



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ÁREA DE ESTUDIOS DE POST-GRADO  
ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

**EVALUACIÓN DE RESPUESTA A NEOADYUVANCIA EN ADENOCARCINOMA  
DE RECTO MEDIO BAJO CON ECOENDOSCOPIA Y ECOGRAFIA  
TRANSRECTAL 3D: INSTITUTO DE ONCOLOGIA DR. MIGUEL PÉREZ  
CARREÑO 2005-2014.**

Autora: Mangano, R. Alessandra

Valencia 2014



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ÁREA DE ESTUDIOS DE POST-GRADO  
ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

**EVALUACIÓN DE RESPUESTA A NEOADYUVANCIA EN ADENOCARCINOMA  
DE RECTO MEDIO BAJO CON ECOENDOSCOPIA Y ECOGRAFIA  
TRANSRECTAL 3D: INSTITUTO DE ONCOLOGIA DR. MIGUEL PÉREZ  
CARREÑO 2005-2014.**

Autora: Mangano, R. Alessandra  
Tutores: Mosquera, Jorge  
Tortolero, Iván

Valencia 2014



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ÁREA DE ESTUDIOS DE POST-GRADO  
ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

**EVALUACIÓN DE RESPUESTA A NEOADYUVANCIA EN ADENOCARCINOMA  
DE RECTO MEDIO BAJO CON ECOENDOSCOPIA Y ECOGRAFIA  
TRANSRECTAL 3D: INSTITUTO DE ONCOLOGIA DR. MIGUEL PÉREZ  
CARREÑO 2005-2014.**

Autora: Mangano, R. Alessandra

**RESUMEN**

**Objetivo:** Evaluar la precisión diagnóstica de la ecoendoscopia y la ecografía transrectal 3D en la evaluación de respuesta a neoadyuvancia en adenocarcinoma de recto medio bajo estadios II y III. **Material y métodos:** Se incluyó de manera retro y prospectiva a todos los pacientes que acudieron a la consulta de tumores mixtos de la institución entre Enero del 2005 y Agosto del 2014 que presentaban adenocarcinoma de recto medio o bajo estadificados ecográficamente mediante ecoendoscopia o ecografía transrectal 3D completa antes y después de quimiorradiación neoadyuvante, y a quienes se les realizó cirugía radical con estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica, se compararon los resultados de ecoendoscopia y ecografía transrectal 3D con los resultados de anatomía patológica. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos, y negativos para cada estadio T, y N. Se calculó la concordancia entre la  $y_uT$ ,  $y_uN$  y la  $y_pT$ ,  $y_pN$  utilizando el índice de kappa de Cohen, e intervalo de confianza para Kappa. **Resultados:** 65 pacientes fueron adenocarcinomas de recto medio bajo estadios II-III, cumplieron los criterios de inclusión 10, 5 evaluados con ecoendoscopia y 5 evaluados con ecografía transrectal 3D, todos fueron incluidos para estudio. La concordancia del método estuvo por debajo de 0 siendo interpretada como muy baja con un intervalo de confianza de 95%. **Conclusiones:** La precisión diagnóstica de la ecografía transrectal 3D y la ecoendoscopia es deficiente para evaluar respuesta a neoadyuvancia en pacientes con adenocarcinoma de recto medio bajo. **Palabras clave:** Ecoendoscopia, ecografía transrectal 3D, adenocarcinoma de recto, Estadificación TNM, Neoadyuvancia.



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
 UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
 FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
 ÁREA DE ESTUDIOS DE POST-GRADO  
 ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

**NEOADJUVANT RESPONSE EVALUATION TO MEDIUM LOW  
 ADENOCARCINOMA STRAIGHT WITH MEDIUM LOW AND ULTRASOUND  
 TRANSRECTAL 3D EUS: INSTITUTE OF ONCOLOGY DR. MIGUEL PÉREZ  
 CARREÑO 2005-2014.**

Author: Mangano, R. Alessandra

**SUMMARY**

**Objective:** Evaluate the accuracy of Endoscopic ultrasound (EUS) and transrectal ultrasound in the evaluation of response to neoadjuvant therapy in lower half rectal adenocarcinoma stage II and III. **Material and methods:** We included retro and prospective patients cases with lower half rectal adenocarcinoma who attempt to the mixed tumors medical clinical practice of the institution between January 2005 and August 2014 witch had rectal adenocarcinoma staged ecographically by endoscopic ultrasound or 3D transrectal ultrasound completed before and after neoadjuvant chemoradiation therapy and who underwent radical surgery with pathologic examination of the surgical specimen, the results of 3D transrectal ultrasound and endoscopic ultrasound with pathology results were compared. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and diagnostic accuracy for each T and N stage were calculated. The significant agreement between uT uN and pT pN was calculated using the kappa index and confidence interval of Kappa. **Results:** 65 patients were adenocarcinoma stage II and III, met the inclusion criteria 10, 5 evaluated with EUS and 5 evaluated with 3D transrectal ultrasound, all were included for the study. The concordance of the method was below 0 interpreted as being very low, with confidence interval of 95%. **Conclusions:** the diagnostic accuracy of EUS and endoscopic ultrasound is poor for evaluation of the neoadjuvant therapy in patients with lower rectal adenocarcinoma. **Keywords:** Echoendoscopy 3D transrectal ultrasound, rectal cancer, TNM staging, neoadjuvant.

## Introducción

El cáncer colorrectal se encuentra dentro de las tres primeras causas de muerte por cáncer en la mayoría de los países desarrollados.

Las muertes por cáncer colorrectal en mujeres venezolanas están por encima del cáncer de cuello uterino. En Venezuela el cáncer de colon y recto, tanto en varones como en mujeres ha mostrado una tasa de mortalidad bastante estable y aunque ha aumentado su incidencia, las mejoras en el diagnóstico y tratamiento han evitado un aumento en la tasa de mortalidad que para el año 2009 se registró como de 7,20 en hombres y 6,64 en mujeres. (10)

Aunque desde el punto de vista epidemiológico y genético tiende a considerarse al cáncer de recto como un todo junto al cáncer de colon, desde el punto de vista diagnóstico, de estadificación y terapéutico existen múltiples diferencias que justifican su análisis por separado. (13)

La primera dificultad es definir el concepto de cáncer rectal, ya que existen variadas definiciones. Desde el punto de vista anatómico, el límite entre el colon y el recto es el sitio donde desaparecen las tenias, lo que coincide con la vecindad del promontorio sacro, y si se utiliza un rectoscopio rígido el límite corresponde a una distancia promedio de 15 cm medidos desde el margen anal. Sin embargo, al comparar el comportamiento oncológico de los tumores del sigmoides distal y los del recto intraperitoneal no se observan grandes diferencias en términos de recurrencia local y diseminación a distancia por lo cual el estudio de estadificación es similar.

El comportamiento diferente que se observa en los tumores ubicados desde la reflexión peritoneal hacia distal depende básicamente del cambio de la anatomía pélvica. Es decir, una mayor cercanía con las estructuras vecinas (vagina, vesículas seminales, próstata, vasos pélvicos, plexos nerviosos, uréteres, etc.) lo

que sumado a una estructura ósea indeformable, y un drenaje vascular y linfático diferente y finalmente a la proximidad con el aparato esfinteriano, deriva en un alto riesgo de extirpar estos tumores dejando un margen microscópico positivo tanto radial como distal, presentando un alto índice de recurrencia local tras la cirugía, que puede variar entre 30% y el 65% en diferentes estudios. (1,14)

Los adenocarcinomas constituyen la vasta mayoría de los cánceres de recto. Se calcula que otros tipos histológicos de cáncer rectal constituyen entre el 2% y el 5%, siendo el más importante el poco diferenciado y el epidermoide, siendo diferente el tratamiento. (21)

A partir del trabajo colaborativo alemán que demostró que la neoadyuvancia brindaba mejor control local y menor toxicidad, este tipo de tratamiento se convirtió en el esquema de elección para pacientes con adenocarcinoma de recto localmente avanzado. Se ha demostrado que aquellos pacientes con adenocarcinoma rectal localmente avanzado (estadios T3-4 N0 o cualquier T N1-2) presentan un menor índice de recidiva tumoral y una mayor supervivencia cuando se les administra tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y radioterapia concurrente. (1,5)

Hay pacientes que debido a la ubicación del tumor pueden ser candidatos a cirugía conservadora de esfínteres luego de tratamiento neoadyuvante, por lo que es vital realizar una precisa estadificación del cáncer de recto y una correcta evaluación de respuesta. Durante décadas pasadas la estadificación del cáncer rectal era determinada solamente por el examen digital y las radiografías, luego con el advenimiento de nuevos métodos de imagen se utilizó la tomografía computada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN), la estadificación preoperatoria con ecoendoscopia fue descrita por primera vez por Feifel y Hildebrand en 1985 y desde entonces ha sido ampliamente aceptada como método para la estadificación local del cáncer de recto, y es mandatoria su realización para la estadificación preoperatoria. Actualmente además de ésta, se

cuenta dentro del arsenal de estudios con la ecografía transrectal 3D que permite a través de un programa de software, grabar las imágenes 2D en un ordenador y reconstruir a partir de imágenes axiales otros cortes volumétricos de tipo sagital o coronal en 3D, teniendo como principal ventaja la diferenciación de los vasos sanguíneos de los nódulos linfáticos. (1,11,12,16,17)

La ecografía transrectal 3D presenta algunas ventajas con respecto a la ultrasonografía bi-dimensional

1. Requiere un solo barrido ecográfico
2. Se pueden realizar diferentes planos de corte
3. La medición de volumen es más precisa
4. Puede ser menos operador dependiente por el estudio diferido de las imágenes

La estadificación con ecoendoscopia y ecografía transrectal 3D es precisa en la estadificación de pacientes con cáncer de recto medio bajo en el (96%) en comparación con la examinación digital (68%), la TC (74%) y la RMN (71%), y donde a mayor estadio T mayor precisión, además, la ecografía transrectal 3D es más precisa que la ecoendoscopia para tumores T2. Sin embargo posterior a neoadyuvancia estos valores han sido menores. (12)

Los criterios ultrasonográficos para distinguir nódulos linfáticos malignos de los inflamatorios aún es motivo de controversia. La ecogenicidad, bordes y características es un criterio subjetivo, aunque se sabe que hasta el 72% de los ganglios hipocogénicos pueden ser metastásicos. Teniendo en cuenta que los nódulos metastásicos son más largos que los nódulos normales, se ha descrito el tamaño de 5 mm como medida arbitraria para distinguir unos de otros, sin embargo 18% de aquellos nódulos mayores de 5 mm son metastásicos, comparado con 9% en aquellos menores de 5 mm, en vista de esto el tamaño nodal aún es un punto de controversia. (12)

En general se puede identificar respuesta al tratamiento neoadyuvante por ultrasonografía en un 50% de los casos, donde en buenas manos hasta un 37% de las lesiones se sobreestadifica, las dificultades están dadas por cambios en la pared rectal y la superficie tumoral por edema peritumoral y biopsias previas, además los ganglios pueden desaparecer o hacerse más ecogénicos. (12,19,20)

Inclusive se ha demostrado que la precisión de la ultrasonografía rectal varía dependiendo de la ubicación tumoral siendo mayor en lesiones de recto bajo más que las de recto medio y estas a su vez más que las lesiones de recto alto. Igualmente hubo mayor precisión al evaluar las lesiones de pared anterior más que en las de pared posterior y estas a su vez más que en las de pared lateral derecha y estas a su vez más que en las de la pared lateral izquierda. (12)

Otro punto es sobre quien realiza el estudio, se sabe que el método es más preciso en manos de un cirujano experto que en manos de un radiólogo. Además la curva de aprendizaje para la estadificación N se alcanza a los 50 casos, no así para la estadificación T donde no hay diferencias en la curva. (6,12)

Ante esta situación, se plantea el objetivo de analizar la precisión diagnóstica del ecoendoscopia y la ecografía transrectal 3D en la evaluación de respuesta a neoadyuvancia en adenocarcinoma de recto medio bajo, tomando como referencia la estadificación histológica, en pacientes manejados en el instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño desde Enero de 2005 hasta Agosto de 2014.

### **Recuento anatómico**

El recto se extiende desde la unión rectosigmoidea hasta el anillo anorrectal, con su límite proximal a 12–15 cm del margen anal. Como referencia internacional, los tumores del recto se dividen, en función de la distancia entre su extremo distal y el margen anal, en bajos (hasta 5 cm), medios (entre 5,1 y 10 cm) y altos (de 10,1 a 15 cm).

Algunas estructuras anatómicas son importantes para estadificar adecuadamente el CR. La fascia mesorrectal (FMR) representa la fascia visceral de la porción extraperitoneal del recto y envuelve a la grasa mesorrectal, por detrás, se relaciona con la fascia parietal presacra o fascia de Waldeyer, la FMR se fusiona con el vestigio del septo urogenital para formar la fascia de Denonvillier en el varón o el tabique rectovaginal en la mujer.

La inserción del peritoneo es más alta en la cara posterior del recto y en las caras laterales que en su cara anterior, por lo que el tercio superior del recto tiene un componente intraperitoneal, la reflexión anterior del peritoneo se delimita como una estructura lineal que se extiende desde la superficie vesical en el varón o la uterina en la mujer hasta la cara anterior del recto. Por debajo de este punto, el peritoneo se fusiona con la fascia de Denonvillier.

El tercio inferior del recto corresponde a los últimos 5 o 6 cm, y se extiende desde el nivel del origen de los elevadores en la pelvis hasta el margen anal. En esta región, el mesorrecto se adelgaza de forma progresiva en sentido caudal hasta la fusión de la FMR con el extremo superior del esfínter interno, que a su vez tiene continuidad con las fibras circulares de la pared del recto. Las estructuras que soportan el recto y que conforman el suelo pélvico son el ligamento rectosacro y el complejo de los elevadores, formado por los músculos puborrectal, pubococcígeo, ileococcígeo y coccígeo. El recto forma una angulación con el canal anal al estar estirado hacia delante por el puborrectal.

El esfínter externo está formado por un anillo muscular que se fusiona con fibras del elevador del ano y que rodean al esfínter interno. El drenaje linfático de los dos tercios superiores del recto ocurre tan sólo a través de los ganglios del mesorrecto y de la arteria mesentérica inferior, mientras que el tercio distal puede drenar junto con los vasos rectos medios a la cadena ilíaca interna. Ocasionalmente, estos vasos se aprecian discurriendo desde la pared del recto

hasta la FMR. Los tumores distales que infiltran el canal anal también pueden drenar a los linfáticos inguinales (2).

Todo esto demuestra que la estadificación debe realizarse con los métodos adecuados dependiendo de la ubicación del tumor.

### **Anatomía ecográfica**

La pared rectal está representada por ultrasonido por 5 capas, líneas alternas hiperecogénicas e hipoeecogénicas. La primera línea hiperecogénica es la interface entre el balón del transductor y la mucosa, la siguiente línea es la primera hipoeecogénica y representa la mucosa y la muscular de la mucosa, la tercera línea es la segunda hiperecogénica y representa la submucosa. La línea hipoeecogénica más externa representa la interface entre la muscular propia y la grasa perirrectal.

### **Estadificación clínica**

El examen rectal realizado por un cirujano experimentado tiene una precisión de 40-80% en predecir cuales tumores están confinados a la pared rectal, o si el tumor penetra la pared y llega a la grasa perirrectal y los órganos vecinos, de cualquier manera por este método no se puede evaluar finalmente la infiltración en la pared rectal ni se puede evaluar el compromiso nodal exceptuando los casos muy avanzados, además solo 2/3 de los tumores rectales son lo suficientemente distales como para ser palpables, sin embargo el examen rectal siempre debe ser realizado y acompañado de otros métodos diagnósticos.(3)

El valor de la TC en la estadificación en cáncer de recto es limitada debido a la imposibilidad de determinar la profundidad de invasión de la pared por el limitado paso de contraste a los tejidos blandos que prohíbe la visualización de las capas del intestino y la baja sensibilidad para detectar nódulos linfáticos malignos basándose en su medida. Su precisión ha sido reportada en rangos que van

desde 65% hasta 75% para el T y de 56% hasta 66% para el N. sin embargo la TC puede ser usada para planificar el tratamiento, para la detección de metástasis distantes o infiltración de órganos vecinos.

La RMN es usada con frecuencia en la estadificación del cáncer rectal. La precisión para evaluar la profundidad tumoral y el compromiso nodal ha sido reportada en 55% hasta 89% y 60% hasta 83% respectivamente. El Ultrasonido endoscópico es más preciso para la estadificación T y N, pero la RMN presenta mejores imágenes respecto a los órganos adyacentes y el estatus de los nodos linfáticos pélvicos, la RMN con sonda endorectal presenta una precisión similar al USE, pero aún su disponibilidad es reducida.

La ecoendoscopia y la ecografía transrectal 3D son estudios que tienen muchas ventajas respecto a la TC y a la RMN, primero el sonido es emitido en forma pulsada a una frecuencia que determinará la profundidad de penetración de la onda acústica. Ej: a mayor frecuencia, menor penetración y mayor definición de los elementos cercanos al transductor y viceversa. Estando la sonda muy próxima al área que se desea estudiar, la calidad de la imagen y la resolución es mejor. Las imágenes de la pared rectal y las estructuras adyacentes deben ser evaluadas con sondas de 360° con una frecuencia que va desde los 6 a los 16 MHz que permite una profundidad de 2-5 cm otorgando la posibilidad de diferenciar las capas de la pared rectal y de identificar los nodos perirrectales. (3)

Por otro lado es un estudio operador dependiente y su precisión va a depender directamente de la experiencia del operador. Se ha podido demostrar que cuando la ecografía transrectal es practicada por radiólogos y no por clínicos expertos en patología anorrectal el rendimiento de éste método baja significativamente hasta en un 35-40% (4,6)

Además es importante saber que es más difícil pero es igual de factible hacer una buena ecografía transrectal en pacientes con dolor. Cuando se evaluó el rechazo inicial del paciente a la realización de un tacto rectal se comprobó que

hasta un 59,4% de los pacientes consideraban la prueba como aceptable antes de ser realizada, pero que esta cifra se elevó hasta un 91,5% tras finalizar la misma ( $p < 0,001$ ). Además el dolor percibido en una escala analógica visual es de 1,69 con un rango entre 0 y 10, contrariamente a la creencia generalizada de los pacientes de que es una prueba siempre dolorosa, y más del 96% de los mismos recomendarían la prueba a un amigo que necesitase un examen rectal. Más aún, se pudo comprobar que todos los enfermos aceptaron la realización de la ecografía transrectal una vez informados, y esta se pudo completar sin incidencias en todos los casos. Con estas cifras podemos considerar que la prueba no está verdaderamente obstaculizada por las molestias que produce. (6)

### **Técnica**

La ecografía rectal se realiza previa limpieza rectal con enemas dos horas antes de la realización del estudio y de ser necesario irrigación bajo visión directa para obtener mejores imágenes, el paciente se colocará en posición de Sims. Se debe realizar antes de la introducción de la sonda un examen digital, donde se evalúe la talla, la morfología y la ubicación del tumor, si hay estenosis el dedo nos permitirá conocer si es factible progresar la sonda que va desde 7 mm a hasta 12 mm. El transductor está cubierto por un balón de latex que se infla con agua sin aire con la cantidad suficiente dependiendo del diámetro del recto a estudiar, 50-60 ml aproximadamente serán suficientes generalmente, sin exceder nunca los 150 ml, el balón se cubre de una capa de gel y se inserta gentilmente, y bajo ninguna circunstancia se debe forzar el paso de la sonda.

El tumor debe ser estudiado en toda su longitud porque no es igual de profundo en todas sus dimensiones, se sabe además que la infiltración de la pared rectal se evalúa mejor con frecuencias altas entre 10 y 20 MHz y los ganglios se evalúan mejor con frecuencias bajas en las áreas distales del tumor en la grasa perirrectal. Las complicaciones no se han reportado aunque el procedimiento puede

exacerbar el sangrado por un tiempo, la posibilidad de perforación existe aunque no ha sido reportada. (4)

### **Neoadyuvancia**

Tiene como objetivo lograr una regresión tumoral, incluso la desaparición completa del tumor mejorando la resecabilidad. Al mejorar la resecabilidad se puede llegar a conseguir la preservación del esfínter anal con la consecuente reducción del número de resecciones abdominoperineales, además se puede lograr una disminución de las recidivas perineales postoperatorias. (7)

El tratamiento neoadyuvante incluye radioterapia y quimioterapia concurrente, la quimioterapia se efectúa con 5-fluorouracilo más mitomicina C cuando hay infiltración a canal anal. El agregado de oxaliplatino es poco utilizado por su toxicidad. El 5-fluorouracilo también ha sido sustituido por otras fluoropirimidinas como capecitabina teniendo en cuenta que es efectivo, bien tolerado y evita la administración endovenosa con respuestas patológicas del 42 % en el tumor y de 44 % en las adenopatías. (7)

La dosis de radioterapia es de 4500 a 5040 cGy en 5 semanas. En pacientes con respuesta parcial al tratamiento neoadyuvante y que por distintas razones no pueden ser sometidos a cirugía, se propugna incrementar la dosis de radioterapia 100 Gy, los resultados son inferiores respecto a aquellos pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico pero es una alternativa en pacientes a los que no se les puede realizar cirugía. (7)

## **Evaluación de respuesta**

Luego de que se haya culminado el tratamiento neoadyuvante es necesario esperar algunas semanas hasta que se estabiliza la respuesta. El intervalo entre la culminación del tratamiento y la máxima respuesta patológica es variable, sin embargo se sabe que esta ocurre entre las 6-8 semanas después de terminado el tratamiento. Se ha comparado la respuesta a las 2 semanas vs. 6 semanas y se ha puesto de manifiesto una mayor respuesta a las 6 semanas. (7,8)

En la evaluación de respuesta se sigue la clasificación de la *American Joint Committee on Cancer. Tumor nódulos y metástasis (TNM)*, cuando la evaluación es post neoadyuvancia se antepone la letra y, (Ej.ycT0N0, ypT2N1). (7,10)

La respuesta completa se logra en un porcentaje importante de casos desde un 16% a un 37%. Debido a que no siempre hay concordancia entre los estudios de imagen y la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante, conviene efectuar biopsia en todos los casos posibles. Si la respuesta es completa el paciente pudiera seguir siendo controlado sin cirugía, habiéndose registrado pacientes con buena sobrevida sin recurrencia tumoral, pero aún hay demasiadas controversias al respecto. Los pacientes con respuesta patológica completa y que no sean operados, deben ser sometidos a un control intensivo con exámenes endoscópicos, biopsias aleatorias e imágenes, siempre teniendo en cuenta que las biopsias superficiales pueden dar resultados falsos negativos. (7)

## **La cirugía**

La cirugía debe efectuarse cuando se ha obtenido la mayor respuesta patológica con la neoadyuvancia. Esto ocurre a las 6 semanas pudiendo llegar a las 12 semanas. Debe incluir la resección del segmento afectado con escisión total del mesorrecto e involucrar más de 12 ganglios linfáticos resecados. La preservación

del esfínter en pacientes con respuesta al tratamiento se logra en un número muy variable que puede ir del 20 al 60%. (7)

## **Materiales y métodos**

Se trata de una investigación de carácter retro y prospectivo, cualicuantitativo transversal.

Se revisaron todas las historias médicas desde Enero de 2005 hasta Agosto de 2014 de aquellos pacientes a los que les fue realizada resección abdominoperineal o resección anterior baja por cáncer de recto medio bajo. Se recogieron los siguientes datos en una hoja de Excel:

1. Nombre
2. Edad
3. Numero de historia
4. Diagnóstico de ingreso
5. Fecha y estadificación cTNM en el primer eco
6. Tratamiento neoadyuvante recibido y fecha
7. Fecha y estadificación ycTNM
8. Fecha, hallazgos operatorios y tipo de cirugía
9. Resultados de anatomía patológica

### **Población y muestra**

Pacientes con adenocarcinoma de recto medio bajo estadios II-III (T3 N0 o cualquier T N1-N2) vistos en la consulta de tumores mixtos desde Enero de 2005 hasta Agosto del 2014 estadificados con ecoendoscopia o ecografía transrectal 3D, quienes recibieron quimioradioterapia concurrente y les fue realizada cirugía radical. La muestra fue intencional no probabilística.

### **Criterios de inclusión**

- Se seleccionaron pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma de recto medio bajo, tumores de recto hasta 11 cms del margen anal considerados pacientes exclusivos de cáncer de recto, excluyendo así los de recto alto y sigmoides.
- Se seleccionaron pacientes que fueron estadificados completa y adecuadamente por USE o ecografía transrectal 3D antes y después del tratamiento neoadyuvante, entendiendo como exploración ecográfica rectal completa aquella en la que se hace el estudio ecográfico al menos desde la bifurcación de los vasos iliacos.
- Todas las exploraciones fueron realizadas por un mismo tipo de equipo: 1) ecoendoscopio OLYMPUS UM30 GIF UM130 EN 7,5 Y 12 MHz y 2) ultrasonido anal 360° 3D Flex Focus 400.
- Se seleccionaron pacientes candidatos que cumplieron tratamiento neoadyuvante concurrente completo con quimiorradiación concurrente.
- Pacientes a los que se les realizó cirugía radical: resección abdominoperineal o resección anterior baja.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes a los que no se les pueda introducir el transductor del ecógrafo.
- Pacientes con cáncer de recto alto o sigmoides.
- Pacientes con otros tipos histológicos que no sean ADC.
- Pacientes con enfermedad metastásica.
- Pacientes a los que les fue evaluada la respuesta a neoadyuvancia con un método diferente al usado para la estadificación inicial.

- Pacientes a los que no se les realizó cirugía radical.

## **Estadificación**

Por pautas del servicio de tumores mixtos, todos aquellos pacientes con adenocarcinomas de recto medio y bajo se estadificaron según la clasificación TNM 2010 de recto y aquellos estadios II y III se derivaron a la consulta de medicina interna oncológica y radioterapia para tratamiento con quimioradioterapia concurrente neoadyuvante.

Se evaluaron las 5 capas de la pared rectal. El tumor siempre será hipoecogénico y puede estar rodeado de tejido fibroso o de edema, también hipoecogénico.

T: La visualización de una banda ecogénica entre el tumor y la muscular, que corresponderá a la submucosa preservada, será un criterio seguro de T1. Cuando el tumor penetre en la muscular, y se pierda el plano submucoso será un T2. Aquellos tumores en los que la lesión hipoecogénica atraviese la capa muscular y penetra en la grasa perirrectal serán T3, y serán T4 aquellos tumores que infiltren órganos vecinos como la próstata.

N: Los hipoecogénicos o heterogéneos, los que aparecen redondeados, o los que presentan márgenes irregulares se consideraran positivos.

El criterio de tamaño no se tomará para la estadificación, por ecografía no se evaluarán los ganglios que estén por fuera del rango focal del transductor, estos serán evaluados por otros métodos.

Se tomará el prefijo c para la estadificación clínica TNM, se tomará el prefijo yc para las estadificación clínica postneoadyuvancia y el prefijo yp para la estadificación patológica postneoadyuvancia.

## **Tratamiento preoperatorio**

**Quimioterapia.** Todos los pacientes recibieron quimiorradioterapia concurrente en base a 5 fluoracilo (425-500 mg/m<sup>2</sup>/día) y mitomicina C 12 mg/m<sup>2</sup> durante la primera y quinta semana de radioterapia o capecitabina (825 mg/m<sup>2</sup>/ dos veces al día) de lunes a viernes por 25 días durante la radioterapia. Luego de completado el tratamiento fueron derivados a cirugía.

**Radioterapia.** Todos los pacientes recibieron radioterapia pélvica 4500-5040 cGy en fracciones de 180 cGy diarios, con dos a cuatro campos con fotones de 6 MV. Esta se realizó con acelerador lineal. La radioterapia se realizó 5 veces a la semana tratando todos los campos de tratamiento diariamente. El volumen clínico de tratamiento incluyó el tumor primario, tejido graso perirrectal, ilíacos internos y nodos presacros. El volumen target de tratamiento (PTV) se situó a 1 cm por fuera del volumen clínico (CTV). Los bordes laterales al PTV se situaron 1,5-2 cm laterales al margen óseo de la pelvis verdadera. El borde superior fue desde L5 a 3 cms inferior al volumen target de tratamiento.

El borde anterior se situó posterior a la sínfisis pubiana o 3 cms por delante del tumor. El margen posterior incluyó el sacro completo.

## **Estadística**

Se calculó la concordancia entre cada uno de los métodos estudiados por cada estadio T y N y el resultado de anatomía patológica con el método Kappa de Cohen, con un intervalo de confianza para Kappa de 95%. Además se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo de la ecoendoscopia y la ecografía transrectal 3D para la estadificación T y N global y específica. El análisis estadístico se realizó con el programa open office 4.0.1-2014.

## Resultados

Durante el periodo señalado se estadificaron 65 pacientes con cáncer de recto medio bajo en estadios II y III. De estos, 10 cumplían los criterios de inclusión, 5 pacientes fueron estadificados con ecoendoscopia y 5 con ecografía transrectal 3D. Todos fueron incluidos para el estudio.

La ecoendoscopia postneoadyuvancia calificó a 5 pacientes (100%) como T3. Y en 2 pacientes (40%) determinó la existencia de adenopatías sospechosas de malignidad.

Finalmente en el estudio histológico en 2 pacientes (40%) no se halló tumor, otro más terminó siendo un T2 y solo uno realmente era un T3. Respecto al estadio N, 2 pacientes (40%) que por ecoendoscopia se estadificaron como N+ fueron negativos al estudio de anatomía patológica, y 3 (60%) que fueron negativos solo 2 (40%) resultaron negativos en el estudio histológico. En la estadificación T se sobreestadificaron 4 pacientes (80%). Por otro lado, en la estadificación N se sobreestadificaron 2 pacientes (40%). Los datos referentes a la comparación entre la estadificación mediante ecoendoscopia y estadificación histológica se muestran en las tabla 1 y 2.

La ecografía transrectal 3D calificó 4 pacientes (80%) como T3 y 1 paciente (20%) como T2, además determinó que 2 pacientes tenían adenopatías sospechosas de malignidad. En el estudio histológico finalmente reveló que solo 1 paciente (20%) fue realmente un T3, 1 paciente (20%) fue TX, 1 paciente (20%) fue T2 y 1 paciente más (20%) T4. En la estadificación T se sobreestadificaron 2 pacientes (40%), y uno se subestadificó (20%). Por otro lado en la estadificación N se sobreestadificaron 2 pacientes (40%) y se subdiagnosticó a 1 paciente (20%).

Según estos resultados se obtuvo unos valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, que se muestran en la tabla 5 y 6.

Se calculó la correlación entre la estadificación T y N mediante ecoendoscopia y la estadificación histológica utilizando el índice de kappa de Cohen. Así se obtuvo un valor del índice Kappa menor de 0, con un intervalo de confianza de 95%.

Tabla 1 y 2. Distribución de pacientes según la estadificación T y N patológica y estadificación T y N por ecoendoscopia. Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño Enero 2005-Agosto 2014.

		Histopatología					TOTAL
		ypTX	ypT1	ypT2	ypT3	ypT4	
Ecoendoscopia	ycTX	-	20% (1)	-	-	-	20% (1)
	ycT1	-	-	-	-	-	-
	ycT2	-	-	-	-	-	-
	ycT3	40% (2)	-	20% (1)	20% (1)	-	80% (4)
	ycT4	-	-	-	-	-	-
	<b>TOTAL</b>	40% (2)	20% (1)	20% (1)	20% (1)	-	100% (5)

  

		ypN+	ypN-	TOTAL
ycN+		-	40% (2)	40% (2)
ycN-		20% (1)	40% (2)	60% (3)
<b>TOTAL</b>		20% (2)	80% (4)	100% (5)

Tabla 3 Y 4. Distribución de pacientes según la estadificación T y N patológica y estadificación T y N por ecografía transrectal 3D . Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño Enero 2005- Agosto 2014.

		Histopatología					
		ypTX	ypT1	ypT2	ypT3	ypT4	TOTAL
Eco 3D	ycTX	-	-	-	-	-	-
	ycT1	-	-	-	-	-	-
	ycT2	-	-	-	-	-	20% (1)
	ycT3	20% (1)	-	20%	40% (2)	20% (1)	80% (4)
	ycT4	-	-	-	-	-	-
	<b>TOTAL</b>	20% (1)	-	20%	40% (2)	20% (1)	100% (5)

  

		ypN+	ypN-	TOTAL
	ycN+	-	40% (2)	40% (2)
	ycN-	20% (1)	40% (1)	60% (3)
	<b>TOTAL</b>	20% (1)	80% (4)	100% (5)

Tabla 5. Resultados de sensibilidad (S), especificidad (E) valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para cada estadio T y N con ecoendoscopia, Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño Enero 2005-Agosto 2014

	N	S	E	VPP	VPN
ycTX	0	-	-	-	-
ycT1	0	-	-	-	-
ycT2	0	-	-	-	-
ycT3	4	25%	0%	20%	20%
ycT4	1	0%	0%	0%	0%
ycN	5	100%	50%	33%	100%

Tabla 6. Resultados de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para cada estadio T y N con eco grafía transrectal 3D, Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño Enero 2005-Agosto 2014

	<b>N</b>	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
<b>ycTX</b>	0	-	-	-	-
<b>ycT1</b>	0	-	-	-	-
<b>ycT2</b>	0	-	-	-	-
<b>ycT3</b>	4	50%	50%	50%	0%
<b>ycT4</b>	1	100%	100%	100%	0%
<b>ycN</b>	5	0%	80%	0%	100%

## Discusión

En éste estudio no se logró demostrar la concordancia entre la USE, la ecografía transrectal 3D y anatomía patológica. Expresando que los métodos estudiados no son precisos para evaluar la respuesta a tratamiento neoadyuvante, siendo acorde a algunas literaturas donde la sensibilidad y la especificidad llegan a ser solo del 50%. La sobreestadificación alcanzó un 80% con la ecoendoscopia y un 40% con la ecografía transrectal 3D, donde en grandes estudios puede llegar a ser hasta de 69%, con subestadificación de hasta 24%. (12)

La ecografía transrectal no es un método exento de dificultades, hay pacientes a los que no se les puede realizar el estudio o no se puede completar, sus resultados pueden estar influenciados por diversos factores como: contacto inadecuado entre el transductor y el tumor debido a la presencia de aire, heces o una superficie tumoral irregular inclusive defectos anatómicos por biopsias previas o polipeptomías e inflamación peritumoral, pudiendo existir errores de interpretación con tendencia a la sobreestadificación; Cuando alguna de estas situaciones se produce, es posible que los resultados de la ecografía transrectal no sean del todo fiables y debemos plantearnos el repetir la exploración cuando dicho factor de confusión haya desaparecido, o realizar una estadificación mediante RMN. En vista de lo anterior, se concluye que la ecoendoscopia y la ecografía transrectal 3D son un método poco sensible y específico para evaluar la respuesta a tratamiento a neoadyuvancia en adenocarcinomas de recto localmente avanzado.

## Bibliografía

- 1) J. Vila, F. Jiménez, R. Irisarri, A. Martínez, E. Amorena y F. Borda. **Estadificación del cáncer de recto mediante ultrasonografía endoscópica: correlación con la estadificación histológica.** *Rev Esp enferm Dig* Vol. 99. N.º 3, pp. 132-137, 2007.
- 2) J. Ayuso, M. Page´s y C. Ayuso. **Estadificación del cáncer de recto.** *Radiología*.2010;52(1):18–29.
- 3) Zoran Radovanoviæ, Milan Breberina, Tomislav Petroviæ, Andrija Goluboviæ Staging of rectal cancer by endorectal ultrasonography. *Arch Oncol* 2006;14(1-2):35-8.
- 4) A. Miro, S. Grobler, and G. Santoro. **Preoperative Staging of Rectal Cancer: Role of Endorectal Ultrasound.**
- 5) C. Vaccaro, V. Weinbaur, J. Santino, G. Ojea Quintana, G. Rossi, N. Nápoles, L. Savluk, F. Bonadeo, S. Bilbao, A. Seehaus. **Resonancia magnética nuclear con difusión: una nueva alternativa para valorar la respuesta patológica a la neoadyuvancia por cáncer de recto.** *Rev. argent. cir. vol.101 Cap. Fed. jul./dic.* 2011.
- 6) D. García Olmo E I. Pascual Migueláñez. **Un ecógrafo en la consulta de proctología: la ayuda al “dedo ilustrado”** *Rev Esp Enferm Dig.*
- 7) Fernando Galindo. **Cáncer de recto. Neoadyuvancia y adyuvancia en el tratamiento de la enfermedad local.** *Enciclopedia Cirugía Digestiva. 2011;Tomo III-370 Anexos, pág. 1-5.*
- 8) Y. Francois, C.J. Nemoz, J. Baulieux, J. Vignal, J.P. Grandjean, C. Partensky, J.C. Souquet, P Adeleine, and J.P. Gerard. **Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: The Lyon R90-01 Randomized Trial.** *J of Clin Onc, Vol 17, No 8 (August), 1999: pp 2396-2402.*
- 9) [www.nccn.com](http://www.nccn.com) **Rectal cáncer.** NCCN clinical practices guidelines in oncology version 3.2014. Rev en línea: Agosto 2014.
- 10) L. Capote Negrin. **Perfil epidemiológico y control del cáncer en Venezuela.** *Gac Méd Caracas* 2013;121(1):43-52.
- 11) J. Arias, P. Farina. **Ecografía endorrectal y endoanal en coloproctología** *Cirugía Digestiva, F. Galindo. www.sacd.org.ar, 2009; III-362, pág. 1-10.*

- 12) Jimmy C. M. Li, Shirley Y. W. Liu, Anthony W. I. Lo, Sophie S. F. Hon, Simon S. M. Ng, Janet F. Y. Lee, Ka Lau Leung. **The learning curve for endorectal ultrasonography in rectal cancer staging.** *Surgical Endoscopy, December 2010, Volume 24, Issue 12, pp 3054-3059.*
- 13) Statxact9, Cytel Software 2010.
- 14) F. López-köstner, k. Carrillo, A. Zárate, A. O'Brien, D. Ladrón. **Cáncer de recto: diagnóstico, estudio y estadificación.** *Rev. Chilena de Cirugía. Vol 64 - Nº 2, Abril 2012; pág. 199-209.*
- 15) L. Solís, R. Pérez, O. Ipsán, A. Gonzáles. **Utilidad del ultrasonido transrectal sin balón en la estadificación preoperatoria del cáncer rectal.** *Revista Chilena de Radiología. Vol. 15 Nº 1, año 2009; 19-27.*
- 16) N. Kolev, A. Tonev, V. Ignatov, A. Zlatarov, V. Bojkov, T. Kirilova, E. Encheva, K. Ivanov. **The Role of 3-D Endorectal Ultrasound in rectal Cancer: Our Experience.** *Int Surg 2014;99:106–111.*
- 17) M. J. Varas, F. Muñoz y R. Abad. **Ultrasonografía endoscópica tridimensional (USE-3D).** *Rev. esp. enferm. dig. v.99 n.1 Madrid ene. 2007.*
- 18) S. Murad-Regadas. F. Regadas. L. Rodrigues, R. Barreto, F. Monteiro, B. Landim, E. Holanda. **Role of three-dimensional anorectal ultrasonography in the assessment of rectal cancer after neoadjuvant radiochemotherapy: preliminary results.** *Surg Endosc 2008.*
- 19) A. Vanagunas, D. Lin and S. Stryker. **Accuracy of Endoscopic Ultrasound for Restaging Rectal Cancer Following Neoadjuvant Chemoradiation Therapy** **Accuracy of Endoscopic Ultrasound for Restaging Rectal Cancer.** *The American Journal of Gastroenterology 99, 109-112 (January 2004).*
- 20) D. Lin, A. Vanagunas, S. Stryker. . **4574 Endoscopic ultrasound restaging of rectal cancer is inaccurate following neoadjuvant chemoradiation therapy.** *Gastrointestinal Endoscopy Volume 51, Issue 4, Part 2, Page AB172, April 2000.*
- 21) H. Kang, J.O'Connell, M. Leonardi, et al. **Rare tumors of the colon and rectum: a national review.** *Int J Colorectal Dis 22 (2): 183-9, 2007. [PUBMED Abstract]*



## ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

### EVALUACIÓN DE RESPUESTA A NEOADYUVANCIA EN ADENOCARCINOMA DE RECTO MEDIO BAJO CON ECOENDOSCOPIA Y ECOGRAFÍA TRANSRECTAL 3D, INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO 2005 - 2014.

Presentado para optar al grado de **Especialista en Cirugía Oncológica** por el (la) aspirante:

**MANGANO R., ALESSANDRA T.**  
C.I. V – 16552448

Habiendo examinado el Trabajo presentado, decidimos que el mismo está **APROBADO.**

En Valencia, a los veintinueve días del mes de octubre del año dos mil catorce.

Dr. Jon Urbistazu M.

CIRUJANO GENERAL  
CIRUJANO ONCOLOGO

C.I. 12524678

M.P. 19867 MEC: 7237

**Prof. Jon Urbistazu (Pdte)**

C.I.

Fecha

**Dr. Ricardo González Díaz**  
CIRUJANO - ONCOLOGO  
M.S.D.S. 50.117 C.M. 4.282  
C.I. 19.086.953 RIF: V-19086953-3

**Prof. Ricardo González**

C.I.

Fecha

**Prof. Glenda García**

C.I.

Fecha

TG: 84-14



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ÁREA DE ESTUDIOS DE POST-GRADO  
ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

## Veredicto

Nosotros miembros del jurado designados para la evaluación del trabajo de grado titulado:

“EVALUACIÓN DE RESPUESTA A NEOADYUVANCIA EN ADENOCARCINOMA DE RECTO MEDIO BAJO CON ECOENDOSCOPIA Y ECOGRAFIA TRANSRECTAL 3D, INSTITUTO DE ONCOLOGIA DR. MIGUEL PEREZ CARREÑO 2005-2014.” Presentado por la ciudadana Alessandra T. Mangano R. titular de la CI: 16552448, para optar al título de especialista en cirugía oncológica acordamos que el mismo reúne los requisitos para ser considerado:

Nombre y apellido

CI:

Firma del jurado

JON P. URBESAZU

12524671

RICHARDO BONZMUZ

19086953

Aleida García

9.824.242