  - Society for Colorectal Surgeons of Singapore
  - Society of Colon & Rectal Surgeons, Taiwan (SCRST)
  - South African Colorectal Society
  - Spanish Association of Coloproctology
  - Swedish Society of Colon and Rectal Surgery (SSCRS)
  - Thai Colorectal Surgeon Society
  - The Association of Colon & Rectal Surgeons of India
  - The International College of Surgeons
  - The Japanese Society of Gastroenterological Surgery
  - The Royal College of Surgeons of Edinburgh
  - The Royal College of Surgeons of England
  - The Royal Society of Medicine
  - The Society of Colon and Rectal Surgeons of Guatemala
  - Turkish Society of Colon and Rectal Surgery
-

**ANEXO 5****INFORME RESONANCIA MAGNETICA DEL HOSPITAL ALEMÁN****ESTUDIO DE ESTADIFICACIÓN PRETRATAMIENTO:**    Sí    No**REESTADIFICACIÓN POSTNEOADYUVANCIA:**    Sí    No**MORFOLOGÍA**

Distancia del margen anal:

Longitud tumoral:

Forma:

Tamaño:

Sitio de la invasión: hora

Mucina: No-Si

Forma de los bordes de la invasión:

Reacción desmoplástica: No-Si

Necrosis (post tratamiento)

**ESTADIFICACIÓN T**

Tx, no se ve tumor:

T1, invade la submucosa:

T2, invade la muscular propia, no la grasa perirectal:

T3, más allá de la muscular propia:

&lt; 1mm: T3a

1 - 5mm: T3b

5 – 15mm: T3c

&gt; 15mm: T3d

T4: Atraviesa o se adhiere a peritoneo: T4a

Invade o se adhiere a órganos adyacentes: T4b

**MARGEN DE RESECCIÓN CIRCUNFERENCIAL**

Profundidad de la invasión de la grasa perirectal:

Distancia del tumor a la fascia mesorectal:

**REFLECCIÓN PERITONEAL****INVASIÓN VASCULAR VENOSA:** No-Sí**ESTADIFICACIÓN N:** Características de malignidad: señal interna heterogénea o bordes irregulares / espiculados

N0: sin ganglios con características de malignidad (pero puede haber tumor microscópico):

N1a: 1 ganglio regional con características de malignidad:

N1b: 2 o 3 ganglios regionales con características de malignidad:

N1c: Depósitos tumorales en la subserosa, mesenterio o tejido pericolónico o perirectal no peritonealizado sin mts en ganglios regionales.

N2a: 4 a 6 ganglios regionales con características de malignidad:

N2b: 7 o más ganglios regionales con características de malignidad:

Ganglios indeterminados o con características de malignidad por fuera de la fascia mesorectal y por debajo de la bifurcación ilíaca:

Ilíacos externos:

Iliacos internos:

Iliacos comunes:

Paraaórticos:

Inguinales:

**Mesorecto**

Negativos:

Positivos:

**Rectales superiores**

Negativos:

Positivos:

**TUMORES DE RECTO BAJO (A NIVEL O POR DEBAJO DE LA INSERCIÓN DISTAL DEL ELEVADOR DEL ANO)**

Tumor confinado a la pared del recto:

Tumor invade la pared muscular pero no el espacio interesfinteriano:

Tumor invade el espacio interesfinteriano:

Tumor invade el esfínter anal externo:

**ESTADIFICACIÓN DE TUMORES DE RECTO INFERIOR: estadio 1-4.**

**GRADO DE REGRESIÓN TUMORAL (post tratamiento):**

Grado 5: Sin respuesta (señal intermedia similar al tumor original):

Grado 4: Leve respuesta (pequeñas áreas de fibrosis o mucina, pero mayormente tumor):

Grado 3: Moderada respuesta (> 50% de fibrosis o mucina y señal intermedia visible)

Grado 2: Buena respuesta (fibrosis densa, sin evidencia concreta de tumor residual visible; significa enfermedad residual mínima o ausencia de tumor)

Grado 1: Respuesta radiológica completa (sin evidencia de tumor original o tratado)

**DIFUSIÓN (ADC):**

**CONCLUSION:**

**Médico Especialista en diagnóstico por imágenes:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## ANEXO 6

### Conceptos básicos de radioterapia

El diseño de los campos de radioterapia en cáncer de recto se basa principalmente en el patrón e incidencia de recidiva local tras la cirugía. En enfermedad localmente avanzada, la recaída puede surgir de la extensión del tumor a la pared pelviana, vejiga, espacio presacro, próstata y vagina. Esto es especialmente cierto, para tumores que penetran la fascia o presentan MRC positivos ( $\leq 1$  mm). La resección incompleta del mesorrecto también implica un riesgo alto de enfermedad residual.

La principal vía de diseminación linfática es en dirección cefálica dentro de la fascia perirrectal y a lo largo del sistema mesentérico, comúnmente disecado en una ETM. Los tumores que se encuentran en la reflexión peritoneal o por debajo de la misma, tienden a propagarse lateralmente a lo largo de cadena linfática ilíaca interna y obturadora. Los tumores rectales que comprometen órganos adyacentes anteriores pueden comprometer los ganglios ilíacos externos y si se extienden al conducto anal o al tercio inferior de vagina, pueden diseminarse a los ganglios inguinales, debiendo considerarse su inclusión en el campo de irradiación<sup>2</sup>.

La mayoría de las recaídas locales se encuentran en la mitad o los dos tercios posteriores de la pelvis verdadera. Hruby y colaboradores en una serie de 269 pacientes, confirmaron que la mayoría de los fallos locales, se producen en la pelvis posterior central (47%) o en la anastomosis (21%), mientras que las recurrencias anteriores se limitan principalmente a los tumores T4<sup>4</sup>.

Para la planificación y ejecución del tratamiento radiante (ya sea radioterapia de curso corto o largo) es conveniente la disposición del paciente en decúbito ventral. Se le coloca sonda y contraste rectal. Se debe marcar el margen anal y el área perianal para su mejor visualización. Se procura que el paciente esté con la vejiga llena para minimizar la toxicidad de intestino delgado. Este órgano es limitante de la dosis, y las complicaciones son proporcionales al volumen incluido en el campo de radiación. Es esencial la administración de contraste oral para determinar su posición. Debe utilizarse de forma rutinaria durante la si-

mulación en pacientes que reciben radioterapia pelviana de intención radical. La planificación por TC puede ser más precisa que la planificación por simulación en detectar la posición y el volumen de intestino delgado. Es útil el uso de moldes de inmovilización (tabla abdominal) y la compresión de la pared abdominal.

Tradicionalmente se definen tres incidencias pelvianas: posterior-anterior (PA) y dos laterales para ser administradas con fotones de megavoltage (preferiblemente energías  $> 6$  mV).

Los límites anatómicos del campo PA son:

- Superior: espacio intervertebral L5-S1.

- Inferior: 3 cm por debajo del tumor primario o en la cara inferior de los agujeros obturadores.

- Laterales: 1.5 cm al margen óseo de las paredes laterales de la pelvis verdadera.

Los límites de los campos laterales son:

- Superior e inferior: ídem a campo PA.

- Posterior: 1-1.5 cm por detrás del margen anterior del sacro.

- Anterior: en tumores T3 sobre margen posterior de la sínfisis del pubis (para tratar solo los ganglios linfáticos ilíacos internos). En tumores T4 sobre margen anterior de la sínfisis del pubis (para incluir los ganglios ilíacos externos).

Después de una resección abdominoperineal, la cicatriz es la única porción del periné en riesgo de recurrencia, por lo que debe incluirse en el campo de radioterapia postoperatoria. El periné restante puede ser bloqueado. Después de una resección anterior baja se puede bloquear el periné en su totalidad. Se coloca alambre para delinear la parte del periné que no tiene riesgo de recurrencia y poder ser bloqueada<sup>7</sup>. Este gesto minimiza el efecto lesivo de los rayos sobre el complejo esfinteriano con las posibles secuelas funcionales.

Con fraccionamiento convencional, las dosis necesarias tanto para tratamiento preoperatorio como postoperatorio, están entre 45 a 50.4 Gy en 25-28 fracciones en 5 a 6 semanas. Se puede entregar una dosis de refuerzo (boost) de 5.4 Gy en el tumor primario o 5.4-9 Gy en lecho tumoral si el intestino delgado se excluye del campo<sup>8</sup>.

Dosis más altas de hasta 60 Gy se asocian con mayores tasas de control local, debiendo ser consideradas para tumores irreseccables. Sin embargo,

esta situación puede aumentar significativamente la morbilidad aguda y a largo plazo.

Técnicas más avanzadas de planificación permiten conformar la dosis en el volumen blanco, posibilitando mayor protección de tejidos sanos. Una contribución importante de la planificación de radioterapia conformacional tridimensional (3D-CRT), es la capacidad de localizar y planificar el volumen blanco y los tejidos normales en todos los niveles de volumen del tratamiento para obtener información dosimétrica a partir de un histograma dosis-volumen (DVH).

La 3D-CRT se diseña sobre imágenes tomográficas. En cortes axiales cada 3-5 mm incorporados al planificador, se contornean los volúmenes blanco y órganos de riesgo. El volumen tumoral macroscópico –Gross Tumor Volume (GTV)– representa la extensión máxima del tumor primario y los ganglios linfáticos clínicamente comprometidos, obtenidos del examen físico, endoscópico y por estudios por imágenes. Como volumen target clínico –Clinical Target Volumen (CTV)– corresponde todo el tejido de riesgo de extensión microscópica longitudinal y radial como así también las áreas ganglionares de riesgo. Estas regiones ganglionares incluyen ganglios perirectales (mesorecto hasta piso pelviano), presacros e ilíacos internos para tumores T3 e ilíacos externos para T4. También se realiza el contorno de las estructuras normales como vejiga, cabeza y cuello de fémures, genitales externos e intestino delgado. Finalmente se define un volumen target de planificación –Planning Target Volume (PTV)– que proporciona un margen (0.5-1 cm) alrededor del CTV para compensar las variables de posicionamiento paciente-equipos (set-up) y de movimiento de órganos internos<sup>5, 6</sup>.

El Comité Gastrointestinal de RTOG estableció un grupo de trabajo para el desarrollo de atlas útiles para el diseño de contornos de CTV electivos y estructuras normales en cáncer anorectal<sup>1</sup>.

Aunque no está bien definido el beneficio de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) comparado con 3D-CRT, su uso podría disminuir aún más las dosis en estructuras críticas, manteniendo dosis adecuadas en el volumen blanco de planificación. IMRT debería considerarse en casos de re-irradiación de enfermedad recurrente con radioterapia previa.

Si se dispone de radioterapia intraoperatoria (IORT), debe ser considerada en márgenes cercanos o positivos como un boost adicional especial-

mente en pacientes con lesiones T4 o enfermedad recurrente<sup>8</sup>. La principal ventaja de la IORT es que la radiación puede ser entregada en el momento de la cirugía en el sitio de mayor riesgo de fallo local (la base del tumor), con dosis bajas a los tejidos normales circundantes. IORT puede realizarse mediante dos técnicas: braquiterapia de alta tasa (HDR) o con haz de electrones. Los resultados (y la dosis recomendada) de IORT dependerá de si el paciente tiene enfermedad resecable primaria o recurrencia y de si los márgenes de resección son negativos o hay enfermedad residual (microscópica o macroscópica). En general las dosis de series reportadas son de 10 a 20 Gy en IORT. Mathis y colaboradores de Mayo Clinic analizaron una serie de 146 pacientes con enfermedad localmente irreseccable tratados con radioterapia externa, quimioterapia y IORT. Los márgenes de resección fueron cercanos pero negativos en 100 pacientes, microscópicamente positivos (R1) en 28 pacientes y macroscópicamente positivos (R2) en 18 pacientes. Los pacientes R0 con márgenes cercanos recibieron 7.5-10 Gy, los pacientes R1, 10-12.5 Gy y los pacientes R2, 15-20 Gy. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global a 5 años fueron del 43% y 52% respectivamente. No hubo mortalidad perioperatoria y la morbilidad a largo plazo se presentó en el 53% de los pacientes, más comúnmente neuropatía periférica (19%), obstrucción intestinal (14%) y obstrucción ureteral (12%)<sup>9</sup>.

La radioterapia pelviana se asocia a toxicidad aguda y tardía. Las complicaciones son función del volumen del campo de tratamiento, dosis total y tamaño de fracción, tiempo total de tratamiento, energía de radiación, técnica y la secuencia de la radioterapia. Los efectos secundarios agudos tales como la diarrea y aumento de la frecuencia intestinal, proctitis aguda y disuria son comunes durante tratamiento. Estos suelen ser transitorios y desaparecen en unas pocas semanas después de la finalización de la irradiación. Los síntomas parecen ser una función de la tasa de dosis y tamaño de la fracción más que la dosis total. El mecanismo es principalmente la depleción de células en división activa en lo que se refiere a la renovación del sistema celular. En el intestino delgado la pérdida de las células de la mucosa da lugar a una mala absorción de grasa, hidratos de carbono, proteínas y sales biliares. La mucosa intestinal se recupera completamente en 1

a 3 meses después de la irradiación. El manejo generalmente implica el uso de antiespasmódicos y/o anticolinérgicos.

Las complicaciones asociadas al intestino delgado son proporcionales al volumen de intestino delgado incluido en el campo de tratamiento. En los pacientes que reciben quimioterapia concurrente, el volumen de intestino delgado en el campo de irradiación, limita la capacidad de intensificar la dosis de 5-FU.

Las complicaciones tardías ocurren con menos frecuencia, pero son sustancialmente más graves. Los síntomas iniciales ocurren comúnmente 6 a 18 meses después de la finalización de la irradiación. Estas complicaciones pueden incluir aumento de frecuencia de deposiciones y diarrea persistente, proctitis y estenosis en el sitio de anastomosis, obstrucción intestinal, dolor perineal y escrotal, retraso de cicatrización de heridas, incontinencia urinaria y atrofia y sangrado vesical. Se presume que la fisiopatología es la lesión en el tejido vascular y los tejidos de sostén. Las complicaciones graves tardías incluyen enteritis, adherencias y obstrucción del intestino delgado que requieren intervención quirúrgica.

Incluso con dosis y técnicas de irradiación apropiadas, aproximadamente el 1% de los pacientes tendrán toxicidad significativa a largo plazo. La radioterapia preoperatoria causa menos toxicidad aguda y crónica en comparación con el tratamiento postoperatorio. Esto es probablemente debido al hecho que intestino delgado en un abdomen no intervenido quirúrgicamente, será móvil y con menor probabilidad de estar dentro de un portal de radiación pelviana. Además el campo de tratamiento de radioterapia preoperatoria no requiere cubrir la cicatriz del periné después de una resección abdominoperineal. En el estudio CAO/ARO/AIO-94, la toxicidad gastrointestinal grado 3- 4 fue significativamente menor en el brazo de radioterapia preoperatoria al compararse con la postoperatoria (toxicidad aguda: 12% vs. 18%;  $p = 0.04$  y la toxicidad tardía: 9% vs. 15%;  $p = 0.07$ ). También se observó menor incidencia en estenosis en la anastomosis en pacientes con radioterapia preoperatoria (4% vs. 12%;  $p = 0.003$ )<sup>10</sup>.

Una enfermedad inflamatoria intestinal activa es una contraindicación relativa para la irradiación pelviana, aunque existen reportes de pacientes que han tolerado el tratamiento adecuadamente.

Las fracturas después de la irradiación pelviana es un efecto secundario muy infrecuente. La radioterapia, sola o en combinación con la cirugía, puede tener un impacto negativo sobre la función sexual. Los niveles de testosterona se reducen cuando los testículos están cerca o en el campo de irradiación. Las mujeres pueden presentar estenosis vaginal debiendo considerar el uso de dilatadores vaginales. Estos posibles efectos adversos deben informarse al paciente. Los riesgos de infertilidad obligan a proporcionar asesoramiento sobre de bancos de esperma, óvulos y tejido ovárico<sup>3, 8</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Elective Clinical Target Volumes in Anorectal Cancer: An RTOG Consensus Panel Contouring Atlas. <http://www.rtog.org/corelab/contouringatlases.aspx>.
2. Gunderson L, Tepper J. *Rectal Cancer. Irradiation Techniques and Tolerance. Patterns of Relapse that Define Radiation Portals*. In: Clinical Radiation Oncology. Philadelphia: Elsevier Inc; 3rd edition; 2011. Section III, Part D, Chapter 49, p. 1009.
3. Gunderson L, Tepper J. *Rectal Cancer. Irradiation Techniques and Tolerance. Methods to Reduce Acute and Chronic Toxicity*. In: Clinical Radiation Oncology. Philadelphia: Elsevier Inc; 3rd edition; 2011. Section III, Part D, Chapter 49, p. 1012-1013.
4. Hruby G, Barton M, Miles S, Carroll S, Nasser E, Stevens G. *Sites of local recurrence after surgery, with or without chemotherapy, for rectal cancer: implications for radiotherapy field design*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 55: 138-143.
5. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy*. ICRU Report 50. Bethesda: ICRU; 1993.
6. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy*. ICRU Report 62. Supplement to ICRU Report 50. Bethesda: ICRU; 1999.
7. Leibel S, Phillips T, Roach M. *Cancer of the Rectum. Design of Radiation Therapy Fields for Rectal Cancer*. In: Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology. Saunders Ed; 3rd edition; 2010. Section III, Part 4, Chapter 41.
8. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Rectal Cancer*. Version 4.2013.
9. Mathis KL, Nelson H, Pemberton JH, Haddock MG, Gunderson LL. *Unresectable colorectal cancer can be cured with multimodality therapy*. Ann Surg. 2008; 248: 592-598.
10. Sauer R, Becker H, Hohenbergerger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer*. N Engl J Med. 2004; 351: 1731-1749.

## ANEXO 7

### ASPECTOS TÉCNICOS DE LA QUIMIOTERAPIA (ESQUEMAS BÁSICOS)

#### Esquemas de radioquimioterapia concurrente

RT + 5-FU en infusión continua

- 5-FU 225 mg/m<sup>2</sup>/día por 7 días/semana durante la RT

RT + 5-FU/Leucovorina

- 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> en bolo EV + Leucovorina 20 mg/m<sup>2</sup> en bolo EV por 4 días durante la semana 1 y 5 de RT.

RT + Capecitabina

- Capecitabina 1650mg/m<sup>2</sup>/día dividido en 2 tomas diarias por 7 días/semana durante la RT.

#### Esquemas de quimioterapia adyuvante

##### FOLFOX

- Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> EV en 2 hs, día 1.
- Leucovorina 200 mg/m<sup>2</sup> EV en 2 hs, día 1.
- 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> en bolo EV, día 1; luego 2400 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua de 48 hs. Se repite cada 14 días por un total de 6 meses de tratamiento perioperatorio.

##### 5-FU/LV bisemanal simplificado (sLV5FU2)

- Leucovorina 200 mg/m<sup>2</sup> EV en 2 hs, día 1.

- 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> en bolo EV, día 1; luego 2400 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua de 48 hs. Se repite cada 14 días por un total de 6 meses de tratamiento perioperatorio.

##### Capecitabina

- Capecitabina 2500 mg/m<sup>2</sup>/día dividido en 2 tomas diarias, día 1 a 14 cada 21 días. Repetir cada 21 días por un total de 6 meses de tratamiento perioperatorio.

##### CapeOx

- Oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> EV en 2 hs, día 1.
- Capecitabina 2000 mg/m<sup>2</sup>/día dividido en 2 tomas diarias, día 1 a 14 cada 21 días. Repetir cada 21 días por un total de 6 meses de tratamiento perioperatorio.

##### Esquema Roswell Park

- 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> en bolo EV semanal por 6 semanas cada 8 semanas.
- Leucovorina 500 mg/m<sup>2</sup> semanal por 6 semanas cada 8 semanas. Repetir cada 8 semanas por un total de 6 meses de tratamiento perioperatorio.

## ANEXO 8

## INFORME ANATOMÍA PATOLÓGICA HOSPITAL ALEMÁN

Hospital Alemán – Deutsches Hospital

Sistema Digestivo – Colon y Recto

## Informe de Patología Quirúrgica de Caso Oncológico (Checklist)

## Colon y Recto: Resección

Nombre del paciente:

Fecha:

Número de protocolo de AP:

Nota: Marque 1 respuesta a menos que se indique lo contrario

## Tipo de Espécimen (Seleccione todas las que correspondan)

- Ileon terminal  
 Ciego  
 Apéndice  
 Colon ascendente  
 Colon transverso  
 Colon descendente  
 Colon sigmoides  
 Recto  
 Ano  
 Otro (especificar): \_\_\_\_\_  
 No especificado

## Procedimiento

- Hemicolectomía derecha  
 Colectomía transversa  
 Hemicolectomía izquierda  
 Sigmoidectomía  
 Recto / rectosigma (resección anterior baja)  
 Colectomía abdominal total  
 Resección abdominoperineal  
 Escisión disco transanal (resección local)  
 Otro (especificar): \_\_\_\_\_  
 No especificado

## Longitud del Espécimen (Si corresponde)

Especificar: \_\_\_\_ cm

## Sitio tumoral (Seleccione todos los que correspondan)

- Ciego  
 Colon derecho (ascendente)  
 Ángulo hepático  
 Colon transverso  
 Ángulo esplénico  
 Colon izquierdo (descendente)  
 Colon sigmoides  
 Rectosigma  
 Recto  
 Válvula ileocecal  
 Colon, sin otra especificación  
 No especificado

## Localización Tumoral

- El tumor se localiza por arriba de reflexión peritoneal  
 El tumor se localiza por debajo de reflexión peritoneal  
 No especificada

## Tamaño Tumor

Dimensión mayor: \_\_\_\_ cm

\* Dimensiones adicionales: \_\_\_\_ x \_\_\_\_ cm

 No puede ser establecido

## Perforación Tumoral Macroscópica

- Presente  
 No se identifica  
 No puede ser establecida

**Indemnidad Macroscópica Mesorrecto**

- No aplicable
- Completa
- Casi completa
- Incompleta
- No puede ser establecida

**Tipo Histológico**

- Adenocarcinoma
- Adenocarcinoma mucinoso
- Carcinoma de célula en anillo de sello
- Carcinoma neuroendócrino del alto grado
  - Carcinoma neuroendócrino de grandes células
  - Carcinoma neuroendócrino de pequeñas células
- Carcinoma escamoso
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma medular
- Carcinoma indiferenciado
- Otro (especificar): \_\_\_\_\_
- Carcinoma, tipo no especificable

**Grado Histológico**

- No aplicable
- No puede ser establecido
- Bajo grado (bien a moderadamente diferenciado)
- Alto grado (pobrementemente diferenciado a indiferenciado)
- Otro (especificar): \_\_\_\_\_

**Características Histológicas Sugestivas de Inestabilidad Microsatelital**

**Respuesta Linfocitaria Intratumoral** (linfocitos infiltrantes en el tumor)

- Ninguna
- Leve a moderada (0-2 por campo de gran aumento [x400])
- Marcada (3 o más por campo de gran aumento [x400])

**Respuesta Linfocitaria Peritumoral (respuesta simil-Crohn)**

- Ninguna
- Leve a moderada
- Marcada

**Tumor Subtipo Tumoral y Diferenciación** (Seleccione todas las que correspondan)

- Componente tumoral mucinoso (especificar porcentaje: \_\_\_\_\_)
- Componente tumoral medular
- Alto grado histológico (pobrementemente diferenciado)

**Extensión Tumoral Microscópica**

- No puede ser establecida
- Sin evidencia de tumor primario
- Sin invasión de lámina propia
- Carcinoma intramucoso, invasión de lámina propia/muscular de la mucosa
- El tumor invade la submucosa
- El tumor invade la muscular propia
- El tumor invade a través de la muscular propia el tejido adiposo subseroso o las partes blandas pericolónicas o perirrectales no peritonealizadas sin extensión a la superficie serosa
- El tumor infiltra la superficie del peritoneo visceral (serosa)
- El tumor se adhiere a otros órganos o estructuras (especificar: \_\_\_\_\_)
- El tumor invade directamente estructuras adyacentes (especificar: \_\_\_\_\_)
- El tumor infiltra la superficie del peritoneo visceral (serosa) e invade directamente estructuras adyacentes (especificar: \_\_\_\_\_)

**Márgenes** (Seleccione todas las que correspondan)

En situación de márgenes no comprometidos por carcinoma invasor (especificar margen más cercano)

- Margen Proximal (distancia: \_\_\_\_\_ cm)
- Margen Distal (distancia: \_\_\_\_\_ cm)
- Margen Circunferencial (Radial) o Mesentérico (distancia: \_\_\_\_\_ mm)
- Margen Profundo (En resecciones mucosas endoscópicas) (distancia: \_\_\_\_\_ mm)
- Margen Mucoso (En escisiones en disco transanal no circunferencial) (distancia: \_\_\_\_\_ mm)

**Margen Proximal**

- No puede ser establecido
- No comprometido por carcinoma invasor
  - No comprometido por adenoma o neoplasia intraepitelial / displasia
  - Comprometido por adenoma con neoplasia intraepitelial / displasia de bajo grado)

\_\_\_ Comprometido por adenoma con neoplasia intraepitelial / displasia de alto grado o carcinoma intramucoso  
(especificar: \_\_\_\_\_)  
\_\_\_ Comprometido por carcinoma invasor

**Margen Distal**

\_\_\_ No puede ser establecido  
\_\_\_ No comprometido por carcinoma invasor  
\_\_\_ No comprometido por adenoma o neoplasia intraepitelial / displasia  
\_\_\_ Comprometido por adenoma con neoplasia intraepitelial / displasia de bajo grado)  
\_\_\_ Comprometido por adenoma con neoplasia intraepitelial / displasia de alto grado o carcinoma intramucoso  
(especificar: \_\_\_\_\_)  
\_\_\_ Comprometido por carcinoma invasor

**Margen Circunferencial**

\_\_\_ No aplicable  
\_\_\_ No puede ser establecido  
\_\_\_ No comprometido por carcinoma invasor  
\_\_\_ Comprometido por carcinoma invasor (presenta tumor a 0-1 mm de margen)

**Margen Profundo** (en resecciones mucosas endoscópicas)

\_\_\_ No aplicable  
\_\_\_ No puede ser establecido  
\_\_\_ No comprometido por carcinoma invasor  
\_\_\_ Comprometido por carcinoma invasor

**Margen Mucoso** (en escisiones en disco transanal no circunferencial)

\_\_\_ No aplicable  
\_\_\_ No puede ser evaluado  
\_\_\_ No comprometido por carcinoma invasor  
Distancia de carcinoma invasor a margen mucoso más cercano: \_\_\_ mm o \_\_\_ cm  
Si es posible especificar localización:  
\_\_\_ Proximal  
\_\_\_ Distal  
\_\_\_ Derecho  
\_\_\_ Izquierdo  
\_\_\_ Comprometido por carcinoma invasor  
Si es posible especificar localización:  
\_\_\_ Proximal  
\_\_\_ Distal  
\_\_\_ Derecho  
\_\_\_ Izquierdo  
\_\_\_ No comprometido por adenoma  
\_\_\_ Comprometido por adenoma

**Otros Márgenes** (si corresponde)

Especificar margen: \_\_\_\_\_  
\_\_\_ No ser evaluado  
\_\_\_ No comprometido por carcinoma invasor  
\_\_\_ Comprometido por carcinoma invasor

**Efecto por Tratamiento** (aplicable a carcinomas tratados con terapia neoadyuvante)

\_\_\_ Sin tratamiento previo  
\_\_\_ Presente  
\_\_\_ Sin tumor residual (respuesta completa, grado 0)  
\_\_\_ Respuesta moderada (grado 1, cáncer mínimo residual)  
\_\_\_ Respuesta mínima (grado 2)  
\_\_\_ No se identifica respuesta definida (grado 3, respuesta pobre)  
\_\_\_ No conocido

**Invasión Linfo-Vascular**

\_\_\_ No se identifica  
\_\_\_ Presente  
\_\_\_ Indeterminada

**Invasión Perineural**

\_\_\_ No se identifica  
\_\_\_ Presente  
\_\_\_ Indeterminada

**Depósitos Tumorales** (extensión extramural discontinua)

\_\_\_ No se identifica  
\_\_\_ Presente  
\_\_\_ Indeterminada

**Tipo de pólipo en el que se origina el carcinoma**

\_\_\_ No se identifica  
\_\_\_ Adenoma tubular  
\_\_\_ Adenoma vellosos

- Adenoma túbulovelloso
- Adenoma serrato tradicional
- Adenoma serrato sésil
- Pólipo hamartomatoso
- Indeterminado

**Estadio Patológico (pTNM)**

**Descriptorios TNM (seleccione todos los que correspondan)**

- m (tumores primarios múltiples)
- r (recurrente)
- y (postratamiento)

**Tumor Primario (pT)**

- pTX: No puede ser establecido
- pT0: Sin evidencia de tumor primario
- pTis: Carcinoma "in situ", intraepitelial (sin invasión de la lamina propia)
- pTis: Carcinoma "in situ", invasión de la lamina propia/muscular de la mucosa
- pT1: El tumor invade submucosa
- pT2: El tumor invade muscular propia
- pT3: El tumor invade a través de la muscular propia los tejidos pericólicas
- pT4a: El tumor infiltra el peritoneo visceral
- pT4b: El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos y estructuras

**Ganglios linfáticos regionales (pN)**

- pNX: No puede ser establecido
- pN0: Sin metástasis en ganglio regional
- pN1a: Metástasis en 1 ganglio linfático regional
- pN1b: Metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales
- pN1c: Depósito(s) tumoral(es) en la subserosa, o tejidos precolónicos o perirectales no peritonealizados sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
- pN2a: Metástasis en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales
- pN2b: Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales
- No se remitieron o hallaron ganglios linfáticos

Número de ganglios linfáticos examinados: \_\_\_\_\_  
 Número de ganglios linfáticos comprometidos: \_\_\_\_\_

**Metástasis a Distancia (pM)**

- No aplicable
- pM1: Metástasis a distancia (especificar sitios: \_\_\_\_\_)
- pM1a: Metástasis en un órgano o sitio
- pM1b: Metástasis en más de un órgano/sitio o peritoneo)

**Otros hallazgos patológicos (seleccione todos los que corresponden)**

- No se identifican
- Adenoma
- Colitis ulcerosa
- Enfermedad de Crohn
- Displasia derivada de enfermedad inflamatoria intestinal
- Otros pólipos (especificar: \_\_\_\_\_)
- Otros (especificar: \_\_\_\_\_)

**Estudios auxiliares (seleccione todos los que corresponden)**

- Inestabilidad microsatelital (especificar método de estudio: \_\_\_\_\_)
- Estable
- Bajo
- Alto

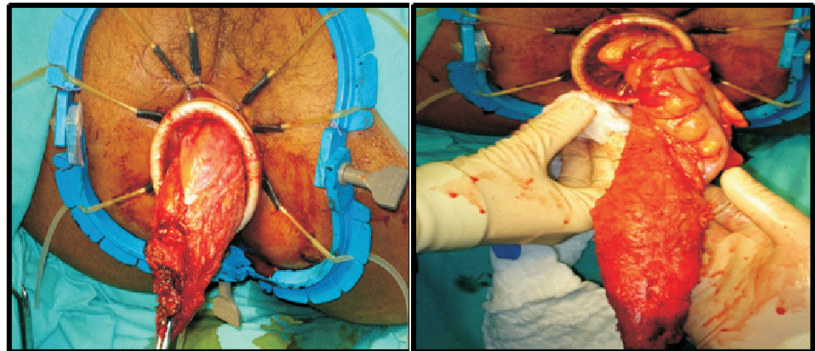
**Inmunohistoquímica para MMR**

- MLH1
  - Positividad nuclear intacta
  - Pérdida de positividad nuclear
  - Pendiente
  - Otro (especificar: \_\_\_\_\_)
- MLH2
  - Positividad nuclear intacta
  - Pérdida de positividad nuclear
  - Pendiente
  - Otro (especificar: \_\_\_\_\_)
- MLH6
  - Positividad nuclear intacta
  - Pérdida de positividad nuclear
  - Pendiente
  - Otro (especificar: \_\_\_\_\_)
- PMS2
  - Positividad nuclear intacta

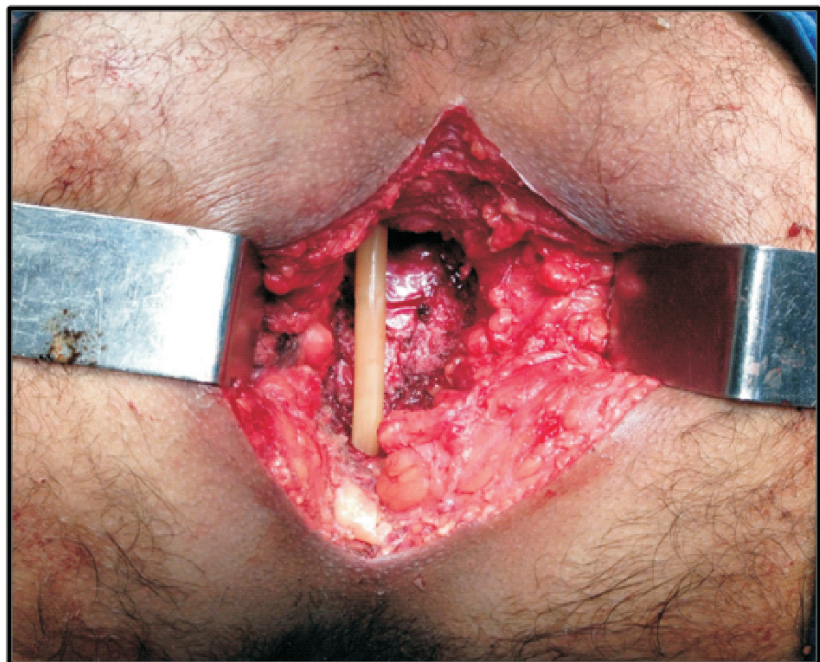


**ANEXO 9**

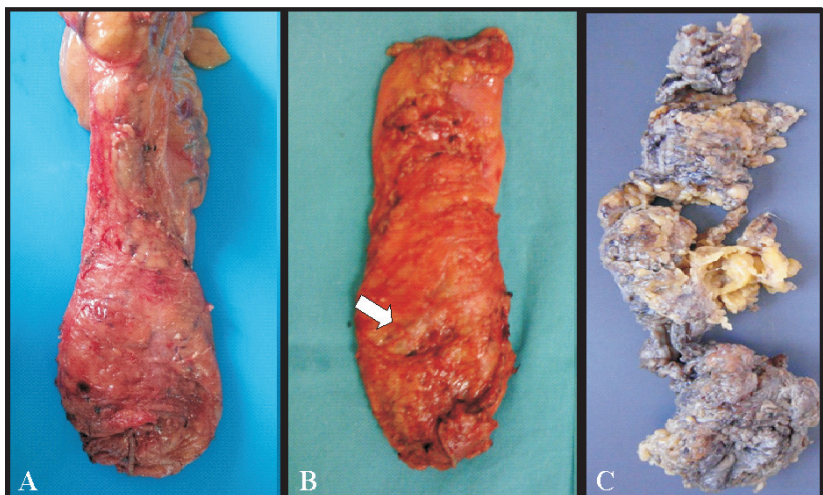
**FIGURA 1**  
*Extracción de la pieza a través del periné luego de una DIE.*

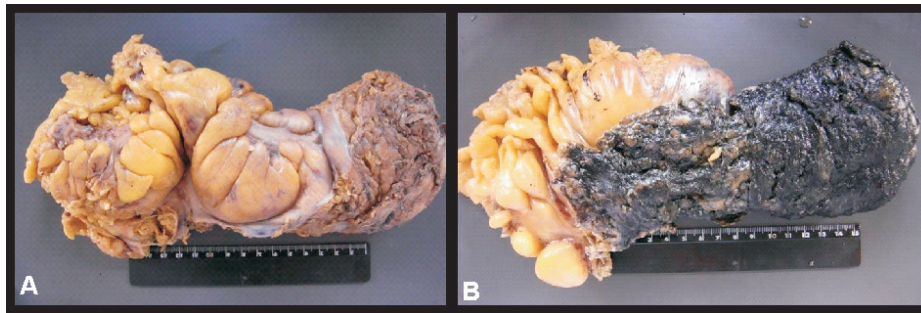


**FIGURA 2**  
*Defecto perineal luego de una AAPE.*

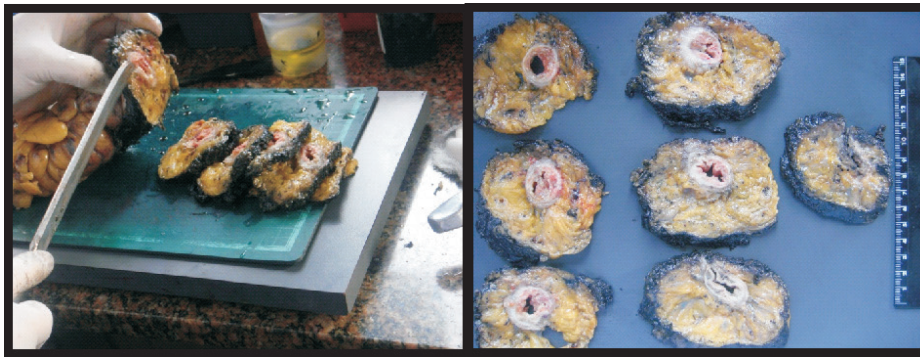


**FIGURA 3**  
*Fotografías de piezas reseca-  
das en fresco. Valoración de calidad  
de ETM. A. Completa.  
B. Casi completa. Flecha muestra  
irregularidades de la superficie C.  
Incompleta.*

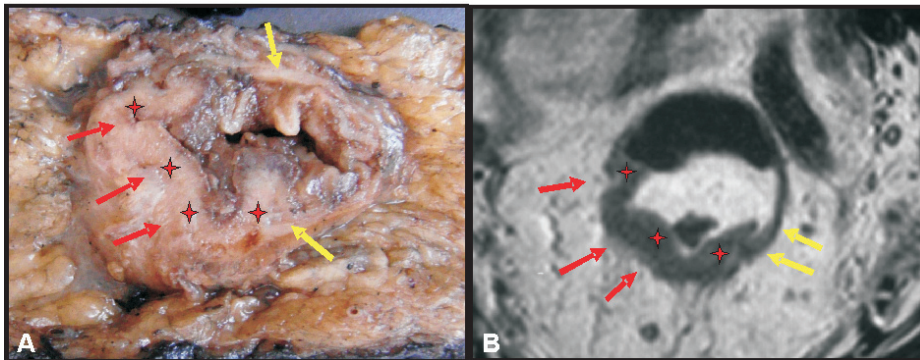




**FIGURA 4**  
Fotografía de pieza resecada con margen radial no peritonizado fijada (A) y luego pintado con tinta china (B).



**FIGURA 5**  
Proceso de corte de la pieza en secciones transversales seriadas de 5 mm de espesor.



**FIGURA 6**  
Comparativo fotográfico de cortes de pieza patológica (A) y cortes de RM pre-quirúrgica (B).

★ Representa tumor.  
La flecha roja señala la invasión tumoral de la muscular propia. La flecha amarilla señala la muscular propia sin tumor.



