



Universidad de la República.
Facultad de Medicina.
Hospital de Clínicas.
Hospital Español.
Clínica Quirúrgica "B" Prof. Dr. César Canessa.

Ciclo de Metodología Científica 2-2018.

Respuesta al tratamiento neoadyuvante en el cáncer de Recto inferior ¿Podemos esperar y ver?

Grupo 53

Integrantes

Br. Blanco V.
Br. Carozzi S.
Br. Chabat T.
Br. Chiappara F.
Br. Vanerio M.

Tutor

Prof. Agdo. Dr. Misa R.

ÍNDICE

Pág. 1.....	Índice.
Pág. 2.....	Resumen.
Pág. 3.....	Introducción.
Pág. 4.....	Marco teórico.
Pág. 13.....	Objetivos.
Pág. 14.....	Metodología.
Pág. 15.....	Recursos Necesarios.
Pág. 15.....	Normas Éticas.
Pág. 16.....	Resultados.
Pág. 20.....	Discusión.
Pág. 22.....	Conclusiones.
Pág. 22.....	Perspectivas.
Pág. 23.....	Bibliografía.
Pág. 30.....	Agradecimientos.
Pág. 31.....	Anexos.

RESUMEN

El Cáncer ColoRectal (CCR) es uno de los cánceres más prevalentes, representa casi el 10% del total de los cánceres en el mundo.

En Uruguay representa la tercer causa de muerte por cáncer en hombres, y la segunda en mujeres.⁽¹⁾

La cirugía es hasta el momento la principal herramienta terapéutica para el cáncer colo-rectal. El cáncer de recto, especialmente de recto inferior tiene características particulares que se reflejan en la estrategia terapéutica. La utilización de neoadyuvancia y la respuesta a la misma, trae como consecuencia la adopción de distintas estrategias terapéuticas, incluso, con estrategias de conservación de órgano frente a respuesta completa.

Esta es la base de nuestros objetivos de investigación: en primer lugar, evaluar la respuesta a la neoadyuvancia en pacientes con cáncer de recto inferior. En segundo lugar, evaluar la incidencia de respuesta clínica inicialmente completa en los pacientes con cáncer de recto inferior en los que se realizó neoadyuvancia.

Se llevará a cabo un estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo, a partir de una base de datos de Historias Clínicas, llenada prospectivamente, de pacientes tratados y seguidos en la Clínica Quirúrgica “B” del Hospital de Clínicas y del Hospital Español entre Enero de 2006 y Abril del 2018.

La población seleccionada son pacientes con cáncer de Recto Inferior tratados con neoadyuvancia, entre Enero de 2006 y Abril de 2018.

Se analizarán las siguientes variables. En los pacientes operados se analizará anatomía patológica postneoadyuvancia (ypTNM) valorando el grado de respuesta.

En los pacientes no operados, con respuesta clínica inicialmente completa se analizará el seguimiento. Evaluándose, presencia de recaídas locales o aparición de enfermedad sistémica; realización de cirugía de resección rectal en la evolución o conservación de órgano.

Palabras clave: Cáncer de Recto inferior. Neoadyuvancia. Respuesta patológica completa. Respuesta clínica completa. “Watch and Wait” (WW)

INTRODUCCIÓN

El CCR tiene alta incidencia en nuestro país. Ocupa el tercer lugar en la causa de muerte por cáncer en hombres, y la segunda en mujeres, precedido solamente por el cáncer de mama.

El cáncer de recto subperitoneal, tiene características particulares, que lo distinguen dentro del tratamiento del CCR.

Está establecido, que en el cáncer avanzado de recto inferior, la quimioradioterapia neoadyuvante (QRN) disminuye la posibilidad de recidiva local, y mejora el índice de preservación esfinteriana.

Esta estrategia, unida al concepto de Escisión MesoRectal total (EMT) constituyen el tratamiento estándar adoptado por la mayoría de los cirujanos en el mundo.

A pesar de esto, la morbilidad de la cirugía en el cáncer de recto inferior sigue siendo elevada. Si bien la recidiva local ha disminuido a menos de 5%, con una mortalidad a 30 días de 2%, las secuelas funcionales anorrectales y genito urinarias, se presentan en un 20 a 60% de los pacientes.

En el 2004, Habr Gama publica un análisis sobre pacientes con cáncer de recto inferior, estableciendo que la existencia de un Estadío 0 luego de la neoadyuvancia (T0N0M0) es decir, la remisión patológica completa, tiene buenos resultados a largo plazo, independientemente de la estrategia quirúrgica utilizada.

En esta situación, la cirugía no sólo no mejoraría el pronóstico, sino que va a estar asociada con altas tasas de estoma temporal o definitivo, y con tasas innecesarias de morbilidad y mortalidad. Habr Gama propone realizar una vigilancia estrecha en un selecto grupo de pacientes en los que existe una alta sospecha de que exista una respuesta tumoral completa, sin realizar una cirugía radical inmediata.

El problema es definir en aquellos pacientes que clínicamente tienen respuesta completa, cuáles verdaderamente tienen una respuesta patológica completa, sin llegar a la cirugía de resección.

La respuesta a la neoadyuvancia y la adopción de esta estrategia terapéutica en nuestro medio, serán nuestros temas de investigación.

MARCO TEÓRICO

El CCR es uno de los cánceres más prevalentes tanto en el hombre como en la mujer, representando casi el 10% del total de los cánceres en el mundo. Es el tercer cáncer más frecuente entre los hombres (luego de los cánceres de próstata y pulmón) y el segundo más frecuente en mujeres. Es la cuarta causa de muerte por cáncer cuando se consideran ambos sexos juntos, un 13% del total de los fallecimientos por cáncer.⁽¹⁾

Casi dos tercios de los casos (65%) ocurren en países con alto o muy alto índice de desarrollo humano (IDH), debido a razones demográficas y a factores de riesgo conocidos para esta enfermedad tales como el tabaquismo, sedentarismo, obesidad, consumo de alcohol, dieta occidental, entre otros.⁽¹⁾

En Uruguay se registran más de 1830 cánceres invasores y más de 1000 pacientes mueren por esta enfermedad cada año.⁽²⁾

Si se consideran ambos sexos, el CCR es el segundo tipo de cáncer más frecuente en nuestro país, casi el 14% del total de los tumores malignos en el período 2009-2013.

Respecto al resto del mundo, Uruguay posee tasas de incidencia y mortalidad notoriamente elevadas, sus tasas coinciden con aquellas correspondientes a los países de muy alto IDH, cuyos valores son de 37.9 en hombres y de 24.4 en mujeres.

La situación de Uruguay contrasta con las cifras del conjunto de los países de América Latina y el Caribe, donde se observan tasas de valores bajos en el espectro mundial.⁽¹⁾

Todavía no está definido el manejo óptimo del cáncer de recto y el empleo de la neoadyuvancia es un ejemplo de esto.

Está ya bien establecido⁽³⁾⁽⁴⁾, que la QRN en el cáncer avanzado de recto inferior, disminuye la posibilidad de recidiva local, con mejor control local y mejor índice de preservación esfinteriana, especialmente en los pacientes obesos y con grandes tumores.⁽⁵⁾

Desde hace ya varios años,⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾ se señala también que la respuesta tumoral a la neoadyuvancia se acompaña de mejor sobrevida y mayor intervalo libre de enfermedad.

Topova⁽⁹⁾, publica un trabajo prospectivo, con más de 170 pacientes, donde queda bien establecido, que la respuesta a la QRN es un factor pronóstico independiente en la sobrevida y el intervalo libre de enfermedad.

Así, desde el punto de vista pronóstico, los pacientes deben dividirse en respondedores y no respondedores.⁽¹⁰⁾ La respuesta a la neoadyuvancia se manifiesta en la regresión histológica a nivel del tumor y a nivel de las adenopatías satélites. Los tumores no respondedores tienen una biología especial con pobre respuesta local y con mayor afectación sistémica.

Varios trabajos, muestran que los pacientes con respuesta patológica completa tienen porcentajes de sobrevida mayor de 90 - 95% a 5 años, cuestionando incluso la necesidad de quimioterapia adyuvante en el postoperatorio, de este especial grupo de pacientes.⁽¹¹⁾⁽¹²⁾

Sin embargo, todavía no existe un consenso internacional que defina a quien se le realiza QRN.

Si bien existe consenso en la realización de neoadyuvancia en los tumores grandes, fijos, con alta posibilidad de recurrencia local, la posibilidad de sobre-estadificación y por lo tanto de sobre-tratamiento con quimio-radioterapia es contemplado por distintos autores.⁽¹³⁾

El estudio MERCURY⁽¹⁴⁾ confirma la capacidad de la Resonancia Magnética (RM) de alta resolución en seleccionar pacientes que pueden tener un buen pronóstico, solamente con cirugía primaria, sin radioterapia, con un índice de recidiva local no mayor del 3%.

Debido a esto, muchos centros quirúrgicos de referencia,⁽¹⁵⁾ se afilian a la idea de tratar con EMT sin QRN, a aquellos pacientes con cáncer de recto inferior T3N0/N+ o T2N+ cuando la RM muestra un margen libre circunferencial mayor de 2 mm.

En la otra punta del espectro, la escuela de Sao Paulo, liderada por Habr Gamma,⁽¹⁶⁾ realiza también neoadyuvancia a los tumores T2 que están a menos de 7 cm. del margen anal.

La falta de consenso, lleva a que existan distintos “patterns” de tratamiento incluso en diferentes centros en un mismo país.⁽¹⁷⁾ (Ver Anexo. Pág. 31. Tabla 1)

A esta interesante situación, se agrega una nueva controversia: En 2004, Habr Gama publica un análisis sobre 265 pacientes con cáncer de recto inferior en un plazo de 10 años, estableciendo que la existencia de un Estadío 0 luego de la neoadyuvancia (T0N0M0) es decir, la remisión patológica completa, tiene buenos resultados a largo plazo, independientemente de la estrategia quirúrgica utilizada. (Ver Anexo. Tabla 2)

En esta situación, la cirugía no sólo no mejoraría el pronóstico, sino que va a estar asociada con altas tasas de estoma temporal o definitivo, y con tasas innecesarias de morbilidad y mortalidad.⁽¹⁶⁾

Estos trabajos han revolucionado el tratamiento del cáncer de recto inferior, y han hecho que se focalice la atención sobre la respuesta tumoral y su diagnóstico.

La propuesta del grupo de Habr- Gama es la de realizar una vigilancia estrecha de un selecto grupo de pacientes en los que existe una alta sospecha de que exista una respuesta tumoral completa, sin realizar una cirugía radical inmediata.

La cuestión que se propone es: ¿Se justifica realizar un procedimiento que tiene morbilidad, a veces mortalidad, y que muchas veces es mutilante, a pacientes en los que no hay evidencia clínica de tejidos malignos luego del tratamiento quimio-radiante?

El problema entonces es poder definir, luego de la neoadyuvancia, en los pacientes que tienen respuesta clínica completa, (definida como ausencia de tumor residual clínicamente detectable) cuáles tienen realmente, una respuesta patológica completa (definida como ausencia de células tumorales viables luego del examen completo de la pieza por el patólogo)⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾

Es importante determinar si existe un porcentaje apreciable de pacientes que presenten respuesta patológica completa, luego de la quimio-radioterapia neoadyuvante.

La posibilidad de regresión completa (ypT0N0 o estadío 0) es una realidad.

Ya en el 2004, el grupo de San Pablo ⁽¹⁶⁾ mostraba (comparando la evolución de pacientes con remisión completa operados y no operados), que la incidencia de Estadío 0 (remisión patológica completa) en los pacientes operados era de 8,4%.

En la literatura internacional, las cifras van desde el 12% en la serie de Kuo⁽¹⁹⁾ a 19% en la serie de Moore⁽²⁰⁾ quien insiste en no realizar cirugía antes de las 6 semanas para mejorar los efectos regresivos de la radioterapia.

Gavioli ⁽²¹⁾ tiene un 18% de respuesta completa en una serie de 140 pacientes.

Incluso en series que seleccionan pacientes con tumores avanzados⁽²¹⁾, con alta incidencia de T4, casi un 9% presentaban remisión patológica completa.

Toda la literatura es conteste en afirmar que el fenómeno de regresión es dependiente del tiempo de espera.⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾

Es interesante el trabajo de Wolthuis⁽²⁴⁾ que muestra una tasa de respuesta patológica completa global de 21%, diferenciando los que se operan antes de las 7 semanas, con una tasa de 16%, mientras que la misma asciende a 24% con cirugías más tardías. Señala además este trabajo, que

la tasa libre de recurrencia a 5 años (73% frente a 83%) y la tasa de supervivencia global, (83% frente a 91%) son mayores en los pacientes operados en forma tardía (más allá de las 7 semanas), con similar morbimortalidad postoperatoria.

Incluso, una publicación reciente del grupo de Habr-Gama ⁽²⁵⁾, muestra que realizan la evaluación de la respuesta a partir de las 10 semanas. En este trabajo en particular, asociando quimioterapia durante el tiempo de espera, tienen una tasa de respuesta completa (clínica, no patológica) de 65%. Esta serie, de todos modos tiene escaso tiempo de seguimiento y todavía debe valorarse la evolución.

El gran desafío para la estrategia no operacional es la selección de pacientes.⁽²⁶⁾ Hasta el momento no existe una técnica con 100% de especificidad para predecir la respuesta patológica completa. Esta problemática incluye como definir clínicamente la respuesta completa tanto a nivel del tumor, como nivel ganglionar y evaluar el rol que desempeñan los estudios de imagen en la predicción de la respuesta completa.

La identificación clínica de la respuesta tumoral completa no es sencilla y puede ser un desafío incluso para un cirujano experimentado, y así está reconocido incluso por los propios cirujanos del grupo de San Pablo.⁽²⁷⁾

Habr-Gama⁽²⁸⁾ establece criterios bien claros a seguir para establecer la táctica de WW o “wait and see”, que sigue criterios clínicos y endoscópicos para definir la respuesta completa:

- Tumores a menos de 7 cm. de margen anal.
- Alteraciones endoscópicas mínimas: telangiectasias o zonas blanquecinas de mucosa.
- Elasticidad rectal mantenida con la insuflación de rectosigmoidoscopia.
- Ausencia de alteraciones endoscópicas “mayores”: lesiones ulceradas superficiales o profundas.
- Ausencia de nódulos palpables (aún con mucosa sana)
- Ausencia de estenosis que impida la correcta exploración.
- Normalización de Antígeno Carcinoembrionario (CEA)

La otra condicionante es la posibilidad de seguimiento mensual, que incluye tacto rectal y fibrocolonoscopia (FCC) seriada.

Los niveles de descenso del CEA deben ser tomados en cuenta cuando se considera terapia observacional y su normalización luego de la neoadyuvancia es una condición imprescindible para pensar en una respuesta completa. Pérez, en un análisis de 170 pacientes con cáncer de recto distal sometidos a quimio-radioterapia neoadyuvante,⁽²⁹⁾ encuentra que un descenso en los valores de CEA a menos de 5 ng/ml post QRN, está asociado con un aumento en las tasas de respuesta clínica completa y de respuesta patológica completa. Este descenso se asocia también con aumento en la tasa de supervivencia y de intervalo libre de enfermedad.

La biopsia endoscópica no es recomendada en forma rutinaria. En primer lugar, porque las muestras de tejido pueden ser insuficientes, especialmente cuando existe un gran componente de fibrosis. Por otra parte, una biopsia negativa no descarta la existencia de enfermedad residual.

Pérez,⁽³⁰⁾ del grupo de San Pablo, demostró que el valor predictivo negativo de una biopsia sin elementos de malignidad es sólo del 21%. Por lo tanto, una biopsia negativa no puede ser considerada suficiente para indicar una conducta observacional.

La respuesta patológica completa no depende solamente de la respuesta tumoral, sino también de la respuesta a nivel ganglionar.

Es de esperar en los pacientes tratados con neoadyuvancia, una disminución del número de ganglios disecados en el estudio Anatómo patológico.

Marks ⁽³¹⁾ en una serie de más de 170 pacientes con EMT y QRN, encuentra que sólo el 28% tenía 12 o más ganglios en el estudio Anátomo patológico. Esta ausencia o disminución del número de ganglios, refleja la respuesta al tratamiento neoadyuvante, y es un elemento de pronóstico favorable. No refleja necesariamente, (como sucede en la cirugía colónica) una mala técnica quirúrgica o un mal trabajo del patólogo.

Habr-Gama en una serie de 400 pacientes con neoadyuvancia,⁽³²⁾ encuentra una ausencia de adenopatías de 11%, con 61% de los pacientes con ypN0.

Por otra parte, en los pacientes con neoadyuvancia, la respuesta histológica de regresión del tumor primario, permite predecir el estadio ganglionar. El trabajo de Read⁽³³⁾ muestra una incidencia de adenopatías positivas en los yT0 de 2%, que se eleva ya a 23% en los yT2 y a 47 y 48% en los yT3 e yT4 respectivamente.

Del mismo modo, Habr-Gama ⁽²⁸⁾ señala que es excepcional que haya ganglios positivos si la respuesta tumoral es completa. (Menos del 7%).

Si bien la posibilidad de ganglios positivos en los pacientes con respuesta completa es baja, su diagnóstico presenta iguales o mayores dificultades que el de regresión tumoral. A las dificultades generadas por la inflamación y la fibrosis local, se agrega, que la localización de las eventuales adenopatías puede no ser accesible al tacto rectal.

Guillem, ⁽³⁴⁾ analiza una serie de 94 pacientes con neoadyuvancia y resección, en los que se realizó el tacto rectal (por un cirujano experimentado) bajo anestesia previo a la cirugía, comparando luego con los hallazgos patológicos. Por una parte, el tacto rectal subestimó la respuesta tumoral en el 78% de los pacientes, y sólo diagnosticó 3 de los 14 pacientes con respuesta patológica completa. Por otra parte, ninguno de los 34 pacientes que tenían ganglios positivos, pudo ser diagnosticado por el tacto bajo anestesia.

Aún más, en el trabajo original de Habr-Gama,⁽¹⁶⁾ los pacientes en los que no existía respuesta completa al tacto, fueron a cirugía, y 8% de ellos tenían una respuesta patológica completa en el estudio Anátomo patológico. De todos modos, esto sería menos grave, que un falso diagnóstico de respuesta completa.

La respuesta clínica completa es insuficiente para asegurar una respuesta patológica completa, y exige la complementación con técnicas de imagen. Debido a esto, los esfuerzos se dirigen a lograr una herramienta radiológica capaz de asegurar la existencia de una regresión completa después de la QRT.⁽²⁷⁾

Hasta ahora los estudios radiológicos estándar han fallado en definir en forma segura los pacientes en los que se puede evitar la resección quirúrgica, luego de la terapia neoadyuvante.

En la estadificación primaria, la ecografía endorrectal, la Tomografía Computada y especialmente las imágenes por Resonancia Magnética aporta información morfológica sobre el tumor, las masas extraluminales y el compromiso ganglionar. Pero, la posibilidad de definir la diferenciación tisular y las características funcionales es mucho más limitada, lo que tiene especial importancia en la valoración post neoadyuvancia.⁽³⁵⁾

La radioterapia induce reacción inflamatoria, necrosis y reacción desmoplásica, que dificultan la evaluación con ecografía endorrectal y con Resonancia Magnética.

Desde hace ya tiempo,⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾ están bien establecidas las dificultades para la re-estadificación con ecografía endorrectal. La ecografía tiende a sobreestimar el T, con sólo un 29% de aciertos en los pacientes respondedores. Esto es debido a que la inflamación y la fibrosis impiden la identificación de las distintas “capas” de la pared rectal. Por otra parte, la precisión en identificar ganglios metastásicos es baja, no mayor al 60-80% en las distintas publicaciones.

La aparición de la ecografía endorrectal 3D parecería haber mejorado algo los resultados. Los transductores de alta frecuencia utilizados en la sonografía 3D producen imágenes con alta resolución espacial, que permitiría diferenciar lesiones residuales, de tejido inflamatorio post radioterapia. Debido a que las imágenes son adquiridas con la ecosonda inmovilizada, pueden además obtenerse medidas con mayor precisión.

Murad, ⁽³⁷⁾ encuentra una concordancia entre la eco 3D post radioterapia y los hallazgos patológicos, del 96% para la estadificación del T, pero mantiene una concordancia de sólo un 84% para la estadificación ganglionar. Se sigue señalando en este trabajo, la dificultad en distinguir entre nódulos inflamatorios y metástasis ganglionares. Por otra parte, pueden existir nódulos proximales a la posición máxima de la ecosonda, que podrían pasar desapercibidos, por lo que el autor concluye que si bien es un estudio de ayuda, debe necesariamente complementarse con otros análisis de imagen.

La Resonancia Magnética, incluso la RM de alta resolución, tiene también problemas para precisar respuesta patológica completa, incluso en centros de referencia.⁽³⁸⁾

La RM realizada 4-6 semanas después de completada la radioterapia, raramente es normal, incluso en pacientes que tienen una respuesta patológica completa.⁽²⁶⁾ En los pacientes con óptima respuesta a la cirugía, el sitio de enfermedad queda reemplazado por una cicatriz, que se manifiesta con una señal de baja intensidad en T2. La precisa composición celular de esta área no puede establecerse, y una única RM no puede diagnosticar la respuesta completa.

Se ha intentado relacionar la reducción de volumen tumoral medido en T2 con la respuesta tumoral. Kang ⁽⁴⁰⁾ encuentra que una tasa de reducción de volumen tumoral mayor del 75%, está asociado con mayor posibilidad de respuesta patológica completa, pero todavía los resultados son conflictivos.

La diffusion weighted RM parecería haber mejorado la capacidad de detección de respuesta patológica completa, pero hasta ahora las series mostradas son cortas, y siguen mostrando que sigue siendo un informe dependiente del observador. ⁽³⁹⁾ El valor predictivo sigue siendo subóptimo, lo que obliga a ser muy cauto en la decisión de estrategia WW, basado en este estudio.

Para Habr-Gama, la utilidad de la RM en la re-estadificación está orientada al diagnóstico de enfermedad extrarectal: masas en el mesorrecto o presencia de adenopatías.⁽⁴¹⁾ La presencia de engrosamientos menores de la pared rectal, densificación escasa de la grasa mesorrectal, o nódulos menores de 5 mm no deben ser tomados como respuesta incompleta, si la clínica y la endoscopia no muestran signos de lesión residual. En forma inversa, la constatación de nódulos sospechosos en la RM deben ser indicadores de resección radical.

Varios estudios han investigado la importancia de la Tomografía por emisión de positrones con 18 FDG (18 FDG PET) antes y después de realizada la quimio-radioterapia.⁽³⁵⁾⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾ Amthauer, ⁽³⁵⁾ mostró que el FDG PET es mejor que la TC y la RM para predecir la respuesta al tratamiento neoadyuvante con hipertermia regional. El valor a medir es la diferencia en el consumo de 18 FDG (SUV: Standardised Uptake Value) mostrando los pacientes respondedores una disminución en el SUV. Maffione⁽⁴³⁾ correlacionó el porcentaje de disminución del SUV con la respuesta patológica, lo que permite diferenciar a los pacientes con respuesta completa o mínima enfermedad microscópica, de los pacientes con menor respuesta patológica.

El problema es que el PET nos informa que pacientes responden, pero es difícil diferenciar la respuesta tumoral de una respuesta completa sin residuos histológicos.

La relación entre la radioterapia y los cambios en el consumo de FDG es compleja: por un lado, la radioterapia induce una verdadera reducción en el consumo de glucosa por la destrucción

celular, pero también puede haber un “atontamiento” celular, similar al que ocurre luego de la quimioterapia, por lo que puede existir una disminución pasajera del consumo de FDG secundario a este fenómeno. Por otra parte, el mismo proceso inflamatorio secundario a la radioterapia, puede producir, paradójicamente, un aumento en el metabolismo de glucosa, que puede confundir la interpretación de la respuesta a la neoadyuvancia, por lo que algunos autores recomiendan aumentar el tiempo de espera entre el FDG PET luego de la neoadyuvancia.

Pérez, del grupo de Habr-Gama, publica una serie⁽³⁸⁾ de 99 pacientes en los que se realizó PET pre-neoadyuvancia, a las 6 y a las 12 semanas. 18 pacientes tuvieron una respuesta completa por PET a las 12 semanas. Sólo 8 de estos 18 pacientes tuvieron una respuesta completa por PET TC a las 6 semanas. Por lo tanto el PET a las 6 semanas detecta menos del 50% de las respuestas completas.

La tasa de acierto del PET TC en este trabajo, fue de 85%. El valor predictivo negativo es de 73% con una baja frecuencia de falsos negativos: 5%.

Para este grupo, la combinación de criterios clínicos y PET TC a las 12 semanas parecería ser una combinación apropiada para seleccionar los pacientes para manejo observacional aumentando la tasa de seguridad diagnóstica.⁽³⁸⁾⁽⁴¹⁾

Aún existen controversias respecto a la conducta observacional. Sin duda, que las investigaciones de Habr-Gama y su grupo, han sido revolucionarios en el manejo de los pacientes con cáncer de recto, pero existen todavía muchos puntos controversiales.

Desde el punto de vista estadístico, los datos que avalan la conducta observacional, están basados fundamentalmente en la experiencia de una única institución, y además son datos analizados en forma retrospectiva, lo que es reconocido también por el propio grupo.⁽⁴⁴⁾

Muchos autores, todavía miran con precaución esta táctica, ya que no existen trabajos randomizados, prospectivos, con vigilancia cerrada y prolongada.⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾

Si bien el número de pacientes es grande, no permite todavía junto con la extensión del seguimiento sacar conclusiones fuertes.

Glyne-Jones⁽⁴⁷⁾ publica una revisión bibliográfica sistemática de trabajos que evaluaron el manejo observacional en pacientes con respuesta clínica completa. Este autor identifica sólo 30 publicaciones, que analizan 9 series con un total de 650 pacientes. Todos los estudios fueron heterogéneos en criterios de inclusión, diseño, y rigurosidad del seguimiento, lo que explica los diferentes resultados. Los resultados positivos de Habr-Gama, sólo se reprodujeron en el grupo holandés, encabezado por Maas⁽⁴⁸⁾ con un 5% de recidivas, pero con un seguimiento de sólo 21 pacientes con respuesta clínica completa.

Los estudios de Nakagawa⁽⁴⁹⁾ y Hughes (49-50) sugieren que los pacientes con terapia observacional que presentan recidiva tienen peor pronóstico que aquellos en los que se hace resección luego de neoadyuvancia. De todos modos, son estudios con escaso número de pacientes, y con un diseño no claro.

La serie publicada por Dalton,⁽⁵¹⁾ más reciente, y con mejor metodología muestra también una tasa de recidiva local de 50% con un seguimiento promedio de 25 meses, aunque igualmente con bajo número de pacientes. (12 pacientes seguidos con respuesta clínica completa)

Por otra parte, Celeen⁽⁵²⁾ señala que las tasas de respuesta patológica completa, tienden a ser más bajas en la práctica clínica, que lo que se objetiva en el entorno de ensayos de investigación.

El cáncer de recto no siempre es radiosensible, y la variación en la respuesta todavía no es claramente predecible a priori. Lo cierto es que la respuesta patológica completa, depende del T, siendo notoriamente mayor para el T2 (25%) que para T3 o T4 (menor del 10%)⁽²⁶⁾⁽⁵³⁾ La serie

inicial de Habr-Gama⁽¹⁶⁾ tiene casi un 25% de tumores T2, lo que puede explicar en alguna medida, los excelentes resultados de regresión que publica.

Varios trabajos que analizan respuesta patológica completa en pacientes con neoadyuvancia, señalan argumentos en contra de la táctica de observación: Hiotis,⁽⁵⁴⁾ en una serie de 488 pacientes, encuentra una tasa de respuesta clínica completa de 19%, con una tasa de respuesta patológica completa de sólo 10%. En esta investigación, el 75% de los pacientes con respuesta clínica completa, tenían persistentes focos de tumor que no habían sido detectados por examen preoperatorio o proctoscopia. Por otra parte, 15% de los ypT0 tenía ganglios positivos. Cabe destacar que este trabajo fue retrospectivo, y que la mayoría de las cirugías se realizaron antes de las 6 semanas de culminada la neoadyuvancia.

Benzoni⁽⁵³⁾ analiza una serie de 58 pacientes, y encuentra que si bien existió una buena correlación entre respuesta clínica y respuesta patológica a nivel del tumor, existían 11.8% de pacientes con ganglios positivos con regresiones grado 4 de Dworak. Debido a esto, en su investigación, destaca que 40% de las regresiones tumorales completas, no tenían respuesta patológica completa. (Ya que la misma depende no sólo de la respuesta tumoral sino también de la ganglionar). También, además de ser una serie con bajo número de pacientes, es de destacar que la cirugía se realizó promedialmente a las tres semanas de completada la neoadyuvancia.

Más recientemente, Tranchart⁽⁵⁵⁾ analiza una serie de 245 pacientes operados luego de neoadyuvancia. Se separó el grupo con ypT0 (26 pacientes) y los que tuvieron respuesta casi completa -Dworak 3- que comprendía 27 pacientes. En dos pacientes, (7,7%) con ypT0 había ganglios positivos. Más importante aún: de los 27 pacientes con respuesta casi completa, 13 tenían sólo unas pocas células residuales en el meso-recto. Doce pacientes tenían células en la submucosa y la muscular propia, y en un paciente sólo existían células tumorales en el meso-recto. En la serie de este autor, la estadificación preoperatoria, (clínica, ecográfica, con Resonancia Magnética y PET) fue incapaz de diferenciar los pacientes que finalmente fueron T0, de las regresiones incompletas pero mayores al 50%. Sumado a esto, la tasa de ganglios positivos en el grupo de Dworak 3 fue de 26%. Nótese que en este grupo, están aquellos que de pronto sólo tenían células en el mesorrecto.

En realidad, la mayoría de los autores toman con precaución la adopción de la conducta observacional, dadas las dificultades en identificar aquellos pacientes con respuesta patológica completa.⁽⁵⁶⁾⁽⁵⁷⁾⁽⁵⁸⁾⁽⁵⁹⁾

De todos modos, siguen apareciendo trabajos de centros respetables, que comienzan a adherirse al manejo observacional frente a respuesta clínica completa.

Smith⁽⁶⁰⁾ del Memorial de New York, publicó recientemente una serie retrospectiva de 32 pacientes con respuesta clínica completa y manejo no operacional. Si bien tuvieron 6 recurrencias (frente a 0 recurrencias en pacientes resecaados con respuesta patológica completa) se controlaron con resección quirúrgica sin presentar nuevas recurrencias a posteriori. Se destaca que un 80% de los pacientes con respuesta clínica completa, no requirieron cirugía.

Se ha invocado, en situaciones dudosas, la realización de resección de espesor de pared total de la lesión residual (con el criterio de resección-biopsia) especialmente con la utilización de microcirugía endoscópica transanal (TEM). En la experiencia de Habr-Gama,⁽²⁸⁾ los pacientes que mostraban ypT0 en el análisis patológico, se mantenían con seguimiento estricto, sin inmediata cirugía radical. La presencia de tumor residual en estas piezas de resección indica la necesidad de cirugía de resección. La conducta observacional en estos pacientes presenta alto riesgo de recidiva regional.⁽²⁸⁾⁽⁶¹⁾

Por otra parte, estos mismos autores, señalan la alta morbilidad del procedimiento, con un índice de re-internaciones elevado, especialmente por dolor y sangrado, en el contexto de rectitis actínica.⁽⁶²⁾

Otro aspecto que debe ser tomado en cuenta y que es mencionado en la bibliografía, es que la adopción de la conducta observacional, implica necesariamente aumentar el espectro de las indicaciones de la radioterapia, lo que en parte se enfrenta a la conducta adoptada a partir del estudio Mercury(14), de realizar neoadyuvancia selectiva.

El problema de la quimio-radioterapia es que sus efectos a largo plazo no están bien definidos. Están bien estudiados en radioterapia preoperatoria corta, con cirugía precoz, donde se constatan problemas más significativos en la función sexual, y mayor incontinencia fecal que los que son tratados únicamente con cirugía. También se ha reportado un aumento en la incidencia de segundos tumores con la radioterapia preoperatoria. La combinación de radioterapia y quimioterapia sensibilizadora, seguramente aumentan los efectos tóxicos, que deben ser tenidos en cuenta cuando se discuten los beneficios de un tratamiento. ⁽¹⁵⁾⁽⁵⁶⁾⁽⁶³⁾

A pesar de esto, siguen apareciendo investigaciones, todavía con conclusiones preliminares, que amplían la indicación de neoadyuvancia a tumores T2. García Aguilar,⁽⁶⁴⁾ publica los resultados preliminares de un ensayo, en el que realiza neoadyuvancia a 84 pacientes con tumores de recto (a una distancia promedio de 5 cm del margen anal) seguido de resección biopsia de la lesión por TEM. Encuentra un 44% de respuesta patológica completa, estando este grupo en seguimiento. (También señala al igual que el grupo de HabrGama la morbilidad del procedimiento.)

Las dificultades en nuestro medio para la instauración de una terapia observacional tiene varios aspectos a analizar.

-La escasa experiencia refleja el bajo volumen de los centros quirúrgicos del país.

Existe una única serie presentada por Varela y cols.⁽⁶⁵⁾ que incluye 42 pacientes que recibieron radio-quimioterapia neoadyuvante. La tasa de respuesta clínica fue de 26%, con un seguimiento promedio de 30 +/- 12 meses. En dos pacientes se constató recidiva local a los 16 y 18 meses y fueron sometidos a cirugía de rescate. No hubo mortalidad en la serie.

En estos dos años, con la atención puesta en buscar candidatos para terapia observacional, se captaron únicamente 11 enfermos con cáncer de recto inferior y neoadyuvancia. Todos los pacientes fueron sometidos a resección quirúrgica mayor. En dos de los pacientes, la Anatomía Patológica mostró una regresión completa. Ninguno de estos dos pacientes, presentaba criterios para terapia observacional. En uno de ellos, el tacto rectal objetivaba una lesión ulcerada de 1 cm. En el otro paciente, el tacto no objetivaba lesión, pero la RSC mostraba una lesión ulcerada, con bordes confluentes.

-Ausencia en la mayoría de los centros de grupos multidisciplinarios.

En nuestra realidad, el Oncólogo, el Patólogo y el Cirujano, trabajan en forma independiente, especialmente en el medio no universitario. Eso lleva a dificultades para pautar los estudios de re-estadificación, y el momento de los mismos.

-Desconocimiento del problema. Todos los técnicos involucrados en la paraclínica de re-estadificación deberían estar comprometidos con el problema, y esto no necesariamente es una realidad. Es imprescindible el trabajo en el entorno de grupos multidisciplinarios, “que hablen el mismo idioma” y que estén comprometidos en el seguimiento del paciente.

Las dificultades para seleccionar en forma segura los pacientes con respuesta tumoral completa, y con ausencia de enfermedad ganglionar metastásica, lleva a que todavía la mayoría de los

autores, consideren como tratamiento estándar del cáncer de recto inferior la cirugía,⁽⁵⁷⁾⁽⁶⁶⁾ si bien se sigue discutiendo la táctica de neoadyuvancia.

El consentimiento informado debe explicitar las ventajas y desventajas de las distintas opciones terapéuticas. El mismo debe mostrar en forma clara, los índices de recurrencia con la conducta observacional y las eventuales desventajas de la radioterapia, frente los incrementos de morbimortalidad y compromiso funcional en la cirugía de resección.⁽⁶⁷⁾

Se deben esperar todavía mayores avances en radioterapia y medicación que puedan llevar a un aumento significativo en las tasas de regresión tumoral completa, junto con mayores avances tecnológicos de diagnóstico, que aumentarán todavía más la importancia de un encare mínimamente invasivo.⁽⁴⁴⁾

En tanto, la opinión de la bibliografía, es que la adopción de una conducta observacional frente a una respuesta clínica completa, debe realizarse sólo en el entorno de grupos multidisciplinarios con ensayos bien diseñados y recolección de datos en forma prospectiva.⁽⁵⁶⁾⁽⁵⁷⁾⁽⁶⁶⁾⁽⁶⁷⁾

En 1974, Norman Nigro combina en forma pionera quimio y radioterapia para permitir la cirugía en cánceres de ano considerados previamente como irresecables. En su trabajo preliminar⁽⁶⁸⁾ señala que en ninguna de las piezas quirúrgicas, se evidenció tumor en el estudio anátomo patológico, y a partir de allí se desarrolla el protocolo de tratamiento que hoy lleva su nombre.

Para finalizar se retoma lo planteado por Habr-Gama treinta años más tarde,⁽¹⁶⁾ “¿Se justifica realizar un procedimiento que tiene morbilidad, a veces mortalidad, y que muchas veces es mutilante, a pacientes en los que no hay evidencia clínica de tejidos malignos luego del tratamiento quimio-radiante?”

La evidencia y el tiempo nos darán la respuesta.

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la respuesta a la neoadyuvancia en pacientes con cáncer de recto inferior.
- Evaluar la incidencia de respuesta clínica inicialmente completa en los pacientes con cáncer de recto inferior en los que se realizó neoadyuvancia.

OBJETIVO ESPECÍFICO

Evaluar la evolución y la existencia de recaídas locales o sistémicas en los pacientes seguidos con respuesta clínica inicialmente completa.

METODOLOGÍA

Se realizará un estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo, a partir de una base de datos de Historias Clínicas, llenada prospectivamente, de pacientes tratados y seguidos en la clínica quirúrgica B del Hospital de Clínicas y del Hospital Español entre enero de 2006 y abril del 2018.

El Hospital de Clínicas depende de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República (Udelar) y del Ministerio de Salud Pública (MSP). El Hospital Español es dependiente de la Administración de los servicios de salud del Estado. MSP.

Población:

Pacientes con cáncer de Recto Inferior.

Muestra:

Pacientes con cáncer de recto inferior tratados con neoadyuvancia, en seguimiento en clínica quirúrgica B y UDA quirúrgica del Hospital Español. Entre enero de 2006 y abril de 2018.

Todos los pacientes cuentan con consentimiento informado, que habilita la utilización de sus datos personales anonimizados con fines académicos y de investigación. Este fue firmado al momento que comenzó su seguimiento clínico (ver anexo).

Criterios de inclusión:

Se incluyen pacientes con cáncer de recto inferior que hayan sido sometidos a QRN.

Para definir cáncer de recto inferior se utiliza la definición clínica y no anatómica. Esta incluye aquellos cánceres localizados por debajo de la reflexión peritoneal. En los tumores localizados a nivel de la reflexión, si se realizó neoadyuvancia también se considerarán como recto inferior.

Criterios de exclusión:

Se excluyen aquellos pacientes con cáncer de recto localizado por encima de la reflexión peritoneal, habitualmente con un borde inferior a más de 10 cms del margen anal.

Se separarán los pacientes en dos grupos:

Un grupo formado por los pacientes operados, sin respuesta clínica completa (RCC) o en los que no se pudo asegurar la misma y aquellos con respuesta clínica parcial. En este grupo se medirá el grado de remisión tumoral a partir de la presencia o ausencia de Ganglios positivos, regresión tumoral, estadificación ypTNM, depósitos mesiales.

Otro grupo formado por: Pacientes no operados que presentaron una respuesta clínica inicialmente completa. Definiéndose la misma, según Habr-Gama, por:

-Tumores a menos de 7 cms. de margen anal.

-Alteraciones endoscópicas mínimas: telangiectasias o zonas blanquecinas de mucosa.

-Elasticidad rectal mantenida con la insuflación de rectosigmoidoscopio.

-Ausencia de alteraciones endoscópicas “mayores”: lesiones ulceradas superficiales o profundas.

-Ausencia de nódulos palpables (aún con mucosa sana).

-Ausencia de estenosis que impida la correcta exploración.

-Normalización de CEA.

Variables:

En los pacientes operados se revisarán los informes de Anatomía Patológica y se definirán los niveles de regresión. Las muestras de pacientes del Hospital de Clínicas fueron analizadas por la cátedra de anatomía patológica de dicho hospital, mientras que las provenientes del Hospital Español en el departamento de anatomía patológica del Hospital Maciel.

En el grupo de pacientes no operados, con respuesta clínica inicialmente completa se analizará el seguimiento mediante TC, RM, clínica, endoscopia.

Evaluándose:

-La presencia de recaídas locales o aparición de enfermedad sistémica.

-Realización de cirugía de resección rectal en la evolución o conservación de órgano.

De acuerdo a los resultados, los pacientes se dividirán en: Respondedores, y No respondedores, tomando como punto de corte para definir respuesta cuando el informe anatómico patológico final post neoadyuvancia sea un Estadio I (ypT2N0 o menor).

RECURSOS NECESARIOS

Base de datos de Clínica Quirúrgica “B” Anonimizada.

NORMAS ÉTICAS

El presente estudio fue presentado al Comité de Ética del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” de la Facultad de Medicina UdelaR. y obtuvo su aprobación.

Cuenta también con la autorización del Director de la Clínica Quirúrgica “B” Prof. Dr. César Canessa. Y del director del Hospital Español Dr. Walter Oliveira.

Todos los pacientes incluidos tienen consentimiento informado explícito sobre la utilización de sus datos personales para fines académicos y de investigación. (ver Anexo).

RESULTADOS

Desde Enero de 2006 a Abril 2018 se analizaron 45 pacientes con cáncer de Recto Inferior, de la clínica quirúrgica B y UDA quirúrgica del Hospital Español; de los cuales 25 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión del presente estudio (Ver Anexo. Tabla 3).

De estos 25 pacientes, quienes fueron receptores de Neoadyuvancia, se realizó un análisis retrospectivo, mediante la revisión de sus historias clínicas, Fueron de interés; Informe de resonancia magnetica, tomografía computada, Fibrocolonoscopia, Anatomía Patológica, Marcadores tumorales, Examen clínico coloproctológico, Protocolo operatorio.

En una primera instancia se dividió a los pacientes en dos grupos, según respondieron o no a la neoadyuvancia. Se tomó como punto de corte entre respondedores y no respondedores un informe anátomo patológico final post neoadyuvancia Estadío I (ypT2N0 o menor) o la presencia de respuesta clínica completa. (RCC)

Se encontró que 7 pacientes de 25 tuvieron RCC conformando el grupo de los pacientes inicialmente no operados.

Por otra parte, 18 pacientes contaron con cirugía de resección desde una primer instancia.

De este segundo grupo, (Pacientes operados desde un inicio post neoadyuvancia) Y luego de analizadas las anatomías patológicas. Se pudo conocer que:

10 de los pacientes no mostraron respuesta patológica a la neoadyuvancia, (pacientes No respondedores)

Mientras que 8 si lo hicieron. (Pacientes con Respuesta parcial)

De esta forma 15 de los 25 pacientes presentaron respuesta al tratamiento neoadyuvante, 7 presentaron RCC. y 8 respuesta parcial a la misma (Ver Anexo. Figura 1).

En ninguno de los pacientes operados se encontró respuesta patológica completa (Ver Anexo. Tabla 4).

En referencia a los pacientes con RCC 2 de estos pacientes presentaron recaídas locales, 2 enfermedad sistémica. Un paciente requirió realización de cirugía con amputación de recto siendo 6 los pacientes con conservación de órgano hasta la fecha (Ver anexo. Tabla 5)

En una segunda instancia se analizó el seguimiento mediante TC, RM, clínica, endoscopia, de los pacientes con Respuesta clínica inicialmente completa. Para cada uno de los 7 pacientes con RCC se realizó un breve diagrama de su evolución con los datos más relevantes del seguimiento que se adjuntan a continuación.

Paciente 1

- Diagnóstico octubre 2012 desde anillo anorrectal se extiende 4 cm.
- Inicio neoadyuvancia abril 2013
- Completo neoadyuvancia mayo 2013
- Respuesta clínica completa
- Mayo 2014 lesión indurada
- Biopsia: adenocarcinoma
- Amputación abdominoperineal julio 2014
- No poliquimioterapia posterior
- Septiembre 2016 imagen de metástasis hepática

Paciente 2

- Diagnóstico marzo 2013 T3N0M0
- Llega hasta 12 cm. de margen anal
- Completa neoadyuvancia julio 2013
- Respuesta clínica completa
- RM negativa
- Marzo 2016 úlcera biopsia positiva
- Recaida Local
- Se niega a cirugía
- No se evidencia enfermedad sistémica

Paciente 3

- Diagnóstico enero 2016: T3n1m0 (ganglios menores de 5 mm) a 3 cm del anillo anorrectal
- Inicia neoadyuvancia capecitabina abril 2016
- Completa neoadyuvancia 28/5/2016
- Respuesta clínica completa.

Paciente 4

- Diagnóstico junio 2013 T3N0M0.
- Llega hasta 11 cm.
- Completo neoadyuvancia septiembre 2013
- Respuesta clínica completa
- Julio 2015 PET metástasis única pulmonar resección segmentaria.
- PQT posterior.
- Septiembre 2016 sin elementos de recidiva loco regional.
- Sin elementos de enfermedad sistémica.

Paciente 5

- Diagnostico octubre 2014 T3N0M0
- Adenocarcinoma de bajo grado bien diferenciado
- Inicio neoadyuvancia capecitabina
- Completó en marzo 2015
- Respuesta clinica completa
- Diciembre de 2015 biopsia úlcera sin malignidad
- Marcadores tumorales CA 19.9 julio 2015 de 44 y CEA de 2.93 septiembre 2015 (normales)
- FCC 2017 biopsia sin evidencia de malignidad
- TR: Esfinter normotónico, se tacta anillo de consistencia firme (fibrotico) inmediatamente por encima del esfinter. No sangre al guante.

Paciente 6

- DG enero 2016
- Adenocarcinoma bien diferenciado túbulo papilar
- Estadio III T3N1M0
- 8/4/16 inicio neoadyuvancia capecitabina
- 27/5/16 finalizó neoadyuvancia
- Respuesta clinica completa
- FCC con biopsia de julio, octubre, diciembre de 2016, febrero, mayo, octubre de 2017, marzo de 2018 sin evidencia de malignidad.

Paciente 7

- Diagnostico en agosto de 2017
- EIIIB T3N1M0
- Adenocarcinoma bien diferenciado túbulo papilar
- Neoadyuvancia desde 25/9/17 hasta 3/11/17
- Respuesta clinica completa
- RM 24/1/18: Regresión de la lesión tumoral a nivel del recto bajo.
- FCC 2/4/18 Remisión endoscópica de la lesión rectal.
- FCC 16/4/18 biopsia ausencia de elementos de malignidad.

En las Figuras 2 y 3 (Ver Anexo) se puede ver a modo más ilustrativo, parte del seguimiento de los pacientes 5 y 6 respectivamente.

DISCUSIÓN:

El cáncer de recto inferior tiene características particulares que se ven reflejadas en las estrategias terapéuticas. En los últimos años la utilización de neoadyuvancia y la respuesta a la misma no solamente ha cambiado el pronóstico quirúrgico sino que ha permitido la adopción de distintos planes terapéuticos, incluso aquellos que plantean la conservación de órgano frente a respuesta clínica completa.

En Uruguay la Clínica Quirúrgica “B” del Hospital de Clínicas y UDA del Hospital Español está implementando la estrategia WW utilizando el modelo propuesto por Habr-Gamma, que se basa en la administración de Neoadyuvancia y en la ulterior búsqueda de respuesta clínica inicialmente completa. Inicialmente se partió de una población de 45 pacientes con Cáncer de recto inferior, de los cuales 25 cumplían los criterios de inclusión para el presente estudio. Si bien se esperaba contar con una población reducida, debido a la realidad epidemiológica del país y que se trabajó con pacientes de una sola clínica quirúrgica, se debe destacar que este número también se vio reducido por la dificultad en la recolección de datos.

Existieron 7 pacientes a los cuales no se pudo acceder a su Historia Clínica, por no figurar en la base de datos o archivo del Hospital.

Otro obstáculo que se presentó fue la presencia de historias clínicas incompletas, especialmente la ausencia de informes anatomopatológicos, como también la caligrafía ilegible.

El grupo de los pacientes inicialmente no operados lo conforman quienes tuvieron RCC de forma inicial, siendo ellos respondedores completos a la neoadyuvancia. (7 pacientes)

15 pacientes entonces, entre RCC y respuesta parcial, mostraron responder positivamente al tratamiento neoadyuvante. Versus 10 pacientes, en los cuales no se constató respuesta.

Del grupo de pacientes operados con respuesta patológica a la neoadyuvancia, estudiada en la pieza de resección, 8, es decir la totalidad, presentó respuesta patológica parcial, y ninguno presentó respuesta patológica completa. Este es un hecho que merece un muy especial destaque, ya que este estudio se realiza en centros quirúrgicos donde se implementa la estrategia WW, por lo cual, aquellos pacientes en los que se sospecha una respuesta clínica completa a la neoadyuvancia, es decir, pieza libre de tumor, son pacientes que cumpliendo los criterios de inclusión de Habr-Gamma, pasan al grupo de pacientes con conservación de órgano, evitando así la cirugía por lo menos en un inicio.

La ausencia entonces de respuesta patológica completa se debe al gran filtro que se lleva a cabo en estos centros a los pacientes con respuesta a la neoadyuvancia, buscando, la respuesta clínica completa y la no cirugía de esos enfermos.

En referencia a los pacientes con RCC, cabe destacar que la estrategia WW arrojó excelentes resultados, ya que, si bien 2 pacientes presentaron recaídas. Y uno de ellos también enfermedad sistémica (Paciente 1, metástasis hepática). Un paciente ya fue operado y otro está por serlo. En los restantes 5 pacientes se logró hasta la fecha la conservación de órgano. En uno de los casos incluso pese a presentar enfermedad sistémica en la evolución (Paciente 4, metástasis pulmonar) ya resuelta. Esto reafirma lo anteriormente expuesto. Debido a que, si en estos 5 pacientes no

hubiese sido evaluada la presencia de RCC post neoadyuvancia, y por el contrario se hubiera operado de forma sistemática, al realizar el posterior análisis anatomopatológico de la pieza de resección, se hubiera obtenido muy probablemente, una respuesta patológica completa. Habiendo sometido al paciente a la resección de un órgano al menos inicialmente libre de enfermedad.

De esta forma, gracias a la estrategia WW se evita una cirugía que lleva consigo su morbimortalidad y que afecta considerablemente la calidad de vida del paciente.

CONCLUSIONES

Finalmente en base al trabajo realizado se puede afirmar que la estrategia WW es un hecho que puede ser realizado en nuestro país. En primer lugar, porque existe un número considerable de respuesta al tratamiento neoadyuvante. Y especialmente un número interesante de pacientes con RCC en referencia a la población reducida de la que se parte. Esta estrategia exige un seguimiento continuo y sistemático de parte del cirujano y de todo el equipo tratante, como se puede ver en el presente trabajo, que cuenta de examen clínico exhaustivo, FCC, RM, marcadores tumorales, y aún en nuestro país la toma seriada de biopsias para anatomía patológica, en búsqueda de recaídas locales o enfermedad sistémica, que de aparecer en la evolución, requerirán tratamiento quirúrgico en la mayoría de los casos. Sin embargo, es de destacar, que los beneficios de la estrategia superan ampliamente los riesgos del seguimiento, como fue descrito por Habr Gamma.

De esta forma, gracias a la realización de esta estrategia terapéutica, hay a la fecha, en Uruguay, pacientes que se benefician de la conservación de órgano, y en los que se ha evitado la cirugía resectiva de manera sistematizada.

PERSPECTIVAS

Mucho camino queda por recorrer, de eso no cabe duda. Sin embargo, dar a conocer que en nuestro país se está realizando una de las estrategias más innovadoras de conservación de órgano, ya es un paso más que importante.

En cuanto a la estrategia “Watch and Wait” la principal pregunta que surge es: ¿por qué es posible en unos pacientes y en otros no?, ya que al parecer no depende solo del tamaño del tumor, pues hay algunos T2 que no respondieron y por el contrario otros más avanzados T3 N1 que tienen respuesta completa. ¿De qué depende? ¿Esto va en el “Genio tumoral”? ¿Aparecerán marcadores que nos dirán cuales van a ser respondedores y cuáles no? quizás esto en un futuro será lo que nos permita plantear las diferentes estrategias.

En fin. La evidencia y el tiempo, nos darán las respuestas...

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Barrios Enrique, Garau Mariela. Câncer: magnitude do problema no mundo e no Uruguay, aspectos epidemiológicos. Anfamed [Internet]. 2017 Jul [citado 2018 Mayo 26] ; 4(1): 7-161. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2301-12542017000100007&lng=es. <http://dx.doi.org/10.25184/anfamed2017.4.1.2>.
- 2) Barrios, E., & Musetti, C. (2009). V Atlas de mortalidad por cáncer en el Uruguay.
- 3) Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. N Engl J Med 1997;336(14):980-7
- 4) Sauer R, Becker H, Hogenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P et als foro the German Rectal Cancer Study Group Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. N Engl J Med 2004;351:1731-40
- 5) Howard H, Gonzalez Q, Arnoletti J, Russo S, Fiveash J, Bland K, Heslin M. Prognostic factors and preoperative radiation therapy associated with sphincter preservation in patients with resectable rectal cancer. Am J Surg 2008;195(2):239-43
- 6) Janjan N, Crane C, Feig B, Cleary K, Dubrow R, Curley S, Vauthey J, Lynch P, Ellis L, Wolff R, Lenzi R, Abbruzzese J, Pazdur R, Hoff P, Allen P, Brown T, Skibber J. Improved Overall Survival Among Responders to Preoperative Chemoradiation for Loacally Advanced Rectal Cancer. Am J Clin Oncol 2001;24(2): 107-12
- 7) Ruo L, Tickoo S, Klimstra D, Minsky B, Saltz L, Mazumdar M, Paty P, Wong D, Larson S, Cohen A, Guillem J. Long-Term Prognostic Significance of Extent of Rectal Cancer response to Preoperative Radiation and Chemotherapy. Ann Surg 2002;236(1):75-81
- 8) Kienle P, Koch M, Autschbach F, Benner A, Treiber M, Wannemacher M, Von Knebel Doeberitz M, Bücler M, Herfarth C, Weitz J. Decreasead Detection Rate of Disseminated Tumor Cells of Rectal Cancer Patients After Preoperative A5Chemoradiation. Ann Surg 2003;238:324-31
- 9) Topova L, Hellmich G, Puffer E, Schubert C, Christen N, Boldt T, Wiedemann B, Witzigmann H, Stelzner S. Prognostic Value of Tumor Response to Neoadjuvant Therapy in Rectal Carcinoma. Dis Colon Rectum 2011;54:401-11

- 10) Jakob C, Liersch T, Meyer W, Baretton G, Schwabe W, Häusler P, Kulle B, Becker H, Aust D. Prognostic Value of Histologic Tumor Regression, Thymidylate Synthase, Thymidine Phosphorylase, and Dihydropyrimidine Dehydrogenase in Rectal Cancer UICC Stage II/III After Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1169-74
- 11) Fietkau R, Barten M, Klautke G, et al. Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2006;49(9):1284–92.
- 12) Nelson V, Benson A. Pathological Complete Response After Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer and the Role of Adjuvant Therapy. *Curr Oncol Rep* 2013;15:152-61
- 13) Robertson J. The Role of Radiation Therapy for Colorectal Cancer. *Gastroenterol Clin N Am* 2008; 37:269-85
- 14) Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I and the MERCURY study group. 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(4):711–9.
- 15) Frasson M, García Granero E, Roda D, Flor Lorente B, Rosello S, Esclapez P. et als. Preoperative Chemoradiation May Not Always Be Needed for Patients With T3 and T2N+ Rectal Cancer. *Cancer*. 2011; Jul 3118-25
- 16) Habr-Gama A, Oliva Perez R, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Silva e Sousa A, Campos F, Kiss D, Gama J. Operative Versus Nonoperative Treatment for Stage O Distal Rectal Cancer Following Chemoradiation Therapy. Long Term Results. *Ann Surg* 2004;240:711-8
- 17) Augestad K, Lindssetmo R, Stulberg J, Reynolds H, Senagore A, Champagne B and the International Rectal Cancer Study Group. International Preoperative Rectal Cancer Management: Staging, Neoadjuvant Treatment, and Impact of Multidisciplinary Teams. *World J Surg* 2010; 32:2689-700
- 18) Neuman H, Elkin E, Guillem J, Paty P, Weiser M, Wong W, Temple L. Treatment for Patients with Rectal Cancer and a Clinical Complete Response to Neoadjuvant Therapy: A Decision Analysis. *Dis Colon Rectum* 2009;52:863-71
- 19) Kuo L, Chern M, Tsou M, Liu M, Jian J, Chen Ch, Chung Y, Fang W. Interpretation of Magnetic Resonance Imaging for Locally Advanced Rectal Carcinoma After Preoperative Chemoradiation Therapy.

Dis Colon Rectum 2005;48:23-8

20) Moore H, Gittleman A, Minsky B, Wong D, Paty P, Weiser M, Temple L, Saltz L, Shia J. Rate of Pathologic Complete Response With Increased Interval Between Preoperative Combined Modality Therapy and Rectal Cancer Resection. Dis Colon Rectum 2004;47:279-86

21) Gavioli M, Luppi G, Losi L, Bertolini F, Santantonio M, Falchi A, D'Amico R, Conte P, Natalini G. Incidence and Clinical Impact of Sterilized Disease and Minimal residual disease After Preoperative Radiochemotherapy for Rectal Cancer. Dis Colon Rectum 2005;48:1851-7

22) Kim N, Baik S, Seong J, Kim H, Roh J, Lee K, Sohn S, Cho Ch. Oncologic Outcomes After Neoadjuvant Chemoradiation Followed by Curative Resection With Tumor-Specific Mesorectal Excision for Fixed Locally Advanced Rectal Cancer. Impact of Postirradiated Pathologic Downstaging on Local Recurrence and Survival. Ann Surg 2006;244:1024-30.

23) Kalady M, de Campos-Lobato L, Stocchi L, Geisler D, Dietz D, Lavery I, Fazio V. Predictive Factors of Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemoradiation for Rectal Cancer. Ann Surg 2009;250:582-9

24) Wolthuis A, Penninckx F, Haustermans K, De Hertogh H, Fievs S, Van Cusem E, D'Hoore A. Impact of Interval between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and TME for Locally Advanced Rectal Cancer On Pathologic Response and Oncologic Outcome. Ann Surg Oncol 2012;19:2833-2841.

25) Habr-Gama A, Perez R, Sabbaga J, Nadalin W, Sao Juliao G, Gama-Rodriguez 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; 52:1927-34

26) O'Neill B, Brown G, Heald R, Cunningham D. Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. Lancet Oncol 2007;8:625-33

27) Perez R, Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, Procurshim I, Sao Juliao G, Lynn P. Accuracy of Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Clinical Assessment in the Detection of Complete Rectal Tumor Regression After Neoadjuvant Chemoradiation. Cancer 2012;Jul. 3501-11

28) Habr-Gama A, Perez R, Wynn G, Marks J, Kessler H, Gama J. Complete Clinical Response After Neoadjuvant Chemoradiation Therapy for Distal Rectal Cancer. Characterization of Clinical and Endoscopic Findings for Standardization. Dis Colon Rectum 2010;53:1692-8

- 29) Perez R, Sao Juliao G, Habr-Gama A, Kiss D, Proscurshim I, Campos F, Gama-Rodrigues J, Ceconello I. The role of carcinoembriogenic antigen in predicting response and survival to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009;52(6) 1137-43.
- 30) Perez R, Habr-Gama A, Pereira G, Lynn P, Alves P, Proscurshim I, Rawet V, Gama Rodrigues J. Role of biopsies in patients with residual rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation after downsizing: can they rule out persisting cancer? *Colorectal Dis* 2012;14(6):714-20.
- 31) Marks J, Valsdottir E, Rather A, Nweze I, Newman D, Chernick M. Fewer Than 12 Lymph Nodes Can be Expected in a Surgical Specimen After High-Dose Chemoradiation Therapy for Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 2010;53:1023-9.
- 32) Habr-Gama A, Perez R, Proscurshim I, Rawet V, Pereira D, Sousa A, Kiss D, Ceconello I. Absence of Lymph Nodes in the Resected Specimen After Radical Surgery for Distal Rectal Cancer and Neoadjuvant Chemoradiation Therapy: What does it Mean? *Dis Colon Rectum* 2008;51:277-83
- 33) Read T, Andujar J, Caushaj P, Johnston D, Dietz D, Myerson R, Fleshman J, Birnbaum e, Mutch M, Kodner I. Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer: Histologic Response of the Primary Tumor Predicts Nodal Status. *Dis Colon Rectum* 2004;47:825-31.
- 34) Guillem J, Chessin D, Shia J, Moore H, Mazumdar M, Bernard B. et als. Clinical examination following preoperative chemoradiation for rectal cancer is not a reliable surrogate end point. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3475-9
- 35) Amthauer H, Denecke T, Rau B, Hildebrandt B, Hünerbein M, Ruf J et als. Response prediction by FDG-PET after neoadjuvant radiochemotherapy and combined regional hyperthermia of rectal cancer: correlation with endorectal ultrasound and histopathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 811-19
- 36) Rau B, Hunerbein M, Barth C, Wust P, Haensch W, Riess H. et als. Accuracy of endorectal ultrasound after preoperative radiochemotherapy in local advanced rectal cancer. *Surg Endosc* 1999; 13:980-4.
- 37) Murad Regadas S, Regadas F, Rodrigues L, Barreto R, Monteiro F, Landim B, Holanda E. Role of three-dimensional anorectal ultrasonography in the assessment of rectal cancer after neoadjuvant radiochemotherapy: preliminary results. *Surg Endosc* 2009;23:1286-91
- 38) Perez R, Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, Proscurshim I, Sao Juliao G, Lynn P. Accuracy of Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Clinical Assessment in the Detection of Complete Rectal Tumor Regression After Neoadjuvant Chemoradiation. *Cancer* 2012;Jul. 3501-11

- 39) Sassen S, de Booiij M, Sosef M, Berendsen R, Lammering G, Clarijs R. et als. Locally advanced rectal cancer: is diffusion weighted MRI helpful for the identification of complete responders (ypT0N0) after neoadjuvant chemoradiation therapy? *Eur Radiol* 2013 Jul 6
- 40) Kang JH, Kim YC, Kim H, KimYW, Hur H, Kim JS. E. als. Tumor volume changes assessed by three-dimensional magnetic resonance volumetry in rectal cancer patients after preoperative chemoradiation: the impact of the volume reduction ratio on the prediction of pathologic complete response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(4): 1018–25
- 41) Habr-Gama A, Perez R, Lynn P, Sao Juliao G, Gama J. Selective non-operative management of distal rectal cancer: The Watch and wait Protocol. R. Schissel et al. (eds) *Low rectal tumors*. Springer Verlag Wien 2012; 43-53.
- 42) Melton G, Lavelly W, Jacene H, Schulick R, Choti M, Wahl R, Gearhart S. Efficacy of Preoperative Combined 18-Fuorodeoxyglucose Postron Emission Tomography and Computed Tomography for Assessing Primary Rectal Cancer Response to Neoadjuvant Therapy. *J Gastrointest Surg* 2007;11: 961-9
- 43) Maffione A, Ferretti A, Grassetto G, Bellan E, Caipirci C, Chondrogiannis S. et als. Fifteen different 18 F-FDG PET/CT qualitative and quantitative parameters investigated as pathological response predictors of locally advanced rectal cancer treated by neoadjuvant chemoradiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; DOI 10.1007/s00259-013-2357-3
- 44) Habr Gama A, Perez R, Sao Juliao GP, Proscurshim I, Gama Rodrigues J. Nonoperative approaches to rectal cancer: a critical evaluation. *Semin Radiat Oncol* 2011; 21(3):234-9
- 45) Bujko K, Kepka L, Nowacki M. Chemoradiotherapy alone for rectal cancer: a word of caution. *Lancet Oncol* 2007;8:860-2
- 46) Lim S, Kim J. Surgical issues in locally advanced rectal cancer treated by preoperative chemoradiotherapy. *J Korean Surg Soc* 2013;84:1-8
- 47) Glyne-Jones R, H ughes R. Critical appraisal of the "wait and see" approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *Br J Surg* 2012;99(7):897-909
- 48) Maas M, Beets R, Lambregts D, Lammering G, Nelemans P, Engelen S. et als. Wait and see

policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. J Clin Oncol 2011;29:4633-40

49) Nakagawa WT, Rossi BM, de O Ferreira F, Ferrigno R, David Filho WJ, Nishimoto IN, et al. Chemoradiation instead of surgery to treat mid and low rectal tumors: is it safe? Ann Surg Oncol 2002;9:568-73.

50) Hughes R, Harrison M, Glynne-Jones R. Could a wait and see policy be justified in T3/4 rectal cancers after chemo-radiotherapy? Acta Oncol 2010;49:378-81.

51) Dalton R, Velineni R, Osborne M, Thomas R, Harries S, Gee A. et als. A single-centre experience of chemoradiotherapy for rectal cancer: is there potential for nonoperative management?. Colorectal Dis 2012;14:567-71

52) Celeen W. Progress in Rectal Cancer Treatment. ISRN Gastroenterology 2012; ID 648183

53) Benzoni E, Terrosu G, Intersimone D, Milan E, Chiaulon G, Bresadola V. et als. Instrumental clinical restaging, pathological evaluation, and tumor regression grading: how to assess the response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. Int J Colorectal Dis 2007; 22: 7-13

54) Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM, Minsky B, Paty P, Guillem J. et als. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. J Am Coll Surg 2002;194:131-135.

55) Tranchart H, Lefèvre J, Svrcek M, Flejou J, Tiret E, Parc Y. What is the Incidence of Metastatic Lymph Node Involvement After Significant Pathologic Response of Primary Tumor Following Neoadjuvant Treatment for Locally Advanced Rectal Cancer? Ann Surg Oncol 2013;20(5):1551-9

56) den Dulk M, van de Velde C. Consideration and restrictions for non-operative treatment of rectal cancer in selected patients. Lancet Oncol 2007;8:570-2

57) Meredith K, Hoffe S, Shibata D. The Multidisciplinary Management of Rectal Cancer. Surg Clin N Am 2009;89:177-215

58) Allaix M, Fichera A. Modern rectal cancer multidisciplinary treatment: the role of radiation and surgery. Ann Surg Oncol 2013;20(9):2921-8

59) Hernandez Garcia I, Viúdez A, Suárez J, Arias De la Vega F, Vera R. Clinical complete

response in locally advanced rectal cancer: can we offer a wait and see policy?
Ann Oncol 2013;24(3):853

60) Smith J, Ruby J, Goodman K, Saltz L, Guillem J, Weiser M et als. Nonoperative Management of Rectal Cancer With Complete Clinical Response After Neoadjuvant Therapy. Ann Surg 2012;256(6):965-72

61) Perez R, Habr Gama A, Lynn P, Sao Juliao G, Bianchi R, Proscurshim I, Gama Rodriguez J. Transanal endoscopic microsurgery for residual rectal cancer (ypT0-2) following neoadjuvant chemoradiation therapy: another word of caution. Dis Colon Rectum 2013;56(1):6-13.

62) Perez R, Habr-Gama A, Sao Juliao G, ProscurshimI, Scanavini Neto A, Gama Rodrigues J. Transanal endoscopic microsurgery for residual rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy is associated with significant immediate pain and hospital readmission rates. Dis Colon Rectum 2011;54(5):545-51

63) Hogan N. Gastrointestinal complications of pelvic radiotherapy: medical and surgical management strategies. Current Problems in Surgery 2013;50:395-407

64) Garcia-Aguilar J, Shi Q, Thomas CR Jr, Chan E, Cataldo P, Marcet J, Medich D, Pigazzi A, Oommen S, Posner MC 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 Feb;19(2):384-91

65) Varela D, Canessa C, Neirotti R, Segura D, Zeballos J, Signorelli S, Aguiar C. Esperar y observar ante respuesta clínica completa al tratamiento quimio-radiante neoadyuvante del cáncer de recto. Experiencia inicial en una Unidad de Coloproctología. XVII Reunión Nacional de la Fundación Asociación Española de Coloproctología. (presentado como póster)

66) Boostrom S, Nelson H. Current treatment of rectal cancer: The watch and wait method. Are we there yet? Seminars in Colon and Rectal Surgery. 2013;24(3):147-50

67) Dedemadi G, Wexner S. Complete response after neoadjuvant therapy in rectal cancer: to operate or not to operate. Dig Dis 2012; 30(2):109-17

68) Nigro N, Vaitkevicius V, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal: A preliminary report. Dis Colon Rectum 1974; 17(3):354-6

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. César Canessa de la Clínica Quirúrgica “B” del Hospital de Clínicas.

Al director del Hospital Español Dr. Walter Oliveira.

Al personal médico y administrativo de la Clínica Quirúrgica “B” del Hospital de Clínicas.

Al personal administrativo y médico de la UDA Quirúrgica del Hospital Español.

Al personal de la sección de Archivo de historias clínicas del Hospital de Clínicas.

Al personal de la sección de Archivo de historias clínicas del Hospital Español.

Al personal del Laboratorio de Anatomía patológica del Hospital Maciel.

ANEXOS

Tabla 1. Diferencias en las guías de tratamiento. (Modificado de ⁽¹⁷⁾)

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE						
	WORLD CONGRESS 2007	NCNN USA 2009	GUIAS FRANCESAS 2007	GUIAS NORUEGAS 2008	ESMO 2008	GUIAS DANESAS 2009
T 1/T2 N0	T 2	NO	NO	NO	NO	NO
T3 N0 T N1 (Estadio II – III)	SI	SI	SI	Depende del MRC	SI	SI (Recto inferior)
			(NO a T3 N0 CON MRC > 1mm)		NO a T3 (a) N0	Depende MRC
T 4	SI	SI	SI	SI	SI	SI
MRC			MRC < 1 mm	MRC < 3 mms		MRC < 5 mms

Habr-Gamma: Incluye los T2 N0 a menos de 7 cms de margen anal

Tabla 2 Habr Gama A. Ann Surg 2004;240:711-8 ⁽¹⁶⁾

Adenocarcinoma de recto distal con QRT neoadyuvante. N: 265		
	Metástasis	Recidiva
Respuesta clínica completa y conducta observacional N: 71 (26,8%)	3	2
Respuesta patológica completa ypT0N0 * N: 22 (8,3%)	3	0
*Grupo con cirugía:	<i>Ileostomías temporales: 7 Colostomías definitivas: 9</i>	
	Conducta observacional N: 71	Cirugía de resección (ypT0N0) N: 22
Sobrevida a 5 años	100%	88%
Tasa libre de enfermedad a 5 años	92%	83%

Tabla 3

	Numero de pacientes
Pacientes con cáncer de Recto Inferior	45
No recibieron Neoadyuvancia	20
Recibieron Neoadyuvancia	25
Respondedores	15
No respondedores	10

Tabla 4

	Número de Pacientes
No Respondedores	10
Respondedores	15
Parciales	8
Respuesta clínica completa	7
Respuesta patológica completa	0
Total	25

Figura 1

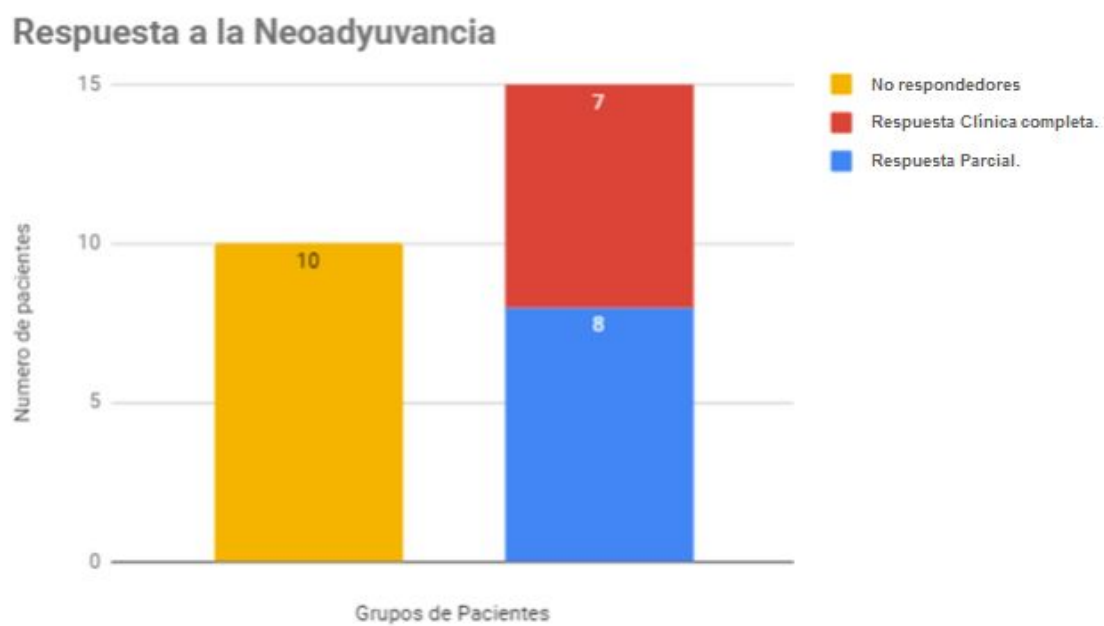
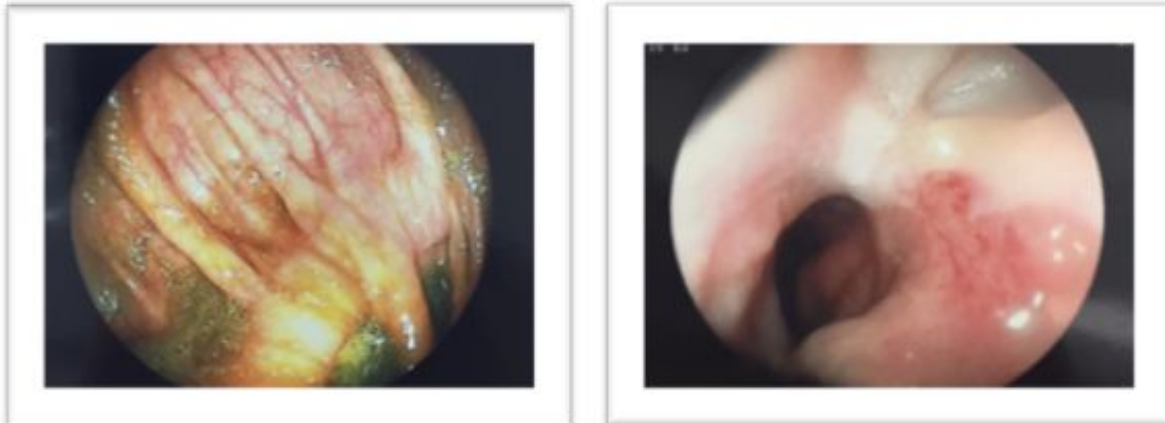


Tabla 5

	Numero de pacientes
Respuesta clínica completa	7
Recaída	2
Cirugía	1
Conservación de Recto	6
Enfermedad sistémica	2

Figura 2 Paciente 5

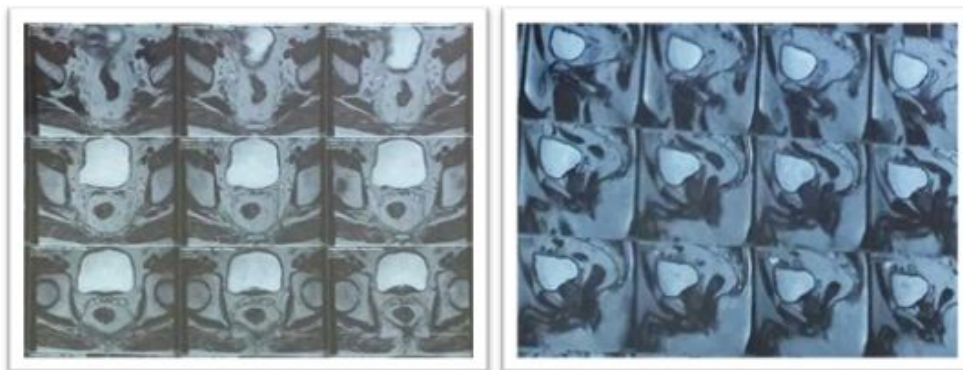


FCC total (03/04/18): En Recto área de aspecto cicatrizal secuelar y mucosa congestiva. Se toman biopsias.

TR: Esfínter normotónico, se taca anillo de consistencia firme (fibrotico) inmediatamente por encima del esfínter. No sangre al guante

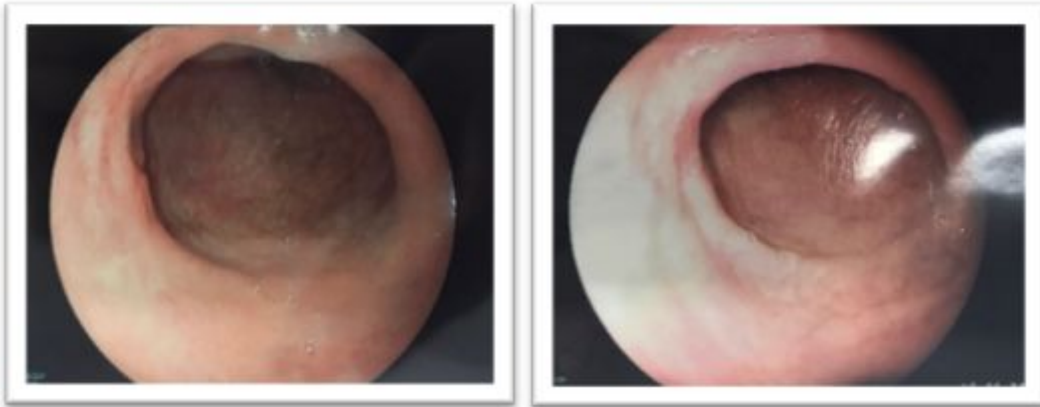
Marca dores tumorales (26/06/2018): CEA 2,91ng/ml. CA 19-9 45 U/ml

AP (18/05/2018): Muestra superficial en la que se observa epitelio escamoso con maduración preservada, sin evidencia de malignidad ni elementos de especificidad en la muestra remitida.



RNM (2017): Sin evidencia tumoral a nivel rectal ni ganglionar

Figura 3 Paciente 6.



FCC total (14/12/2016): Fina cicatriz de lesión rectal previamente tratada. Biopsias. Aisladas ectasias vasculares post RT

RNM (27/04/2017): No hay alteración en el patrón de capas a nivel del recto bajo y medio. No hay áreas de restricción de la difusión de agua. No hay adenomegalias en mesorecto ni en otros territorios pelvianos. Sin evidencia de recaída

FCC total (29/05/2017): Cicatriz de lesión rectal previamente tratada. Biopsias. Aisladas ectasias vasculares post RT.

TR (29/05/2017): Esfínter anal normotónico, ampolla con mucosa lisa.



HOSPITAL DE CLINICAS

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PROCEDIMIENTOS Y TRATAMIENTOS

HOSPITAL DE CLINICAS "Dr. Manuel Quintela"

Nº Reg. _____	Fecha: ___/___/___
Nombre: _____	C.I.: _____

Por este medio autorizo al Dr. _____ del Servicio _____ y/o los médicos y técnicos que se designen para mi asistencia a efectos de realizar sobre mi persona, _____ el siguiente procedimiento o tratamiento:

así como las intervenciones, procedimientos o diagnósticos terapéuticos adicionales considerados necesarios, basados en los hallazgos en el curso del procedimiento antes mencionado.

Dejo constancia que se me ha explicado las ventajas y eventuales riesgos inherentes al mencionado procedimiento, otras alternativas terapéuticas, así como los posibles efectos secundarios y complicaciones más frecuentes que puedan derivarse de este acto médico.

Autorizo a los referidos profesionales a disponer y proveer todo servicio adicional que crean necesario, incluyendo la administración de anestésicos, transfusiones sanguíneas u otros fluidos y fármacos.

Autorizo la realización de los estudios que se estimen necesarios sobre cualquier tejido, líquido orgánico o partes removidos durante el procedimiento (Cultivo, análisis clínico, anatomía patológica y otros) y sus resultados me serán informados.

Cualquier tejido, líquido orgánico o partes removidos durante el procedimiento pueden ser dispuestos por la institución de acuerdo a sus prácticas o costumbres.

Con el propósito del avance de la ciencia médica y garantizando mi privacidad, consiento la utilización de la información de mi caso clínico, estudios realizados, material de registro gráfico obtenido, etc, para la investigación y divulgación científica. También consiento la admisión de observadores en la sala de operaciones, debidamente autorizados por la Dirección del Hospital, quienes se comportarán de acuerdo con todas las reglas éticas debidas.

Capacidad para consentir: SI: _____ NO: _____

Firma del paciente, representante legal o familiar: _____

Aclaración de firma: _____

El presente documento ha sido leído y firmado ante mi persona y he constatado que el paciente o su representante ha comprendido lo precedente.	
Firma del médico:	_____
Aclaración de la firma:	_____
Nº de tarjeta:	_____
Cargo:	_____
Servicio:	_____

HC 6 2 15 53 5M 2-13 0.18674

Montevideo, 23 de mayo de 2018.

Al Prof. Dr. César Canessa

Por la presente solicito aval institucional para realizar un proyecto de investigación que involucrará la recolección de datos de los pacientes intervenidos por la Clínica Quirúrgica B en el Hospital de Clínicas.

El proyecto corresponde a la monografía titulada "Neoadyuvancia en el cáncer de recto inferior: Conducta frente a la respuesta clínica completa" en el ámbito del curso Metodología II correspondiente al 6to año de la carrera Doctor en Medicina. El mismo está a cargo del Prof. Agdo. Dr. Ricardo Misa de la Clínica Quirúrgica B y el grupo de investigación está integrado por: Br. Valentina Blanco, Br. Sofía Carozzi, Br. Thiago Chabat, Br. Florencia Chiappara, Br. Madelon Vanerio.

Agradezco respuesta a esta solicitud, ya que se requiere aval institucional para la presentación del protocolo de investigación al Comité de Ética del Hospital de Clínicas.

A los efectos pertinentes brindo información de contacto:


Thiago Chabat.

CI: 4792137

Mail: Thiagochabatcuelho@gmail.com

Cel: 098439240

Saludo a ustedes muy atentamente



Prof. Dr. CESAR E. CANESSA
Director Clínica Quirúrgica "B"
Hospital de Clínicas

Montevideo, 24 de mayo de 2018.

A quien corresponda.
Dirección del Hospital Español.

Por la presente solicito aval institucional para realizar un proyecto de investigación que involucrará la recolección de datos de los pacientes intervenidos por la Clínica Quirúrgica B en el Hospital Español.

El proyecto corresponde a la monografía titulada "Neoadyuvancia en el cáncer de recto inferior: Conducta frente a la respuesta clínica completa" en el ámbito del curso Metodología II correspondiente al 6to año de la carrera Doctor en Medicina. El mismo está a cargo del Prof. Agdo. Dr. Ricardo Misa de la Clínica Quirúrgica B y el grupo de investigación está integrado por Br. Valentina Blanco, Br. Sofía Carozzi, Br. Thiago Chabat, Br. Florencia Chiappara, Br. Madelon Vanerio.

Agradezco respuesta a esta solicitud, ya que se requiere aval institucional para la presentación del protocolo de investigación al Comité de Ética del Hospital de Clínicas.

A los efectos pertinentes brindo información de contacto:

Thiago Chabat.
CI: 4792137
Mail: Thiagochabatcuelho@gmail.com
Cel: 098439240

Saludo a ustedes muy atentamente.

*Se autoriza el
avalo del proyecto de investigación
por la Comisión de Ética de la ASSE.*

Walter Oliveira

Dr. WALTER OLIVEIRA
DIRECTOR
HOSPITAL ESPAÑOL
ASSE

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
HOSPITAL DE CLÍNICAS
"DR. MANUEL QUINTELA"
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE COMISIONES
COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Montevideo, 13 de junio de 2018

Se transcribe resolución del Comité de Ética del Hospital de Clínicas de fecha 13 de junio de 2018

En relación al proyecto presentado por la Clínica Quirúrgica B

"Respuesta al tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto inferior ¿podemos esperar y ver?."

Investigadores Responsables: Bres. Valentina Blanco, Sofia Carozzi, Thiago Chabat, Florencia Chiappara y Madelon Vanerio.

Tutor: Dr. Ricardo Misa

El Comité de Ética de la Investigación del Hospital de Clínicas resuelve aprobar la realización de este proyecto en esta institución.

La aprobación otorgada por este Comité de Ética es desde el 13 de Junio de 2018 hasta la fecha de finalización del mismo.



Prof. Dr. Raúl Ruggia
Coordinador del Comité de Ética de la Investigación

Integrantes del Comité de Ética del Hospital de Clínicas

Prof. Dr. Raúl Ruggia	Coordinador – Ex Director de Neuropediatría
Dra. Gabriela Ballerio	Abogada- Asistente Académica de Dirección
Prof. Adj. Dra. Aurana Erman	Ex- Profesora Adjunta de Neurocirugía Especialista en Medicina Legal
Sra. Eloisa Barreda	Integrante Representante Aduss
Prof. Agda. Lic. Enf. Inés Umpiérrez	Integrante Licenciada en Enfermería
Prof. Adj. Dra. Leticia Cuñetti	Ex- Profesora Adjunta de Farmacología y Terapéutica Especialista en Nefrología y Farmacología
Lic. Psic. Sandra Torres	Secretaría Administrativa