



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat Autònoma  
de Barcelona

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Programa de Cirurgia i Ciències Morfològiques

Departament de Cirurgia

**ESTUDIO MULTICÉNTRICO, PROSPECTIVO,  
ALEATORIZADO Y CONTROLADO, DE NO-  
INFERIORIDAD DEL CÁNCER DE RECTO T<sub>2</sub>-T<sub>3</sub>S  
(SUPERFICIAL) No, Mo SOMETIDOS A  
TRATAMIENTO NEOADYUVANTE Y ESCISIÓN  
LOCAL (TEM) VS ESCISIÓN TOTAL DEL MESORECTO  
(ETM). RESULTADOS A CORTO PLAZO.**

**2022**

Tesis presentada por el doctorando **Jesús Badia Closa**  
para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Director: **Xavier Serra Aracil**

Tutor: **Xavier Serra Aracil**



Universitat Autònoma de Barcelona

Xavier Serra Aracil, Profesor Agregado del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona.

#### CERTIFICA

Que el trabajo titulado “Estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y controlado, de no-inferioridad del Cáncer de Recto T2-T3s (Superficial) No, Mo sometidos a tratamiento neoadyuvante y escisión local (TEM) vs Escisión Total del Mesorecto (ETM). Resultados a corto plazo.” ha sido realizado por Jesus Badia Closa bajo mi dirección, y reúne las condiciones requeridas para su lectura y defensa ante el Tribunal designado para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste a todos los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Sabadell, **a 14 de Junio de 2022.**

Xavier Serra Aracil

Profesor Agregado del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona

*Gràcies per ensenyar-me a ser la millor versió de mi mateix.*

## Agradecimientos

No podria començar d'una altra manera que no fos agraint-li a la persona que ho ha fet possible. Gràcies Xavi. Vas confiar en mi quan acabava de començar i quan no era ni conscient del que m'estaves proposant. Et diria que vaig dir que sí perquè vaig veure el potencial de l'estudi, o perquè vaig intuir el que podia suposar... Però no. Vaig dir que sí per l'entusiasme que mostraves i que amb el temps, m'has contagiats. No t'agrairé mai prou que m'hagis deixat formar part d'un projecte tan especial per tu i que a partir d'ara també ho serà per mi.

Gràcies a tu també, Laura. Tu has viscut aquest projecte des del seu origen i que hagi arribat a port és també gràcies a la teva constància i al teu suport. Però una flota no es compon només d'un vaixell, i gràcies a tu la resta també han trobat el seu rumb.

Vull agrair també a tota la unitat de coloproctologia, oncologia i radiodiagnòstic de l'Hospital Universitari Parc Taulí. Als que hi són i als que hi han estat. Gràcies a tots per fer possible aquest projecte. I gracias Juanky por todo lo que hiciste antes de que llegara yo; andar por un camino ya esfaltado es más fácil.

Vull donar les gràcies al que sempre serà "el meu Jefe". Gràcies Salva. Ets en part culpable de que acabés fent cirurgia i sé que també ho ets de que acabi on he acabat. Gràcies per ensenyar-me com ha de ser un líder i per la teva ajuda tot aquest temps.

Quiero agradecer a todos los centros participantes en el estudio su implicación y la facilidad con la que me han permitido trabajar. Os perseguí hasta la saciedad y todos habeis respondido siempre. Gracias de verdad a todos.

No podría olvidarme de mis amigos del norte. Esa rotación en Valdecilla que me sorprendió y me cambió. Y es que a veces las mayores sorpresas llegan por casualidad. Gracias Marcos, Carmen, Lidia, Isabel, Nacho... y un largo etcétera. Y gracias a ti, Nati, por enseñarme lo que significa FELLOW, en mayúsculas, por convertirte en mi gallega favorita y por hacerme esos 2 meses mucho más fáciles. Y gracias a ti también, Jorge, por ser mi compañero de aventuras en ese hospital donde nos perdimos tantas veces.

Vull donar les gràcies també al Dr. Jordi Comajuncosas de l'Hospital de Sant Boi per haver confiat en mi i haver-me donat la oportunitat de fer el salt de R5 a adjunt sabent que tinc un coixí a sota. I al Dr. Jordi Castellví, de l'Hospital Moisès Broggi, per veure alguna cosa en mi i donar-me una oportunitat que no hauria imaginat mai.

Aquests últims 5 anys al Taulí he après tant, he viscut tant, que sempre el portaré amb mi. I me'n duc a moltes persones amb mi. Palli, gràcies pels teus consells. I per ser tan carallot. A la millor companya de viatge que hagués pogut tenir; gràcies Vicky, perquè no podria imaginar-me aquests 5 anys sense tu. Alba, mi Z, ets la prova que les primeres impressions no sempre

són les definitives... gràcies per haver-te convertit en la meva germana gran i haver-me guiat en tot aquest camí. Albert, gràcies per tot, *profe*, primer com a resi gran, després d'adjunt i d'ara en endavant, com a amic. Reich, gràcies per demostrar-me que amb tu estava equivocat. Andrea, gràcies per creure en mi des del primer moment. Uri, gràcies per ensenyar-me el teu *surgery&chill*. I a totes i tots els meus resis petits i grans, de cirurgia i externes, gràcies per ensenyar-me tant.

A la unitat d'esofagogastrica. Pere, Alexis, Sandra, gràcies per aquesta pinzellada final a la residència. Sense la vostra confiança i comprensió, no sé com ho hauria fet.

A la meva família. Germans, nenes, dones i al·lotes. Gràcies a tots per aguantar el meu humor i per fer-me sempre costat.

Gràcies, Ari. Vas arribar i em vas canviar la vida... Els inicis mai són fàcils, però et vaig prometre que valdria la pena. La meva millor amiga, la meva confident, i amb qui puc ser jo al 100%. Gràcies per fer-me sempre costat, per entendre'm i per demostrar-me que *Siempre estarás ahí*.

I als meus pares. Fèlix i Pilar. Papa i Pilar. No us agrairé mai prou tot el que m'heu ensenyat, els valors que m'heu transmès. Gràcies als dos per ensenyar-me a ser la millor versió de mi mateix. Amb exemples així, el camí és molt més fàcil. Us estimo un munt.

## Índice

<b>Agradecimientos</b> .....	<b>2</b>
<b>Índice de tablas</b> .....	<b>4</b>
<b>Índice de figuras</b> .....	<b>5</b>
<b>Abreviaturas</b> .....	<b>6</b>
<b>Resumen</b> .....	<b>7</b>
Introducción .....	7
Material y Métodos .....	7
Resultados .....	7
Conclusión .....	8
<b>Capítulo 1. Introducción</b> .....	<b>9</b>
1.1 Anatomía del recto .....	10
1.1.1 Irrigación del recto .....	10
1.1.2 Drenaje linfático del recto .....	11
1.1.3 Inervación anorectal .....	12
1.1.4 Anatomía quirúrgica del recto .....	13
1.1.5 Peritoneo y fascias pélvicas .....	14
1.1.6 Mesorrecto .....	15
1.2 Epidemiología .....	16
1.2.1 Factores de riesgo .....	16
1.3 Patogénesis .....	17
1.4 Diagnostico .....	19
1.4.1 Evaluación clínica .....	19
1.4.2 Endoscopia .....	19
1.4.3 Resonancia Magnética .....	20
1.4.4 Ecografía endorrectal y endoanal <sup>12</sup> .....	20
1.4.5 Otras técnicas .....	21
1.5 Estadificación .....	21
1.6 Anatomía Patológica .....	25
1.6.1 Factores de riesgo anatomopatológicos .....	26
1.7 Tratamiento .....	27

1.7.1	Tratamiento quirúrgico.....	28
1.7.2	Tratamiento quimiorradioterápico neoadyuvante .....	29
1.7.3	Tratamiento según el estadio.....	30
<b>Capítulo 2.</b>	<b>Hipótesis y Objetivos .....</b>	<b>34</b>
2.1	Hipótesis.....	35
2.2	Objetivos.....	35
2.2.1	Objetivo principal .....	35
2.2.2	Objetivos secundarios .....	35
<b>Capítulo 3.</b>	<b>Material y Métodos .....</b>	<b>36</b>
3.1	Diseño del estudio .....	37
3.2	Población a estudio.....	37
3.2.1	Definición de la población a estudio.....	38
3.2.2	Protocolo del estudio .....	38
3.2.3	Criterios de inclusión .....	39
3.2.4	Criterios de exclusión.....	40
3.2.5	Criterios de retirada .....	40
3.2.6	Consentimiento informado y consideraciones legales .....	41
3.3	Aleatorización.....	41
3.4	Procedimientos.....	41
3.4.1	Grupo control: Escisión total del mesorrecto (ETM).....	41
3.4.2	Grupo experimental a estudio: Quimiorradioterapia (QRT) neoadyuvante y resección local transanal (TEM).....	42
3.5	Anatomía patológica.....	42
3.6	Definición de respuesta clínica y patológica a la QRT preoperatoria .....	43
3.7	Seguimiento.....	44
3.8	Variables del estudio .....	44
3.8.1	Variable principal o de respuesta .....	44
3.8.2	Variables secundarias .....	44
3.9	Análisis estadístico .....	45
3.9.1	Predeterminación del tamaño muestral.....	45
3.9.2	Análisis por intención de tratar, por protocolo y pacientes perdidos.....	45
3.9.3	Monitorización .....	45

3.9.4	Análisis estadístico.....	46
<b>Capítulo 4.</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>47</b>
4.1	Participantes, Reclutamiento y Tipo de Análisis .....	48
4.2	Tipo de análisis .....	49
4.3	Características basales.....	50
4.3.1	Variables demográficas.....	50
4.3.2	Variables preoperatorias.....	50
4.4	Variables de efectividad diagnóstica de las pruebas preoperatorias.....	52
4.5	Variables de la Neoadyuvancia .....	53
4.6	Variables de la efectividad de la RM como prueba postneoadyuvancia .....	55
4.7	Variables del tratamiento quirúrgico.....	55
4.8	Variables de morbilidad y mortalidad postoperatoria .....	56
4.9	Variables de Anatomía Patológica .....	59
<b>Capítulo 5.</b>	<b>Discusión.....</b>	<b>61</b>
5.1	Generalidades.....	62
5.2	Análisis de homogeneidad y pruebas diagnósticas.....	63
5.3	Neoadyuvancia .....	63
5.4	Morbilidad quirúrgica .....	63
5.5	Anatomía patológica.....	64
5.6	Respuesta clínica, respuesta patológica y Watch and Wait.....	65
5.7	Limitaciones del estudio .....	66
<b>Capítulo 6.</b>	<b>Conclusiones .....</b>	<b>67</b>
<b>Capítulo 7.</b>	<b>Anexos.....</b>	<b>69</b>
	Anexo A. Consentimiento informado.....	70
	Anexo B. Cuaderno de Recogida de Datos .....	74
<b>Capítulo 8.</b>	<b>Referencias.....</b>	<b>80</b>

## Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación TNM (8ª Edición) .....	23
Tabla 2. Subclasificación del estadio T3 .....	23
Tabla 3. Clasificación por estadios basados en la clasificación TNM. ....	24
Tabla 4. Pacientes incluidos por centro .....	48
Tabla 5. Variables demográficas y preoperatorias .....	51
Tabla 6. Análisis de sensibilidad-especificidad de las pruebas diagnósticas preoperatorias..	52
Tabla 7. Análisis de sensibilidad-especificidad de las pruebas diagnósticas preoperatorias para T y N de forma independiente. ....	53
Tabla 8. Variables de la neoadyuvancia.....	54
Tabla 9. Resumen de las complicaciones tras la neoadyuvancia. ....	54
Tabla 10. Análisis de sensibilidad-especificidad de la RM post-QRT.....	55
Tabla 11. Variables quirúrgicas. ....	56
Tabla 12. Variables de morbi-mortalidad a 30 días. ....	58
Tabla 13. Variables anatomopatológicas. ....	60

## Índice de figuras

Figura 1. Irrigación arterial del recto y el canal anal <sup>1</sup> .....	11
Figura 2. Drenaje linfático en el cáncer de recto .....	12
Figura 3. Inervación del recto .....	13
Figura 4. Sección sagital de la pelvis.....	14
Figura 5. Sección horizontal del recto en varón .....	15
Figura 6. Carcinogénesis en el cáncer colorrectal <sup>10</sup> .....	18
Figura 7. Capas de la pared rectal. Esquema (A) y Ecografía endorrectal (B).....	21
Figura 8. Algoritmo diagnóstico del cáncer de recto.....	25
Figura 9. Clasificación de Haggit <sup>21</sup> .....	27
Figura 10. Clasificación Kudo/Kikuchi <sup>22</sup> .....	27
Figura 11. Algoritmo de tratamiento del cáncer de recto <sup>17,30</sup> .....	33
Figura 12. Diagrama de flujo del protocolo del estudio.....	39
Figura 13. Diagrama de flujo ( <i>Flow Chart</i> ) del estudio TAU-TEM .....	49

## Abreviaturas

- ◆ AJCC: American Joint Committee on Cancer
- ◆ AMI: Arteria Mesentérica Inferior
- ◆ ARS: Arteria Rectal Superior
- ◆ CCI: Comprehensive Complication Index
- ◆ Cl-D: Clavien-Dindo (clasificación)
- ◆ CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events
- ◆ EA: Efecto Adverso
- ◆ EER: Ecografía Endorrectal
- ◆ ETM: Escisión Total del Mesorrecto
- ◆ FAP: Poliposis Adenomatosa Familiar
- ◆ ITTm: Intención de Tratar modificado (análisis)
- ◆ PET: Positron Emission Tomography
- ◆ PP: Por protocolo (análisis)
- ◆ QRT: Quimiorradioterapia
- ◆ QT: Quimioterapia
- ◆ RAA: Resección Anterior Alta
- ◆ RAB: Resección Anterior Baja
- ◆ RAuB: Resección Anterior Ultrabaja
- ◆ RAP: Resección Abdominoperineal
- ◆ RM: Resonancia Magnética
- ◆ RT: Radioterapia
- ◆ TAMIS: Transanal Minimally Invasive Surgery
- ◆ TC: Tomografía Computarizada
- ◆ TEM: Transanal Endoscopic Microsurgery
- ◆ TEO: Transanal Endoscopic Operation
- ◆ TME: Total Mesorectal Excision
- ◆ VMI: Vena Mesentérica Inferior
- ◆ VRS: Vena Rectal Superior

## Resumen

### Introducción

El cáncer de recto en estadio T2, T3s (superficial), No, Mo tiene como tratamiento de elección la escisión total del mesorrecto (ETM) ya que la escisión local (TEM) tiene un elevado porcentaje de recidiva, probablemente por la persistencia de afectación ganglionar no tratada con la cirugía local. Algunos estudios apuntan a que la realización de quimiorradioterapia (QRT) neoadyuvante seguida de escisión local supone una reducción de la recurrencia local.

El estudio TAU-TEM pretende demostrar la no-inferioridad de los resultados oncológicos y la mejora en la morbilidad conseguida con la QRT-TEM comparado con la ETM. En este estudio se presentan los resultados a corto plazo de morbilidad y resultado patológicos.

### Material y Métodos

Estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y controlado de no-inferioridad incluyendo pacientes con adenocarcinoma rectal a menos de 10 cm del margen anal de hasta 4 cm de tamaño, con estadio T2-T3s,No,Mo. Los pacientes fueron aleatorizados en dos brazos: QRT-TEM o ETM. La morbilidad postoperatoria y la mortalidad fueron recogidas de forma prospectiva y ambos brazos completaron cuestionarios de calidad de vida. Se realizó seguimiento de los pacientes para evaluar la presencia de recidiva local o a distancia. *Trial registration: NCT01308190.*

### Resultados

Desde Julio/2010 hasta Octubre/2021, se incluyeron 173 pacientes en 17 hospitales españoles, que fueron aleatorizados al grupo a estudio (QRT-TEM) o al grupo control (ETM) (QRT-TEM: 86, ETM: 87). Once pacientes fueron excluidos inmediatamente después de la aleatorización (QRT-TEM: 5, ETM: 6), que se excluyeron del análisis, por lo que finalmente se analizaron 81 pacientes en cada grupo.

En el grupo QRT-TEM, 1 paciente no completó el tratamiento neoadyuvante por complicaciones, por lo que 80/81 (98,8%) completaron la QRT sin incidencias destacables. Un 29,6% de los pacientes presentaron algún efecto adverso, aunque en más de la mitad de estos (16% del total) el mayor fue de grado 1, un 9,9% de grado 2 y 3,7% de grado 3, sin registrarse ninguno de grado 4 o 5. La RM rectal postQRT mostró progresión en 2 pacientes (2,4%), que fueron tratados mediante ETM.

La RM postQRT para la detección de ypTo (respuesta completa), presentó una sensibilidad del 60%, una especificidad del 78,1%, un VPP del 70% y un VPN 69,6%.

La morbilidad postoperatoria mostró que 17/81 (20,7%) pacientes del grupo QRT-TEM y 41/81 (50,6%) del grupo ETM ( $p < 0,001$ ) presentaron algún tipo de complicación. El CCI (Comprehensive Complication Index) también mostró diferencias significativas en ambos grupos (mediana de 0 vs 8,7,  $p < 0,001$ ). La duración de los ingresos también fue significativamente menor en el grupo QRT-TEM vs el grupo ETM (3,7 vs 10,6 días,  $p < 0,001$ ). No hubo diferencias en la mortalidad entre los grupos (1 paciente, 1,2%, en cada grupo).

El análisis anatomopatológico mostró una respuesta patológica completa en el grupo QRT-TEM en 35/79 pacientes (44,3%). En el grupo ETM se identificaron 17/81 pacientes (21%) con adenopatías afectadas, N+.

### Conclusión

El tratamiento con QRT-TEM obtiene altas tasas de respuesta patológica completa (44,3%), con una alta tasa de cumplimiento del tratamiento con QRT (98,8%) y una baja proporción de efectos adversos (29,6%), siendo la mayoría de ellos leves.

La RM rectal postQRT tiene una sensibilidad y especificidad bajas, por lo que está lejos de ser una prueba óptima para la evaluación de la respuesta a la QRT.

Las complicaciones quirúrgicas y los días de ingreso fueron significativamente menores en el grupo QRT-TEM.

Estos hallazgos son el resultado del análisis a corto plazo, que permiten ser optimistas de cara a los resultados de calidad de vida y oncológicos a largo plazo.

## Capítulo 1. Introducción

## 1.1 Anatomía del recto

Desde el punto de vista anatómico, el recto se compone de dos segmentos: el recto pélvico o ampolla rectal, que consiste en un reservorio contráctil localizado en la concavidad sacrococcígea, y el recto perineal o canal anal, que incluye la zona esfinteriana y se encuentra rodeado por dos músculos: el esfínter anal interno y el esfínter anal externo<sup>1,2</sup>.

Histológicamente, la pared del recto está constituida por cinco capas distintas: mucosa, submucosa, muscular circular interna, muscular longitudinal externa y serosa (solo presente en el tercio proximal del recto). En el recto distal coalesce la capa de músculo liso interna para formar el esfínter anal interno.

El recto mide entre 12 y 15 cm de largo. Hacia la luz se extienden tres pliegues submucosos denominados válvulas de Houston. En su parte posterior, la fascia presacro lo separa del plexo venoso presacro y los nervios pélvicos. En S4 se extiende hacia delante y debajo la fascia rectosacra (*fascia de Waldeyer*) y se inserta en la fascia propia en la unión anorrectal. En la parte anterior, otra fascia (conocida como *fascia de Denonvilliers*) separa el recto de la próstata y las vesículas seminales en varones y de la vagina en mujeres. Los ligamentos laterales soportan el recto inferior.

*El conducto o canal anal* se encuentra entre el anillo anorrectal (que comprende fibras del esfínter anal interno y la parte más profunda del esfínter anal externo) hasta el borde anal, incluyendo la línea pectínea o dentada. La línea pectínea marca la transición entre la mucosa rectal cilíndrica y el anodermo epidermoide. Esta zona de transición anal tiene una extensión variable, siendo habitualmente de 1-2 cm proximales a la línea pectínea, e incluye la mucosa proximal a la línea dentada que comparte características histológicas con el epitelio cilíndrico, cuboideo y epidermoide. La línea pectínea está rodeada por pliegues mucosos longitudinales conocidos como columnas de Morgagni, donde se vacían las criptas anales (origen de los abscesos criptoglandulares).

En el recto distal, el músculo liso interno está engrosado y comprende el esfínter anal interno que está rodeado por el esfínter externo subcutáneo, superficial y profundo. El esfínter anal externo profundo es una extensión del músculo puborrectal. Los músculos puborrectal, iliococcígeo y pubococcígeo forman el músculo elevador del ano del suelo pélvico.

### 1.1.1 Irrigación del recto

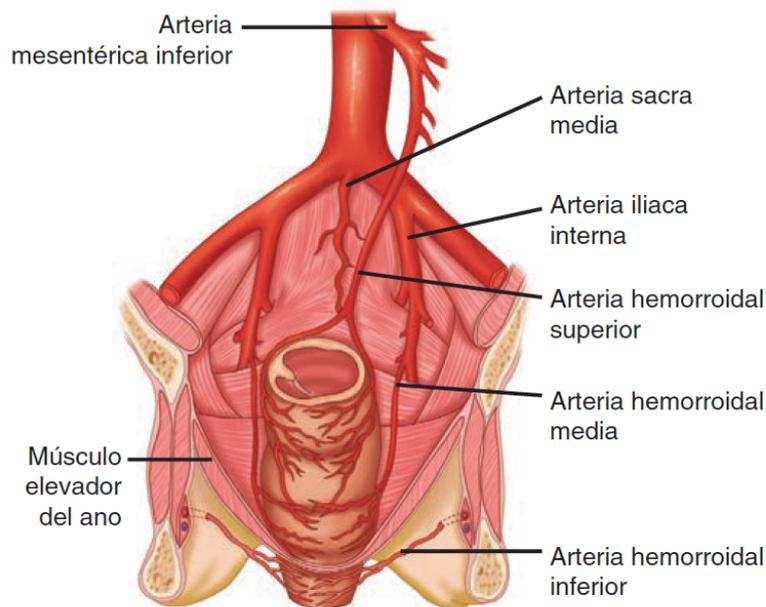
El recto recibe irrigación de dos terrenos vasculares distintos: el recto superior está irrigado por la *arteria hemorroidal o rectal superior*, que proviene de la rama terminal de la arteria mesentérica inferior; el recto medio y el recto inferior están irrigados por la *arteria*

*hemorroidal o rectal media y la hemorroidal o rectal inferior*, respectivamente, ambas provenientes de la *arteria iliaca interna* (la inferior proviene inmediatamente de la arteria pudenda, rama de la arteria iliaca interna). El recto es relativamente resistente a la isquemia debido al gran número de colaterales que unen las arteriolas terminales de cada una de estas arterias (Figura 1).

El drenaje venoso del recto es paralelo al arterial, por lo que el drenaje del recto superior diferirá del recto medio e inferior. La vena hemorroidal o rectal superior drena en el sistema portal a través de la vena mesentérica inferior. La vena hemorroidal o rectal media desemboca en la vena iliaca interna directamente, mientras que la vena hemorroidal o rectal inferior drenará en la vena pudenda interna y esta, a su turno, en la vena iliaca interna.

Un plexo submucoso profundo a nivel de las columnas de Morgagni formará el plexo hemorroidal y desembocará en las tres venas hemorroidales.

**Figura 1. Irrigación arterial del recto y el canal anal<sup>1</sup>**



### 1.1.2 Drenaje linfático del recto

El conocimiento del drenaje linfático y la realización de una correcta exéresis de todas las estaciones ganglionares es fundamental para realizar cirugía oncológicamente correcta.

El drenaje linfático es paralelo a la irrigación sanguínea, aunque con alguna salvedad. Los conductos linfáticos del recto superior y medio drenan hacia arriba en los ganglios linfáticos mesentéricos inferiores. Los conductos linfáticos del recto inferior van a drenar en su parte

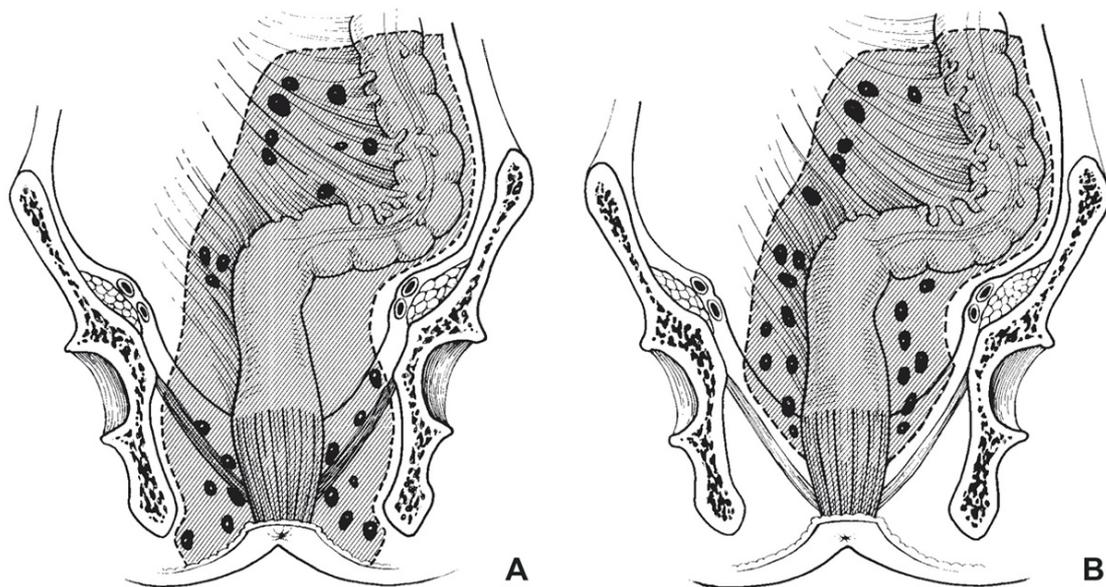
superior a los ganglios linfáticos mesentéricos inferiores y de forma lateral en los ganglios linfáticos ilíacos internos.

El canal anal tiene un patrón de drenaje linfático aun más complejo. Proximal a la línea dentada, drena en los ganglios linfáticos mesentéricos inferiores y en los ganglios linfáticos ilíacos internos. Distal a la línea dentada, drena mayormente en los ganglios inguinales, aunque también puede hacerlo en los ganglios linfáticos mesentéricos inferiores y en los ganglios linfáticos ilíacos internos.

Según Miles<sup>3</sup>, quién describió la técnica quirúrgica de la amputación o resección abdominoperineal (RAP) para el cáncer de recto, el drenaje linfático del recto se producía por encima y por debajo del suelo de la pelvis. Esta aseerción nos llevaría a tener que realizar una exéresis completa del recto, canal anal y complejo esfinteriano para poder realizar una extirpación adecuada en un cáncer de recto.

Según Heald (Figura 2), este drenaje linfático se produce por encima de los músculos elevadores del ano, por lo que no es necesaria una resección en bloque en todos los casos de cáncer de recto, pudiendo realizar una cirugía oncológicamente segura y preservar así el complejo esfinteriano.

**Figura 2. Drenaje linfático en el cáncer de recto**



Drenaje linfático en el cáncer de recto según Miles (A) y según Heald (B).<sup>3</sup>

### 1.1.3 Inervación anorectal

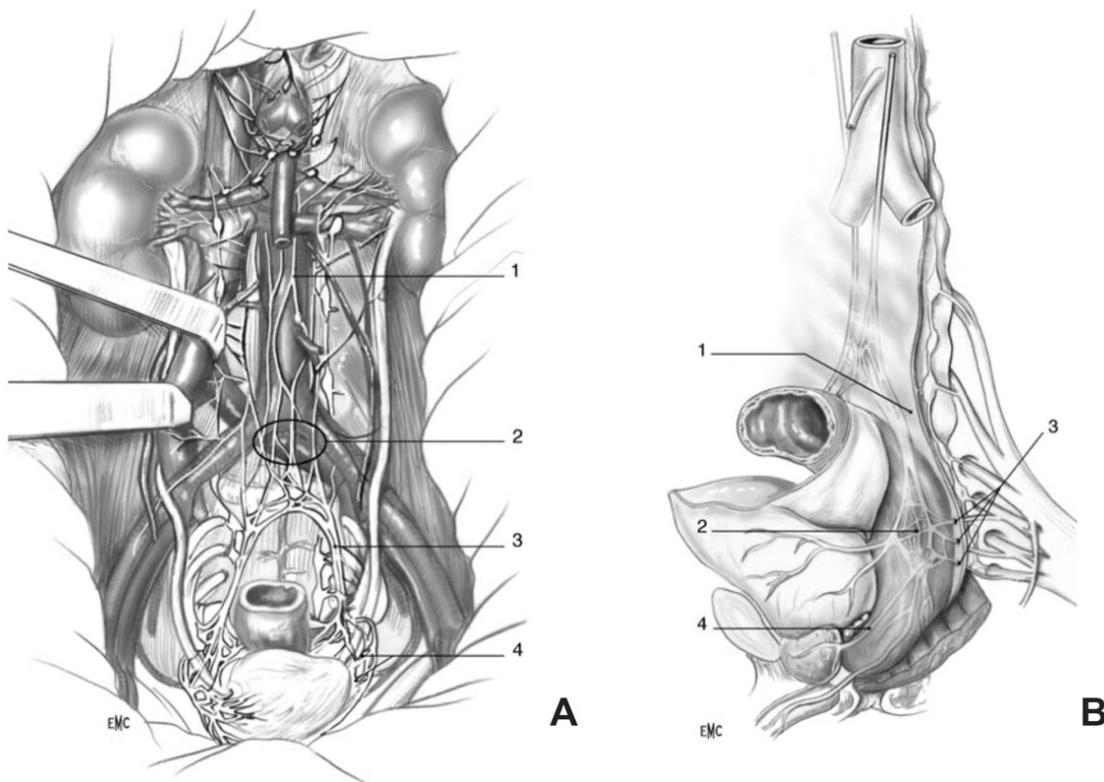
La región anorectal recibe inervación simpática y parasimpática. Las fibras nerviosas simpáticas derivan de L1 a L3 y se unen en el plexo preaórtico. Las fibras nerviosas preaórticas

se extienden a continuación debajo de la aorta para formar el plexo hipogástrico, que posteriormente une las fibras parasimpáticas para formar el plexo pélvico. Las fibras nerviosas parasimpáticas, también denominadas *nervios erectores*, se originan en S2 a S4. Las fibras simpáticas y parasimpáticas inervan la región anorectal y los órganos urogenitales adyacentes.

Ambas fibras inervan el esfínter anal interno, inhibiendo la contracción del mismo. Los músculos esfínter anal externo y puborrectal son inervados por la rama hemorroidal inferior del nervio pudendo interno. El elevador del ano recibe la inervación del nervio pudendo interno y ramas directas de S3 a S5.

La inervación sensorial del canal anal procede de la rama hemorroidal inferior del nervio pudendo, dando mayormente sensibilidad en el canal anal distal a la línea dentada.

**Figura 3. Inervación del recto**



**A, visión anterior:** 1. Plexo hipogástrico superior; 2. plexo presacro; 3. nervios hipogástricos o pélvicos; 4. plexo hipogástrico inferior.

**B, visión anterolateral:** 1. Nervio hipogástrico o pélvico; 2. plexo hipogástrico inferior; 3. aferencias parasimpáticas; 4. nervios erectores (nervios de Erhardt).

#### 1.1.4 Anatomía quirúrgica del recto

Paralelamente a la visión puramente anatómica, el recto puede estudiarse con una aplicabilidad más práctica, orientado a su tratamiento quirúrgico. Así, el recto se puede dividir, de forma arbitraria, en 3 partes o segmentos. No existen referencias claras y

establecidas que marquen los límites entre unas y otras, pero su conocimiento y utilidad es de gran importancia en el cáncer de recto.

Diferenciamos los siguientes segmentos:

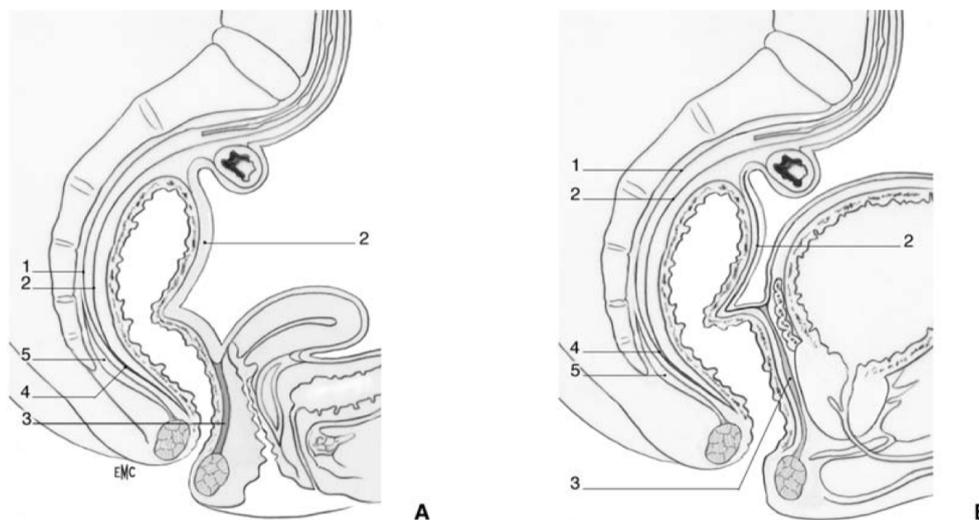
- **Recto alto:** de 12 a 15 cm del margen anal.  
Situado justo a continuación del sigma. Está recubierto de peritoneo, aunque en él encontramos ya el inicio del mesorrecto.
- **Recto medio:** de 6 a 12 cm del margen anal.  
En su parte anterior encontramos la fascia de Denonvillier, la vagina en la mujer y las vesículas seminales y próstata en el hombre. La cara posterior y lateral se encuentra el mesorrecto y la fascia pélvica o presacra de Waldeyer.
- **Recto bajo:** entre 0 a 5cm del margen anal.  
Este segmento del recto es completamente extraperitoneal; se encuentra por debajo del suelo de la pelvis y no cuenta con mesorrecto.

#### 1.1.5 Peritoneo y fascias pélvicas

##### *Peritoneo pélvico*

El peritoneo recubre la cara anterior y superior del recto pélvico antes de reflejarse sobre los órganos genitales formando el fondo de saco de Douglas. En la mujer, se refleja hacia delante sobre la pared posterior de la vagina en la mujer formando el fondo de saco rectovaginal; en el varón, se refleja sobre las vesículas seminales, los conductos deferentes y la vejiga formando el fondo de saco rectovesical (Figura 4).

**Figura 4. Sección sagital de la pelvis**

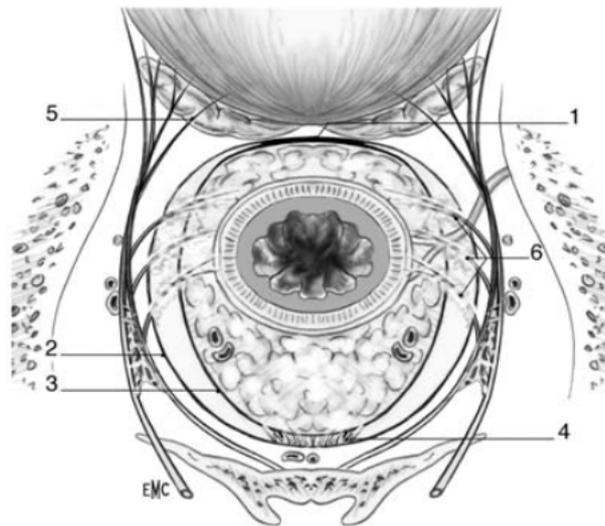


**A, mujer:** 1. Hoja parietal de la fascia pélvica; 2. hoja visceral (o fascia recti) de la fascia pélvica; 3. tabique rectovaginal; 4. ligamento sacrorrectal; 5. elevador del ano.  
**B, varón:** 1. Hoja parietal de la fascia pélvica; 2. hoja visceral (o fascia recti) de la fascia pélvica; 3. aponeurosis prostatoperitoneal de Denonvilliers; 4. ligamento sacrorrectal; 5. elevador del ano.

*Fascia endopélvica: Waldeyer, Denonvillier y ligamentos laterales*

El recto infraperitoneal y la grasa que lo rodea (el mesorrecto) están envueltos por la fascia pélvica que, a su vez, se compone de dos hojas: una hoja visceral y una hoja parietal. Ambas hojas se fusionan en la cara anterior dando lugar al septo rectovaginal en la mujer y la aponeurosis prostatoperitoneal de *Denonvilliers* en el varón. En la parte posterior la hoja parietal se denomina fascia presacra o fascia de *Waldeyer* y su fusión con la hoja visceral, a nivel de S4, forma el ligamento sacrorrectal. Lateralmente se encuentran los ligamentos laterales, que fijan el recto a las paredes de la pelvis y entre ellos discurren los nervios del plexo hipogástrico inferior (Figura 5).

**Figura 5. Sección horizontal del recto en varón**



Sección horizontal del recto en el varón, por debajo del fondo de saco de Douglas.<sup>2</sup> 1.Aponeurosis de Denonvilliers; 2.Hoja parietal de la fascia pélvica; 3.Hoja visceral de la fascia pélvica; 4.Fascia presacra de Waldeyer fusionada con la hoja visceral para formar el ligamento sacrorrectal; 5.Nervio erector; 6.Ligamentos laterales del recto.

#### 1.1.6 Mesorrecto

El mesorrecto es una estructura que no se encuentra descrita en la mayoría de los textos de anatomía hasta que Heald describió su exéresis sistemática al relacionarlo con la disminución en el número de recidivas pélvicas del cáncer de recto. Desde entonces, su importancia en el tratamiento del cáncer de recto ha ido tomando relevancia hasta que su exéresis reglada y completa se ha establecido como el “*gold estándar*” en el tratamiento de la mayoría de las tumoraciones del recto.

Se trata de un tejido celulograso que se encuentra en el espacio situado entre la pared rectal y la hoja visceral de la fascia pélvica. Contiene los vasos y conductos linfáticos perirrectales, por lo que es donde se produce la parte esencial de la invasión linfática de los cánceres rectales.

El mesorrecto constituye todo el mesenterio que rodea al recto en sus dos tercios posteriores. Los últimos 2-3 cm de la porción pélvica del recto y la cara anterior del recto, cubierta por la aponeurosis de Denonvilliers en los varones y del tabique rectovaginal en las mujeres, carecen de este tejido celulo-graso. Posteriormente está recubierto por la fascia pélvica visceral que lo separa a su vez de la fascia presacra. Entre ambas fascias encontraremos un plano avascular denominado por Heald como “*The Holy Plane*”, está constituido por un tejido areolar que deberemos alcanzar y seguir durante la cirugía oncológica del cáncer de recto para realizar la exéresis en bloque del mesorrecto. Esta exéresis debe ser siempre extrafascial, por fuera de la fascia visceral.

## 1.2 Epidemiología

El cáncer de recto ocupa la 5ª posición entre los cánceres más prevalentes en el mundo<sup>5</sup> (detrás de los cánceres de mama, próstata, colon y pulmón) y 6ª en España<sup>6</sup> (precedido por los de próstata, mama, pulmón, colon y vejiga) según datos de la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, WHO). La incidencia y la mortalidad es mayor en varones que en mujeres, tanto a nivel nacional como mundial.

La adopción generalizada de los programas poblacionales de detección precoz ha disminuido la incidencia de esta enfermedad. Se piensa que la detección oportuna y precoz y las mejoras en la atención médica y quirúrgica explican el descenso de la mortalidad del cáncer colorrectal en los últimos años.<sup>1</sup>

En relación con la mortalidad, de acuerdo con la última información proporcionada por el Instituto Nacional de Estadística en diciembre 2018, el cáncer de recto en el puesto número 10 (por detrás del cáncer de pulmón, colon, páncreas, mama, próstata, hígado, estómago, hematopoyéticos y vejiga). Entre los varones, el cáncer de recto ocupa la novena posición y en mujeres ocupa la décima posición.<sup>7</sup>

### 1.2.1 Factores de riesgo

El envejecimiento es el factor predominante del cáncer colorrectal, con un incremento constante de la incidencia después de los 50 años (>90% se detecta en personas mayores a esta edad). Por este motivo las pruebas de detección en pacientes asintomáticos (sin otros factores de riesgo) empieza a esta edad.

Cerca del 80% de los cánceres colorrectales ocurre en forma esporádica, es decir, sin relación a los antecedentes familiares; sin embargo, el 20% restante sí que presentan algún antecedente de cáncer colorrectal y pueden estar asociados a algún síndrome hereditario.

Se ha observado que la dieta también tiene un impacto en la incidencia del cáncer colorrectal. Las poblaciones que consumen dietas ricas en grasa animal y con poca fibra presentan una frecuencia mayor de carcinoma colorrectal. Una dieta rica en grasas saturada o poliinsaturada aumenta el riesgo de cáncer, mientras que las dietas ricas en ácido oleico (aceites de oliva, coco, pescado) no lo incrementan. Estudios experimentales en modelos animales sugieren que las grasas pueden ser tóxicas de manera directa para la mucosa del colon y recto y, por consiguiente, inducen alteraciones malignas tempranas. Por lo contrario, una dieta rica en fibra vegetal parece ser protectora. El consumo de alcohol también se ha asociado con un incremento del riesgo, mientras que el consumo de calcio, selenio, vitaminas A, C y E, carotenoides y fenoles vegetales puede disminuirlo.

La obesidad y el estilo de vida sedentario aumentan notablemente la mortalidad relacionada con el cáncer colorrectal. El tabaquismo se relaciona con mayor riesgo de adenomas colónicos, principalmente después de los 35 años.<sup>1</sup>

Todo ello ha llevado al impulso de medidas de prevención primaria para disminuir el cáncer colorrectal al modificar la dieta y el estilo de vida.<sup>8</sup>

La enfermedad inflamatoria intestinal, en especial los pacientes afectados por colitis ulcerosa tienen un riesgo aumentado de padecer cáncer colorrectal. Se postula que la inflamación crónica predispone a la mucosa a alteraciones malignas.

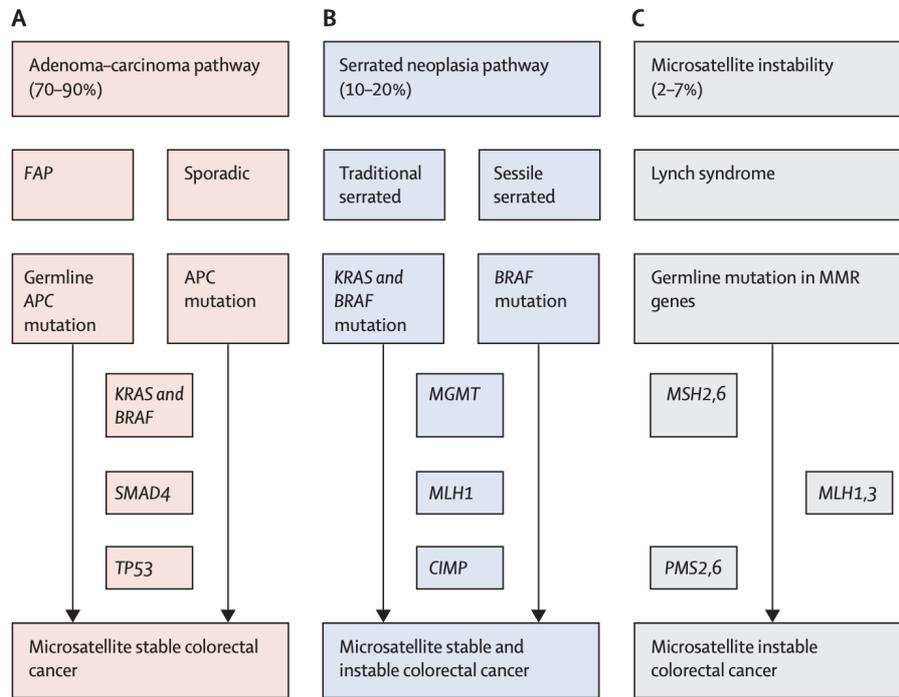
Otras enfermedades, como la acromegalia (hipersecreción de hormona del crecimiento humano, GH), o la radiación pélvica, también aumentan el riesgo de carcinoma rectal, aunque no está claro si se debe a un efecto directo del daño de la radiación o tiene relación con el antecedente de neoplasia por el que se ha realizado la radioterapia<sup>9</sup>.

### 1.3 Patogénesis

La mayoría de los cánceres colorrectales se originan en un pólipo. El proceso empieza con la aparición de una cripta aberrante que evoluciona a una lesión precursora (un pólipo) que puede progresar a cáncer en un periodo de tiempo aproximado de 10 a 15 años. Actualmente se cree que la célula precursora es una célula madre que reside en el fondo de las criptas glandulares y que estas células madre cancerígenas son el resultado de la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas que inactivan genes supresores de tumores y activan oncogenes.

Actualmente se conocen tres vías carcinogénicas a partir de lesiones precursoras en el cáncer colorrectal (Figura 6).

**Figura 6. Carcinogénesis en el cáncer colorrectal<sup>10</sup>**



Vía “adenoma-carcinoma”

Esta vía es la más común, responsable del 70-90% de neoplasias. En esta vía, un adenoma que ha ido acumulando mutaciones genéticas acaba generando un cáncer colorrectal con estabilidad de microsatélites. Este es el tipo de degeneración que sufren los pacientes afectados de Poliposis Adenomatosa Familiar (FAP).

Vía “neoplasia serrada”

Responsable del 10-20% de neoplasias. Esta vía suele iniciarse con mutaciones en los genes BRAF o KRAS que luego progresan por la metilación de los genes supresores de tumores. Pueden surgir tumores con estabilidad o inestabilidad de microsatélites según los genes silenciados epigenéticamente durante la progresión tumoral.

Vía “inestabilidad de microsatélites”

Representan entre el 2-7% de los tumores. La inestabilidad de microsatélites es el resultado de la reparación defectuosa del ADN por la inactivación de los genes reparadores. Esta alteración la vemos en los pacientes con síndrome de Lynch.

## 1.4 Diagnóstico

### 1.4.1 Evaluación clínica

Para el diagnóstico del cáncer de recto es indispensable una anamnesis completa y exploración física en todo paciente con sospecha de padecer dicha enfermedad. Son relevantes los antecedentes familiares, dada la asociación entre el cáncer de recto y algunas formas y síndromes hereditarios; los antecedentes personales (médicos y quirúrgicos), para tener una visión global del paciente y poder orientar así los posibles tratamientos.

La exploración física debe de incluir no solo el examen abdominal, sino también una inspección anal, perineal y un tacto rectal.<sup>1</sup>

### 1.4.2 Endoscopia

Para la evaluación del cáncer de recto (sería aplicable también al cáncer de colon) es fundamental el papel de la endoscopia; no solo permite hacer un diagnóstico visual, sino que es también de utilidad en la toma de biopsias para un diagnóstico anatomopatológico. La endoscopia puede englobar solo la visualización del ano (anoscopia), del recto (rectoscopia o proctoscopia), el recto-sigma (sigmoidoscopia) o el colon en su totalidad (colonoscopia flexible). La prueba de elección es la colonoscopia total completa bajo sedación, incluyendo la visualización de la válvula ileocecal, para descartar la presencia de neoplasias sincrónica.

#### 1.4.2.1 Anoscopia y proctoscopia

Para inspeccionar el conducto anal se utiliza el anoscopio, con una largada aproximada de 8 cm. El anoscopio permita la visualización de estructuras anales tales como hemorroides, permitiendo también la realización de procedimientos como la ligadura con bandas elásticas o la escleroterapia hemorroidal.

Para visualizar más allá del canal anal se puede utilizar el proctoscopio, que permite alcanzar hasta 25cm del margen anal, pero debido a su rigidez puede resultar incómodo para los pacientes. Clásicamente se ha usado para procedimientos tales como la polipectomía, electrocoagulación o reducción de vólvulos de sigma.

#### 1.4.2.2 Sigmoidoscopia y colonoscopia flexibles

Los métodos más usados, tanto por su mejor visualización, así como la comodidad del paciente, son la sigmoidoscopia y colonoscopia flexibles.

El sigmoidoscopio y colonoscopio flexibles son instrumentos que poseen una cámara (que sustituyó al canal óptico que se encontraba en los primeros fibrocolonoscopios) que proporciona una imagen excelente del colon y recto. Los sigmoidoscopios miden 60 cm de largo, lo que permite observar hasta el ángulo esplénico, aproximadamente, dependiendo del tamaño del colon sigmoide del paciente.

Los colonoscopios, que son hoy en día los más usados, miden entre 100 y 160 cm de longitud y permiten examinar la totalidad del colon hasta íleon terminal.

Tanto el colonoscopio con el sigmoidoscopio flexibles son instrumentos diagnósticos y terapéuticos, ya que permite el paso de instrumentos como lazos, pinzas para biopsias, electrocauterio, aspiración e irrigación.

#### 1.4.3 Resonancia Magnética

La resonancia magnética (RM) tiene su principal indicación en la evaluación de procesos pélvicos, como las neoplasias de recto o las fístulas perianales complejas. La RM es más sensible que la tomografía computarizada (TC) para el detectar afectación ósea o la invasión de tumores rectales a las paredes lateral de la pelvis. La RM permite establecer con precisión la diseminación del cáncer de recto al mesorrecto y ayuda a determinar el grado de dificultad de obtener márgenes de resección libres de enfermedad tras la cirugía.

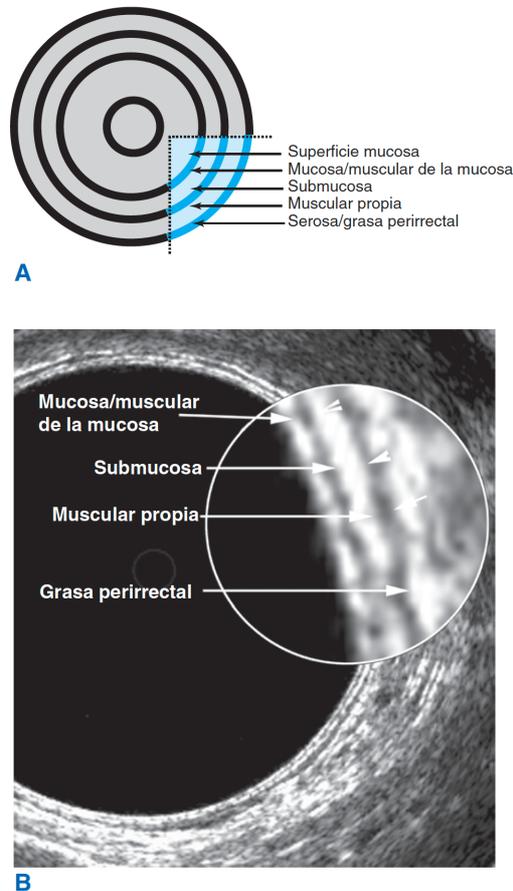
Pese a su capacidad para valorar la afectación de los esfínteres y de determinar el grado de invasión en estadios avanzados, una de las limitaciones de esta prueba es su capacidad para predecir la invasión de la pared rectal en estadio precoces, con una sensibilidad alrededor del 60%, lo que conlleva que habitualmente se use esta técnica en conjunción con otras (habitualmente la ecografía endorrectal) para el estudio preoperatorio de las neoplasias de recto<sup>11</sup>.

#### 1.4.4 Ecografía endorrectal y endoanal<sup>12</sup>

La ecografía endorrectal permite principalmente valorar la profundidad de invasión de las neoplasias de recto. La pared rectal normal se distingue como una estructura compuesta por cinco capas (Figura 7). En función de la relación e invasión de los tumores de recto la capa submucosa (tercera capa), permite distinguir los pólipos benignos de tumores invasivos; según la integridad de las distintas capas, la ecografía permite clasificar los tumores según el grado de invasión (T, en el TNM): tumores superficiales T1 a T2 y tumores más profundos T3 a T4, con una exactitud entre el 81 y 94%.<sup>13</sup> Esta técnica también permite el estudio de los ganglios linfáticos (N, en el TNM) perirectales, determinando aquellos aumentados de

tamaño que pueden sugerir afectación metastásica, con una exactitud de detección (correlacionado por anatomía patológica) entre el 58 y 83%, según las series.

**Figura 7. Capas de la pared rectal. Esquema (A) y Ecografía endorrectal (B).**



**A.** Esquema de las capas de la pared rectal observadas en la ecografía endorrectal. **B.** Ecografía endorrectal normal.<sup>1</sup>

#### 1.4.5 Otras técnicas

Existen otras técnicas diagnósticas empleadas en el diagnóstico del cáncer colorrectal, como la tomografía computarizada (TC), colonografía por TC (Colono-TC), la radiografía simple de abdomen, la tomografía por emisión de positrones (PET), angiografía... Pero dado que algunas de ellas, como la PET, no se utilizan habitualmente para el diagnóstico inicial y otras, como la colono-TC, se utilizan principalmente en el cáncer de colon y no en el de recto, no han sido detalladas en este trabajo.

#### 1.5 Estadificación

Para estadificar el cáncer de recto, al igual que se realiza en la mayoría de cánceres, se basa en la profundidad de invasión del tumor, a la afectación ganglionar y a la presencia o ausencia de metástasis a distancia (TNM). Clásicamente han existido otras clasificaciones, como la

clasificación de Dukes<sup>14</sup> y la modificación de Asler-Coller<sup>15</sup>, que han sido reemplazadas por el TNM (Tabla 1) y la clasificación en estadios (Tabla 3).

El cáncer de recto en estadio I es el más inicial e incluye aquellos adenocarcinomas que invaden la muscular de la mucosa de la pared rectal pero se limitan a la submucosa (T1) o la muscular propia (T2), sin afectación ganglionar o a distancia (No, Mo). El estadio II se compone de aquellos tumores rectales que superan la capa muscular propia llegando a la serosa o a tejidos pericólicos o perirectales, sin afectación peritoneal (T3) o con invasión a órganos o tejidos circundantes a través del peritoneo visceral (T4), sin afectación ganglionar o a distancia (No, Mo). El estadio III se define por los tumores que, independientemente de su grado de profundidad de invasión, presentan metástasis ganglionares. Por último, el estadio IV incluye los tumores que presentan metástasis a distancia.

Por la relevancia que tiene en este estudio, cabe detallar la subclasificación en los tumores T3 (aquellos que invaden los tejidos perirectales). Basados en los hallazgos de la RM, se puede dividir el estadio T3 en 4 subestadios, según el American Joint Committee on Cancer (AJCC)<sup>16</sup>. Esta clasificación ha sido adoptada también por la ESMO (European Society for Medical Oncology)<sup>17</sup>. También es de utilidad clínica la clasificación propuesta por Merkel et al., donde se divide el estadio T3 en solo 2 subgrupos: T3a o T3 superficial (T3s) y T3b o T3 profundo (T3p) (Tabla 2).

La utilidad de clasificar la enfermedad en estadios recae en su correlación con la supervivencia a cinco años<sup>18</sup>. Los pacientes en estadios I tienen porcentajes de supervivencia excelentes, >90% en la mayoría de las series. La supervivencia disminuye progresivamente a medida que aumenta el estadio de los pacientes, llegando alrededor del 15% a los cinco años en estadios IV.

**Tabla 1. Clasificación TNM (8ª Edición)**

Profundidad (T)	
TX	No puede valorarse
T0	Sin pruebas de cáncer
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor que invade submucosa
T2	Tumor que invade la muscular propia
T3	Tumor que invade a través de la muscular propia al interior de la subserosa o tejidos pericólicos o perirrectales no peritonealizados
T4	Tumor que invade directamente otros órganos o tejidos o perfora el peritoneo visceral
Afectación ganglionar (N)	
NX	No es posible valorar ganglios linfáticos regionales
N0	Sin metástasis a ganglios linfáticos
N1	Metástasis a uno a tres ganglios linfáticos pericólicos o perirrectales
N2	Metástasis a cuatro o más ganglios linfáticos pericólicos o perirrectales
N3	Metástasis a cualquier ganglio linfático y un tronco vascular denominado mayor
Metástasis a distancia (M)	
MX	No se encuentran metástasis a distancia
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia

**Tabla 2. Subclasificación del estadio T3**

Profundidad de invasión más allá de la muscular propia (mm)	Guía AJCC <sup>16</sup> y ESMO <sup>17</sup>	Merkel S et al. <sup>19</sup>
<1 mm	T3a	T3a o T3 superficial
1-5 mm	T3b	
6-15 mm	T3c	T3b o T3 profundo
>15 mm	T3d	

**Tabla 3. Clasificación por estadios basados en la clasificación TNM.**

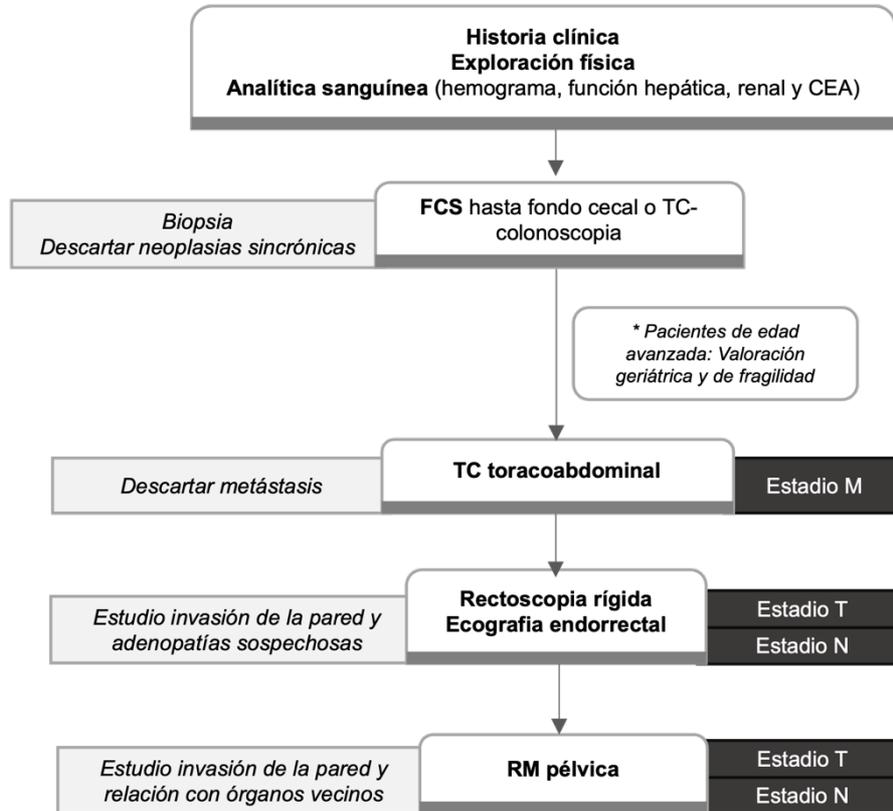
Estadios TNM	
T1-2 No	I
T3 No	IIA
T4 No	IIB
T1-2 N1	IIIA
T1-2 N2 T3 N1	IIIB
T3 N2	IIIC
M1	IV
Clasificación de Dukes <sup>14</sup>	
Tipo A	Limitado a la pared del recto, sin metástasis a ganglios linfáticos o a distancia.
Tipo B	Afectación por contigüidad de los tejidos perirrectales, pero sin metástasis a ganglios linfáticos.
Tipo C	Metástasis a ganglios linfáticos
Tipo D	Presencia de metástasis a distancia
Modificación de Astler-Coller <sup>15</sup>	
Clase A	Tumor limitado a la mucosa
Clase B1	Tumor que llega a la muscular propia sin atravesarla y sin metástasis a ganglios linfáticos.
Clase B2	Tumor que invade la muscular propia sin metástasis a ganglios linfáticos.
Clase C1	Tumor que llega a la muscular propia sin atravesarla con metástasis a ganglios linfáticos.
Clase C2	Tumor que invade la muscular propia con metástasis a ganglios linfáticos.
Clase D	Presencia de metástasis a distancia

Tal y como se ha explicado en apartados anteriores, el estudio preoperatorio permite estadificar correctamente el cáncer de recto. Así, la ecografía endorrectal o la resonancia magnética son pruebas que permiten un correcto estudio de la profundidad de invasión y la afectación ganglionar (estadio por ecografía, uTxNx, añadiendo el prefijo “u”, de *ultrasound*) y la TC permite un estudio de la afectación a distancia (Mx).

En la Figura 8 se incluye un algoritmo del diagnóstico del cáncer de recto.

El estadio definitivo, no obstante, se obtiene con el examen patológico del tumor tras la intervención quirúrgica, incluyendo los ganglios linfáticos adyacentes (estadio patológico, pT pN, añadiendo el prefijo “p”, de *pathology*).

**Figura 8. Algoritmo diagnóstico del cáncer de recto**



### 1.6 Anatomía Patológica

Alrededor del 95% de las neoplasias malignas colorrectales son carcinomas que se originan en las glándulas epiteliales del recto. Según sus características histológicas, se pueden clasificar en<sup>20</sup>:

- *Adenocarcinoma (convencional)*: Se refiere a la forma habitual de la neoplasia maligna del epitelio glandular colónico. Los grados de diferenciación histológica del adenocarcinoma son:
  - o bien diferenciado (G1; > 95% del tumor forma glándulas);
  - o moderadamente diferenciado (G2; 50-95% del tumor forma glándulas);
  - o pobremente diferenciado (G3; < 50% del tumor forma glándulas).
- *Adenocarcinoma mucinoso (= coloide)*: Más del 50% de la lesión está formada por lagos de mucina extracelular, que contienen epitelio maligno formando acinos, tiras epiteliales o células sueltas. Se asocia con frecuencia a inestabilidad de microsatélites.

- *Adenocarcinoma de células en anillo de sello*: Más del 50% de las células neoplásicas muestran abundante mucina intracelular (células “en anillo de sello”) independientemente de que pueda también haber lagos de mucina extracelular. Algunos muestran inestabilidad de microsatélites.
- *Carcinoma adenoescamoso*: Posee características de carcinoma epidermoide y de adenocarcinoma, bien en áreas separadas del mismo tumor o bien entremezcladas. Se requiere más de un foco ocasional de diferenciación escamosa.
- *Carcinoma medular*: Se caracteriza por una sábana de células malignas con núcleo vesicular, nucleolo prominente y cito plasma eosinófilo abundante rodeadas por un infiltrado linfocitario intenso. Es una variante rara que se asocia invariablemente a inestabilidad de microsatélites y que tiene mejor pronóstico que el carcinoma pobremente diferenciado e indiferenciado.
- *Carcinoma indiferenciado*: Tumor maligno epitelial sin ninguna evidencia de diferenciación más allá de la propiamente epitelial (sin diferenciación glandular, escamosa, ni neuroendocrina). Estos tumores son genéticamente distintos y se asocian típicamente con inestabilidad de microsatélites.

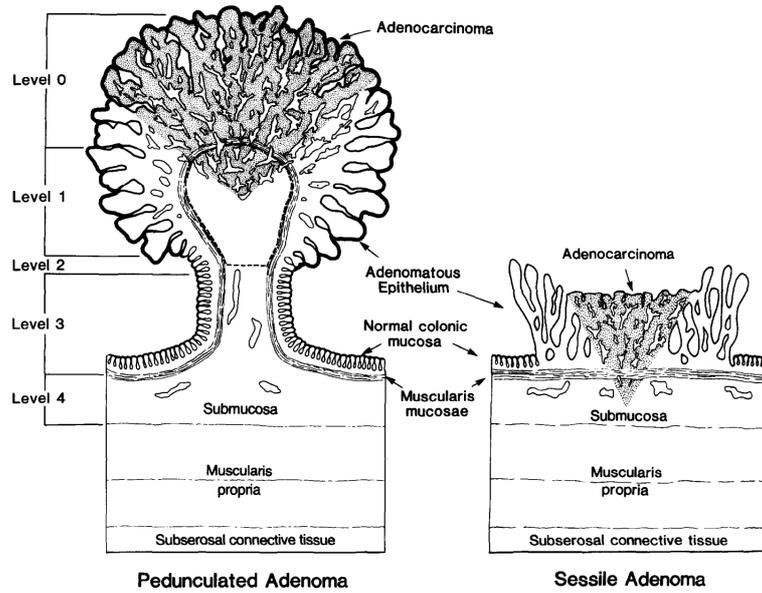
Existen otros tipos de tumores de estirpes diferentes a los carcinomas que también pueden localizarse en el recto:

- *Tumores neuroendocrinos*: se desarrollan a partir de las células productoras de hormonas.
- *Tumores del estroma gastrointestinal*: se originan en los vasos sanguíneos o tejido conectivo de las paredes del recto.
- *Linfomas*.

#### 1.6.1 Factores de riesgo anatomopatológicos

Pese a que el cáncer de recto en estadio precoz tiene mejor pronóstico, algunos pacientes experimentan recidivas locales, ganglionares o a distancia durante el seguimiento debido a que pese a su estadio inicial, estos pacientes presentan tumores con características de mal pronóstico. La subclasificación de Haggitt<sup>21</sup> (para pólipos pediculados) (Figura 9) y la de Kudo/Kikuchi<sup>22</sup> (para pólipos sésiles) (Figura 10) permiten clasificar la el grado de invasión de la submucosa, que se considera uno de los factores más importantes de posible afectación ganglionar. Estas clasificaciones son útiles ya que se ha demostrado que el grado de invasión de la submucosa, junto con otros factores como la invasión linfovascular, el grado histológico o la presencia de brotes tumorales (*budding tumor*), permiten predecir el riesgo de afectación ganglionar y de recidiva local.

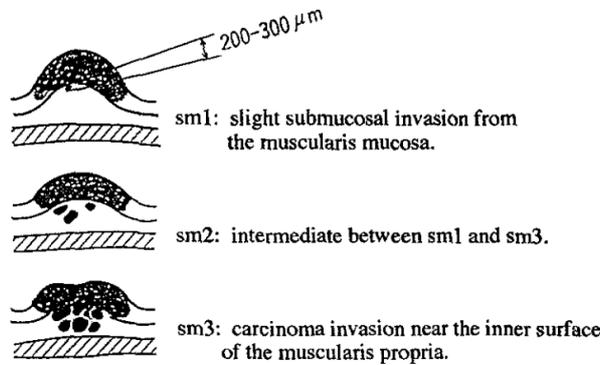
**Figura 9. Clasificación de Haggit<sup>21</sup>**



**Nivel 0:** Carcinoma “in situ”; **Nivel 1:** Invasión de la submucosa a nivel de la cabeza del pólipo; **Nivel 2:** Invasión de la muscularis mucosae de la base de la cabeza; **Nivel 3:** Invasión del tallo; **Nivel 4:** Invasión de la submucosa en la pared del pólipo por debajo del tallo.

Cuando se trata de un pólipo sésil, cualquier invasión por debajo de la muscular de la mucosa se considera un nivel 4 de invasión. Por el contrario, en el caso de un adenoma pediculado, el carcinoma invasivo debe atravesar una distancia considerable hasta alcanzar la submucosa del intestino subyacente.

**Figura 10. Clasificación Kudo/Kikuchi<sup>22</sup>**



### 1.7 Tratamiento

En este apartado detallaremos el tipo de tratamiento del cáncer de recto. Dado a que este puede presentarse en diferentes fases de la enfermedad, las estrategias de tratamiento variaran según el estadio.

Inicialmente hablaremos de las distintas estrategias posibles (quirúrgicas y médicas) y posteriormente dividiremos los distintos tratamientos según el estadio del cáncer de recto.

### 1.7.1 Tratamiento quirúrgico

#### 1.7.1.1 Tratamiento radical (ETM)

El objetivo terapéutico en el cáncer de recto es extirpar el tumor primario junto a su aporte linfvascular (incluido en el mesorrecto), así como cualquier otro órgano o tejido circundante que se encuentre invadido por el tumor. De este modo, la escisión total del mesorrecto (ETM, o TME, *total mesorectal excision*) es el tratamiento convencional del cáncer de recto que consigue controlar la enfermedad locorregional, con un porcentaje de recidiva local menor al 5%<sup>23</sup>.

Según la altura del recto donde se localice el tumor variará la técnica quirúrgica. Así, tal y como hemos mencionado previamente, si dividimos el recto en tres segmentos:

- Neoplasia de recto alto: de 12 a 15 cm del margen anal.  
Son tumores localizados por encima de la reflexión peritoneal. No se suele indicar el tratamiento neoadyuvante en estos pacientes. La técnica quirúrgica de elección es la resección anterior alta (RAA) de recto con escisión subtotal del mesorrecto.
- Neoplasia de recto medio: de 6 a 12 cm del margen anal.  
La técnica de elección es la resección anterior baja (RAB) de recto con ETM. El tratamiento neoadyuvante se realiza en función de las características del tumor, tal y como se detalla en el siguiente apartado.
- Neoplasia de recto bajo: entre 0 a 5cm del margen anal.  
En estos casos la elección de la técnica quirúrgica puede resultar más compleja. Un hecho capital y que marcará en gran medida el tipo de técnica a utilizar es la afectación del aparato esfinteriano. Si el tumor respeta los esfínteres, se pueden aplicar los mismos principios que en los tumores de recto medio: RAB con ETM. Si, por lo contrario, hay afectación del aparato esfinteriano, no es posible realizar una RAB ya que no realizaríamos una resección completa. Si el esfínter anal interno se encuentra afecto pero no el externo, se puede valorar una resección interesfinteriana con reconstrucción coloanal. Si ambos se encuentran afectados por el tumor, o hay afectación del canal anal, optaremos por una resección abdominoperineal (RAP) o intervención de Miles.

Todas estas técnicas se pueden realizar con un abordaje abierto, laparoscópico, laparoscópico combinado con transanal y, de más reciente aparición, laparoscópico asistido por robot.<sup>24,25</sup>

La ETM es una técnica donde se realiza la exéresis completa del recto y del mesorrecto, en las resecciones anteriores bajas y ultrabajas. En resecciones más altas (resección anterior alta o resección rectosigmoidea) se acepta la realización de una escisión parcial del mesorrecto,

dejando como mínimo 5 cm de margen al tumor. La ETM disminuye las tasas de recurrencia local y aumenta la supervivencia.

La recurrencia en el cáncer de recto suele tener mal pronóstico. Debido a la anatomía de la pelvis, en los casos de recidiva a menudo se ven afectadas otras estructuras u órganos pélvicos, que en algunos casos requiere de una exanteración pélvica. Esta intervención es similar a la resección abdominoperineal, pero añadiendo a la resección los uréteres, la vejiga y el útero y vagina o la próstata, con realización de una colostomía terminal definitiva y una reconstrucción tipo Bricker o urostomía cutánea para drenaje de la vía urinaria.

#### 1.7.1.2 Tratamiento local (TEM)

Otra técnica empleada en estadios precoces de la enfermedad es la cirugía local, conocida como *microcirugía endoscópica transanal (TEM, del inglés Transanal Endoscopic Microsurgery)*. El TEM fue introducido por Buess et al. en 1984<sup>26</sup>. Se trata de una técnica que permite la exéresis de lesiones rectales benignas o malignas hasta 20 cm del margen anal. En los años posteriores a la publicación de la técnica descrita por Buess, surgieron modificaciones como el TEO<sup>27</sup> (*Transanal Endoscopic Operation*), que utiliza un monitor de alta definición (los usados en cirugía laparoscópica) o el TAMIS<sup>28</sup> (*TransAnal Minimally Invasive Surgery*), que incorpora un sistema de puerto único (también usado en cirugía laparoscópica).

Esta técnica, como explicaremos a continuación, se usa principalmente en tumores T1, pero no permite el estudio anatomopatológico de los ganglios linfáticos, por lo que podría infradiagnosticar el tumor (diagnosticar un estadio inferior al real). La resección local debe considerarse como una biopsia escisional, porque el análisis patológico definitivo puede revelar un carcinoma invasor que requiera de un tratamiento más radical posterior.

#### 1.7.2 Tratamiento quimioradioterápico neoadyuvante

Algunos tumores rectales, sobre todo en estadios localmente avanzados, pueden beneficiarse de un tratamiento quimioterápico y radioterápico previos a la cirugía. El tratamiento neoadyuvante reduce las recidivas locales y aumenta la supervivencia y, además, puede producir una reducción del tumor que aumenta la probabilidad de resección y de un procedimiento que respete el esfínter, puede reducir el estadio del tumor por el tratamiento de los ganglios linfáticos locales afectados<sup>17</sup>. No obstante, también puede suponer un sobretratamiento para tumores en estadios precoces, puede condicionar una alteración de la cicatrización de la herida y la radioterapia puede inducir una fibrosis pélvica, lo que aumenta el riesgo de complicaciones quirúrgicas.

El tratamiento quimioterápico neoadyuvante recomendado por la NCCN es la capecitabina (capecitabina 1000–1250 mg/m<sup>2</sup> via oral, dos veces al día durante 14 días cada 3 semanas hasta un total de 6 meses perioperatorios -antes y después de la cirugía-). La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, administrado por vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracilo (5-FU). La capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos. La enzima responsable de la conversión final a 5-FU, la timidina fosforilasa, se encuentra en tejidos tumorales, así como en tejidos normales, aunque con niveles generalmente más bajos. El metabolismo de 5-FU por vía anabólica bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiurídílico hacia el ácido timidílico, por ello interfiere con la síntesis del ADN. La incorporación del 5-FU también conduce a la inhibición del ARN y síntesis proteica. Dado que tanto el ADN como el ARN son esenciales para la división y el crecimiento celular, el efecto de 5-FU puede crear una deficiencia de timidina que provoca un crecimiento no equilibrado y la muerte celular. Los efectos de la privación del ADN y el ARN se acentúan en las células que proliferan más rápidamente y que metabolizan 5-FU con mayor velocidad.<sup>29</sup>

El tratamiento radioterápico neoadyuvante suele ser un ciclo largo, de 5 semanas, con una dosis de 1.8 Gy, 5 días a la semana. La dosis total recomendada es de 45 Gy con un *boost* (refuerzo) en la zona tumoral de 5.4 Gy (para un total de 50.4 Gy)<sup>30</sup>. Los campos de radioterapia deben incluir, como mínimo, el tumor, con un margen de 2 a 5 cm, el mesorrecto, la región presacra y la íliaca interna (para incidir sobre las cadenas ganglionares).

Tras la neoadyuvancia, se recomienda volver a evaluar el tumor con nuevas pruebas de imagen, habitualmente con una nueva RM pélvica y nuevo TC Tóraco-Abdominal de extensión.

### 1.7.3 Tratamiento según el estadio

#### 1.7.3.1 Estadio 0 (Tis, N0, M0)

Los pólipos rectales se consideran lesiones premalignas con potencial para progresar a adenocarcinomas entre el 9-37,5%.<sup>31,32</sup> Pese a que el tamaño de la lesión es un factor de riesgo de malignidad (lesiones mayores de 2 cm presentan un riesgo de malignidad superior al 50%), no se conocen aun suficientes factores predictores de malignidad de estas lesiones<sup>1</sup>. Por este motivo, se recomienda la exéresis de estas lesiones, para poder establecer un diagnóstico definitivo y poder ofrecer el mejor tratamiento oncológico.

Para lesiones pequeñas, la resección endoscópica es el tratamiento de elección. Para lesiones de mayor tamaño, se puede realizar una resección endoscópica con técnica de *piecemeal* o una mucosectomía transanal, con el riesgo de realizar resecciones no curativas o la obtención de

muestras fragmentadas que impidan un correcto diagnóstico histológico. Por este motivo, algunos autores apuestan por la resección de pared completa vía TEM, con buenos resultados, obteniendo porcentajes de adenocarcinomas T1 superiores al 20% en resecciones de adenomas<sup>32</sup>.

#### 1.7.3.2 Estadio 1 (T1-2, N0, M0)

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Guía Clínica Práctica en Oncología de los Estados Unidos de America<sup>30</sup>, realiza recomendaciones terapéuticas con grados de evidencias mínimos 2A. Para los estadios más precoces de adenocarcinoma rectal (T1, sin metástasis ganglionar ni a distancia) se recomienda la resección local transanal. En los casos en los que se confirme que se trata de un tumor confinado en la submucosa (T1) sin factores de mal pronóstico (afectación de los márgenes, invasión linfovascular, pobremente diferenciado o sm3 –invasión del tercio inferior de la submucosa), se recomienda hacer un seguimiento sin necesidad de más procedimientos; en caso contrario (grado de invasión mayor o factores de mal pronóstico) se recomienda completar la cirugía con una ETM.

En aquellos pacientes en los que en las pruebas preoperatorias se diagnostica de un adenocarcinoma T2 (invasión de la capa muscular propia) o T3 superficial, la técnica recomendada es la ETM.

Pese a que la cirugía local permite la exéresis de todas las capas del recto, la diferencia en el tratamiento recomendado entre los tumores T1 y T2-T3s recae en la exéresis del mesorrecto que contiene el drenaje linfático del recto, lo que conduce a una resección de ganglios potencialmente afectos. Está descrito que pueden aparecer metástasis ganglionares (incluso cuando las pruebas diagnósticas -RM y EER- no las detectan) en un 0-12% en los T1, el 12-28% en los T2 y el 36-79% en los T3<sup>33</sup>. Por este motivo, dado que en la cirugía local transanal solo se trata el tumor, pero no se extirpan los ganglios del mesorrecto, no se considera de elección como técnica inicial en tumores T2 o superior.

Actualmente el tratamiento neoadyuvante seguido de resección local se reserva solo para pacientes seleccionados. Su uso es aceptado en casos de pacientes con elevado riesgo quirúrgico o que rechacen una intervención radical como es la ETM. Su uso en pacientes sin estas características, es decir, pacientes que sí serían candidatos a una cirugía radical, se reserva solo en contexto de ensayos clínicos dado que no se dispone de evidencia sólida para recomendarlo en todos los casos; y es, de hecho, el objeto principal de estudio de este trabajo.

Otra estrategia en estos tumores es la conocida como “*Watch and Wait*”, que consiste en una monitorización estrecha de los pacientes que tras realizar un tratamiento quimio-radioterápico responden de forma completa (no muestran signos de enfermedad residual)

para detectar posibles recidivas de forma precoz. Esta estrategia tampoco cuenta con suficiente evidencia científica en la actualidad.<sup>34</sup>

#### *1.7.3.3 Estadio 2 (T3-4, N0, M0) y 3 (T1-3, N1-2)*

En los adenocarcinomas de recto que infiltran más allá de la capa muscular propia hasta la subserosa (T3) o incluso afectando a órganos vecinos (T4), o aquellos en los que hay afectación ganglionar (N+) suelen utilizarse terapias neoadyuvantes con quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) ya que presentan un aumento del riesgo de recurrencia local y a distancia.

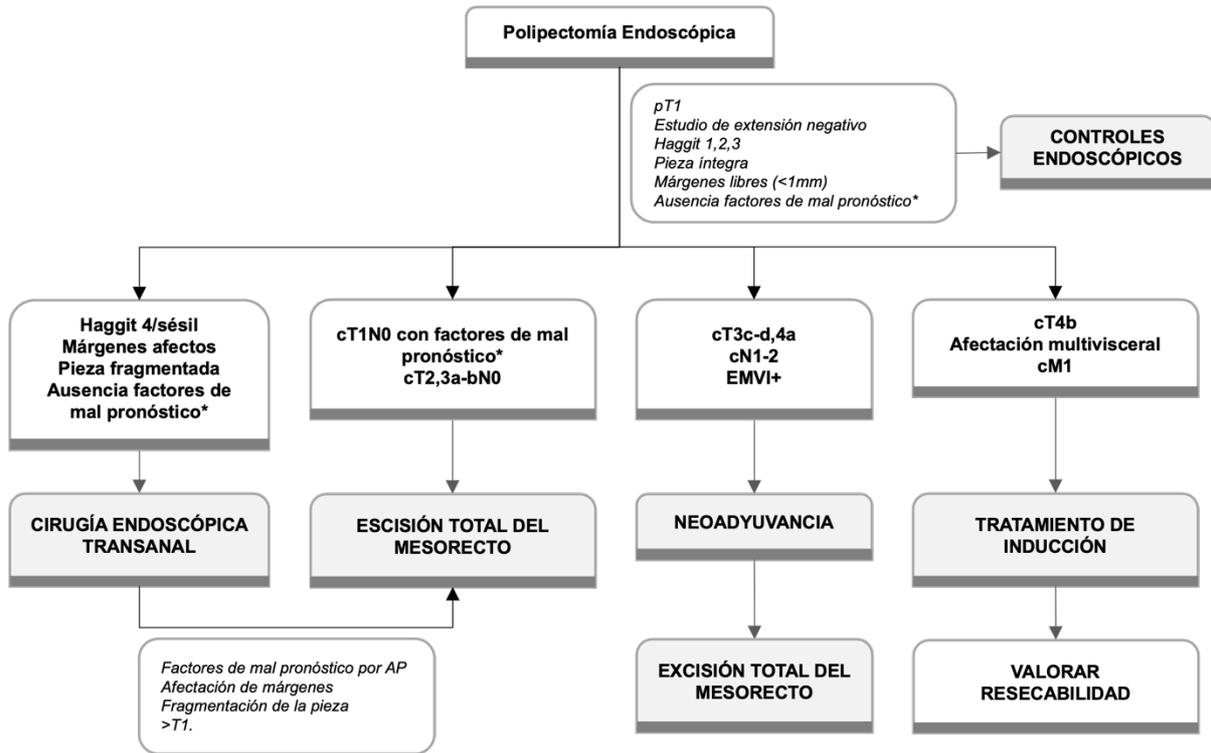
#### *1.7.3.4 Estadio 4 (M1)*

Es sumamente importante diferenciar dos tipos de pacientes con enfermedad metastásica según la intención del tratamiento que recibirán: tratamiento con intención curativa o con intención paliativa.

A diferencia de muchos otros cánceres, los pacientes con cáncer de recto (al igual que con cáncer de colon) con metástasis aisladas y posibles de extirpar, pueden beneficiarse de una resección (metastasectomía)<sup>35</sup> que es potencialmente curable. En los últimos tiempos, los avances en técnicas quirúrgicas y tratamientos sistémicos han permitido un mejor control de la enfermedad y, con ello, cambiar radicalmente el pronóstico en estos pacientes.

En pacientes con enfermedad metastásica con intención paliativa, el tratamiento se realizará en función de la sintomatología. Es importante valorar individualmente y de manera realista la morbilidad de cualquier procedimiento frente al beneficio potencial en estos pacientes con esperanza de vida limitada. En pacientes con oclusión intestinal por progresión local de la neoplasia (no así en casos de oclusión por carcinomatosis peritoneal), se pueden utilizar endoprótesis intraluminales (aunque su uso es controvertido y debe reservarse para neoplasias de recto superior, ya que pueden dar clínica de tenesmo rectal)<sup>36</sup> o realizar una colostomía lateral; en pacientes con hemorragias digestivas por sangrado de la neoplasia, se puede realizar una cirugía resectiva o radioterapia paliativa.

**Figura 11. Algoritmo de tratamiento del cáncer de recto<sup>17,30</sup>**



\*Factores de mal pronóstico: invasión angiolinfática o perineural, tumor budding, grado histológico.

## Capítulo 2. Hipótesis y Objetivos

## 2.1 Hipótesis

En pacientes diagnosticados de adenocarcinoma rectal localizado a igual o menos de 10cm del margen anal y con un tamaño de 4 cm o menos, con estadio T2, No, Mo o T3s, No, Mo, que reciben tratamiento con quimioradioterapia (QRT) neoadyuvante y posteriormente resección local transanal (TEM), los resultados en cuanto a recidiva local y tolerancia serán no inferiores a los obtenidos con cirugía radical (ETM), con una mejor calidad de vida.

## 2.2 Objetivos

### 2.2.1 Objetivo principal

El objetivo principal de este trabajo es analizar los resultados de recidiva local a 2 años en los pacientes tratados con QRT y TEM frente a la de los pacientes tratados con el tratamiento quirúrgico radical convencional (ETM).

### 2.2.2 Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios son:

- Análisis de la tolerancia y efectos secundarios de la QRT.
- Morbi-mortalidad postoperatoria en ambos grupos.
- La respuesta clínica y patológica de los pacientes sometidos a QRT.
- Calidad de vida.
- Resultados de supervivencia a 3 años en ambos grupos

En este estudio se presentan los resultados (secundarios) a corto plazo del estudio respecto a los pacientes incluidos, tolerancia y efectos adversos de la QRT, complicaciones quirúrgicas y resultados patológicos en ambos grupos.

## Capítulo 3. Material y Métodos

### 3.1 Diseño del estudio

El estudio TAU-TEM es un ensayo clínico fase 3, multicéntrico, prospectivo, abierto, de no inferioridad, aleatorizado y controlado, sobre el tratamiento del cáncer de recto T2–T3 (superficial), No, Mo tratados con quimio-radioterapia y cirugía local (TEM) frente a cirugía radical (ETM).

El estudio cuenta con 17 unidades de cirugía colorrectal de hospitales de segundo y tercer nivel. Todos los hospitales participantes pertenecen al Sistema Sanitario Público Español.

### 3.2 Población a estudio

Para conseguir el tamaño muestral predeterminado y aumentar al mismo tiempo la validez externa del estudio, se utilizó un diseño multicéntrico. El estudio cuenta con 17 unidades de cirugía colorrectal de hospitales de segundo y tercer nivel. Todos los participantes pertenecen al Sistema Sanitario Público Español. Dichos hospitales cuentan con cirujanos colorrectales especializados, así como especialistas en radiodiagnóstico, oncología y radioterapia. Los hospitales incluidos fueron:

- Hospital Universitario Parc Taulí (Sabadell)
- Hospital Clinic (Barcelona)
- Hospital de Bellvitge (L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona)
- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)
- Hospital General Universitario de Valencia (Valencia)
- Hospital Marqués de Valdecilla (Santander)
- Hospital Universitario Torrecárdenas (Almería)
- Hospital Universitari Vall d'Hebrón (Barcelona)
- Hospital del Mar (Barcelona)
- Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid)
- Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)
- Hospital de Sagunto (Port de Sagunt, Valencia)
- Hospital Universitario de Cabueñes (Gijón)
- Hospital Universitario de Donostia (San Sebastián)
- Hospital General Universitario de Elche (Elche, Alicante)
- Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII (Tarragona)
- Hospital Universitari MútuaTerrassa (Terrassa, Barcelona)

### 3.2.1 Definición de la población a estudio

Se realizó una colonoscopia completa con biopsias multifocales a todos los pacientes diagnosticados de un tumor rectal para confirmar el diagnóstico y hacer una aproximación de su tamaño y distancia al margen anal. También se realizó una ecografía endorrectal (EER) y/o una resonancia magnética pélvica (RM) para una mejor caracterización de la lesión (estadio T y N) y una TC Abdominal para la evaluación de metástasis a distancia (estadio M).

Para la estadificación preoperatoria con EER se utilizaron los criterios descritos por Hildebrandt<sup>37</sup>, y para el estadiaje con RM pélvica, los criterios descritos por Brown<sup>17,38</sup>.

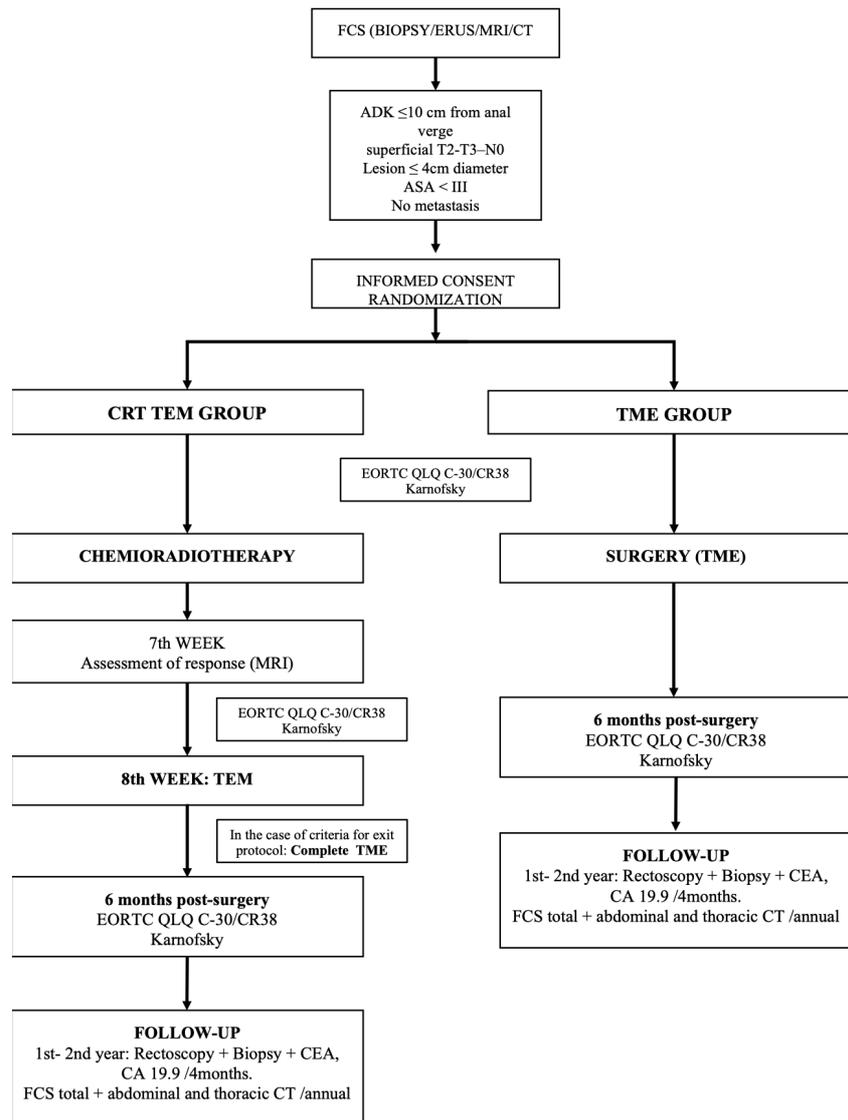
Los tumores T3 se subdividieron en dos grupos: superficial, cuando la invasión del mesorrecto era menor de 5mm, y profundo, cuando ésta era mayor o igual a 5mm<sup>16,19,39</sup>.

### 3.2.2 Protocolo del estudio

El protocolo del estudio, la información para los pacientes y los documentos del consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de Ética e Investigación Clínica de todos los centros participantes de acuerdo con el Real Decreto 1090/2015. El comité de referencia fue el comité de ética del Hospital Universitario Parc Taulí (ID: TAU-TEM-2009-01). El estudio fue registrado en las bases de datos de ClinicalTrials.gov (ID: NCT01308190) y la EU Clinical Trials Registry (Número EudraCT: 2009-014310-94). El protocolo definitivo se publicó en el *International Journal of Colorectal Disease* en 2018<sup>40</sup>.

El estudio se realizó de acuerdo con las normas y recomendaciones de la 7ª revisión de la declaración de Helsinki<sup>41</sup>, SPIRIT 2013 (Standard Protocol Articles for Clinical Trials)<sup>42</sup> y normas CONSORT para estudios aleatorizados<sup>43</sup>, así como siguiendo las leyes españolas y las regulaciones para la investigación biomédica, con la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En la Figura 12 se puede ver el diagrama de flujo del protocolo del estudio.

**Figura 12. Diagrama de flujo del protocolo del estudio.**



### 3.2.3 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron:

- ADK rectal localizado a 10 cm o menos del margen anal, medidos por rectoscopia rígida o por RM;
- Estadio preoperatorio T2 o T3s, NO por EER y/o RM (utilizando el estadio más avanzado en caso de discordancia);
- Tumores con diámetro máximo de 4 cm o menos medidos por RM;
- Clasificación ASA ≤ III;
- Ausencia de metástasis a distancia, evaluadas por TC abdominal y Rx o TC de tórax.

### 3.2.4 Criterios de exclusión

Los pacientes fueron excluidos del estudio si presentaban las siguientes características:

- Estadio preoperatorio T1, T3p o T4, con N positivas por EER y/o RM;
- Presencia de metástasis a distancia;
- Tumores colorrectales sincrónicos;
- Antecedentes de radioterapia que imposibiliten la realizar nuevos ciclos de radioterapia;
- No firmar o revocar el consentimiento informado.

Los pacientes excluidos fueron asignados al protocolo de tratamiento estándar.

Todos los pacientes que presentaban los criterios de inclusión y ninguno de exclusión completaron dos cuestionarios de calidad de vida validados por la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer). Un cuestionario general, el EORTC QLQ-C30 (versión 2)<sup>44</sup>, y un módulo específico para el cáncer colorrectal, el EORTC QLQ-CR38.<sup>45</sup> También se realizó la Escala de Karnofsky<sup>46</sup> para medir la calidad de vida general.

### 3.2.5 Criterios de retirada

Los pacientes que tras el inicio del estudio presentaron alguno de los siguientes eventos fueron retirados del estudio y tratados según el protocolo estándar:

- Durante la neoadyuvancia
  - o Efecto adverso que imposibilita completar el tratamiento quimioterápico y/o radioterápico
- Tras neoadyuvancia:
  - o Progresión de la enfermedad vista por RM (aumento del estadio T o aparición de adenopatías sospechosas)
- Tras el análisis anatomopatológico:
  - o Ausencia de respuesta a la QRT.
  - o Características de mal pronósticos: ausencia de diferenciación, infiltración venosa, linfática o perineural
  - o Estadio igual o superior a ypT3p
  - o Afectación del margen de resección

Estos pacientes fueron analizados según un análisis por intención de tratar modificado (ver apartado de Resultados).

### 3.2.6 Consentimiento informado y consideraciones legales

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y que no cumplieron los criterios de exclusión para participar en este ensayo clínico fueron informados del mismo, de la naturaleza del mismo, duración, objetivos, posibles inconvenientes y complicaciones que pudieran acontecer y se les ofreció participar en él. Los pacientes debían tener la capacidad legal para ejercer su libertad de decisión, así como dar su consentimiento y firmar la copia escrita de éste, pudiendo retirarse del ensayo clínico en cualquier momento.

El almacenamiento de los datos y su procesamiento se ha llevado a cabo siguiendo la actual legislación acerca de la protección de datos. Los pacientes fueron identificados única y exclusivamente por su código identificador del estudio, sin incluir información personal, garantizando así su anonimato.

### 3.3 Aleatorización

Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a uno u otro grupo de estudio (QRT-TEM o ETM), con proporción 1:1, utilizando una lista aleatoria generada por ordenador centralizada por la compañía Efficce Servicios para la Investigación SL (*Contract Research Organization, CRO*).

### 3.4 Procedimientos

Los pacientes completaron los tests de calidad de vida (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR38 y Karnofsky) en la visita previa a la intervención o durante el ingreso de la cirugía.

Previamente a la cirugía, todos los pacientes realizaron preparación mecánica del colon y, de acuerdo con el protocolo de cada centro participante, se administró profilaxis antibiótica durante la inducción anestésica y profilaxis tromboembólica.

#### 3.4.1 Grupo control: Escisión total del mesorrecto (ETM)

La intervención se realizó aproximadamente 1 mes después de la inclusión del paciente en el estudio, siguiendo los principios oncológicos aceptados y validados.

Se realizó el procedimiento clásico de escisión total mesorrectal descrito por Heald<sup>23</sup>, eligiendo una de las siguientes técnicas según la localización del tumor respecto al margen anal y según los criterios aplicados en las unidades de cirugía de los centros participantes: resección abdominoperineal (RAP) o resección anterior baja (RAB). Se utilizó un abordaje laparotómico,

laparoscópico, laparoscópico y transanal combinado (TaTME)<sup>47</sup> o laparoscópico asistido por robot. La realización de ileostomía de protección fue a criterio de cada centro participante.

### 3.4.2 Grupo experimental a estudio: Quimiorradioterapia (QRT) neoadyuvante y resección local transanal (TEM)

#### 3.4.2.1 Tratamiento neoadyuvante

El tratamiento neoadyuvante con quimioterapia se realizó concomitantemente con la radioterapia y consistió en la administración de capecitabina 825 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas en los días de radioterapia. La radioterapia se realizó en fracciones diarias de 1.8 Gy, 5 días a la semana, según los regímenes estándar. La dosis total fue de 45 Gy con un *boost* o refuerzo de 5.4 Gy en el área del tumor, para un total de 50.4 Gy.<sup>30</sup>

En la 7ª semana después del fin del tratamiento neoadyuvante, se evaluó la respuesta clínica con una RM pélvica.

Para la monitorización de la morbi-mortalidad asociada a la QRT se utilizaron los criterios Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0.<sup>48</sup>

#### 3.4.2.2 Cirugía local transanal

La cirugía local se realizó en la 8ª semana tras la finalización de la QRT neoadyuvante.

La resección transanal endoscópica se realizó con el dispositivo clásico descrito por Buess (TEM)<sup>26</sup>, o el dispositivo de TEO<sup>27</sup> (*Transanal Endoscopic Operation*), que utiliza un monitor de alta definición (los usados en cirugía laparoscópica) o TAMIS<sup>28</sup> (*TransAnal Minimally Invasive Surgery*), que incorpora un sistema de puerto único (también usado en cirugía laparoscópica). La intervención se realizó bajo anestesia general o anestesia peridural.

La resección se llevó a cabo dejando unos márgenes mayores a 15–20 mm de la lesión, incluyendo la pared completa sin penetrar en la grasa perirrectal y con cierre del defecto completo o parcial (sin dejar con tensión la sutura), seguido de un lavado con solución salina y povidona yodada al 1%, antes y después del cierre del defecto.

### 3.5 Anatomía patológica

Se utilizaron dos clasificaciones para describir el grado de regresión histológica en tumores rectales tratados con quimio-radioterapia: la clasificación de Bouzourene<sup>49</sup> y la de Dworak<sup>50</sup>.

La presencia de respuesta histológica correcta tras QRT se determina por el estudio anatomopatológico del tumor tras exéresis por TEM, para establecer el grado de regresión (Tumor Regression Grade, TRG): TRG 1, TRG 2, TRG 3 en la clasificación de Bouzourene, o TRG 4, TRG 3 o TRG 2 en la clasificación de Dworak. El rango de respuesta comprende desde la sustitución de células tumorales por fibrosis hasta la presencia de células cancerígenas sin cambios, pasando por distintos grados de predominio de tumor o de fibrosis.

En el estudio patológico de las muestras se determinó:

- Grupo control (ETM):
  - o Tamaño tumoral
  - o Grado de diferenciación de ADK
  - o Estadio T y N (ganglios encontrados y afectados)
  - o Presencia de infiltración venosa, linfática o perineural
  - o Márgenes de resección (distal y circunferencial).
- Grupo a estudio (TEM):
  - o Tamaño tumoral
  - o Grado de diferenciación de ADK
  - o Grado de respuesta a la QRT
  - o Estadio T
  - o Presencia de infiltración venosa, linfática o perineural
  - o Márgenes de resección (lateral y profundo).

Por lo tanto, la diferencia entre los análisis entre los dos grupos se basan en el tratamiento neoadyuvante (la respuesta a QRT solo se puede evaluar en el grupo QRT/TEM) y al tipo de cirugía (la afectación ganglionar solo puede evaluarse en el grupo de cirugía radical).

### 3.6 Definición de respuesta clínica y patológica a la QRT preoperatoria

Tras 7 semanas de la finalización de la QRT preoperatoria, antes de la realización de la cirugía local (TEM), se realizó una RMN pélvica para determinar la *respuesta clínica/radiológica* tras el tratamiento. Según los criterios RECIST<sup>51</sup> para RMN podemos encontrar las siguientes situaciones: la respuesta completa se define como la completa desaparición del tumor; la respuesta parcial, como una reducción > 30% de la suma de los diámetros del tumor; la progresión de la enfermedad, definida como el incremento de la suma total de diámetros > 20%; y la estabilidad de la enfermedad, como aquella situación entre la respuesta parcial y la progresión de la enfermedad (reducción < 30% o aumento < 20% de la suma de diámetros tumorales).

En la RMN también se evaluó la aparición o crecimiento de adenopatías, para establecer el estadio N postneoadyuvancia.

La *respuesta patológica* se determinó tras la intervención quirúrgica, usando las clasificaciones de Bouzourene<sup>22</sup> (TRG 1, TRG 2 o TRG 3) o la de Dworak<sup>23</sup> (TRG 4, TRG 3 o TRG 2), según las preferencias de los patólogos en cada centro.

### 3.7 Seguimiento

Se realizaron los cuestionarios de calidad de vida (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR38 y Karnofsky) como mínimo 6 meses después de la cirugía, en ambos grupos.

Durante el seguimiento se realizaron múltiples visitas con un seguimiento mínimo de 2 años. Según el protocolo inicial, estas fueron a las 16, 24, 32, 48, 64, 80 y 96 semanas tras la cirugía, aproximadamente. Dada la organización propia de cada centro y que el seguimiento de algunos pacientes coincidió con la pandemia mundial por Coronavirus, la cadencia de estas visitas no se mantuvo en todos los casos.

Se realizaron determinaciones periódicas de los marcadores tumorales (CEA y CA 19.9), TC abdomino-pélvico y Rx de tórax cada 6 meses y una colonoscopia anual, aproximadamente. Estas pruebas permiten la evaluación clínica y radiológica durante, como mínimo, 2 años tras la cirugía. En el evento de alteración de alguna de estas pruebas (sospecha de recaída), se evaluó cada caso individualmente en un comité multidisciplinar para ofrecer el tratamiento adecuado en cada caso según los protocolos de cada centro.

*Dado que este trabajo reflejará los resultados a corto plazo, no se mostrarán resultados de seguimiento, pero creímos oportuno introducirlos en este apartado ya que sí que forman parte del protocolo del estudio tal y como se refleja en la Figura 12.*

### 3.8 Variables del estudio

#### 3.8.1 Variable principal o de respuesta

Recidiva local definida como la presencia de adenocarcinoma en la biopsia sobre la cicatriz residual, anastomosis o el lecho de exéresis de la tumoración extirpada.

#### 3.8.2 Variables secundarias

Las variables secundarias son:

- Demográficas
- Preoperatorias: características de la lesión por colonoscopia, EER y RMN.

- Efectos adversos relacionados con la radioterapia y la quimioterapia (*Grupo QRT-TEM*)
- Postquirúrgicas (30 días postoperatorios): evaluación del grado de las complicaciones según las clasificaciones de Dindo-Clavien<sup>52</sup> y el CCI (Comprehensive Complication Index)<sup>53</sup>. Dehiscencia anastomótica (DA) definida según the International Study Group of Rectal Cancer<sup>54</sup>.
- Anatómo-patológicas: características de la lesión, estadio T y N, factores de mal pronóstico, grado de respuesta a QRT.

La variable principal y las variables de calidad de vida y supervivencia de seguimiento (recidiva sistémica, supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad) no se incluyen en este estudio y se publicarán más tarde al finalizar el tiempo de seguimiento.

### 3.9 Análisis estadístico

#### 3.9.1 Predeterminación del tamaño muestral

Asumiendo una significación unilateral del 5%, un poder estadístico del 80%, un porcentaje del 95% de no recurrencia en el grupo control (ETM) y un límite de no-inferioridad del 10% para el grupo experimental (QRT/TEM), se necesitarían 78 pacientes para cada grupo. Asumiendo las pérdidas estimadas durante el seguimiento, se concluyó que el número necesario de pacientes para el estudio era de 173.

#### 3.9.2 Análisis por intención de tratar, por protocolo y pacientes perdidos

Se realizó un análisis por intención de tratar a todos los pacientes aleatorizados. En el análisis por protocolo se incluyeron todos los pacientes del grupo control (TME) que fueron intervenidos y todos los del grupo experimental (QRT-TEM) que recibieron como mínimo una dosis de quimioterapia.

#### 3.9.3 Monitorización

La monitorización de los pacientes fue a cargo de Empresa de Ensayos Clínicos (Contract Research Organization, CRO) Effice Servicios para la Investigación S.L. y un data manager. Las variables fueron recogidas inicialmente en una base de datos de Microsoft Access© y posteriormente en una base online a cargo de la empresa Xolomon Tree S.L. Ambas bases de datos fueron rellenas por cada hospital participante y controladas por el data manager.

#### 3.9.4 Análisis estadístico

Para evaluar el objetivo principal del estudio (la no-inferioridad del tratamiento experimental en la recidiva), se usó un intervalo de confianza unilateral del 95% en el porcentaje de no recidiva. Las variables cuantitativas fueron descritas como medias y desviaciones estándar o medianas, rangos y rangos intercuartiles, según la variable. Las variables categóricas fueron descritas como números absolutos y porcentajes. El análisis de las variables cuantitativas, con grupos independientes, se realizó con el test paramétrico de t de Student, si se cumplían las condiciones necesarias; en caso contrario, se utilizó el test no-paramétrico U de Mann-Whitney. Para las variables categóricas se usó la  $X^2$  de Pearson o el test exacto de Fisher. Una p menor al 0.05 se consideró como estadísticamente significativa.

La descripción de las variables y el análisis estadístico se han realizado utilizando el programa SPSS versión 26.

Se ha realizado un diagrama de flujo (*flow chart*) de todos los pacientes incluidos, excluidos, aleatorizados y retirados, siguiendo los criterios CONSORT de los ensayos clínicos (Figura 13).

Se realizó un análisis por intención de tratar sobre todos los pacientes aleatorizados, pero excluyendo del análisis a los pacientes que por retirada del consentimiento o por reestadiaje de las pruebas preoperatorias fueron excluidos del estudio justo después de ser aleatorizados; por este motivo, nos referiremos a este análisis como intención de tratar modificado (ITTm).

Posteriormente se ha realizado un análisis por protocolo (PP), incluyendo todos los pacientes del grupo control y excluyendo del grupo a estudio a todos los pacientes que por diferentes motivos recibieron finalmente una cirugía de escisión total del mesorrecto (excepto aquellos con recidiva local durante el seguimiento), incluyendo, por lo tanto, solo a los pacientes que recibieron la terapia neoadyuvante completa seguida de cirugía local, lo que refleja el efecto exclusivo de la terapia a estudio.

Se ha realizado el cálculo de la precisión diagnóstica, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la estadificación de la EER y RM rectal respecto al pT y pN (tanto independientemente como en conjunto) del grupo ETM. De la misma forma, se ha medido la respuesta a la QRT mediante la RM rectal respecto a la respuesta patológica en el grupo QRT-TEM.

## Capítulo 4. Resultados

#### 4.1 Participantes, Reclutamiento y Tipo de Análisis

El reclutamiento de pacientes se inició en julio de 2010 y finalizó en octubre de 2021. Participaron 19 centros en el estudio, 2 de ellos sin llegar a incluir ningún paciente a lo largo del estudio. Durante este periodo, un total de 364 pacientes fueron potenciales candidatos a participar en el estudio, incluyendo finalmente a 173. En la Figura 13 se muestra el diagrama de flujo del estudio, elaborado según la guía CONSORT 2010<sup>43</sup>. De los 191 pacientes excluidos: 28 no se incluyeron por presentar comorbilidades importante; 54 fueron reestadiados antes de la aleatorización y presentaron un estadio mayor o menor a T2-T3s No Mo; 13 pacientes fueron diagnosticados de tumores sincrónicos; 71 se negaron a participar y 25 no fueron incluidos pese a no presentar criterios para ser excluidos, pero por desconocimiento del estudio de los profesionales de algunos centros o por participación de los centros en otros estudios paralelamente a este, finalmente no fueron incluidos.

Finalmente fueron aleatorizados 173 pacientes, 87 asignados al grupo control (ETM) y 86 al grupo experimental (QRT-TEM). El resumen de los pacientes incluidos en cada centro se refleja en la Tabla 4.

Tras la aleatorización, se excluyeron 6 pacientes del grupo ETM: 4 por retirada del consentimiento y 2 por reestadificación de la neoplasia; del grupo QRT-TEM se excluyeron 5: 1 por retirada del consentimiento, 2 por reestadificación de la neoplasia y 1 por contraindicación para la realización de tratamiento quimioterápico.

**Tabla 4. Pacientes incluidos por centro**

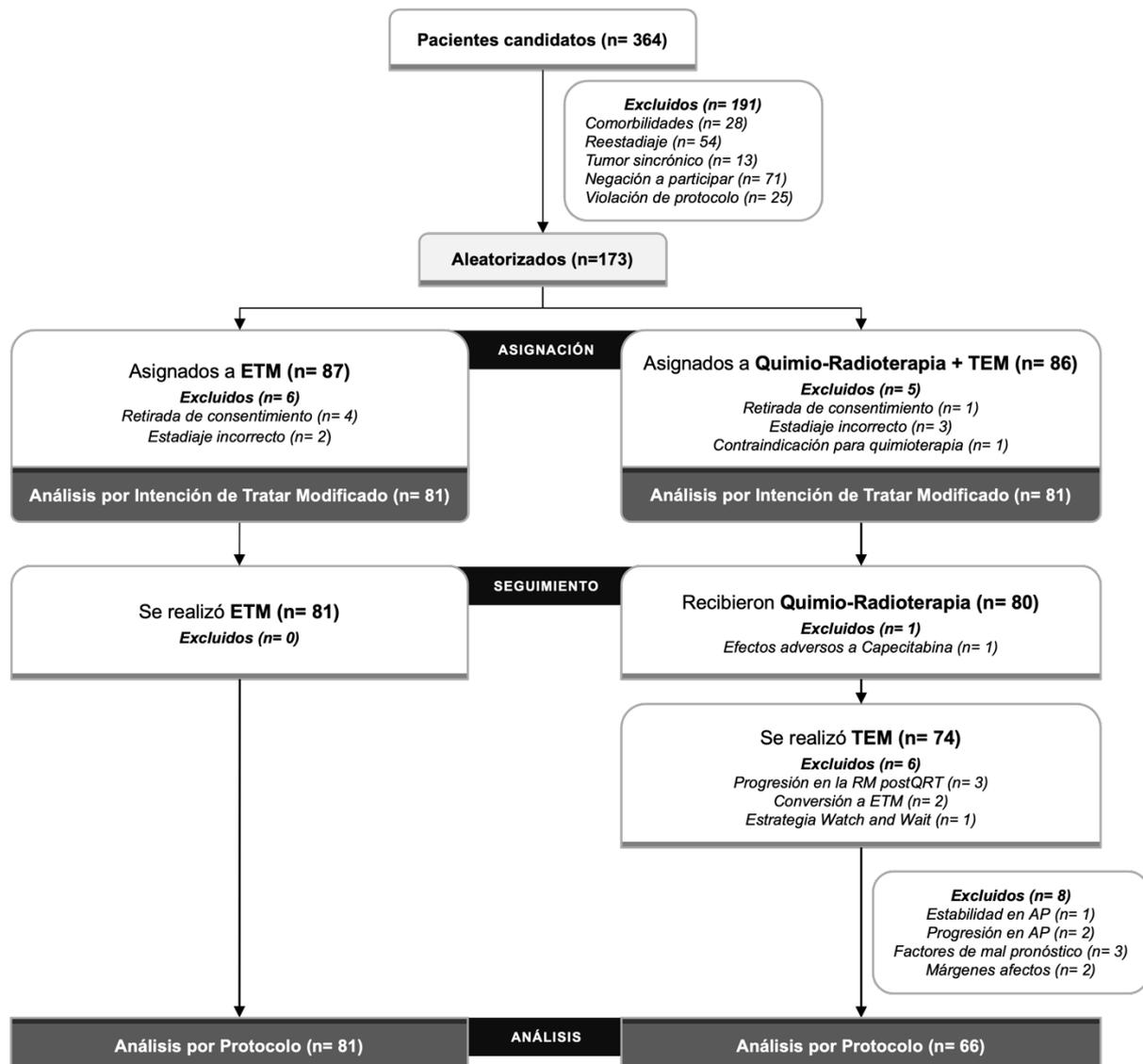
	Total (n=173)	ETM (n=86)	QRT-TEM (n=87)
Hospital Universitari Parc Taulí ( <i>Sabadell</i> )	30 (17,3)	15 (17,2)	15 (17,4)
Hospital Clinic ( <i>Barcelona</i> )	11 (6,4)	6 (6,9)	5 (5,8)
Hospital de Bellvitge ( <i>L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona</i> )	31 (17,9)	15 (17,2)	16 (18,6)
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau ( <i>Barcelona</i> )	18 (10,4)	9 (10,3)	9 (10,5)
Hospital General Universitario de Valencia ( <i>Valencia</i> )	1 (,6)	1 (1,1)	0
Hospital Marqués de Valdecilla ( <i>Santander</i> )	2 (1,2)	1 (1,1)	1 (1,2)
Hospital Universitario Torrecárdenas ( <i>Almería</i> )	12 (6,9)	6 (6,9)	6 (7)
Hospital Universitari Vall d'Hebrón ( <i>Barcelona</i> )	11 (6,4)	5 (5,7)	6 (7)
Hospital del Mar ( <i>Barcelona</i> )	6 (3,5)	3 (3,4)	3 (3,5)
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz ( <i>Madrid</i> )	4 (2,3)	2 (2,3)	2 (2,3)
Hospital Universitario Reina Sofía ( <i>Córdoba</i> )	4 (2,3)	2 (2,3)	2 (2,3)
Hospital de Sagunto ( <i>Port de Sagunt, Valencia</i> )	1 (,6)	1 (1,1)	0
Hospital Universitario de Cabueñes ( <i>Gijón</i> )	6 (3,5)	4 (4,6)	2 (2,3)
Hospital Universitario de Donostia ( <i>San Sebastián</i> )	13 (7,5)	5 (5,7)	8 (9,3)
Hospital General Universitario de Elche ( <i>Elche, Alicante</i> )	9 (5,2)	5 (5,7)	4 (4,7)
Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII ( <i>Tarragona</i> )	11 (6,4)	6 (6,9)	5 (5,8)
Hospital Universitari MútuaTerrassa ( <i>Terrassa, Barcelona</i> )	3 (1,7)	1 (1,1)	1 (2,3)

## 4.2 Tipo de análisis

Para analizar el efecto de cada uno de los tratamientos propuestos, independientemente de que los pacientes fuesen excluidos del grupo experimental durante el proceso del estudio, se ha realizado un análisis por intención de tratar modificado (ITTm)<sup>55</sup> para todas las variables. En este tipo de análisis, se incluyen todos los pacientes aleatorizados, pero sin incluir a los pacientes que antes de recibir cualquier tratamiento (quirúrgico o neoadyuvante) fueron excluidos. Para este análisis se incluyeron 81 pacientes en cada grupo.

También se ha realizado un análisis por protocolo (PP) para evaluar el resultado debido puramente al efecto del tratamiento a estudio (ETM o QRT-TEM), excluyendo a todos los pacientes del grupo experimental que hayan presentado criterios de retirada del estudio. En este análisis se han incluido los 81 pacientes del grupo ETM ya presenten el análisis ITTm y 66 pacientes del grupo QRT-TEM.

**Figura 13. Diagrama de flujo (*Flow Chart*) del estudio TAU-TEM**



### 4.3 Características basales

Como hemos mencionado previamente, se incluyeron 162 pacientes (81 por brazo) en el análisis ITTm. En la Tabla 5 se muestra toda la información referente a las características demográficas y los resultados de las pruebas preoperatorias. Tras el análisis estadístico ( $\chi^2$ ) se demuestra que ambos grupos son comparables ya que no muestran diferencias estadísticamente significativas.

#### 4.3.1 Variables demográficas

En ambos grupos se incluyeron más hombres que mujeres, con una proporción aproximada 2:1 (66,7% vs 33,3%), con una edad media de 67 años (IQR 16), sin diferencias estadísticamente significativas en cualquiera de las dos variables.

#### 4.3.2 Variables preoperatorias

Los pacientes fueron diagnosticados mediante colonoscopia y posteriormente estudiados con EER y/o RM. Se evaluó el tamaño de la lesión y la distancia al margen anal en las tres pruebas, así como los grados de la circunferencia que ocupaba la lesión vista por EER y la localización predominante de la lesión por EER o por RM (anterior, posterior o lateral derecho/izquierdo). En ninguna de estas variables se identificaron diferencias significativas entre los grupos.

Se comparó también el estadio de las lesiones, tanto por EER como por RM, así como el estadio definitivo (definido como el más avanzado entre las dos pruebas), que fue en global de 69,8% de T2 y 30,2% de T3, sin identificar tampoco diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

El resto de variables pueden encontrarse en la Tabla 5.

Tabla 5. Variables demográficas y preoperatorias

Características	Análisis por ITTm				Análisis PP			
	Total (n=162)	ETM (n=81)	QRT-TEM (n=81)	Valor p Diferencia (IC 95%)	Total (n=147)	ETM (n=81)	QRT-TEM (n=66)	Valor p Diferencia (IC 95%)
<b>Sexo (n, %)</b>								
Mujer	54 (33,3)	25 (30,9)	29 (35,8)	,505 -4,9 (-19,4 a 9,6)	46 (31,3)	25 (30,9)	21 (31,8)	1 0,9 (-16 a 14,1)
Hombre	108 (66,7)	56 (69,1)	52 (64,2)		101 (68,7)	56 (69,1)	45 (68,2)	
<b>Edad, media (IQR) (años)</b>	67 (16)	67 (15)	66 (15)	,428	67 (15)	67 (15)	66,5 (17)	,660
<b>PRUEBAS PREOPERATORIAS</b>								
<b>COLONOSCOPIA</b>								
Tamaño de la lesión, mediana (IQR) (cm)	3 (1,9)	3 (1,5)	3 (2)	,91	3 (1,95)	3 (1,5)	3 (1,88)	,093
Altura al margen anal, mediana (IQR) (cm)	6,6 (4)	6,4 (4)	6,8 (5)	,391	6,6 (4)	6,4 (4)	6,8 (5)	,410
<b>ECOGRAFIA ENDORECTAL (EER)</b>								
Grados de circunferencia, mediana (IQR) (°)	90 (55)	90 (73,8)	85,5 (55)	,108	90 (55)	90 (73,8)	85 (48,5)	,058
Tamaño de la lesión, mediana (IQR) (cm)	3 (1,5)	3 (1)	3 (2)	,845	3 (1,5)	3 (1)	3 (2)	,626
Altura al margen anal, mediana (IQR) (cm)	6,8 (4)	6,8 (4)	6,8 (4)	,559	6,8 (4)	6,8 (4)	6,8 (4)	,907
<b>Estadio T (n, %)</b>								
uTo-uT1	18 (11,1)	6 (7,4)	12 (14,8)	,196	18 (12,2)	6 (7,4)	12 (18,2)	,052
uT2	94 (58)	45 (55,6)	49 (60,5)		86 (58,5)	45 (55,6)	41 (62,1)	
uT3s	33 (20,4)	21 (25,9)	12 (14,8)		29 (19,7)	21 (25,9)	8 (12,1)	
<b>Localización (n, %)</b>								
Anterior	30 (22,4)	16 (23,9)	14 (20,9)	,157	26 (21,1)	16 (23,9)	10 (17,9)	,171
Lateral Izquierdo	39 (29,1)	19 (28,4)	20 (29,9)		35 (28,5)	19 (28,4)	16 (28,6)	
Posterior	42 (31,3)	25 (37,3)	17 (25,4)		41 (33,3)	25 (37,3)	16 (28,6)	
Lateral Derecho	23 (17,2)	7 (10,4)	16 (23,9)		21 (17,1)	7 (10,4)	14 (25)	
<b>No realizada (n, %)</b>	17 (10,5)	9 (11,1)	8 (9,9)		14 (9,5)	9 (11,1)	5 (7,6)	
<b>RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)</b>								
Tamaño de la lesión, mediana (IQR) (cm)	3 (1,5)	3 (1,6)	3 (1,1)	,192	3 (1,3)	3 (1,6)	2,8 (1)	,065
Altura al margen anal, mediana (IQR) (cm)	6,7 (3)	6,7 (3)	6,7 (3)	,779	6,7 (3)	6,7 (3)	6,7 (3)	,940
<b>Estadio T (n, %)</b>								
rmTo-rmT1	12 (7,4)	7 (8,6)	5 (6,2)	,582	12 (8,2)	7 (8,6)	5 (1,5)	,523
rmT2	114 (70,4)	53 (65,4)	61 (75,3)		103 (70,1)	53 (65,5)	50 (75,8)	
rmT3s	34 (21)	20 (24,7)	14 (17,3)		30 (20,4)	20 (24,7)	10 (15,2)	
<b>Localización (n, %)</b>								
Anterior	28 (19,9)	14 (19,2)	14 (20,6)	,936	25 (19,2)	14 (19,2)	11 (19,3)	,907
Lateral Izquierdo	38 (27)	21 (28,8)	17 (25)		35 (26,9)	21 (28,8)	14 (24,6)	
Posterior	49 (34,8)	24 (32,9)	25 (36,8)		46 (35,4)	24 (32,9)	22 (38,6)	
Lateral Derecho	26 (18,4)	14 (19,2)	12 (17,6)		24 (18,5)	14 (19,2)	10 (17,5)	
<b>No realizada (n, %)</b>	2 (1,2)	1 (1,2)	1 (1,2)		2 (1,4)	1 (1,2)	1 (1,5)	
<b>DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEFINITIVO<sup>1</sup></b>								
cT2	113 (69,8)	53 (65,4)	60 (74,1)	,305 -8,64 (-22,7 a 5,4)	104 (70,7)	53 (65,4)	51 (77,3)	,145 -11,8 (-26 a 2,6)
cT3s	49 (30,2)	28 (34,6)	21 (25,9)		43 (29,3)	28 (34,6)	15 (22,7)	

<sup>1</sup> Diagnóstico clínico utilizando EER y RM, eligiendo el de mayor gravedad entre ambos. IQR: Rango Intercuartil (*Interquartile Range*). 95% CI :95% confidence interval

#### 4.4 Variables de efectividad diagnóstica de las pruebas preoperatorias

Se evaluó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y exactitud de las pruebas diagnósticas preoperatorias (EER y RM) para la detección del estadio T2-3s, No, utilizando los resultados de anatomía patológica (de los pacientes que no recibieron tratamiento neoadyuvante) como prueba gold estándar. Cabe resaltar que la muestra de pacientes incluidos no incluye los pacientes que dieron “negativo” (es decir, que no fueron diagnosticados de T2-T3s, No), ya que no hubiese cumplido el criterio de inclusión. Esto conlleva que los parámetros que requieran del total de verdaderos negativos (VN) o falsos negativos (FN) para su cálculo (que serían todos excepto el VPP), tengan que interpretarse con cautela por este motivo. Este hecho puede llevar a sobreestimar la sensibilidad ( $VP/VP+FN$ ) e infraestimar la especificidad ( $VN/VN+FP$ ). En la Tabla 6 se puede ver la relación del análisis de ambas pruebas diagnósticas.

El VPP de la EER y RM fue del 63,2 y 67,1%, respectivamente, lo que significa que aproximadamente 3 de cada 5 pacientes diagnosticados de T2-3s, No fueron confirmados por anatomía patológica.

**Tabla 6. Análisis de sensibilidad-especificidad de las pruebas diagnósticas preoperatorias.**

	Sensibilidad (95% IC)	Especificidad (95% IC)	VPP (95% IC)	VPN (95% IC)	Exactitud (95% IC)
<b>EER (T2-3s, No)</b>	91,5% (83,5 a 99,5%)	8% (-2,6 a 18,6%)	<b>63,2%</b> (53,7 a 76,7%)	33,3% (-4,4 a 71,1%)	62,5% (50,8 a 74,2%)
<b>RM Rectal (T2-3s, No)</b>	90,7% (83 a 99,5%)	7,7% (-2,6 a 17,9%)	<b>67,1 %</b> (56,4 a 77,9%)	28,6% (-4,9 a 62%)	63,8% (52,7 a 74,8%)

VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo.

También se analizó por separado la habilidad de predecir el estadio T y el estadio N, tanto de la EER como la RM. En la Tabla 7 se puede ver la relación de todas las variables. Al igual que se ha mencionado anteriormente, existe un sesgo en la selección de los pacientes ya que los pacientes que presentan un estadio superior a T3s no entrarían en el estudio, de igual modo que sucede con aquellos que sean N+.

Para el estudio de la progresión local (estadio T), el VPP tanto de la EER como la RM rectal es cercano al 80% (80,3 y 83,6%, respectivamente), lo que significa que 4 de cada 5 pacientes diagnosticados de T2-3s presentaban realmente este estadio.

El VPP del estadio N fue también cercano al 80% en ambas pruebas (79,2% para EER y 78,5% para RM).

**Tabla 7. Análisis de sensibilidad-especificidad de las pruebas diagnósticas preoperatorias para T y N de forma independiente.**

	Sensibilidad (95% IC)	Especificidad (95% IC)	VPP (95% IC)	VPN (95% IC)	Exactitud (95% IC)
<b>EER (T2-3s)</b>	91,4% (84,2 a 98,6%)	7,1% (-6,4 a 20,6%)	<b>80,3%</b> (70,7 a 89,9%)	16,7% (-13,2 a 46,5%)	75% (64,6 a 85,5%)
<b>RM Rectal (T2-3s)</b>	91% (84,2 a 97,9%)	7,7% (-6,8 a 22,2%)	<b>83,6%</b> (75,1 a 92,1%)	14,3% (-11,6 a 40,2%)	77,5% (67,9 a 87,1%)
<b>EER (No)</b>	-	-	<b>79,2%</b> (69,8 a 88,6%)	-	79,2% (69,8 a 88,6%)
<b>RM Rectal (No)</b>	-	-	<b>78,5%</b> (69,4 a 87,5%)	-	78,5% (69,4 a 87,5%)

#### 4.5 Variables de la Neoadyuvancia

Los pacientes del grupo experimental recibieron tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y radioterapia. En la Tabla 8 pueden encontrarse todas las variables del tratamiento neoadyuvante.

El 98,8% de los pacientes completaron el tratamiento, ya que solo 1 paciente (1,2%) salió del estudio debido a un efecto adverso (angor) producido por la QT.

Un 29,6% de los pacientes presentaron algún efecto adverso, aunque en más de la mitad de estos (16% del total) el mayor fue de grado 1, un 9,9% de grado 2 y 3,7% de grado 3. No hubo ningún efecto adverso grado 4 o 5. En la Tabla 9 se encuentran todas las complicaciones en detalle.

Tras el tratamiento neoadyuvante se realizó una RM para evaluar la respuesta radiológica. Esta se obtuvo en el 95,1% de los pacientes. Según el resultado obtenido en la RM (estadio T o N) se determinó la respuesta patológica, pudiendo ser completa cuando no se evidenció presencia radiológica de tumor (38,2%), parcial si el estadio fue inferior al inicial (27,1%), estabilidad cuando no se modificó el estadio respecto al de inicio (27,1%) o progresión cuando el estadio T fue mayor o aparecieron adenopatías sospechosas (2,4%).

**Tabla 8. Variables de la neoadyuvancia**

	Análisis por ITTm	Análisis PP
Características	QRT-TEM (n=81)	QRT-TEM (n=66)
<b>QUIMIORADIOTERAPIA (CRT)</b>		
<b>Realizada (n, %)</b>		
Incompleta	1 (1,2)	0
Completa	80 (98,8)	66 (100)
<b>Efectos Adversos (EA) (n, %)</b>	24 (29,6)	19 (28,8)
<b>Grado EA (n, %)</b>		
Grado 1	13 (16)	11 (16,7)
Grado 2	8 (9,9)	6 (9,1)
Grado 3	3 (3,7)	2 (3)
Grados 4 y 5	0	0
<b>RM POST-QRT</b>		
<b>Estadio T (n, %)</b>		
rmT0	31 (38,3)	29 (43,9)
rmT1	18 (22,2)	15 (22,7)
rmT2	25 (30,9)	18 (27,3)
rmT3s	3 (3,7)	1 (1,5)
<b>Estadio N (n, %)</b>		
rmN0	75 (92,6)	63 (95,5)
rmN1	2 (2,4)	0
<b>No realizada (n, %)</b>	4 (4,9)	3 (4,5)
<b>Respuesta radiológica (n, %)</b>		
<b>Completa</b>	<b>31 (38,2)</b>	<b>29 (43,9)</b>
<b>Parcial</b>	<b>22 (27,1)</b>	<b>18 (27,3)</b>
<b>Estabilidad</b>	<b>22 (27,1)</b>	<b>16 (24,2)</b>
<b>Progresión</b>	<b>2 (2,4)</b>	<b>0</b>

**Tabla 9. Resumen de las complicaciones tras la neoadyuvancia.**

Tipo de EA (n, %)	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4-5
Angor			1 (1,2)	
Astenia	2 (2,4)			
Cistitis		1 (1,2)		
Diarrea	5 (6,2)		2 (3,7)	
Disgeusia	1 (1,2)			
Dolor abdominal	1 (1,2)			
Dolor perianal	1 (1,2)			
Dolor sacro	1 (1,2)			
Estreñimiento	1 (1,2)	1 (1,2)		
Fractura ala sacra		1 (1,2)		
Incontinencia fecal	1 (1,2)			
Nauseas/Vomitos	1 (1,2)	1 (1,2)		
Proctitis	3 (3,7)	3 (3,7)		
Radiodermatitis	5 (6,2)	5 (6,2)		
Rectorragia		1 (1,2)		
Vaginitis	1 (1,2)	1 (1,2)		
<b>TOTAL</b>	<b>23 (28,1)</b>	<b>14 (17,3)</b>	<b>3 (3,7)</b>	<b>0</b>

#### 4.6 Variables de la efectividad de la RM como prueba postneoadyuvancia

Al igual que se realizó con las pruebas diagnósticas, también se analizó la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y exactitud de la RM tras el tratamiento con QRT, comparando los resultados con la anatomía patológica definitiva. Se ha analizado la capacidad de la RM de detectar una respuesta patológica completa, así como una respuesta patológica parcial o completa. En este caso, dado que disponemos de todos los pacientes tratados con QRT, sí que tienen valor todos los parámetros analizados. Tanto para la detección de ypTo (respuesta completa) como para ypTo-1 (respuesta completa o parcial), presentó una sensibilidad similar, alrededor del 60% (60% y 64,7%, respectivamente). La especificidad fue más variable, siendo del 78,1% para To y del 40% para To-1. El VPP fue también similar (70% y 68,8%, respectivamente), siendo el VPN más alto para la detección de ypTo que ypTo-1 (69,6% y 35,7%, respectivamente). Esta diferencia entre sensibilidad/especificidad y VPP/VPN, se debe a un descenso en el porcentaje de verdaderos negativos.

También se realizó el análisis para evaluar la capacidad de detección del estadio N; cabe tener en cuenta que no disponemos del estadio N por anatomía patológica de la mayoría de los pacientes del grupo QRT-TEM, por lo que solo se han incluido 13 pacientes en este análisis. La sensibilidad

El análisis de sensibilidad-especificidad completa se puede ver en la Tabla 10.

**Tabla 10. Análisis de sensibilidad-especificidad de la RM post-QRT.**

	Sensibilidad (95% IC)	Especificidad (95% IC)	VPP (95% IC)	VPN (95% IC)	Exactitud (95% IC)
<b>RM rectal post-QRT (ypTo)</b>	60 % (43,8 a 76,2%)	78,1 % (65,4 a 90,7%)	70 % (53,6 a 86,4%)	69,6 % (56,3 a 82,7%)	69,7 % (53,3 a 86,2%)
<b>RM rectal post-QRT (ypTo-T1)</b>	64,7 % (51,6 a 77,8%)	40 % (20,1 a 59,2%)	68,8 % (55,6 a 81,7%)	35,7 % (17,8 a 53,5%)	56,6 % (42,6 a 70,1%)
<b>RM rectal post-QRT (ypNo)</b>	88,9 % (68,4 a 109,4%)	25 % (-17,4 a 67,4%)	72,7 % (46,4 a 99,1%)	50 % (-19,3 a 119,3%)	69,2 % (42 a 96,5%)

#### 4.7 Variables del tratamiento quirúrgico

Los pacientes del grupo control recibieron ETM en todos los casos, siendo el procedimiento más frecuente la RAB (58% con ileostomía de protección y 22,2% sin ella) seguida de la RAP o cirugía de Miles con un 19,8%. El abordaje fue laparoscópico en un 84% de los pacientes.

La cirugía transanal, como se ha explicado en la Introducción, puede realizarse con aparatos distintos en función de las preferencias del centro y del equipo quirúrgico. Así, un 16% de los pacientes fueron intervenido con TEM, un 58% con TEO y un 17,3% con TAMIS. De los pacientes que tuvieron que ser completados con ETM (por salida de protocolo previa a la

intervención o durante la misma) se realizaron RAB en todos los casos (4, 4,9%, con ileostomía y 2, 2,5%, sin ella). En 1 paciente no se realizó ninguna intervención ya que el equipo optó por una estrategia *Watch and Wait* debido a que había presentado una respuesta clínica completa (dicho paciente fue retirado del protocolo del estudio).

El tiempo quirúrgico fue significativamente mayor en el grupo ETM (252,5 vs 88,6 min,  $p < 0.001$ ), así como las pérdidas hemáticas (198,3 vs 22,6 mL,  $p < 0.001$ ).

El resumen de todas las variables operatorias se refleja en la Tabla 11.

**Tabla 11. Variables quirúrgicas.**

Características	Análisis por Intención de Tratar modificado				Análisis Por Protocolo			
	Total (n=162)	ETM (n=81)	QRT-TEM (n=81)	Valor p Diferencia (IC 95%)	Total (n=147)	ETM (n=81)	QRT-TEM (n=66)	Valor p Diferencia (IC 95%)
<b>INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA</b>								
<b>Tipo de cirugía (n, %)</b>								
TEM	13 (7,9)	–	13 (16)		12 (8,1)	–	12 (18,1)	
TEO	47 (28,8)	–	47 (58)		40 (27,2)	–	40 (60,6)	
TAMIS	14 (8,6)	–	14 (17,3)		14 (9,5)	–	14 (21,1)	
RAB <sup>1</sup> con ileostomía	51 (31,3)	47 (58)	4 (4,9)		47 (32)	47 (58)	–	
RAB sin ileostomía	21 (12,9)	18 (22,2)	2 (2,5)		18 (12,2)	18 (22,2)	–	
Miles (RAP)	16 (9,8)	16 (19,8)	0		16 (10,9)	16 (19,8)	–	
Sin intervención <sup>2</sup>	1 (0,6)	0	1 (1,2)		–	–	–	
<b>Abordaje quirúrgico (n, %)</b>								
Laparoscopia	74 (84,1)	68 (84)	5 (83,3)			68 (84)		
Laparotomía	14	13 (16)	1 (16,7)			13 (16)		
<b>Tiempo quirúrgico, media (IQR)* (min)</b>	171,1 (190)	252,5 (116)	88,6 (46)	<0,001	171,9 (180)	252,5 (116)	75 (35)	<0,001
<b>Pérdidas hemáticas, media (IQR)* (mL)</b>	106,7 (142,5)	198,3 (125)	22,6 (20)	<0,001	108,5 (135)	198,3 (125)	11,5 (11,3)	<0,001

\* IQR: Rango intercuartil (Interquartile Range). <sup>1</sup> RAB: Resección anterior baja. <sup>2</sup> Uno de los grupos optó por no intervenir a un paciente dado que presentaba una respuesta clínica completa (estrategia *Watch and Wait*).

#### 4.8 Variables de morbilidad y mortalidad postoperatoria

En cuanto a la morbi-mortalidad a 30 días, el 35,6% de los pacientes presentaron alguna complicación, con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (50,6% vs 20,7%,  $p < 0,001$ ). El análisis detallado de la morbilidad según la clasificación de Dindo-Clavien mostró un 7,4% de grado I (8,6% vs 6,1%), 17,2% de grado II (28,4% vs 6,1%), 3,7% de grado IIIa (6,2% vs 1,2%), 5,5% de grado IIIb (4,9% vs 6,1%), 0,6% de grado IVa (1,2% vs 0%) y 1,2% de grado V (1,2% vs 1,2%). La morbilidad relevante, definida como un grado de Dindo-Clavien > II no mostró diferencias entre los grupos (13,6% vs 8,5%,  $p = 0,354$ ). El estudio cuantitativo de la morbilidad, utilizando el CCI (Comprehensive Complication Index) sí que mostró diferencias significativas entre los grupos (13,1 vs 5,5).

Estas diferencias se mantienen en el análisis PP, donde observamos una morbilidad global del 50,6% vs 12,1% ( $p < 0,001$ ) y un CCI de 13,1 vs 3,8, con una  $p < 0,001$ . La morbilidad relevante según Clavien-Dindo (Cl-D > II) tampoco mostró diferencias en este análisis (13,6% vs 6,1%,  $p = 0,174$ ).

La infección del sitio quirúrgico (SSI) fue del 9,8% (11,1% vs 8,5%,  $p = 0,793$ ), siendo esta incisional en el 4,3% (3,7% vs 1,2%,  $p = 0,62$ ) y órgano-cavitaria en el 6,7% (9,9% vs 7,4%,  $p = 0,781$ ), sin diferencias entre los grupos. Dado que algunos pacientes del grupo QRT-TEM recibieron ETM y, por lo tanto, alguna anastomosis, también presentaron algún episodio de dehiscencia (8,6% vs 1,2%,  $p = 0,064$ ). El análisis PP tampoco mostró diferencias entre los grupos en cuanto a la SSI, aunque sí que las mostró en la tasa de dehiscencias.

La mortalidad fue del 1,2%, tanto la global como en cada uno de los grupos, ya que se registró 1 paciente en cada grupo, sin diferencias entre los grupos tanto en el análisis ITTm como el PP.

La duración del ingreso fue de 7,2 días de media con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (10,6 vs 3,7 días,  $p < 0,001$ ). La tasa de reingreso fue del 9,2% de los pacientes (11,1% vs 7,3%,  $p = 0,431$ ).

El resumen de todas las variables de morbilidad postoperatoria, tanto con en análisis ITTm como PP, puede encontrarse en la Tabla 12.

Tabla 12. Variables de morbi-mortalidad a 30 días.

Características	Análisis por Intención de Tratar modificado				Análisis Por Protocolo			
	Total (n=162)	ETM (n=81)	QRT- TEM (n=81)	Valor p Diferencia (IC 95%)	Total (n=147)	ETM (n=81)	QRT- TEM (n=66)	Valor p Diferencia (IC 95%)
<b>MORBILIDAD A 30 DÍAS</b>								
<b>Global (n, %)</b>	58 (35,6)	41 (50,6)	17 (20,7)	<0,001	49 (33,3)	41 (50,6)	8 (12,1)	<0,001
<b>Clasificación Clavien-Dindo (CI-D)</b>								
Grado I	12 (7,4)	7 (8,6)	5 (6,1)	,002	9 (6,1)	7 (8,6)	2 (3)	,001
Grado II	28 (17,2)	23 (28,4)	5 (6,1)		25 (17)	23 (28,4)	2 (3)	
Grado IIIa	6 (3,7)	5 (6,2)	1 (1,2)		6 (4,1)	5 (6,2)	1 (1,5)	
Grado IIIb	9 (5,5)	4 (4,9)	5 (6,1)		6 (4,1)	4 (4,9)	2 (3)	
Grado IVa	1 (0,6)	1 (1,2)	0		1 (,7)	1 (1,2)	0	
Grado IVb	0	0	0		0	0	0	
Grado V	2 (1,2)	1 (1,2)	1 (1,2)		2 (1,4)	1 (1,2)	1 (1,5)	
<b>Morbilidad relevante (CI-D &gt; II) (n, %)</b>	18 (11)	11 (13,6)	7 (8,5)	,354 5,04 (-4,56 a 14,65)	15 (10,2)	11 (13,6)	4 (6,1)	,174 7,5 (-1,9 a 16,9)
<b>CCI<sub>3</sub>, mediana (IQR)*</b>	0 (20,9)	8,7 (20,9)	0 (0)	<0,001	0 (20,9)	8,7 (20,9)	0 (0)	<0,001
<b>SSI<sup>2</sup> (n, %)</b>	16 (9,8)	9 (11,1)	7 (8,5)	,793 2,57 (-6,56 a 11,71)	13 (8,8)	9 (11,1)	4 (6,1)	,385 5 (-3,9 a 14)
<b>SSI Incisional (n, %)</b>	7 (4,3)	3 (3,7)	1 (1,2)	,620 -1,17 (-7,39 a 5,04)	6 (4,1)	3 (3,7)	0	,253 -0,84 (-7,3 a 5,6)
<b>SSI Organo-cavitaria (n, %)</b>	11 (6,7)	8 (9,9)	6 (7,4)	,781 6,22 (-1,45 a 13,88)	9 (6,1)	8 (9,9)	4 (6,1)	,548 8,3 (1,2 a 15,5)
<b>Dehiscencia anatómica (n, %)</b>	8 (4,9)	7 (8,6)	1 (1,2)	,064 7,42 (0,86 a 13,99)	7 (4,8)	7 (8,6)	0	,017 8,6 (2,5 a 14,7)
<b>Tratamiento de la dehiscencia anastomótica (n, %)</b>								
Médico	6 (3,7)	6 (7,4)	0	0,014 7,41 (1,7 a 13,11)	6 (4,1)	6 (7,4)	0	,033 7,4 (1,7 a 13,11)
Quirúrgico	2 (1,2)	1 (1,2)	1 (1,2)	1 1,23 (-1,17 a 3,64)	1 (,7)	1 (1,2)	0	1 1,2 (-1,1 a 3,6)
<b>Tipo de complicación (n, %)</b>								
Nosocomial	15 (9,2)	10 (12,3)	5 (6,1)	,187 6,25 (-2,59 a 15,09)	13 (8,8)	10 (12,3)	3 (4,5)	,144 7,8 (-0,9 a 16,5)
Quirúrgica	46 (71,8)	35 (43,2)	11 (13,4)	<0,001 29,8 (16,73 a 42,86)	40 (27,2)	35 (43,2)	5 (7,6)	<0,001 35,6 (23,1 a 48,1)
Médica	4 (2,5)	2 (2,5)	2 (2,4)	1 0,03 (-4,72 a 4,78)	4 (2,7)	2 (2,5)	2 (3)	1 -0,56 (-5,9 a 4,7)
<b>Mortalidad (n, %)</b>	2 (1,2)	1 (1,2)	1 (1,2)	1 1,23 (-1,17 a 3,64)	1 (1,4)	1 (1,2)	1 (1,5)	1 -0,28 (-4 a 3,5)
<b>Días de ingreso, media (IQR)*</b>	7,2 (7)	10,6 (7)	3,7 (2)	<0,001	7,4 (7)	10,6 (7)	3,4 (2)	<0,001
<b>Reingreso (n, %)</b>	15 (9,2)	9 (11,1)	6 (7,3)	,431 3,79 (-5,07 a 12,66)	13 (8,8)	9 (11,1)	4 (6,1)	,385 5 (-3,9 a 14)

<sup>1</sup>CCI: Comprehensive Complication Index. <sup>2</sup>SSI: Surgical-site Infection, Infección del Espacio Quirúrgico

#### 4.9 Variables de Anatomía Patológica

El análisis de anatomía patológica se refleja en la Tabla 13. En esta ocasión se incluyen todos los pacientes del grupo ETM y aquellos pacientes del grupo QRT-TEM que recibieron tratamiento neoadyuvante y han sido operados (independientemente del tipo de cirugía), ya que lo que permite ver este análisis es el efecto de la neoadyuvancia. Se excluyeron 1 paciente que no terminó la QRT y 1 paciente que no fue intervenido (estrategia *Watch and Wait*).

El grado de diferenciación de los tumores fue mayoritariamente de grado 1 y 2, sin diferencias entre ambos grupos ( $p < 0,001$ ). El grado de regresión tras QRT mostró una respuesta en la mayoría de los pacientes, correspondiente a los grados GR1, GR2 y GR3, de 35 (44,3%), 11 (13,9%) y 20 (25,3%) pacientes, respectivamente. Los grados GR4 y GR5, donde predominan las células tumorales frente a la fibrosis, fueron de 5 (6,3%) y 3 (3,8%) pacientes, respectivamente.

La afectación de los márgenes, tanto en el grupo ETM como en QRT-TEM fue baja, registrando 5 pacientes (6,7%) con márgenes distales afectados y circunferenciales en 2 (3,3%) en el grupo ETM; y 2 pacientes (2,5%) con márgenes profundos y otros 2 con laterales afectados en el grupo QRT-TEM.

En cuanto al estadio T, 35 pacientes (44,3%) del grupo QRT-TEM no presentaban evidencia de células tumorales en la pieza anatomopatológica (estadio T<sub>0</sub>), sin detectar ningún paciente en el grupo ETM. En cuanto al estadio T<sub>1</sub>, sí que se detectaron pacientes en ambos grupos, aunque con un porcentaje cerca del doble en el grupo QRT-TEM (12,3% vs 22,8%).

La afectación ganglionar (estadio N) en el grupo ETM registró un 21% de N+. El grupo QRT-TEM presentó solo un 1,3%, pero este bajo porcentaje se debe a que la mayoría de los pacientes fueron intervenidos mediante TEM, por lo que no se determinó la afectación ganglionar mediante el estudio AP.

La afectación angiolinfática y perineural mostró diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a la afectación venosa (13,6% vs 1,3%,  $p = 0,015$ ); la afectación linfática (11,1% vs 3,8%,  $p = 0,146$ ) y perineural (12,3% vs 5%,  $p = 0,162$ ), aunque con porcentajes menores en el grupo QRT-TEM, no resultaron en diferencias estadísticamente significativas. En su conjunto, considerando la afectación angiolinfática, perineural y los tumores indiferenciados como “factores de mal pronóstico”, sí que presentaron diferencias significativas (21% vs 8,9%,  $p = 0,025$ ).

Finalmente, y como aspecto de mayor relevancia en el estudio anatomopatológico del grupo a estudio (QRT-TEM), la **respuesta patológica** mostró un 44,3% de respuesta patológica completa, un 22,8% de respuesta patológica parcial, un 27,8% de estabilidad y un 5,1% de progresión tras la QRT.

**Tabla 13. Variables anatomopatológicas.**

Características	Total (n=160)	ETM (n=81)	QRT-TEM (n=79)	Valor p Diferencia (IC 95%)
<b>Grado de diferenciación<sup>1</sup> (n, %)</b>				
<i>Grado I</i>	64 (39,7)	39 (48,1)	25 (31,6)	<0,001
<i>Grado II</i>	58 (37,2)	39 (48,1)	19 (24)	
<i>Grado III</i>	2 (1,3)	2 (2,5)	0	
<i>Grado IV</i>	2 (1,3)	1 (1,2)	1 (1,3)	
<b>Grado de Regresión<sup>2</sup> (n, %)</b>				
<i>GR 1</i>	–	–	35 (44,3)	–
<i>GR 2</i>	–	–	11 (13,9)	
<i>GR 3</i>	–	–	20 (25,3)	
<i>GR 4</i>	–	–	5 (6,3)	
<i>GR 5</i>	–	–	3 (3,8)	
<b>Márgenes Afectos ETM (n, %)</b>				
<i>Distal</i>	–	5 (6,7)	–	–
<i>Circunferencial</i>	–	2 (3,3)	–	
<b>Márgenes Afectos TEM (n, %)</b>				
<i>Profundo</i>	–	–	2 (2,5)	–
<i>Lateral</i>	–	–	2 (2,5)	
<b>Estadio T (n, %)</b>				
<i>T0</i>	35 (21,9)	0	35 (44,3)	<0,001
<i>T1</i>	28 (17,5)	10 (12,3)	18 (22,8)	
<i>T2</i>	73 (45,6)	53 (65,4)	20 (25,3)	
<i>T3s</i>	16 (10)	14 (17,3)	2 (2,5)	
<i>T3p</i>	8 (5)	4 (4,9)	4 (5,1)	
<b>Estadio N (n, %)</b>				
<i>No</i>	66 (79,5)	64 (79)	3 (3,8)	,882
<i>N+</i>	17 (20,5)	17 (21)	1 (1,3)	
<b>Número de adenopatías, media (n, IQR)</b>				
<i>Positivas</i>	0 (0)	0 (0)	0 (-)	,785
<i>Totales</i>	15 (7)	15 (7)	12 (-)	,556
<b>Infiltración (n, %)</b>				
<i>Venosa</i>	12 (7,6)	11 (13,6)	1 (1,3)	,015 12,2 (4,3 a 20,1)
<i>Linfática</i>	12 (7,6)	9 (11,1)	3 (3,8)	,146 7,1 (-0,9 a 15,2)
<i>Perineural</i>	13 (8,3)	10 (12,3)	4 (5)	,162 7,3 (-1,36 a 15,9)
<b>Factores de mal pronóstico<sup>3</sup> (n, %)</b>	23 (14,8)	17 (21)	7 (8,9)	,025 12,1 (1,3 a 23)
<b>Respuesta patológica (n, %)</b>				
<i>Completa</i>	–	–	35 (44,3)	–
<i>Parcial</i>	–	–	18 (22,8)	–
<i>Estabilidad</i>	–	–	22 (27,8)	–
<i>Progresión</i>	–	–	4 (5,1)	–

<sup>1</sup> Grado I: Bien diferenciado; Grado II: Moderadamente diferenciado; Grado III: Pobrementemente diferenciado; Grado IV: Indiferenciado.; <sup>2</sup> Clasificación de Bouzourene: GR1: Sin evidencia de tumor residual; GR2: Ocasionales glándulas tumorales aisladas; GR3: Predominio de fibrosis sobre tumor; GR4: Predominio de tumor sobre fibrosis; GR5: Tumor sin cambios.; <sup>3</sup> Se incluye cualquier tipo de invasión (angiolinfática o perineural) y tumores indiferenciados.

## Capítulo 5. Discusión

## 5.1 Generalidades

Los buenos resultados oncológicos conseguidos por la ETM en cáncer de recto en estadio pT2-3, No, Mo contrasta con la elevada morbilidad quirúrgica y alteraciones en calidad de vida<sup>56</sup>. Este hecho ha llevado a que en los últimos años se hayan impulsado nuevos tratamientos y estrategias que mantengan los mismos resultados de supervivencia global y libre de enfermedad, pero con preservación del recto, para evitar así la morbilidad asociada y mejorar la calidad de vida. Entre estas estrategias se encuentra la QRT y el TEM, que son las que, combinadas, han mostrado mejores resultados en múltiples estudios retrospectivos<sup>57</sup>. No obstante, se han publicado escasos estudios prospectivos, aleatorizados, multicéntricos acerca de la efectividad de este tipo de tratamiento. Lezoche et al.<sup>58</sup> presentaron un estudio unicéntrico, donde se aleatorizan dos grupos de 50 pacientes por rama, diagnosticados como cT2, No, Mo (localizados hasta 6 cm del margen anal), siendo todos los pacientes sometidos a QRT de ciclo largo y posteriormente siendo intervenidos quirúrgicamente realizando ETM o TEM, respectivamente. El estudio CARTS<sup>59</sup> es un ensayo clínico fase II, multicéntrico, donde se incluyen 55 pacientes diagnosticados desde cT1 a cT3, No, Mo (hasta 10 cm del margen anal), sometidos a QRT de ciclo largo seguido de TEM. Otro estudio, el TREC<sup>60</sup>, multicéntrico de fase III, incluyó 55 pacientes diagnosticados de cáncer de recto T2, No, Mo, aleatorizándolos en dos grupos: radioterapia de ciclo corto seguido de TEM vs ETM. El estudio ACOSOG Z6041<sup>61</sup>, multicéntrico de fase II, incluyó 79 pacientes diagnosticados de cT2, No, Mo (localizados hasta 8 cm del margen anal), realizando tratamiento neoadyuvante con QRT (de ciclo largo, modificando su esquema durante el transcurso del estudio por toxicidad) seguido de TEM. Por último, el estudio GRECCAR 2<sup>62</sup>, multicéntrico de fase III, que incluyó pacientes diagnosticados en estadio cT2-3, No-1, Mo (localizados hasta 8 cm del margen anal), que recibieron QRT de ciclo largo; del total de 186 pacientes, se incluyeron 148 considerados buenos respondedores al tratamiento neoadyuvante que posteriormente fueron aleatorizados a recibir TEM vs ETM.

El estudio TAU-TEM presenta un diseño simplificado en comparación con los estudios presentados anteriormente, comparando el tratamiento estándar del estadio cT2-3s, No, Mo según las guías actuales<sup>30</sup>, que consiste en la ETM, con el tratamiento neoadyuvante (QRT) seguido de escisión local (TEM). En nuestro conocimiento es el único estudio de fase III descrito en la literatura con este esquema y con un amplio tamaño muestral.

Se ha adoptado el concepto de análisis ITTm, en lugar del estricto ITT, ya que tras la aleatorización los pacientes podían revocar su consentimiento a participar en el estudio o ser reestadificados; así ocurrió en 6 pacientes del grupo ETM y 5 en el grupo QRT-TEM.

## 5.2 Análisis de homogeneidad y pruebas diagnósticas

En el análisis inicial sobre las variables demográficas y del diagnóstico preoperatorio mediante EER y RM se refleja la homogeneidad entre ambos grupos a estudio. El análisis sobre la efectividad de la EER y la RM para el diagnóstico de los tumores T2-T3s, No mostró un VPP del 63,2% para la EER y del 67,1% para la RM, resultados similares a otros estudios<sup>12</sup>. Tal y como se especifica en el apartado anterior, este análisis se ha realizado con la muestra de pacientes incluidos en el estudio, por lo que se trata de una muestra sesgada, ya que aquellos pacientes que no fuesen diagnosticados de adenocarcinoma T2-T3s, No ya no fueron incluidos, por lo que se trata de una muestra claramente sesgada y los resultados deben interpretarse con precaución.

## 5.3 Neoadyuvancia

Del total de pacientes que fueron aleatorizados a recibir QRT, solo 1 paciente tuvo que ser retirado por presentar un EA grado 3 (angor cardíaco), lo que supone un 98,8% (80/81) de compleción de la QRT. Esta buena tolerancia a la capecitabina (825 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas) contrasta con la que presentan estudios como el ACOSOG Z6041<sup>61</sup>, donde los investigadores tuvieron que disminuir la dosis de capecitabina debido a la toxicidad que presentaron los pacientes. En el estudio TREC<sup>60</sup> se utilizó un ciclo corto de radioterapia con el objetivo de evitar la presunta elevada morbilidad del tratamiento con quimioterapia. En el presente estudio, los pacientes presentaron una buena tolerancia al tratamiento con quimioradioterapia, no bajo porcentaje de abandono, sino por un porcentaje del 29,6% de efectos adversos, siendo la mayoría de grado 1 (28,1%), seguido de los de grado 2 (17,3%) y grado 3 (3,7%), sin registrarse ninguno de grado 4 o 5. Otros estudios, como el de Pericay et al.<sup>63</sup>, mostraron una morbilidad similar a la presentada en este estudio, pese a presentar un porcentaje más elevado de EA grado 3 (debido a la muestra reducida), pero sin ningún EA grado 4 o 5.

## 5.4 Morbilidad quirúrgica

Se registró una morbilidad global postoperatoria del 50,6% y del 20,7%, para los grupos ETM y QRT-TEM, respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas. El análisis individual de los grados de Clavien-Dindo refleja un predominio de los efectos adversos grado 2 en el grupo ETM con un 28,4% frente a un 6,1% en el grupo QRT-TEM. Sin embargo, agrupando la morbilidad en aquella clínicamente relevante (comúnmente definida como Cl-D > 2), presentaron un 13,6 y 8,5% los grupos ETM y QRT-TEM, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas. Donde sí se pueden ver diferencias significativas

es en el tiempo quirúrgico y las pérdidas hemáticas durante la cirugía, en el CCI y en los días de ingreso hospitalario. Los resultados de morbilidad del presente estudio son similares a los presentados por otros estudios aleatorizados<sup>58,61,62</sup>. La mortalidad postoperatoria fue baja, con 1 paciente en cada grupo, que fallecieron por causas ajenas a la cirugía (pancreatitis aguda e insuficiencia hepática).

La morbilidad específica en el grupo experimental, intervenido por TEM (utilizando en análisis PP), en el presente estudio fue de un 12,1%. Esta morbilidad contrasta con la descrita por otros artículos, como el de Pérez RO et al.<sup>64</sup>, donde describen complicaciones en pacientes intervenidos vía TEM tras QRT del 56%, siendo la mayoría de grado II/III. También registraron una tasa de reingresos del 43%, frente a un 7% de los pacientes que no habían recibido QRT. Estos hallazgos contrastan con los del presente estudio, donde solo se registraron unos EA mucho menores (ITTm: grado II: 6,1%, grado IIIa/IIIb: 7,3%, PP: grado II: 3%, grado IIIa/IIIb: 4,5%) y una tasa de reingreso mucho menor, más cercana a la que presentaron los pacientes sin QRT en su estudio (ITTm: 7,3%, PP: 6,1%). En la revisión sistemática realizada por Hallam S et al.<sup>57</sup> se registró una morbilidad global del 22%, siendo las complicaciones más frecuentes la dehiscencia de sutura y el dolor rectal, que podrían estar en relación con los efectos locales de la RT. La mortalidad global en esta revisión fue del 0,09%. Tanto la morbilidad como la mortalidad se asemejan a las del presente estudio, siendo a la vez considerablemente menores que en la ETM. Estas cifras de morbilidad se asemejan a las publicadas en otros estudios que incluyen pacientes tratados vía TEM sin haber recibido QRT<sup>65,66</sup>.

### 5.5 Anatomía patológica

La calidad desde el punto de vista oncológico de las piezas quirúrgicas medidas por la afectación de los márgenes (circunferencial en el caso de ETM y lateral y profundo en el TEM), mostró un 3,3%, 2,5% y 2,5%, respectivamente. Estas cifras se encuentran por debajo de las descritas en otros estudios, como el COLOR II<sup>67</sup>, donde se registró un 10% de márgenes afectados en ETM, o del 6,6% de márgenes afectados en TEM descrito en otros estudios<sup>65</sup>.

En el cáncer de recto localmente avanzado (a partir de T3b o N1) está indicada la neoadyuvancia de ciclo largo para conseguir una reducción de la recidiva loco-regional<sup>30</sup>. El porcentaje de respuesta patológica completa (RPC) en estos pacientes oscila entre el 13-21%, aproximadamente, según los estudios<sup>68-70</sup>. Sin embargo, cuando analizamos el efecto de la QRT en el cáncer precoz (T2-T3s, No), no existe evidencia clara que demuestre su beneficio. En este estadio, con la intención de abordajes con preservación del recto se han propuesto distintas pautas de QRT, con la intención de conseguir los mismos resultados oncológicos

(RPC, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad) que con el tratamiento radical mediante ETM. En la revisión sistemática de Hallam et al.<sup>57</sup>, se recogen 19 estudios (solo 1 aleatorizado) para un total de 1068 pacientes tratados con distintas pautas de QRT y TEM, donde se recoge una RPC del 44,2% (95% IC, 36,4-52%). Estas cifras son superiores a las obtenidas por otros estudios de mayor evidencia, entre ellos el TREC<sup>60</sup>, ACOSOGZ6041<sup>61</sup> y el GRECCAR 2<sup>62</sup>, con unas tasas de RPC del 30%, 49% y 40%, respectivamente, aunque también con distintas pautas de QRT. En el estudio que presentamos se utilizó la pauta *clásica* o estándar de QRT (definida en las guías clínicas de la NCCN para los pacientes con estadios de recto localmente avanzado), consiguiendo unos porcentajes de RPC del 44,3% (35 de 79 pacientes) y un 22,8% de respuesta parcial, ypT1 (18 de 79), por lo que nuestros resultados se encuentran acorde con lo descrito en la mayoría de estudios, aunque en el margen alto del intervalo.

Otro aspecto relevante es el porcentaje de afectación ganglionar que presentan los pacientes del grupo ETM, con un 21%, similar al que aparece en esta revisión sistemática de Nastro P et al.<sup>71</sup>. Dado que ambos grupos son comparables, cabría esperar que el grupo QRT-TEM presentase el mismo porcentaje de afectación, aunque no dispongamos de dicha información ya que no se realiza exéresis del mesorrecto en la escisión local. Este hecho puede conferir un aumento teórico en el riesgo de recidiva local, hecho que se analizará cuando se presenten los resultados a largo plazo.

#### 5.6 Respuesta clínica, respuesta patológica y Watch and Wait

En los últimos años se ha promovido una estrategia denominada *Watch and Wait*, propuesta por Habr-Gama et al.<sup>72</sup> en 2004. Esta estrategia se ve impulsada por la respuesta que algunos pacientes presentan al tratamiento neoadyuvante, demostrada con la desaparición del tumor de forma clínica (rectoscopia, colonoscopia) y radiológica (RM), denominada respuesta clínica completa (RCC), con favorables resultados oncológicos. Esta estrategia consiste en detectar aquellos pacientes que presentan una RCC, realizándoles un seguimiento clínico estrecho sin intervención quirúrgica. El principal inconveniente de esta modalidad de tratamiento es que no se ha conseguido equiparar la RCC con la RPC, como se muestra en el estudio observacional de Serra-Aracil et al., donde una cuarta parte de los pacientes con respuesta clínica completa (aunque se trate de un estudio con un tamaño muestral reducido) no presentaban realmente una respuesta patológica completa.

En nuestro estudio, la RM post-QRT mostró una RCC en el 38,3% (31 pacientes) y solo 3 pacientes mostraron progresión (por lo que se les realizó ETM). En el análisis de efectividad diagnóstica de la RM en cuanto a la evaluación del estadio ypT0 se observó una sensibilidad

del 60%, especificidad del 78,1%, VPP del 70%, VPN del 69,6% y una exactitud del 69,7%. En cuanto a la evaluación de la respuesta parcial (estadios ypT0-T1) se observó una sensibilidad del 64,7%, especificidad del 40%, VPP del 68,8%, VPN del 35,7% y una exactitud del 56,6%. Estos resultados, pese a que son similares a los descritos en la revisión de Hallam et al.<sup>57</sup> están lejos de ser valores óptimos como prueba diagnóstica única, por lo que aún no disponemos de suficiente evidencia para seleccionar a aquellos pacientes que presentan una RPC simplemente con pruebas clínicas o radiológicas, por lo que el análisis patológico de la pieza quirúrgica (por escisión local o ETM) sigue siendo la prueba más fehaciente.

### 5.7 Limitaciones del estudio

Entre las limitaciones de este estudio cabe destacar que los criterios de inclusión, exclusión y retirada de pacientes han propiciado un aumento de la validez interna del estudio, pero a su vez han supuesto un largo tiempo en el reclutamiento de pacientes para completar el estudio. Este largo periodo de tiempo (algo más de 10 años) podría haber generado posibles cambios en la experiencia en las pruebas diagnósticas y técnicas quirúrgicas, aunque se ha intentado seguir escrupulosamente el protocolo en todo momento.

Dado que este estudio estaba en pleno desarrollo durante los años 2020 y 2021, es importante mencionar la pandemia por COVID-19, que si bien su impacto en este estudio quizás ha sido menor que otros trabajos más directamente relacionados, el impacto en la práctica clínica y en la inclusión y seguimiento de los pacientes probablemente hayan afectado negativamente también a este trabajo.

## Capítulo 6. Conclusiones

Dados los resultados obtenidos en el presente estudio podemos concluir:

1. El tratamiento con QRT-TEM obtiene altas tasas de respuesta patológica completa (44,3%), con una alta tasa de cumplimiento del tratamiento con QRT (98,8%) y una baja proporción de efectos adversos (29,6%), siendo la mayoría de ellos leves.
2. La RM rectal postQRT tiene una sensibilidad y especificidad bajas (sensibilidad del 60% y especificidad del 78,1%) para predecir una respuesta patológica completa, por lo que está lejos de ser una prueba óptima para la evaluación de la respuesta a la QRT.
3. Las complicaciones quirúrgicas son significativamente menores en el grupo QRT-TEM (50,6 vs 20,7%) con una disminución en el tiempo quirúrgico (252,5 vs 88,6 min), pérdidas hemáticas intraoperatorias (198,3 vs 22,6 mL) y los días de ingreso (10,6 vs 3,7 días).

Estos hallazgos son el resultado del análisis a corto plazo, que permiten ser optimistas de cara a los resultados de calidad de vida y oncológicos a largo plazo.

## Capítulo 7. Anexos

Anexo A. Consentimiento informado

**INFORMACION PARA EL PACIENTE**

**CODIGO PROTOCOLO: TAU-TEM-2009-01**

ENSAYO CLÍNICO MULTICÉNTRICO PROSPECTIVO CONTROLADO Y ALEATORIZADO DE NO INFERIORIDAD DEL TRATAMIENTO DEL CANCER DE RECTO T2-T3s (superficial) No, Mo MEDIANTE QUIMIORRADIOTERAPIA PREOPERATORIA Y MICROCIRUGIA ENDOSCOPICA TRANSANAL (TEM) VERSUS EXCISION TOTAL DEL MESORRECTO (ETM)

- **INTRODUCCION.** Esta hoja le facilita la información para que pueda decidir si quiere participar o no en este estudio de investigación en el que compara qué técnica terapéutica es la más adecuadas para el tratamiento de su enfermedad
- **PROPOSITO DEL ESTUDIO.** Usted tiene un cáncer de recto con estadio denominado T2-T3 (superficial) No, de pequeño tamaño ( $\leq 4$  cm), según las pruebas que se le han practicado. El tratamiento de esta enfermedad, que está actualmente establecida es la intervención quirúrgica llamada escisión total del mesorrecto (ETM), que comporta una cirugía compleja con abordaje a través del abdomen y en ocasiones también por el periné, que comporta un postoperatorio con una mortalidad operatoria del 2-3%, una morbilidad superior al 40 %, posibles alteraciones urinarias y sexuales que pueden alcanzar al 30 % y la posibilidad de tener una ostomía temporal o definitiva. Una estancia hospitalaria que ronda los 10-14 días. Sin embargo la supervivencia a 5 años ligada a la enfermedad es superior al 80 %, con recidivas locales de la enfermedad del 5 %. La Microcirugía endoscópica transanal (TEM), es una técnica quirúrgica que a través del ano, permite en manos expertas, extirpar tumores del recto, con una mínima morbilidad ( inferior al 10 %), casi nula mortalidad, no provoca alteraciones vesicales, sexuales, ni posibilidad de ostomía (bolsa). La estancia hospitalaria se encuentra entre 2-4 días. Es la técnica de elección en tumores de recto benignos y en malignos (cánceres) incipientes. La escisión local de estos tumores mediante Microcirugía endoscópica transanal (TEM) como procedimiento único no obtiene los resultados de supervivencia ni recidiva local como los obtenidos por la cirugía abierta (ETM). Sin embargo, los recientes buenos resultados obtenidos con nuevos tratamientos de quimioterapia

y radioterapia, hacen creer, que la asociación de estos tratamientos con la TEM conseguiríamos igualar los resultados de recidiva de la enfermedad y supervivencia de la cirugía abdominal con un tratamiento de menor morbi-mortalidad operatoria y secuelas de disfunción sexual, vesical y soportar una ostomía (bolsa).

- **PROCEDIMIENTOS.** A usted se le practicará una de las siguientes intervenciones:

**Escisión total del mesorrecto (ETM):** es un procedimiento que requiere la administración de anestesia y que es posible que durante o después de la intervención sea necesaria la utilización de sangre y/o hemoderivados, de cuyos riesgos serán informarán por los servicios de anestesia y de hematología. Se va a extirpar el recto que es la parte final del intestino. Según la distancia de la lesión al ano se podrá o no reconstruir la continuidad del intestino que, en la mayoría de los casos es posible. Se advierte que en las ocasiones en las que haya que extirpar el ano habrá que realizar un ano artificial en el abdomen, de forma permanente. En caso de poder suturar el colon, puede ser necesario dejar un ano artificial temporal. En ocasiones puede ser necesario ampliar la resección a otros órganos. Cabe la posibilidad que durante la cirugía haya que realizar modificaciones del procedimiento por los hallazgos intraoperatorios para proporcionar el tratamiento más adecuado. A pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización pueden presentarse efectos indeseables, tanto los comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas, como otros específicos del procedimiento ; poco graves y frecuentes: infección o sangrado de la herida, retención aguda de orina, flebitis, aumento del número de deposiciones, dolor prolongado en la zona de la operación, o poco frecuentes y graves: dehiscencia de la laparotomía (apertura de la herida) fístula de la anastómosis por alteración en la cicatrización que en la mayoría de los casos se resuelve con tratamiento médico (medicamentos, sueros, etc.), pero que a veces precisa intervención con la realización de un ano artificial. Sangrado o infección intraabdominal. Obstrucción intestinal. Disfunciones sexuales que pueden suponer impotencia. Alteración de la incontinencia a gases incluso a heces. Reproducción de la enfermedad. Estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros, etc...), pero pueden llegar a requerir una reintervención, generalmente de urgencia, incluyendo un riesgo mínimo de mortalidad.

### **Quimiorradioterapia-TEM**

- *Quimioterapia y Radioterapia*

- La Microcirugía endoscópica transanal (TEM): es una técnica moderna que permite la extirpación de determinados tumores rectales por vía endoanal, evitando así una laparotomía (apertura de la cavidad abdominal). La realización del procedimiento puede ser filmada con fines científicos o didácticos. El procedimiento requiere la administración de anestesia general y que es posible que durante o después de la intervención sea necesaria la utilización de sangre y/o hemoderivados, de cuyos riesgos será informado por los servicios de anestesia y de hematología. La intervención, aunque habitualmente tiene escaso riesgo, sí tiene los habituales de toda intervención abdominal como infecciones, hemorragias, oclusiones intestinales, etc... y también a algunas específicas de ésta intervención, como hemorragia intra o postoperatoria, perforación intestinal y peritonitis que pueden obligar a una intervención quirúrgica por vía abdominal con la posibilidad de tener que crear una colostomía (ano artificial). Existe la posibilidad aunque remota, de dificultad en la continencia anal postoperatoria que acostumbra a ser transitoria. Existe como en toda intervención quirúrgica, un mínimo riesgo de mortalidad. Se me ha informado de que en función del resultado del análisis del tumor, la cirugía (T.E.M.) puede ser definitiva o requerir una nueva intervención.

Por el hecho de participar en el estudio, no le comportará realizar más visitas ni exploraciones complementarias que las que debiera realizar por la técnica quirúrgica aplicada

- **BENEFICIOS.** Los posibles beneficios derivados de su participación en el estudio serían conseguir si nuestras hipótesis se confirman poder tratar esta enfermedad con las características que definimos con intervenciones quirúrgicas mucho menos agresivas y que podrán dar a los pacientes un menor riesgo operatorio, mejor confort postoperatorio y una mayor calidad de vida posterior. Si surgen nuevos datos en el curso de la investigación, podrán ser comunicados al paciente.
- **RIESGOS Y MOLESTIAS.** Las inherentes a las descritas previamente por las técnicas descritas

- **ALTERNATIVAS.** La alternativa a no estar incluido en el estudio constituye en realizar el tratamiento convencional para esta enfermedad que es la escisión total del mesorrecto (ETM), como se ha descrito previamente
- **COSTES Y REEMBOLSOS.** Este estudio ha sido aprobado el Comité de Ensayos Clínicos de este hospital que han evaluado los posibles riesgos y beneficios de este estudio. No se le hará cargo de ninguno de los costes de las pruebas requeridas para su diagnóstico o tratamiento. Debe conocer que el promotor del estudio ha obtenido un seguro por responsabilidad civil de acuerdo con las exigencias de la ley española.
- **CONFIDENCIALIDAD.** No se le identificará en ningún informe del estudio y estos informes serán utilizados sólo para fines de investigación teniendo solamente acceso a sus datos los investigadores y evaluadores de este estudio. El promotor y el Ministerio de Sanidad y Consumo podrán inspeccionar los registros de este estudio y harán todos los esfuerzos para mantener la confidencialidad de sus datos médicos personales.
- **9 IDENTIFICACION INVESTIGADORES:** Los Investigadores principales en nuestro centro será el Dr. Xavier Serra Aracil, Dr. Jordi Bombardó Juncà y Dr. Carlos Pericay. Podrá contactar con ellos en caso de urgencia en el número del hospital 93 723 10 10, (Ext. 20009, Secretaría Servicio de Cirugía Gral y Ap. Digestivo y Servicio de Oncología Médica).

Anexo B. Cuaderno de Recogida de Datos

## CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

### “ENSAYO CLÍNICO MULTICÉNTRICO PROSPECTIVO CONTROLADO Y ALEATORIZADO DE NO INFERIORIDAD DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO T2-T3s (superficial) No, Mo MEDIANTE QUIMIORRADIOTERAPIA PREOPERATORIA Y MICROCIRUGÍA ENDOSCÓPICA TRANSANAL (TEM) VERSUS EXCISSION TOTAL DEL MESORRECTO (ETM)”

#### DATOS PREOPERATORIOS

- N° Identificador:
- Aleatorización: Qt-Rt preoperatoria-TEM / ETM
- Hospital:
- Apellidos y nombre
- N°H<sup>a</sup> de su hospital:
- Fecha de nacimiento:
- Edad: años
- Sexo:
- Talla: m
- Peso: Kg
- Fecha 1<sup>a</sup> visita:
- **Consentimiento informado**
- EORTC QLQ-C30
- EORTC QLQ-CR38
- Escala Karnofski
- CEA:
- CA 19.9:
- TC-Abdominal: ausencia / presencia de M1
- Colonoscopia preoperatoria:
  - Tamaño de la lesión: cm
  - Altura al margen anal del borde inferior: cm
  - Marcaje alrededor de la lesión (grupo Grupo Qt-Rt-TEM)
  - Biopsia:
    - Tipo de diferenciación celular:

- Componente mucinoso: (%)
- Ecografía endorrectal:
  - Altura al margen mediante rectoscopia rígida: cm
  - Grados de la circunferencia (360°): °
  - Localización: Ant Post Lat D Lat I
  - uT: uN:
- RM-pélvica:
  - Distancia de la lesión al margen anal (cm):
  - Tipo de lesión: anular/semianular polipoide otro
  - Localización: Ant Post Lat D Lat I
  - Relación de la lesión con la reflexión peritoneal anterior:
    - por encima, a l'altura, por debajo
  - Diámetro tumoral máximo (mm):
  - Grosor de la invasión tumoral extramural (mm):
  - Distancia del tumor a la fascia mesorectal (mm):
  - Distancia de los ganglios afectos a la fascia mesorectal (mm):
  - Invasión venosa extramural: si / no
  - rmT: T1, T2, T3s, T3p. T4
  - rmN: No, N1, N2

## INTERVENCION QUIRÚRGICA

### Grupo Quimiorradioterapia-TEM

- Fecha inicio Qt-Rt preoperatoria
- Fecha finalización Qt-Rt preoperatoria
- Escala Comon Toxicity Criteria (radioterapia)
- A partir de las 7 semanas:
  - **RM-pélvica:**
    - Diámetro tumoral máximo (mm):
    - Grosor de la invasión tumoral extramural (mm):
    - yrmT: T1, T2, T3s, T3p. T4
    - yrmN: No, N1, N2
  - Efectos adversos quimioterapia agudos:
  - Efectos adversos radioterapia agudos:
- Fecha intervención quirúrgica:
  - Tiempo quirúrgico: min
  - Pérdidas hemáticas estimadas: cc

- Reconversión tras TEM Laparoscopia-Laparotomía
- Pieza única en TEM: SI                      NO

### **Grupo Cirugía Radical (ETM)**

- Fecha intervención quirúrgica:
- Tipo de procedimiento:
  - ETM-Miles
  - ETM-Resección anterior de recto
  - ETM-Resección anterior de recto e ileostomía en loop
  - ETM-Miles- laparoscopia
  - ETM-Resección anterior de recto-laparoscopia
  - ETM-Resección anterior de recto e ileostomía en loop- laparoscopia
- Tiempo quirúrgico:
- Pérdidas hemáticas estimadas

### **POSTOPERATORIO**

- Morbilidad (30 días postoperatorio):
  - Nosocomial
  - Quirúrgica
  - No quirúrgica
- POSSUM
- P-POSSUM
- CR-POSSUM
- Fecha de alta hospitalaria
- Reingreso:
- Mortalidad (30 días postoperatorio)
  - Causa:

### **ANATOMIA PATOLOGICA**

#### **Grupo Qt-Rt TEM**

- Tamaño de la lesión (máximo y mínimo diámetro en mm)
- Grado de diferenciación de adenocarcinoma

- Grado de respuesta a quimiorradioterapia según el grado de regresión de Bouzourene o Dworak .
- Estadío ypT:
- Presencia de infiltración venosa, linfática o perineural.
- Márgenes en la pieza de cirugía local:
  - Profundidad en mm
  - Laterales en mm

### **Grupo cirugía radical (ETM)**

- Tamaño de la lesión ( máximo y mínimo diámetro en mm)
- Grado de diferenciación de adenocarcinoma
- Presencia de infiltración venosa, linfática o perineural.
- Márgenes en pieza radical (ETM):
  - Distal en mm
  - Circunferencial en mm
- Estadío N:
  - Ganglios encontrados
  - Ganglios afectados

### **SEGUIMIENTO**

**Grupo Qt-Rt TEM** (controles cada 4 meses 2 primeros años, posteriormente cada 6 meses hasta 5)

- CEA
- CA19.9
- Rectoscopia con biopsia
- Recidiva local: NO                      SI:
- Fecha de recidiva local:
- Rescate:
  - Tipo de Cirugía
  - Fecha de la cirugía del rescate
- Mortalidad
  - Por progresión del adenoc. de recto
  - Por otra patología
- Fecha de mortalidad

A los 6 meses:

- EORTC QLQ-C30:
- EORTC QLQ-CR38
- Escala Karnofski:
- Efectos adversos quimioterapia crónicos
- Efectos adversos radioterapia crónicos

Colonoscopia y TC- abdominal anual

- Recidiva sistémica: NO                      SI:
- Fecha de recidiva sistémica:
- Localización:

**Grupo cirugía radical (ETM).** (controles cada 6 meses hasta 5 años)

- CEA
- CA19.9
- Recidiva local
- Fecha de recidiva local:
- Rescate:
  - Tipo de Cirugía
  - Fecha de la cirugía del rescate
- Mortalidad
  - Por progresión del adenoc. de recto
  - Por otra patología
- Fecha de mortalidad

A los 6 meses:

- EORTC QLQ-C30:
- EORTC QLQ-CR38
- Escala Karnofski:
- Efectos adversos quimioterapia crónicos
- Efectos adversos radioterapia crónicos

Colonoscopia y TC- abdominal anual

- Recidiva sistémica: NO                      SI:
- Fecha de recidiva sistémica:
- Localización:

**Acontecimientos adversos:**

**AUSENCIA**

**PRESENCIA**

- grave / no grave
- inesperada / esperada

**Intensidad del acontecimiento adverso:**

- Leve:
- Moderada:
- Severa:

**Medidas adoptadas**

- Ninguna
- Tratamiento
- Exclusión

**La evolución**

- remisión total,
- remisión parcial,
- persiste

**La imputabilidad**

- Definitiva
- Probable
- Posible
- Improbable
- No relacionado

OBSERVACIONES:

## Capítulo 8. Referencias

1. Schwartz SI, Brunicki FC, Andersen DK. Principios de cirugía. México: McGraw-Hill Interamericana; 2015.
2. de Calan L, Gayet B, Bourlier P, Perniceni T. Cáncer de recto: anatomía quirúrgica, preoperatorio, preparación del paciente. EMC - Téc Quirúrgicas - Apar Dig. 2004;20(3):1–13.
3. Heald RJ, Moran BJ. Embryology and anatomy of the rectum. Semin Surg Oncol. 1998 Sep;15(2):66–71.
4. Heald RJ. The “Holy Plane” of rectal surgery. J R Soc Med. 1988 Sep;81(9):503–8.
5. The Global Cancer Observatory. World Population Fact Sheets. World Health Organization; 2021.
6. The Global Cancer Observatory. Spain Population Fact Sheets. World Health Organization; 2021.
7. Las cifras del cáncer en España 2020 - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. 2020.
8. Calle EE. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. N Engl J Med. 2003;14.
9. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: A population-based study. Gastroenterology. 2005 Apr;128(4):819–24.
10. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. The Lancet. 2019 Oct;394(10207):1467–80.
11. Tapan U, Ozbayrak M, Tatli S. MRI in local staging of rectal cancer: an update. Diagn Interv Radiol. 2014 Aug 26;20(5):390–8.
12. Serra-Aracil X, Gálvez A, Mora-López L, Rebaso P, Serra-Pla S, Pallisera-Lloveras A, et al. Endorectal ultrasound in the identification of rectal tumors for transanal endoscopic surgery: factors influencing its accuracy. Surg Endosc. 2018 Jun;32(6):2831–8.

13. Garcia-Aguilar J, Pollack J, Lee SH, Hernandez de Anda E, Mellgren A, Wong DW, et al. Accuracy of Endorectal Ultrasonography in Preoperative Staging of Rectal Tumors. *Dis Colon Rectum*. 2002 Jan;45(1):10–5.
14. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol*. 1932;35(3):323–32.
15. Astler VB, Collier FA. The Prognostic Significance Of Direct Extension Of Carcinoma Of The Colon And Rectum. *Ann Surg*. 1954 Jun;139(6):846–52.
16. Edge SB, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society, editors. *AJCC cancer staging handbook: from the AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010. 718 p.
17. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul;28:iv22–40.
18. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, Wolmark N, O’Connell MJ, Begovic M, et al. Impact of T and N Stage and Treatment on Survival and Relapse in Adjuvant Rectal Cancer: A Pooled Analysis Oral Presentation at the 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology in Colorectal Cancer Session, Chicago, IL, June 1, 2003. Authors’ disclosures of potential conflicts of interest are found at the end of this article. *J Clin Oncol*. 2004 May 15;22(10):1785–96.
19. Merkel S, Mansmann U, Siassi M, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis*. 2001 Sep;16(5):298–304.
20. Ayuso ML, Grávalos C. *Carcinoma Colorrectal. Diagnóstico Y Tratamiento*. Fundación Médica Mutua Madrileña;
21. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: Implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 1985 Aug;89(2):328–36.
22. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, Fujimoto N, Nozaki R, Fujiyoshi T, et al. Management of early invasive colorectal cancer: Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum*. 1995 Dec;38(12):1286–95.

23. Heald RJ, Ryall RDH. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *The Lancet*. 1986 Jun;327(8496):1479–82.
24. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, Fürst A, Lacy AM, Hop WC, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Mar;14(3):210–8.
25. Deijen CL, Velthuis S, Tsai A, Mavroveli S, de Lange-de Klerk ESM, Sietses C, et al. COLOR III: a multicentre randomised clinical trial comparing transanal TME versus laparoscopic TME for mid and low rectal cancer. *Surg Endosc*. 2016 Aug;30(8):3210–5.
26. Buess G, Hutterer F, Theiss J, Böbel M, Isselhard W, Pichlmaier H. [A system for a transanal endoscopic rectum operation]. *Chir Z Alle Geb Oper Medizen*. 1984 Oct;55(10):677–80.
27. Rocha JJR da, Féres O. Transanal endoscopic operation: a new proposal. *Acta Cir Bras*. 2008;23(suppl 1):93–104.
28. Atallah S, Albert M, Larach S. Transanal minimally invasive surgery: a giant leap forward. *Surg Endosc*. 2010 Sep;24(9):2200–5.
29. Capecitabina | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [cited 2022 Jan 15]. Available from: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/capecitabina>
30. NCCN Guidelines. Rectal Cancer. 2021.
31. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of Colorectal Cancer by Colonoscopic Polypectomy. *N Engl J Med*. 1993 Dec 30;329(27):1977–81.
32. Serra-Aracil X, Caro-Tarrago A, Mora-López L, Casalots A, Rebaso P, Navarro-Soto S. Transanal Endoscopic Surgery With Total Wall Excision Is Required With Rectal Adenomas due to the High Frequency of Adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2014 Jul;57(7):823–9.
33. Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger DA, Madoff RD, García-Aguilar J. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? *Dis Colon Rectum*. 2000 Aug;43(8):1064–71.
34. Valk M van der, International Watch and Wait Database Consortium. The International Watch & Wait database (IWWD) for rectal cancer: An update. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 1;35(4\_suppl):521–521.

35. Demmy TL, Dunn KB. Surgical and Nonsurgical Therapy for Lung Metastasis: Indications and Outcomes. *Surg Oncol Clin N Am.* 2007 Jul;16(3):579–605.
36. Sagar J. Role of colonic stents in the management of colorectal cancers. *World J Gastrointest Endosc.* 2016;8(4):198.
37. Hildebrandt U, Feifel G. Preoperative staging of rectal cancer by intrarectal ultrasound. *Dis Colon Rectum.* 1985 Apr;28(1):42–6.
38. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic Predictors of Lymph Node Status in Rectal Cancer with Use of High-Spatial-Resolution MR Imaging with Histopathologic Comparison. *Radiology.* 2003 May;227(2):371–7.
39. MERCURY Study Group. Extramural Depth of Tumor Invasion at Thin-Section MR in Patients with Rectal Cancer: Results of the MERCURY Study. *Radiology.* 2007 Apr;243(1):132–9.
40. Serra-Aracil X, Pericay C, Golda T, Mora L, Targarona E, Delgado S, et al. Non-inferiority multicenter prospective randomized controlled study of rectal cancer T2–T3s (superficial) No, Mo undergoing neoadjuvant treatment and local excision (TEM) vs total mesorectal excision (TME). *Int J Colorectal Dis.* 2018 Feb;33(2):241–9.
41. Krleža-Jerić K, Lemmens T. 7th Revision of the Declaration of Helsinki: Good News for the Transparency of Clinical Trials. *Croat Med J.* 2009 Apr;50(2):105–10.
42. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. *Ann Intern Med.* 2013 Feb 5;158(3):200.
43. the CONSORT Group, Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials.* 2010 Dec;11(1):32.
44. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1993 Mar 3;85(5):365–76.

45. Sprangers MAG, te Velde A, Aaronson NK. The construction and testing of the EORTC colorectal cancer-specific quality of life questionnaire module (QLQ-CR38). *Eur J Cancer*. 1999 Feb;35(2):238–47.
46. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1948 Nov;1(4):634–56.
47. Sylla P, Bordeianou LG, Berger D, Han KS, Lauwers GY, Sahani DV, et al. A pilot study of natural orifice transanal endoscopic total mesorectal excision with laparoscopic assistance for rectal cancer. *Surg Endosc*. 2013 Sep;27(9):3396–405.
48. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;155.
49. Bouzourene H, Bosman FT, Seelentag W, Matter M, Coucke P. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. *Cancer*. 2002 Feb 15;94(4):1121–30.
50. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis*. 1997 Mar 24;12(1):19–23.
51. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228–47.
52. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications: Five-Year Experience. *Ann Surg*. 2009 Aug;250(2):187–96.
53. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhan MA, Clavien PA. The Comprehensive Complication Index: A Novel Continuous Scale to Measure Surgical Morbidity. *Ann Surg*. 2013 Jul;258(1):1–7.
54. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: A proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery*. 2010 Mar;147(3):339–51.
55. Abraha I, Montedori A. Modified intention to treat reporting in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ*. 2010 Jun 14;340(jun14 1):c2697–c2697.

56. Emmertsen KJ, Laurberg S. Low Anterior Resection Syndrome Score: Development and Validation of a Symptom-Based Scoring System for Bowel Dysfunction After Low Anterior Resection for Rectal Cancer. *Ann Surg.* 2012 May;255(5):922–8.
57. Hallam S, Messenger DE, Thomas MG. A Systematic Review of Local Excision After Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer: Are ypT0 Tumors the Limit? *Dis Colon Rectum.* 2016 Oct;59(10):984–97.
58. Lezoche E, Baldarelli M, Lezoche G, Paganini AM, Gesuita R, Guerrieri M. Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection *versus* laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy. *Br J Surg.* 2012 Aug 2;99(9):1211–8.
59. Stijns RCH, de Graaf EJR, Punt CJA, Nagtegaal ID, Nuyttens JJME, van Meerten E, et al. Long-term Oncological and Functional Outcomes of Chemoradiotherapy Followed by Organ-Sparing Transanal Endoscopic Microsurgery for Distal Rectal Cancer: The CARTS Study. *JAMA Surg.* 2019 Jan 1;154(1):47.
60. Bach SP, Gilbert A, Brock K, Korsgen S, Geh I, Hill J, et al. Radical surgery versus organ preservation via short-course radiotherapy followed by transanal endoscopic microsurgery for early-stage rectal cancer (TREC): a randomised, open-label feasibility study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 Feb;6(2):92–105.
61. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, Shi Q, Carrero XW, Lynn PB, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Nov;16(15):1537–46.
62. Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, Valverde A, Lelong B, Rivoire M, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet.* 2017 Jul;390(10093):469–79.
63. Pericay C, Serra-Aracil X, Ocaña-Rojas J, Mora-López L, Dotor E, Casalots A, et al. Further evidence for preoperative chemoradiotherapy and transanal endoscopic surgery (TEM) in T2-3s,N0,M0 rectal cancer. *Clin Transl Oncol.* 2016 Jul;18(7):666–71.
64. Perez RO, Habr-Gama A, São Julião GP, Proscurshim I, Neto AS, 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 May;54(5):545–51.

65. Serra-Aracil X, Labró-Ciurans M, Rebas P, Mora-López L, Pallisera-Lloveras A, Serra-Pla S, et al. Morbidity after transanal endoscopic microsurgery: risk factors for postoperative complications and the design of a 1-day surgery program. *Surg Endosc.* 2019 May;33(5):1508–17.
66. Serra-Aracil X, Badia-Closa J, Pallisera-Lloveras A, Mora-López L, Serra-Pla S, Garcia-Nalda A, et al. Management of intra- and postoperative complications during TEM/TAMIS procedures: a systematic review. *Minerva Surg* [Internet]. 2021 Sep [cited 2022 May 21];76(4). Available from: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R06Y2021No4A0343>
67. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, Fürst A, Lacy AM, Hop WC, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Mar;14(3):210–8.
68. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jun;13(6):579–88.
69. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Beart RW, Wozniak TF, Pitot HC, et al. Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Nov;107(11):djv248.
70. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, Petrelli NJ, Allegra CJ, Sharif S, et al. Capecitabine and Oxaliplatin in the Preoperative Multimodality Treatment of Rectal Cancer: Surgical End Points From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial R-04. *J Clin Oncol.* 2014 Jun 20;32(18):1927–34.
71. Nastro P, Beral D, Hartley J, Monson JRT. Local Excision of Rectal Cancer: Review of Literature. *Dig Surg.* 2005;22(1–2):6–15.
72. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Silva e Sousa AH, et al. Operative Versus Nonoperative Treatment for Stage 0 Distal Rectal Cancer Following Chemoradiation Therapy: Long-term Results. *Ann Surg.* 2004 Oct;240(4):711–8.