



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO

TÍTULO TRABAJO RECEPCIONAL

*“RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA EN CÁNCER DE RECTO
LOCALMENTE AVANZADO DEL TERCIO MEDIO E INFERIOR
CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE TOTAL Y ESQUEMA
CORTO RADIOTERAPIA”.*

PRESETA:

DR. ERICK RUEDA DON JUAN

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA (ADULTOS)

NOMBRE DEL TUTOR RECEPCIONAL ESCRITO:

DRA. MARIA DE LOURDES RAMIREZ RAMIREZ

CIUDAD UNIVERSITARIA CIUDAD DE MÉXICO, 2023.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Investigador principal:

Mtra. María de Lourdes Ramírez Ramírez MAT 11189436 CP 1829955 CE 22798

MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE COLON Y RECTO DEPTO. DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SXXI, AVENIDA CUAUHTÉMOC 330 COLONIA DOCTORES, DELEGACIÓN CUAUHTÉMOC MÉXICO D.F., C.P. 06720. TEL: 5627 6900 EXT 26624 CORREO ELECTRÓNICO: malulys@hotmail.com

Residente asociado para tesis

Dr. Erick Rueda Don Juan

MÉDICO RESIDENTE DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SXXI, AVENIDA CUAUHTÉMOC 330 COLONIA DOCTORES, DELEGACIÓN CUAUHTÉMOC MÉXICO D.F., C.P. 06720. TEL: 5529590279 CORREO ELECTRÓNICO: donjuan.ipn@gmail.com

Investigadores asociados:

Dra. Mantilla Morales Alejandra

MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO PATOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SXXI, AVENIDA CUAUHTÉMOC 330 COLONIA DOCTORES, DELEGACIÓN CUAUHTÉMOC MÉXICO D.F., C.P. 06720. TEL: 56276900. Ext 22073ext.22733 CORREO ELECTRÓNICO: alemantimora@yahoo.com.mx

Dr. Alberto Pimentel Rentería

MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO ONCOLOGÍA MÉDICA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SXXI, AVENIDA CUAUHTÉMOC 330 COLONIA DOCTORES, DELEGACIÓN CUAUHTÉMOC MÉXICO D.F., C.P. 06720. TEL: 65819549 CORREO ELECTRÓNICO: pimentelonco@gmail.com

Dr. Mario Alberto Ponce Viveros

MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO RADIOTERAPIA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SXXI, AV CUAUHTÉMOC 330 COLONIA DOCTORES, DELEGACIÓN CUAUHTÉMOC MÉXICO D.F., C.P. 06720. TEL: 65819549 CORREO ELECTRÓNICO: drmponce.82@gmail.com

Número de registro: R-2023-785-007

RESUMEN

TITULO: Respuesta patológica completa en cáncer de recto localmente avanzado del tercio medio e inferior con quimioterapia neoadyuvante total y esquema corto radioterapia

OBJETIVO DEL ESTUDIO: Evaluar la respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado de tercio medio e inferior sometidos a esquema de TNT con ciclo corto de radioterapia y cirugía retardada (10 semanas); en comparación con el esquema estándar de RT/QT preoperatoria 45-50.4 Gy en 25-28 fracciones con cirugía a las 12 semanas.

MATERIAL Y METÓDOS: Ensayo clínico, aleatorizado fase III, en el cual se incluirán a pacientes con cáncer de recto localmente avanzado del tercio medio e inferior. Se captarán todos los pacientes con cáncer de recto que cumplan los criterios de inclusión para el estudio hasta obtener el tamaño de muestra. Los pacientes serán aleatorizados para conformar dos grupos; el grupo control y el grupo de intervención: esquema de radioterapia ciclo corto 25Gy en 5 fracciones con cirugía diferida a las 8 semanas y el grupo control con esquema estándar de radioterapia: 50.4 Gy en 28 fracciones con cirugía a las 10 a 12 semanas. El espécimen será enviado al departamento de patología para su evaluación, se reportará la respuesta al tratamiento.

RESULTADOS: Actualmente aun no se cuenta con resultados del estudio ya que se relizara con un perido contemplado a un año, iniciando la aleterización en marzo de 2023 con fin del estudio en marzo 2024 o al completar con el numero de pacientes en cada grupo.

CONCLUSIÓN: Por el momento, no se puede emitir conclusiones de nuestro estudio, ya que se iniciara con la aletorización en marzo del presente año. Se requiere completar ambos grupos, control e intervención, para establecer las comparaciones respectivas. Con los resultados que se obtendrán, se podrá implementar medidas específicas que modifiquen el tratamiento estadar utilizadado en esta unidad para el cáncer de recto.

SUMMARY

TITLE: Complete pathological response in locally advanced rectal cancer of the middle and lower third with total neoadjuvant chemotherapy and short regimen of radiotherapy

OBJECTIVE OF THE STUDY: To evaluate the complete pathological response in patients with locally advanced rectal cancer of the middle and lower third undergoing a TNT regimen with a short course of radiotherapy and delayed surgery (10 weeks); compared to the standard scheme of preoperative RT/QT 45-50.4 Gy in 25-28 fractions with surgery at 12 weeks.

MATERIAL AND METHODS: Phase III randomized clinical trial, in which patients with locally advanced rectal cancer of the middle and lower third will be maintained. All patients with rectal cancer who meet the inclusion criteria for the study will be recruited until the sample size is obtained. Patients will be randomized to form two groups; the control group and the intervention group: short cycle radiotherapy scheme 25Gy in 5 fractions with deferred surgery at 8 weeks and the control group with standard radiotherapy scheme: 50.4 Gy in 28 fractions with surgery at 10 to 12 weeks. The specimen will be sent to the pathology department for evaluation, the response to treatment will be reported.

RESULTS: Currently, the results of the study are not yet available, since it will be carried out with a period of one year, starting the aletherization in March 2023 with the end of the study in March 2024 or when completing the number of patients in each group.

CONCLUSION: At the moment, no conclusions can be drawn from our study, since randomization will begin in March of this year. It is required to complete both groups, control and intervention, to establish the respective comparisons. With the results that will be obtained, specific measures can be implemented that modify the standard treatment used in this unit for rectal cancer.

ÍNDICE

1.-Abreviaturas.....	6
2.- Marco teórico.....	7-15
3.- Justificación.....	16
4.-Planteamiento del problema.....	17
5-Pregunta de investigación.....	18
6.- Objetivos.....	19
7.- Hipótesis de trabajo	20
8.-Material y métodos.....	21-22
9.-Criterios de inclusión.....	23
10.-Variables.....	24-26
11.- Procedimiento.....	27-28
12.- Recolección de datos.....	29
13.-Análisis estadístico.....	30-31
14.- Consideraciones éticas.....	31-33
15.-Financiamiento.....	30-31
16.- Recursos humanos.....	33
17.- Recursos financieros.....	33
18.- Conflictos de interés.....	33-34
19.- Cronograma	34
20.- Bioseguridad.....	35-37
20.- Bibliografía.....	37-41
21.- Anexos	41-47

1.- Abreviaturas

Siglas	Significado
CR	Cáncer de recto
CRLA	Cáncer de recto localmente avanzado
RP	Respuesta patológica
RPc	Repuesta patológica completa
RT	Radioterapia
CCRT	Ciclo corto de radioterapia
CLRT	Ciclo largo de radioterapia
SG	Sobrevida global
PLE	Periodo libre enfermedad
TME	Escisión mesorrectal total
nCRT	Radioquimioterapia neoadyuvante
ISQ	Infección de sitio quirúrgico
TNT	terapia neoadyuvante total
ACE	Antígeno carcinoembrionario
RCC	Respuesta clínica completa

2.- Marco Teórico

Introducción

En 2020, el CCR representa el 10 % de la incidencia mundial de cáncer y el 9,4 % de las muertes por cáncer, un poco menos que el cáncer de pulmón que comprende el 18 % de las muertes. Se prevé que el número global de nuevos casos de CRC alcance los 3,2 millones en 2040, según la proyección del envejecimiento, el crecimiento de la población y el desarrollo humano. El aumento en la incidencia de CCR se atribuye principalmente a la exposición elevada a factores de riesgo ambientales que resultan del cambio de estilo de vida y dieta hacia la occidentalización¹. De acuerdo al Globocan; ocupa el 3er lugar de causa de cáncer y 2do. Lugar de causa de muerte por cáncer a nivel mundial. En México en 2012; el cáncer colorrectal produjo 8 651 nuevos casos de cáncer de un total de 120 mil, para una tasa de incidencia ajustada por edad de 7.8 por 100 000, y dio cuenta de 4 694 muertes para una tasa ajustada por edad de 4.1 por 100 000 habitantes. El cáncer colorrectal ocupó el cuarto lugar solo por debajo del cáncer de mama, próstata y cervicouterino. De los tumores digestivos, el cáncer colorrectal ocupa el primer lugar superando al cáncer gástrico.

En el mismo año, ocurrieron 4 656 nuevos casos y 2 528 muertes entre hombres. En las mujeres, se presentaron 3 995 casos nuevos y 2 166 muertes. Esto es 1.16 casos en hombres por cada mujer afectada y una letalidad aproximada de 55%. Los casos nuevos ocurren desde el segundo decenio de la vida y se incrementan de forma paulatina con la edad para alcanzar la máxima incidencia en el grupo entre 64 a 75 años y más .²

El cáncer localmente avanzado (CRLA) comúnmente definido como tumores primarios T3 o T4 y/o metástasis ganglionares (T3-4 y/o N+) o estadio II (cT3-4 N0)³

Desde hace casi 3 décadas; el tratamiento estándar para el cáncer de recto localmente avanzado consiste en radioquimioterapia seguida de escisión mesorectal total (EMT) entre 6 a 12 semanas. La radioquimioterapia preoperatoria tiene como objetivo disminuir el estadio de los tumores, lo que conduce a un mejor control locorregional con tasas de recurrencia local de aproximadamente 2 a 8%.⁴ El CRLA conlleva mayores riesgos de recurrencia local y a distancia cuando se trata solo con resección quirúrgica. Se han investigado múltiples estrategias de tratamiento para reducir el riesgo de recurrencia y mejorar la supervivencia.

Actualmente, existen 3 estrategias principales para el manejo de CRLA: (1) radioterapia (RT) preoperatoria de ciclo prolongado combinada con quimioterapia radiosensibilizadora, seguida de quimioterapia posoperatoria; (2) RT preoperatoria de corta duración, seguida de quimioterapia posoperatoria adyuvante; y (3) terapia neoadyuvante total con quimioterapia seguida de quimiorradioterapia³. Si bien la radioterapia de ciclo prolongado, es decir, 45–50,4 Gy en 25–28 fracciones diarias administradas con quimioterapia simultánea y cirugía diferida de 8- 12 semanas después de la quimiorradioterapia, ha sido el estándar de atención durante años, existe un interés creciente en el tratamiento de RT a corto plazo.⁴ La reducción del estadio también se produce después de una radioterapia de corta duración, seguida de cirugía diferida, como se encontró en el ensayo Stockholm III.⁵ En general, CCRT se considera ampliamente como una alternativa equivalente a CLRT en términos de PLE y OS.

Terapia neoadyuvante

La quimiorradioterapia preoperatoria se ha recomendado como tratamiento estándar para el cáncer de recto medio e inferior localmente avanzado. La quimiorradioterapia preoperatoria tiene como puntos primordiales; disminuir el tamaño de tumor; disminuye la etapa del tumor, resecciones R0 y en pacientes con tumores del tercio inferior del recto muy cercanos al ano; permite mayor conservación del ano, reduce la tasa de recurrencia local.⁶

El tratamiento antes de 1995, el estándar de atención para CRLA era la RT adyuvante con o sin quimioterapia, un enfoque que condujo a una morbilidad significativa. Con la publicación de los resultados del German Rectal Cancer Study CAO/ARO/AIO-94, se estableció la superioridad de la nCRT sobre la TRC adyuvante. En este estudio, 823 pacientes con CRLA fueron asignados aleatoriamente a CRT de larga duración como RT neoadyuvante con 50,4 Gy en 28 fracciones más infusión continua de 5-fluorouracilo (5-FU) durante la primera y quinta semana de radioterapia, seguidos 6 semanas después de la finalización de la quimiorradioterapia la cirugía TME, y luego por 4 ciclos de 5-FU 1 mes después de la cirugía, o TME seguido de RT postoperatoria con 55,8 Gy en 31 fracciones más 4 ciclos de 5-FU adyuvante. Los resultados demostraron que la RT neoadyuvante disminuyó significativamente las tasas de fracaso local (7,1% vs 10,1%; $p = 0,048$), toxicidad aguda grado ≥ 3 (27% vs 40%; $p = 0,001$) y grado tardío ≥ 3 toxicidad (14 % frente a 24 %; $p = 0,01$). Además, la tasa de RPC en el grupo de terapia neoadyuvante fue del 8 %, lo que se asocia con mejores resultados clínicos. Sin embargo, la elección del tratamiento no afectó significativamente la tasa de supervivencia general (SG) a diez años (59,6 % frente a 59,9 %; $P = 0,85$) ni la incidencia acumulada de recurrencia sistémica a 10 años (29,8 % frente a 29,6 %; $p = 0,9$).⁷

Los ensayos EORTC 22921 y Federación Francophone de Cancerologie Digestive (FFCD) 9203 (1011 y 756 pacientes, respectivamente) compararon los resultados oncológicos de la quimiorraditerapia neoadyuvante versus la RT neoadyuvante sola con o sin quimioterapia adyuvante en pacientes con CRLA. Estos ensayos, que se realizaron por separado pero luego se analizaron juntos, demostraron que la adición de quimioterapia a la RT neoadyuvante disminuyó las tasas de recurrencia local, pero no afectó la SG libre de progresión a distancia, las tasas de PCR mejoraron significativamente con quimioRT (11,2 % frente a 3,7 %; $P < 0,0001$).⁸

Terapia neoadyuvante total

La quimioterapia de inducción o consolidación con quimiorradioterapia antes de la cirugía para CRLA, conocida como terapia neoadyuvante total (TNT), ha sido informada por varios centros, con los siguientes beneficios: mejor administración de la terapia planificada, mayor reducción del estadio, introducción más temprana de terapia óptima para tratar posibles micro metástasis y evaluación in vivo de la quimiosensibilidad.⁹ Además, la administración de toda la quimioterapia en el preoperatorio evita la necesidad de terapia posoperatoria, lo que reduce la duración con una ileostomía de derivación y alivia la necesidad de que los pacientes se sometan a quimioterapia con un estoma.¹⁰

Un estudio de 61 pacientes tratados en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK) con FOLFOX de inducción (ácido folínico, fluorouracilo, oxaliplatino) antes de la RT/QT, encontró una alta tolerancia a la terapia y mejores respuestas al tratamiento: 22 (36 %) de 61 pacientes tenían una respuesta patológica completa (RPC) o respuesta clínica completa (RCC).¹¹ Esos resultados, junto con otros, llevaron a la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) a clasificar la TNT como una estrategia de tratamiento aceptable para CRLA en estadio II/III.

Ciclo corto de radioterapia

Es bien sabido desde hace años que la radioterapia preoperatoria se tolera mejor y es más eficaz que la radioterapia posoperatoria. Si bien la radioterapia de ciclo prolongado, es decir, 45–50,4 Gy en 25–28 fracciones diarias administradas con quimioterapia simultánea y cirugía diferida, 4–8 semanas después de la quimiorradioterapia, ha sido el tratamiento estándar durante años, existe un interés creciente en el tratamiento a corto plazo. RT de ciclo corto, administrada como 5 Gy durante 5 días o 25 Gy en total; seguidas de cirugía inmediata dentro de 1 semana o después de un retraso de 2 a 8 semanas.

El ensayo clínico de Estocolmo III, un ensayo clave que comparó (1) CCRT con cirugía temprana; (2) CCRT con cirugía diferida; y (3) CLRT con cirugía diferida, hasta la fecha, no ha mostrado una diferencia en los resultados oncológicos.⁵

El estudio aleatorizado Polish II, que incluyó a 515 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, también comparó la radioterapia preoperatoria de corta duración seguida de quimioterapia con la quimiorradioterapia. No se informaron diferencias significativas en la incidencia acumulada de metástasis a distancia a los 3 años entre los grupos experimental (30 %) y estándar (27 %) (Riesgo relativo 1·21 [IC 95 % 0·59–1·15] p=0·25).¹²

En el ensayo aleatorizado del grupo francés GRECCAR mostró que la morbilidad quirúrgica fue mayor cuando la cirugía se retrasó durante 11 semanas que durante 7 semanas después de la quimiorradioterapia, sin diferencia en la CPR.¹³

El ensayo aleatorizado RAPIDO evaluó el uso de RT preoperatoria de corta duración (5 x 5 Gy) seguida de 6 ciclos de CAPEOX o 9 ciclos de FOLFOX4 en comparación con RT/QT de larga duración (25–28 x 2,0–1,8 Gy) basada en capecitabina de inducción en pacientes con cáncer de recto en estadio clínico T3 o T4. Todos los pacientes de alto riesgo por RM, informo 920 pacientes aleatorizados, las tasas de respuesta patológica completa fueron del 27,7 % para el grupo de ciclo corto en comparación con el 13,8 % para el grupo de ciclo prolongado (OR 2,40; P < 0,001). La recurrencia de la enfermedad a los 3 años fue menor en el grupo de ciclo corto en comparación con el grupo de ciclo prolongado (23,7 % frente a 30,4 %; CRI, 0,76 [0,60–0,96]; P = 0,02). La probabilidad de metástasis a distancia y recurrencia locorregional también fue menor para la RT de corta duración en comparación con la RT de larga duración.¹⁴

Respuesta patológica

Se considerada como respuesta patológica completa (RPC) como ausencia de células neoplásicas en el sitio del tumor y ganglios linfáticos en la pieza quirúrgica. En el ensayo Stockholm III, con tumores menos avanzados que en nuestra población de estudio, se observó una respuesta patológica completa en 29 (10,4 %) de 285 participantes después de un ciclo corto de radioterapia con cirugía diferida en comparación con dos (2,2 %) de 94 participantes después de un ciclo prolongado de radioterapia.⁵ En el grupo experimental del ensayo RAPIDO, la tasa de respuesta patológica completa fue del 28%.¹⁴

El valor pronóstico, existe cierta evidencia inicial de valor predictivo de la respuesta al tratamiento neoadyuvante. El análisis de subgrupos del ensayo EORTC 22921 mostró que los pacientes con Dowstaging a ypT0–2 tenían más probabilidades de beneficiarse de la quimioterapia adyuvante que los pacientes con estadificación ypT3–4.¹⁵

Recientemente el estudio retrospectivo Sociedad América de Cirugía de Colon y Recto, el cual comparo terapia neoadyuvante total de corta duración versus quimiorradiación estándar, con 187 pacientes tratados con terapia neoadyuvante total de ciclo corto (radiación 5 × 5 Gy seguida de quimioterapia de consolidación basada en oxaliplatino) en comparación con 226 pacientes de quimiorradiación (aproximadamente 50,4 Gy de radiación en 28 fracciones con equivalente de fluorouracilo concurrente). Terapia neoadyuvante total con RT de corta duración se asoció con tasas más altas de respuesta completa (26,2 % frente a 17,3 %; p = 0,03) y puntuaciones rectales neoadyuvantes “bajas” (40,1 % frente a 25,7 %; p < 0,01) a pesar de una mayor carga de enfermedad con ganglios positivos (78,6 % frente a 68,9%; p = 0,03).¹⁷

Intervalo de cirugía

Hasta la fecha, no existe consenso en cuanto al intervalo entre el final de la quimiorradioterapia neoadyuvante y el tiempo hasta la cirugía. En 1999, el ensayo Lyon R90-01 tuvo como objetivo identificar cualquier beneficio entre intervalos cortos hasta la cirugía (< 2 semanas) y largos intervalos hasta la cirugía (6-8 semanas) en 201 pacientes. El ensayo demostró que un intervalo largo se asoció con una mayor tasa de respuesta al tratamiento (53,1 % frente a 71,7 %, $P = 0,007$). Además, la cohorte de intervalo largo tuvo mayores tasas de disminución del estadio en relación con la cohorte de intervalo corto (26 % frente a 10,3 %, $P = 0,0054$). Los pacientes fueron seguidos rutinariamente dos veces al año durante 5 años. La mediana de seguimiento fue de 33,5 meses (rango, 1-79 meses). La tasa global de recidiva local fue del 9%. Ambos brazos del estudio tuvieron tasas similares de recurrencia local. No hubo diferencias significativas en la supervivencia global entre ambos brazos del estudio. La supervivencia a los 3 años fue del 78 % y del 73 % para el grupo de intervalo corto y de intervalo largo, respectivamente.¹⁸ En 2016, los resultados de los pacientes de esta cohorte se volvieron a analizar después de un seguimiento de 15 años. El grupo de intervalo largo demostró tasas superiores de respuesta patológica (26 % frente a 10,3 %, $P = 0,015$). La respuesta patológica se relacionó con mejores resultados de supervivencia para los pacientes ($P=0,0048$). No se observaron diferencias entre ambos brazos del estudio en relación con la recurrencia local o la supervivencia. Es de destacar que la mayoría de las recurrencias locales se presentaron dentro de los 5 años de tratamiento (96%).¹⁹

En 2017, los resultados del ensayo Stockholm III se publicaron en The Lancet. Este ensayo multicéntrico, aleatorizado, no ciego y de no inferioridad tuvo como objetivo determinar el intervalo óptimo hasta la cirugía entre la terapia neoadyuvante y la cirugía inicial en 840 pacientes. Además, el estudio también buscó determinar si la terapia neoadyuvante de ciclo corto o largo tuvo un mayor impacto en la recurrencia local. El primer brazo del estudio recibió 5 fracciones de radiación de 5 Gy seguidas de cirugía dentro de una semana, es decir, el grupo de tratamiento cortó. El segundo

brazo del estudio recibió una dosis similar de radiación con cirugía realizada entre 4 y 8 semanas, el grupo de curso corto retrasado. El grupo de estudio final se sometió a 25 fracciones de radiación de 2 Gy con cirugía realizada después de 4 a 8 semanas, es decir, el brazo de radioterapia de curso largo diferido. El estudio no demostró diferencias significativas en la recurrencia local entre los tres brazos del estudio. Se presentó mayor tasa de complicaciones posoperatorias en la cohorte de tratamiento de corta duración en comparación con el grupo de tratamiento de corta duración diferido (53 % frente a 41 %, $P = 0,001$) en un análisis combinado. La tasa general de complicaciones fue del 50 % para el grupo de curso corto, del 38 % para el grupo de curso corto retrasado y del 39 % para el grupo de curso largo. Los pacientes que recibieron tratamiento de corta duración tuvieron una tasa de reoperación del 11 % frente al 7 % para los otros brazos de intervención. Las complicaciones quirúrgicas ocurrieron en el 31 % de los pacientes con tratamiento de corta duración con una tasa del 26 % y el 23 % para los grupos de tratamiento de corta duración retrasados y de tratamiento prolongado, respectivamente. Las complicaciones quirúrgicas se definieron como infecciones del sitio quirúrgico (ISQ), sangrado postoperatorio, fuga anastomótica, dehiscencia de la herida.⁵

De acuerdo a lo expuesto previamente, uno de los puntos importantes a corto plazo en el tratamiento es la respuesta al tratamiento y a mediano y largo plazo la sobrevida y recurrencia, por lo que nuestro objetivo en este estudio es evaluar la respuesta a corto plazo de un nuevo esquema de tratamiento, que hasta este momento no hay un estudio similar, nos podría permitir mejorar la respuesta patológica y en menor tiempo de radioterapia (solo en 5 días), teniendo en cuenta que la respuesta al tratamiento preoperatorio es el factor pronóstico más importante en este tipo de pacientes.

Toxicidad en combinación de TNT y ciclo corto

Recientemente el estudio STELLAR publicado en mayo de este año, estudio multicéntrico, con radioterapia preoperatoria ciclo corto seguido de 4 ciclos (CAPEOX) cirugía a las 6-8 semanas y 2 ciclos de CAPOX, en pacientes T3-T4 y/o

ganglios positivos vs el ciclo estándar 50 Gy en 25 fracciones seguida de cirugía y 6 ciclos de CAPOX, de 2015 -2018, incluyendo 599 pacientes con una mediana de seguimiento 35 meses, encontrando que no existe diferencias estadísticamente significativas con SG 3 años TNT: 86.5% vs Estándar 75.1%, con tasas de toxicidad mayores en ciclo corto 26.5% vs 12.6% $p < 0,001$, sin embargo con toxicidades aceptables en ambos esquemas²⁰.

Con las evidencias hasta el momento, nuestra propuesta en este estudio es someter a los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado tercio medio e inferior a ciclo corto de radioterapia con quimioterapia de inducción y cirugía retrasada, en este estudio evaluaremos la tasas de respuesta patológica completa en comparación con el tratamiento estándar. Este sería el primer estudio de ese tipo en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado en la unidad UMAE Hospital de Oncología CMN SXXI, lo cual nos podría permitir disminuir los tiempos de espera para el tratamiento, mejorar respuesta a corto plazo.

3.- Justificación

El Cáncer de recto localmente avanzado es un problema de salud pública. La radioquimioterapia; es actualmente el tratamiento estándar con fin neoadyuvante, mejorando la tasa de respuesta patológica completa y la mayor conservación de órgano (esfínter del ano) y por ende mejor sobrevida y menor porcentaje de recurrencias, esto reportado en estudios retrospectivos o prospectivos, sin embargo; en centros de concentración en donde la saturación de pacientes hace complicado el inicio de tratamiento, con retrasos de meses; como es el UMAE Hospital de Oncología de CMN SXXI, tenemos retraso en el inicio de la radioterapia neoadyuvante por la alta carga de pacientes hasta de 5 meses, donde el paciente puede presentar progresión y complicaciones como perforación, oclusión, retraso y/o pérdida del tratamiento, por lo que se han buscado nuevas estrategias para agilizar el tratamiento como son tratamientos cortos utilizados en Europa con la administración de TNT sin aumento de las complicaciones, por tal motivo; proponemos este estudio donde combinamos la TNT más RT ciclo corto, tratando de acortar el tiempo de inicio de tratamiento y no dejar sin tratamiento durante un tiempo largo en espera de la RT.

4.- Planteamiento del problema

El cáncer de recto representa la tercera neoplasia más frecuente con 38% de los pacientes que presentan etapa localmente avanzada al inicio del diagnóstico, por lo que la quimiorradioterapia preoperatoria se ha recomendado como tratamiento estándar para el cáncer de recto medio e inferior localmente avanzado. Si bien la radioterapia de ciclo prolongado, es decir, 45–50,4 Gy en 25–28 fracciones diarias administradas con quimioterapia simultánea y cirugía diferida, 8 a 12 semanas después de la quimio-radioterapia, ha sido el estándar de atención durante años, existe un interés creciente en el tratamiento a corto plazo. RT de ciclo continuo, administrada como 5 fracciones diarias de 5 Gy durante 1 semana o 25 Gy en total seguidas de cirugía inmediata dentro de 1 semana o después de un retraso de 6 a 8 semanas. Presentando tasas de respuesta patológica aceptables hasta del 26.3% vs más 0 menos 10.3%.¹⁵

Por lo interior al ser una institución de alto volumen de pacientes podremos aportar información importante sobre equivalencia o mejoría en las tasas de respuesta patológica completa entre el esquema de ciclo corto vs ciclo estándar.

Con este estudio; evaluaremos la tasa de respuesta patológica completa, que es un resultado a corto plazo, lo cual nos permite conocer el pronóstico a mediano y largo plazo como es la recurrencia y sobrevida ya evaluada en estudios anteriores, porque los pacientes con respuesta patológica completa tienen sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue del 92 %, la sobrevida global a 5 años fue del 95 %²¹. Este sería el primer estudio de este tipo, para este grupo de pacientes en la unidad UMAE Hospital de Oncología CMN SXXI Instituto Mexicano del Seguro Social, otro de los puntos importantes es que podrían generar datos y resultados importantes que

permitirían dar un cambio en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado.

5.- Pregunta de investigación

¿Cuál es el porcentaje de respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado con esquema de quimioterapia neoadyuvante total (TNT) más esquema corto de radioterapia de 5x5 y cirugía retardada a las 10 semanas?

6.- Objetivos

Objetivo General.

Evaluar la respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado con quimioterapia neoadyuvante total con curso corto de radioterapia 5x5 con cirugía retrasada (10 semanas) en comparación con curso estándar de radioquimioterapia neoadyuvante 50.4 Gy en 28 fracciones.

Objetivos Específicos.

- Evaluar la toxicidad de quimioterapia y radioterapia del tratamiento de quimioterapia neoadyuvante total (TNT) con curso corto 5x5 con cirugía diferida, para paciente con cáncer de recto localmente avanzado tercio medio e inferior.
- Evaluar la toxicidad de la quimioterapia y radioterapia de la modalidad curso estándar de radioterapia 50.4 Gy en 28 fracciones en comparación de modalidad de ciclo corto con cirugía diferida.
- Describir las complicaciones quirúrgicas en los pacientes sometidos a las dos modalidades de tratamiento.
- Evaluar la respuesta patológica completa en el grupo de quimioterapia neoadyuvante total con curso corto 5x5 y en el grupo de curso estándar de radioterapia 50.4 Gy.

- Describir el porcentaje de conservación del ano en pacientes con curso corto y estándar de radioterapia

7.- Hipótesis de trabajo

La terapia neoadyuvante total con ciclo corto de radioterapia y cirugía diferida presenta mayor tasa de respuesta patológica completa comparado con la terapia estándar de ciclo largo de radioterapia.

8.- Material y Métodos

Diseño del Estudio:

Ensayo clínico, aleatorizado, fase III

Observacional

Comparativo

Universo de estudio

Pacientes ingresados al servicio de tumores de colon y recto del Hospital de Oncología Siglo XXI (Av. Cuauhtémoc 330, col. Doctores CDMX CP6720), con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de recto localmente avanzados candidatos a terapia neoadyuvante.

Duración del estudio

EL protocolo actual está contemplado para ejecutarse en un año partir de su aprobación.

Tipo de muestra

Aleatorizado en bloques (5 bloques de 8 pacientes cada uno)

Dos grupos:

- Esquema largo de radioterapia: 50.4 Gy en 25 fracciones con cirugía a las 10 semanas.
- Esquema corto de radioterapia ciclo corto de radioterapia con cirugía diferida: 25 Gy en 5 fracciones con cirugía a las 10 semanas.

Quimioterapia: XELOX: Capecitabina 2000 mg/m² días 1 a 14 cada 3 semanas, Oxaliplatino 130 mg/m² día 1 cada 3 semanas, en ambos grupos.

Durante la radioterapia solo se dará capecitabine 1650 mg al grupo control y el de esquema fraccionado no recibirá tratamiento sistémico.

Tamaño de la muestra

Con la fórmula de 2 proporciones:

Basados en el estudio: Adoption of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. *JAMA oncology* (2018) y Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30(16(Jun)):1926–33.

P: proporción

P_M: proporción media

q: 1-p

$$n = \frac{2P_M q_M (Z_{\alpha/z} + Z_{\beta})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

$$P_M = \frac{P_A + P_B}{Z} = \frac{0.36 + 0.09}{Z} = 0.22$$

PAM: 36%
PB: 9%
PM: 0.22%
Z _{α/z} : 1.96
α/z: 0.025
β: 0.1
Z _B : 0.9

$$n = \frac{2 \times 0.22 \times 0.78 (1.96 + 0.96) (1.96 + 0.90)^2}{(0.36 - 0.09)^2} = 38.5 = 39 \text{ pacientes por grupo}$$

NNT= 4. IC 95%. 1.7- 7

Se incrementará el tamaño de muestra para compensar las pérdidas que se contemplan en 20%, como en cualquier estudio, si rebasara más del 20% es un estudio que no sería confiable y se debe suspender.

9.- Criterios de sección

Criterios de Inclusión:

- 1) Edad 18 años o mas
- 2) ECOG 0-2
- 3) Confirmación histológica de adenocarcinoma
- 4) Tercio medio e inferior del recto
- 5) Localmente avanzado. (T1-T4 N+, T3N0)
- 6) Sin contraindicación para terapia neoadyuvante*
- 7) Aceptación del paciente
 - **Contraindicaciones de QT neoadyuvante: ECOG 3 o más, insuficiencia hepática, insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <30 ml /min), hipersensibilidad al medicamento, neutropenia, leucopenia o trombocitopenia grave.*

Criterios de exclusión:

- 1) ECOG DE 3-4
- 2) Tumores sincrónicos
- 3) Tumores metacrónicos
- 4) RT-QT previas
- 5) contraindicación para la radiación

Criterios de eliminación

- 1) Todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y no acepten ingresar al protocolo.

10.- Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Unidad de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la muerte	Edad cumplida en años desde el nacimiento al momento de la primera nota del expediente.	Independiente	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Condición de género de la especie humana	Condición de genero expresada en masculino o femenino	Independiente	Cualitativa Nominal	-Masculino - Femenino
Tamaño del tumor	Extensión transversal del tumor en su punto más ancho	Tamaño del tumor en el reporte de patología	Independiente	Cuantitativa Continua	Centímetros (cm)
Localización del tumor	Distancia del tumor al margen anal, otorgado por el borde inferior del tumor a la parte superior del anillo anorectal.	Diagnosticado con estudios de imagen y gabinete	Independiente	Cualitativa Nominal	1. Recto inferior <5cm 2. Recto medio 6-10 cm 3. Recto superior >10cm
Circunferencia	Extensión del tumor de acuerdo a la obstrucción del lumen intestinal	Porcentaje de extensión circunferencial reportado por patología	Independiente	Cualitativa Nominal	1. 0-25% 2- 26-50% 3. 51-75% 4. 76-100%

Distancia del margen anal	Distancia del borde inferior del tumor al margen anal	Distancia en centímetros reportada en patología del borde inferior del tumor al margen anal	Independiente	Cualitativa Nominal	Centímetros (cm)
Grado de diferenciación	Descripción histológica de un tumor según cuán anormales se ven las células que lo conforma	Grado de diferenciación reportado por patología	Independiente	Cualitativa Nominal	1. Bien diferenciado 2. Moderadamente diferenciado 3. Poco diferenciado
Antígeno carcinoembrionario (ACE)	Glicoproteína considerada marcador tumoral para cáncer colorectal.	Niveles de ACE preoperatorio	Independiente	Cuantitativa Continua	Microgramo/litro (µg/l)
Etapas clínicas preoperatorias (TNM)	Estimación de la extensión del cáncer en base a resultados de revisión clínica y estudios de imagen	Estatificación preoperatoria en base a criterios JCC8	Independiente	Cualitativa Nominal	1. EC IIA 2. EC IIB 3. EC IIC 4. EC IIIA 5. EC IIIB 6. EC IIIC
Cirugía realizada	Procedimiento quirúrgico radical que se realiza al término del tratamiento neoadyuvante que involucra la resección del cáncer de recto.	Nivel resección realizado con fin de dejar límites sin R0	Independiente	Cualitativa Nominal	1- Resección anterior baja 2- Abdomino perineal 3- resección trans-anal
Abordaje quirúrgico	Técnica de acceso o aproximación a la zona o al órgano donde se realizará un procedimiento operatorio, puede ser abierto o laparoscópico.	Tipo de abordaje entre cirugía abierta o cirugía de mínima invasión	Independiente	Cualitativa Nominal	1- Abierta 2- laparoscópica
Intervalo de tratamiento	Tiempo determinado de la fecha en que concluye tratamiento neoadyuvante y	Contemplado entre el fin de tratamiento neoadyuvante hasta la cirugía radical	Independiente	Cuantitativa Continua	Semanas

	en el que se realiza tratamiento quirúrgico radical.				
Quimioterapia neoadyuvante	Agente radiosensibilizador utilizado de forma concomitante con radioterapia.	Tipo de tratamiento utilizado sistémico con fin neoadyuvante	Independiente	Cualitativa Nominal	-Capecitabine - oxaliplatino
Toxicidad a la quimioterapia neoadyuvante	Manifestaciones clínicas secundarias a la administración de quimioterápicos	Manifestaciones clínicas reportadas por el paciente durante el tratamiento quimioterápico en base a la CTCAE	Independiente	Cualitativa Nominal	Grados 1 2 3 4 5
Radioterapia neoadyuvante	Tratamiento con radioterapia que se administra previo al control del tumor primario en pacientes con cáncer localmente avanzado, pero resecable.	Dosis de radioterapia y fracciones utilizadas con fin neoadyuvante	Independiente	Cuantitativa Continua	-50.4 Gy -25 Gy
Toxicidad a la radioterapia neoadyuvante	Manifestaciones clínicas secundarias al tratamiento de radioterapia	Manifestaciones reportadas durante el tratamiento de radioterapia evaluada en grados	Independiente	Cualitativa Continua	Grados 1 2 3 4 5
Complicaciones postquirúrgicas	Eventos presentados en el paciente que relacionan con el procedimiento quirúrgico dentro de los primeros 30 días	Serán evaluados en base a clasificación de Calves y Dildo	Independiente	Cualitativa Nominal	Grados I II, a y b III a y b IV V
Grado de respuesta patológica	Porcentaje respuesta tumoral en la pieza quirúrgica, de acuerdo a la clasificación de Ryan modificado	Respuesta patológica en reporte de patología	Dependiente	Cualitativa Nominal	0. Respuesta completa 1. Respuesta casi completa 2. Respuesta parcial 3. extenso grupo celular pobre respuesta o sin respuesta

11.- PROCEDIMIENTO

Después de la aceptación por el comité de investigación y ética. Se captarán todos los pacientes con cáncer de recto que cumplan los criterios de inclusión para el estudio hasta obtener el tamaño de muestra implementado. Se hará una selección de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión en el comité de tumores de colon y recto formado por el servicio de Colon y recto, radioterapia, oncología médica y patología; se realizará la aleatorización y de acuerdo al número que le toque, se someterán a TNT con ciclo corto y ciclo estándar, Al término de tratamiento neoadyuvante se programaran para cirugía dentro del tiempo estipulado para el tratamiento. Posterior a la cirugía se enviará la pieza al servicio de patología para su análisis.

Posterior a la fijación, serán incluidos en su totalidad para su evaluación microscópica.

Se diseccionarán los ganglios linfáticos del mesorrecto y del pedículo vascular para su posterior evaluación histológica.

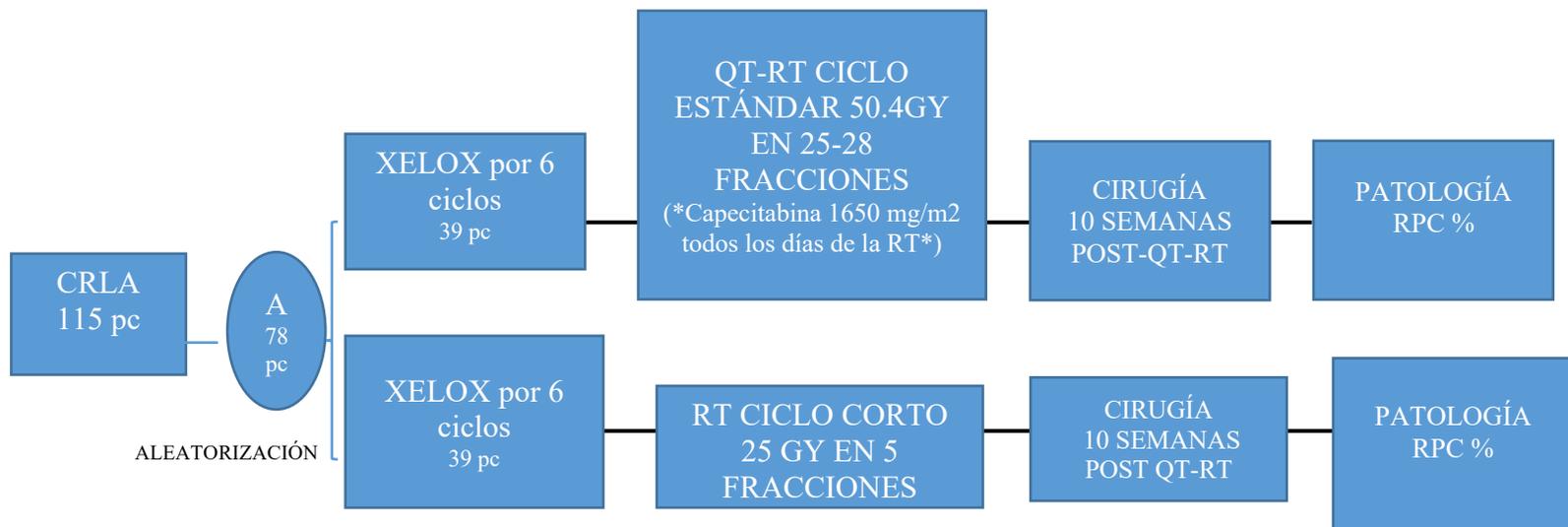
Se entiende por respuesta patológica completa a la ausencia de células tumorales residuales tanto del tumor primario como de tejidos adyacentes y linfovascuales incluyendo ganglios linfáticos

Se entiende por tumor residual a la neoplasia microscópicamente evidente posterior al tratamiento neoadyuvante.

Se entiende por lecho tumoral al área con fibrosis o ulcera en la región en la que se encontraba la neoplasia previa al tratamiento neoadyuvante.

La respuesta al tratamiento neoadyuvante se evaluará con los criterios de Ryan modificado y en porcentaje de respuesta (anexo 5).

Esquema de estudio



*XELOX: Capecitabina 2000 mg/m² días 1 a 14 cada 3 semanas, Oxaliplatino 130 mg/m² día 1 cada 3 semanas

12.- Recolección de datos:

Los pacientes se reclutarán de la consulta inicial del servicio de colon y recto, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del

Seguro Social, todos los datos se vaciarán en una base de datos propia para el estudio con los datos recolectados.

13.- Análisis estadístico

Estadística descriptiva: En las variables cuantitativas incluidas en el protocolo: edad, distancia del margen anal, tamaño del tumor, antígeno carcinoembrionario CEA, semanas del intervalo de tratamiento, se utilizará como medidas de tendencia central la media y desviación estándar (DE) si se demuestran una distribución normal. En caso de presentar distribución, se expresarán con la mediana y rango intercuartil (RIQ). Para evaluar la distribución de medias se hará mediante la prueba de la t de Student y en caso de libre distribución se evaluará en base a la prueba de la U de Mann-Whitney. Se utilizarán frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas (Sexo, localización del tumor, porcentaje circunferencial, etapa clínica pre quirúrgica TNM, quimioterapia neoadyuvante, radioterapia neoadyuvante, cirugía realizada, abordaje quirúrgico, escisión mesorrectal total, grado de respuesta patológica, mortalidad, etapa .En el análisis bivariado se utilizará mediante la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher según sea el caso., en el multivariado se utilizará regresión logística. Durante el estudio, se aceptará como significativo un valor de $p < 0.05$

14.- Consideraciones éticas

Apegado a los principios emanados de la 18ª Asamblea Médica de Helsinki, Finlandia en 1964 y de las modificaciones hechas por la propia Asamblea en Tokio Japón en 1975 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975. 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983. 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989. 48ª Asamblea General, Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996. 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002. Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004. 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008 en donde se contempla la Investigación Médica (Investigación Clínica), y a la última revisión la 64ª Asamblea General, Fortaleza Brasil, Octubre 2013.

De acuerdo a la Ley General de Salud en México y el Reglamento del Instituto Mexicano del Seguro Social se considera al presente estudio ensayo clínico, por lo cual es necesario la firma de consentimiento informado, se pide de manifiesto el respeto de la persona, la vida, la seguridad y todos los derechos de quienes integran la unidad de investigación. Los pacientes se seleccionarán al azar en un número

equitativo, se informara al paciente de forma personal el tipo de terapéutica utilizada. Los resultados conservarán la confidencialidad y en ningún momento se revelarán en los mismos nombres u otras características que pudiesen permitir la identificación de un paciente en específico,

El estudio se someterá a revisión por los Comités de Ética e Investigación de la Coordinación Nacional de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social.

15.- Financiamiento

No se cuenta con financiamiento interno o externo; se realizará con los recursos propios del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se requerirá recursos que habitualmente se utilizan en nuestra unidad para la atención y valoración de pacientes postquirúrgicos en Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. El presente protocolo no generará ningún gasto para la institución.

16.- Recursos Humanos

Investigador principal y asociado proporcionaran la atención del paciente sometido a protocolo por el servicio de colon y recto, oncología médica, radioterapia y patología del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

17.- Recursos Físicos

-Para el manejo de datos y estadísticas se requerirá de una computadora, hojas blancas en tamaño carta en donde se realizará el registro de los datos del paciente. Se requerirá de bolígrafos en tinta negra, porta papeles y un equipo de cómputo los cuales serán proporcionados por el investigador el programa SPSS, proporcionado por el investigador principal.

18.- Conflictos de interés

Este trabajo no será patrocinado por laboratorio o compañía alguna, y los investigadores están libres de prejuicio y conflicto de interés alguno en el análisis de resultados.

19.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA EN CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO DEL TERCIO MEDIO E INFERIOR CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE TOTAL Y ESQUEMA CORTO RADIOTERAPIA			
Periodo de protocolo: 2023-2024			
Objetivo	Semestre		
	Primer semestre	Segundo Semestre	Tercer semestre
<ul style="list-style-type: none">• Aleatorizar pacientes y definir los grupos de estudio / Inicio de neoadyuvancia QT/RT	X		
<ul style="list-style-type: none">• Estudios de imagen al término de la neoadyuvancia• Realización de cirugía• Obtener el resultado histopatológico		X	
Captura de la información			X
Análisis de datos			X

20. BIOSEGURIDAD

Medidas de prevención de bioseguridad en el uso de quimioterapia se llevará a cabo por investigador Dr. Alberto Pimentel Rentería en base a la NOM-002-SSA3-2007:

- a) Registro adecuado del personal expuesto a este tipo de fármacos, los cuales no deben estar en las siguientes condiciones: mujeres embarazadas, puerperio o lactancia, alérgicos a cito tóxicos, exposición a radiación previa (mayor a 1 mili Sievert/año).
- b) Equipo de protección: mascarilla de protección, mandiles, batas, gorros y batas, guantes en la manipulación de los medicamentos.
- c) Infraestructura adecuada: sala de quimioterapia (acceso fácil para pacientes con discapacidad), unidad de mezclas (toda preparación de citostáticos se realizará en una cabina de seguridad biológica, que garantice la protección del medicamento, del operador y el medio ambiente).
- d) Transporte: los preparados estarán en recipientes sellados, herméticos que conserven la temperatura adecuada, bien identificados como CITOTÓXICOS.
- e) Administración: previa explicación al paciente, consentimiento informado, controlando los signos vitales, en el sitio adecuado, vigilar eventos adversos y deben ser reportado en caso de presentarse.

Medidas de prevención de bioseguridad a la administración de radioterapia, que llevara el investigador Dr. Mario Alberto Ponce Viveros:

- a) Controlar la dispersión de la contaminación radiactiva durante la operación, el cese de operaciones y el cierre de las instalaciones, y faciliten las actividades de descontaminación.
- b) Poner pantallas protectoras (blindaje biológico) entre la fuente radiactiva y las personas. Por ejemplo, en las industrias nucleares, pantallas múltiples protegen a los trabajadores. Las pantallas utilizadas habitualmente son muros de hormigón, láminas de plomo o acero y cristales especiales enriquecidos con plomo.
- c) Niveles de dosis: en base a la NOM-156-SSA1-1996 (Limite de dosis anual para el P. O. E. 50 mSv).
- d) Administración: previa explicación al paciente, consentimiento informado, controlando los signos vitales, en el sitio adecuado, vigilar eventos adversos y deben ser reportado en caso de presentarse.

Cualquiera de los eventos adversos se reportaran en tiempo y forma en base a carta de aceptación, confidencialidad y compromiso de reporte de eventos adversos derivados de protocolos sometidos ante el CNIC. Anexo 6.

El Dr. Mario Alberto Ponce Viveros se considera POE en base a la NOM-229-SSA1-2002 que define al Personal Ocupacionalmente Expuesto (POE) como “la persona que en ejercicio y con motivo de su ocupación está expuesta a la radiación ionizante.

Manejo de la pieza patología

El espécimen quirúrgico será transportado por parte del investigador (Dr. Erick Rueda Don Juan) al departamento de patología, en una bolsa de plástico transparente cerrada, colocada en el interior de un contenedor plástico con tapa.

En el servicio de patología un patólogo (Dra. Alejandra Mantilla Morales) revisará el espécimen y firmará la libreta de enfermería y la hoja quirúrgica correspondiente.

El espécimen se desembolsará y colocará en una tabla para ser medido y abierto por la cara anterior. Se realizará la evaluación macroscópica del mismo y colocará en un contenedor con tapa con formol al 10% por 24 horas para su fijación.

Una vez que el espécimen está fijado se sacará del formol y enjuagará con agua corriente para posteriormente realizar cortes e inclusión de las mismas.

Manejo de RPBI

- a) identificación de los residuos.
- b) Envasado de residuos generados (bolsas amarilla).
- c) Almacenamiento (dentro de 7 días).
- d) tratamiento final (se realizará fuera de la unidad).

RESULTADOS

Actualmente aun no se cuenta con resultados del estudio ya que se relizara con un periodo contemplado a un año, iniciando la aleterización en marzo de 2023 con fin del estudio en marzo 2024 o al completar con el numero de pacientes en cada grupo.

DISCUSIÓN

El cáncer de recto localmente avanzado; comúnmente definido como tumores primarios T3 o T4 o metástasis ganglionares (T3-4 y/o N+) o estadio II (cT3-4 N0) o el estadio III (cT1-4, N1-3). La quimiorradioterapia preoperatoria se ha recomendado como tratamiento estándar para el cáncer de recto medio e inferior localmente avanzado. La quimiorradiación se ha establecido como el tratamiento estándar para este tipo de pacientes, el ciclo prolongado; es decir, 45–50,4 Gy en 25–28 fracciones diarias administradas con quimioterapia simultánea y cirugía a las 6–12 semanas después de la quimiorradioterapia, actualmente estudios en el cual la quimioterapia neoadyuvante total mejoran administración de la terapia planificada, mayor reducción del estadio, introducción más temprana de terapia óptima quimioterapia sistémica para tratar posibles micrometástasis y evaluación in vivo de la quimiosensibilidad con tasas RPC de hasta 36 % como en el estudio de MLKC; la radioterapia en ciclo corto ofrece una herramienta factible para tratamiento sin diferencias estadísticas SG compara terapia estandar, con reducción importante de los tiempos de tratamiento, con tasas RPC favorables (27,7-36%) sin aumento de la toxicidad, esto llevado en tiempo retradado de la cirugía (6-8 semanas); actualmente en nuestra unidad no se ha realizado algún estudio propectivo con el fin de valorar la tasas de respuestas patológicas, con ello mejorar le pronóstico y al ser una unidad de alto volúmen aportara información importante, con reducción en los tiempos de admisnitracción del tratamiento.

CONCLUSIÓN

Por el momento, no se puede emitir conclusiones de nuestro estudio, ya que se iniciara con la aletorización en marzo del presente año. Se requiere completar ambos grupos, control e intervención, para establecer las comparaciones respectivas. Con los resultados que se

obtendrán, se podrá implementar medidas específicas que modifiquen el tratamiento estandar utilizado en esta unidad para el cáncer de recto.

21. - BIBLIOGRAFIA

1. - Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.

2. - http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.

3.- Oronsky, B., Reid, T., Larson, C., & Knox, S. J. (2020, February). Locally advanced rectal cancer: the past, present, and future. In *Seminars in Oncology* (Vol. 47, No. 1, pp. 85-92). WB Saunders.

4.- Smith CA, Kachnic LA. Evolving Treatment Paradigm in the Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Jul;16(7):909-915.

5.- Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, nonblinded, phase 3, noninferiority trial. *Lancet Oncol* 2017; **18**: 336–46.

6.- Li, Y., Wang, J., Ma, X., Tan, L., Yan, Y., Xue, C., Hui, B., Liu, R., Ma, H., & Ren, J. (2016). A Review of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *International journal of biological sciences*, 12(8), 1022–1031.

7.- Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30(16(Jun)):1926–33.

8.- Bonnetain F, Bosset JF, Gerard JP, et al. What is the clinical benefit of preoperative chemoradiotherapy with 5FU/leucovorin for T3-4 rectal cancer in a pooled analysis of EORTC 22921 and FFCD 9203 trials: surrogacy in question? *Eur J Cancer* 1990;48(12):1781–90.

9.- Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer. Cercek A, Goodman KA, Hajj C, Weisberger E, Segal NH, Reidy-Lagunes DL, Stadler ZK, Wu AJ, Weiser MR, Paty PB, Guillem JG, Nash GM, Temple LK, Garcia-Aguilar J, Saltz LB *J Natl Compr Canc Netw*. 2014 Apr; 12(4):513-9.

10.- Piérart M, Calais G; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European

Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 1;25(28):4379-86.

11.- Cercek, A., Roxburgh, C. S., Strombom, P., Smith, J. J., Temple, L. K., Nash, G. M., & Weiser, M. R. (2018). Adoption of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. *JAMA oncology*, 4(6), e180071-e180071.

12.- Bujko, K., & Polish Colorectal Study Group. (2016). Neoadjuvant chemoradiation for fixed cT3 or cT4 rectal cancer: Results of a Polish II multicentre phase III study.

13.- Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery completevpathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol* 2016; **34**: 3773–80.

14.- van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B, et al. Compliance and tolerability of shortcourse radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for highrisk rectal cancer results of the international randomized RAPID trial. *Radiother Oncol* 2020; **147**: 75–83.

15.- Bosset, J. F., Calais, G., Mineur, L., Maingon, P., Stojanovic-Rundic, S., Bensadoun, R. J., & Collette, L. (2014). Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy

after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *The lancet oncology*, 15(2), 184-190.

16.- Collette L, Bosset JF, den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Piérart M, Calais G; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 1;25(28):4379-86.

17.- Chapman WC Jr, Kim H, Bauer P, Makhdoom BA, Trikalinos NA, Pedersen KS, Glasgow SC, Mutch MG, Silviera ML, Roy A, Parikh PJ, Hunt SR. Total Neoadjuvant Therapy With Short-Course Radiation: US Experience of a Neoadjuvant Rectal Cancer Therapy. *Dis Colon Rectum*. 2022 Feb 1;65(2):198-206.

18.- Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, Souquet JC, Adeleine P, Gerard JP. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol*. 1999;17:2396.

19.- Cotte E, Passot G, Decullier E, Maurice C, Glehen O, François Y, Lorchel F, Chapet O, Gerard JP. Pathologic Response, When Increased by Longer Interval, Is

a Marker but Not the Cause of Good Prognosis in Rectal Cancer: 17-year Follow-up of the Lyon R90-01 Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;**94**:544–553.

20.- Jin. J., Tang, Y., Hu,C., Cai, Y., Zhu, Y., Cheng, G.,... & Li, Y. X. (2021). A multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *The final reports.* 2021; 1682-1692.

21.- Sell NM, Qwaider YZ, Goldstone RN, Cauley CE, Cusack JC, Ricciardi R, Bordeianou LG, Berger DL, Kunitake H. Ten-year survival after pathologic complete response in rectal adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2021 Jan;123(1):293-298.

22.- ANEXOS

Anexo 1. Cáncer de Recto AJCC Octava edición

T. Tumor primario	
Tx	Tumor primario no evaluado.
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ intraepitelial o invasión a la lámina propia
T1	Tumor que invade la submucosa
T2	Tumor que invade la muscularis propia
T3	El tumor invade a través de la muscularis propia en tejidos pericorectal
T4	El tumor invade el peritoneo visceral o invade o se adhiere a órgano o estructura adyacente
T4a El tumor invade a través del peritoneo visceral (incluso perforación del intestino a través del tumor e invasión continua del tumor a través de áreas de inflamación a la superficie del peritoneo visceral)	
T4b Tumor invade directamente o se adhiere a órganos o estructuras adyacentes	
N. Ganglios linfáticos regionales	
Nx	Ganglios linfáticos regionales no evaluados
N0	Sin metástasis a los ganglios linfáticos regionales
N1	Uno a tres ganglios regionales son positivos (tumor en ganglios linfáticos que mide $\geq 0.2\text{mm}$), ó cualquier número de depósitos tumorales están presentes y todos los ganglios linfáticos identificados son negativos
N1a Un ganglio regional es positivo	
N1b Dos o tres ganglios regionales son positivos	
N1c No hay ganglios regionales positivos, pero existen depósitos tumorales en: subserosa, mesenterio y tejido no peritonizado pericólico , perirectal o mesocólico	
N2	N2 Cuatro o más ganglios regionales son positivos
N2a Cuatro o seis ganglios regionales son positivos	

N2b Siete o más ganglios regionales son positivos	
M. Metástasis a distancia	
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a uno o más sitios distantes u órganos o metástasis peritoneales identificadas
M1a Metástasis a un sitio u órganos sin metástasis peritoneales	
M1b Metástasis a dos o más sitios u órganos sin metástasis peritoneales	
M1c Metástasis en superficie peritoneal únicamente o con metástasis a otros sitios u órgano	

ETAPA	T	N	M
EC 0	Tis	N0	M0
EC I	T1,T2	N0	M0
EC IIA	T3	N0	M0
EC IIB	T4a	N0	M0
EC IIC	T4b	N0	M0
EC IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
EC IIIB	T3/T4a	N1/N1c	M0
	T2/T3	N2a	M0
	T1/T2	N2b	M0
EC IIIC	T4a	N2a	M0
	T3/T4a	N2b	M0
EC IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
EC IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b
EC IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1c

Anexo 2. Hoja de recolección de datos

<i>RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA EN CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO DEL TERCIO MEDIO E INFERIOR CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE TOTAL Y ESQUEMA CORTO RADIOTERAPIA</i>				
Fecha			Folio	
Edad		Sexo	M	F
Características Anatómo-patológicas				

Localización	Recto medio		Recto inferior	
Distancia margen Anal			CM	
% circunferencia			%	
ACE preoperatorio			Mg/dl	
Etapa clínica Preparatoria	T:	N:	M:	EC
Terapia aplicada				
Radioterapia neoadyuvante	GY:		Ciclo corto	Ciclo estándar
Toxicidad a la radioterapia	Si	No	Grado:	
QT neoadyuvante	Esquema			
Toxicidad a la quimioterapia	Si	No	Grado	
Intervalo de cirugía	8 sem		10-12 semanas	
Cirugía realizada	Resección abdominoperineal		Resección anterior baja	
Complicaciones	transoperatorias		POP tempranas	Tardías
Tipo de complicaciones	quirúrgicas		Médicas	
Escisión mesorrectal	Completa	Casi completa		Incompleta
Resultados postoperatorios				
Respuesta patológica	Respuesta completa			%
	Respuesta casi completa			
	Respuesta parcial			
	Respuesta pobre o no respuesta			
Etapa patológica ypTNM	ypT:	ypN:	M	EC
Ganglios en la pieza	No. Total		No. Ganglios +	
Factores mal pronóstico histológicos	ILV	IPN	Ruptura capsular	otros

Anexo 3. Criterios Terminológicos Comunes para Reacciones Adversas (CTCAE) versión 5.0

ANEMIA	> 10 g/dl	< 10 g/dl >8 g/dl	< 8 g/dl Indicación de transfusión	Afectación hemodinámica. Urgencia	Muerte
DOLOR ABDOMINAL	Dolor leve	Dolor moderado, limita actividades	Dolor severo, limita estado de salud	-	-
DIARREA	Incremento < 4 evacuaciones al día	4-6 evacuaciones diarias	>7 por día. Indicación de hospitalización	Afectación hemodinámica. Urgencia	Muerte
SÍNDROME MANO-PIE (ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTAR)	Dermatitis o cambios en piel mínimos (eritema, edema)	Cambios en piel (fisuras, sangrados, hiperqueratosis con dolor)	Cambios en piel severos, limita estado de salud	-	-

Anexo 4. Evaluación de la toxicidad de la radioterapia

TEJIDO ÓRGANO	1	2	3	4	5
Piel	No cambios	Folicular, eritema pálido o mate/depilación/descamación seca/disminución de la sudoración	Eritema blando o brillante, descamación irregular húmeda/edema moderado	Descamación húmeda confluyente otros además de los pliegues de la piel, edema abrasivo	Ulceración, hemorragia o necrosis
G.I. bajo incluyendo la pelvis	Ningún cambio	Incrementa la frecuencia o cambios en calidad de los hábitos intestinales no requiere medicación/malestar rectal no requiere analgésicos	Diarrea requiere medicamentos parasimpáticos/no descarga mucosa requiere toallas sanitarias/dolor rectal o a abdominal que requiere analgésicos	Diarrea que requiere cuidados de apoyo parenteral/severa mucositis o rectorragia que necesita toallas sanitarias/distensión abdominal (apoyo radiográfico demuestra distensión de asas intestinales)	Obstrucción agudo o subagudo, fistula o perforación; hemorragia GI que requiere apoyo transfusional; dolor abdominal o tenesmo que requiere tubo de descompresión o derivación intestinal

Genitourinario	No cambios	Frecuencia urinaria o nicturia hábitos pre-tratamiento/ disuria. Urgencia que no requiere medicación	Frecuencia urinaria o nicturia tan frecuente como cada hora. Disuria, urgencia, espasmo vesical que requiere anestesia local	Frecuencia con urgencia y nicturia horaria o más frecuente/disuria, dolor pélvico o espasmo vesical que requiere de forma regular narcóticos/hematuria macroscópica con o sin paso de coágulos	Hematuria que requiere transfusión/obstrucción aguda vesical no secundaria al paso de coágulos, ulceración, o necrosis
-----------------------	------------	--	--	--	--

Anexo 5. Criterios de Ryan modificado

Tipo de respuesta	Grado de respuesta
Sin células viables con respuesta completa	0
Células aisladas o escasos grupos de células viables	1
Cambios de regresión con grupos de células viables (respuesta parcial)	2
Extenso cáncer residual sin evidencia de respuesta a tratamiento	3



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD



Carta de aceptación, confidencialidad y compromiso de reporte de eventos adversos derivados de protocolos sometidos ante el CNIC

Fecha

DR. PANIAGUA SIERRA JOSÉ RAMÓN

**Titular de la Coordinación de Investigación en Salud
Instituto Mexicano del Seguro Social
Presente**

Por medio de la presente ratifico mi aceptación y compromiso de conducir el estudio como Investigador (a) adscrito al UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA DE CMN SXXI y me comprometo a guardar Estricta Confidencialidad de los documentos e información que corresponden al protocolo titulado RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA EN CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO DEL TERCIO MEDIO E INFERIOR CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE TOTAL Y ESQUEMA CORTO RADIOTERAPIA No. de protocolo (si aplica) _____, Acrónimo: (si aplica) _____ y apegarme a los siguientes lineamientos:

- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
- NORMA Oficial Mexicana NOM 012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.
- Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016 Instalación y Operación de la Farmacovigilancia la cual incluye el reporte de eventos adversos serios en el tiempo establecido.
- Estándares denominados "Buenas Prácticas Clínicas" ICH-GCP (International Council for Harmonisation-GCP).

De acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas me comprometo a notificar al IMSS y a la Secretaría de Salud **todos los Eventos Adversos** que pudieran presentarse en los pacientes que participarán en el estudio.

Sin otro particular, reciba con el presente un saludo cordial.

Atentamente

Nombre y firma del investigado I

UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CMN SXXI LICENCIA SANITARIA 11AM09005051
AV. CUAUTEMOC - 330 COLONIA DOCTORES, DELEGACION CUAUHTEMOC CDMX CP06720

Anexo 5. Carta de aceptación, confidencialidad y compromiso de reporte de eventos adversos derivados de protocolos sometidos ante el CNIC.



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



Dictamen de Aprobación

Martes, 31 de enero de 2023

Ref. 09-B5-61-2800/202300/

Mtra. MARIA DE LOURDES RAMIREZ RAMIREZ
DIVISION DE CIRUGIA, HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI
CDMX Sur

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **"RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA EN CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO DEL TERCIO MEDIO E INFERIOR CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE TOTAL Y ESQUEMA CORTO RADIOTERAPIA"**, fue sometido a la consideración de este Comité Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2023-785-007.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comité en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una reaprobación al Comité de Ética en Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,

Dr. José Ramón Paniagua Sierra
Presidente del
Comité Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:
Se anexa dictamen y comentarios
SNN/ iah. F-CNIC-2023-005

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4ª piso bloque "B" de la Unidad de Congressos Av. Constitución 330 Col. Doctores México 06720 56216900 ext 21219 caire@ci.gob.mx