



**Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado e Investigación**

**Instituto Mexicano del Seguro Social  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología**

Título de la tesis

**“Sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de recto tercio medio y/o inferior locorregionalmente avanzado con respuesta clínica y/o patológica completa al tratamiento con quimioradioterapia neoadyuvante”**

Para obtener el título de especialista en:  
**Cirugía Oncológica Adultos**

Presentada por:  
**Carlos Francisco Riofrío Andaluz M.D.**

Director de Tesis:  
**Dra. María de Lourdes Ramírez Ramírez**

**Ciudad de México, marzo de 2020**





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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3602**.  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 057**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 022 2017082**

FECHA **Lunes, 27 de enero de 2020**

**Mtra. MARIA DE LOURDES RAMIREZ RAMIREZ**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "**Sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de recto tercio medio y/o inferior locorregionalmente avanzado con respuesta clínica y/o patológica completa al tratamiento con quimioradioterapia neoadyuvante**" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional  
R-2020-3602-001

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

  
**Sinuhé Barroso Bravo**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

[Imprimir](#)

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

**Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado e Investigación**

**Instituto Mexicano del Seguro Social  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología**

**Título:**

**“Sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de recto tercio medio y/o inferior locorregionalmente avanzado con respuesta clínica y/o patológica completa al tratamiento con quimioradioterapia neoadyuvante”**

**Carlos Francisco Riofrío Andaluz M.D.**

Tesista / Cirujano General, Médico residente de Cirugía Oncológica. UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Dra. María de Lourdes Ramírez Ramírez**

Director de Tesis / Cirujano Oncólogo Adscrita al Servicio de Tumores de Colon y Recto. UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Dr. Odilón Félix Quijano Castro**

Director de Investigación y Educación en Salud. UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Dra. Patricia Pérez Martínez**

Jefa de la División de Educación en Salud. UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **DEDICATORIA**

A Dios y a mis padres Edison y Marlene por su bendición, amor y fortaleza que me han guiado siempre.

A mis maestros que me han enseñado, preparado y guiado en este fascinante y complejo mundo de la Oncología.

A todos los pacientes que sin ellos sería imposible la realización de esta tesis

## **Ubicación y contacto de colaboradores en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI**

- Dra. María de Lourdes Ramírez Ramírez. Cirujano Oncólogo Adscrita al Servicio de Tumores de Colon y Recto. UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI. Dirección Cuauhtémoc 330 Col Doctores C.P. 06725 Tel (0155) 57618075 Ext. 22669 o 5526536010 Correo electrónico: malulys@hotmail.com
- Carlos Francisco Riofrío Andaluz M.D. Cirujano General, Médico residente de Cirugía Oncológica. UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI. Dirección Cuauhtémoc 330 Col Doctores C.P. 06725 Tel (0155) 57618075 Ext. 22669 o 5532117186, Correo electrónico: carlitosrioerio@hotmail.com

## ÍNDICE:

Resumen.....	8
Abreviaturas.....	10
Marco Teórico.....	11
Epidemiología.....	11
Tratamiento del cáncer de recto etapa II/III.....	11
Tratamiento multimodal.....	12
Radioterapia neoadyuvante.....	13
Respuesta a la radioterapia neoadyuvante.....	14
Evaluación de la respuesta del tumor.....	15
Clasificación de la regresión tumoral.....	16
Resultados del manejo no quirúrgico – Estrategia ver y esperar.....	17
Planteamiento del Problema.....	20
Justificación.....	21
Pregunta de investigación .....	22
Hipótesis.....	22
Objetivos.....	23
Objetivo General.....	23
Objetivos específicos.....	23
Materiales y métodos.....	24
Diseño del estudio.....	24
Universo de trabajo.....	24
Criterios de inclusión.....	24
Criterios de exclusión.....	24
Criterios de eliminación.....	25
Definición de variables.....	26
Descripción del estudio.....	33
Recolección de la información.....	33
Diseño de la muestra y tamaño muestral .....	35
Análisis estadístico.....	35
Resultados.....	36
Discusión.....	45

Conclusiones.....	47
Aspectos éticos.....	48
Aspectos de bioseguridad.....	49
Recursos – Financiamiento y Factibilidad.....	49
Anexos.....	51
Etapificación TNM.....	51
Memorial Sloan Kettering Cancer Center Regression Schema .....	53
Modified Ryan Scheme for Tumor Regression Score.....	54
Cronograma.....	55
Diagrama de flujo.....	56
Hoja de recolección de datos.....	57
Carta de confidencialidad para investigadores.....	58
Carta compromiso de confidencialidad.....	59
Bibliografía.....	60



## RESUMEN

### **“Sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de recto tercio medio y/o inferior locorregionalmente avanzado con respuesta clínica y/o patológica completa al tratamiento con quimioradioterapia neoadyuvante”**

#### **Marco teórico.**

El cáncer colorrectal es el cáncer gastrointestinal más frecuente, ocupa el tercer lugar en incidencia y el segundo lugar en mortalidad a nivel mundial. Dos terceras partes del número total de casos se ubican en el colon y un tercio en el recto. La cirugía ha sido la piedra angular del tratamiento del cáncer de recto, históricamente con altas tasas de recurrencia y mortalidad. Se han desarrollado estrategias quirúrgicas y no quirúrgicas para mejorar el control primario de la enfermedad, disminuir la tasa de recurrencia y prolongar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. El tratamiento del cáncer de recto locorregionalmente avanzado (Etapa II-III AJCC 2017) consiste en quimioradioterapia concomitante seguido de cirugía. El tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto en sus diversos esquemas ofrece la posibilidad de una regresión completa del tumor primario que se ha relacionado con mejores tasas de supervivencia libre de progresión y global, con la posibilidad en algunos casos seleccionados de un tratamiento conservador con la estrategia de ver y esperar, evitando así la cirugía y sus complicaciones.

**Objetivo General:** Determinar la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con cáncer de recto locorregionalmente avanzado tercio medio y/o inferior sometidos a quimioradioterapia neoadyuvante que alcanzaron respuesta clínica y/o patológica completa.

**Materiales y métodos:** Se trata de un estudio de cohorte retrospectiva, longitudinal, observacional que se realizará en la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, que evaluó la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes

con cáncer de recto locorregionalmente avanzado tercio medio y/o inferior sometidos a quimiorradioterapia neoadyuvante que presentaron respuesta clínica y/o patológica completa.

## **RESULTADOS**

Se estudiaron 66 pacientes. Treinta y un pacientes (15) presentaron respuesta clínica completa y 35 pacientes tuvieron respuesta patológica completa.

De los pacientes con RCC 8 pacientes (25%) tuvieron recurrencia, 5 pacientes (16%) local y 3 (10%) sistémica. Los pacientes con recurrencia local se rescataron quirúrgicamente y los pacientes con enfermedad metastásica recibieron tratamiento sistémico. En el grupo con respuesta patológica completa no se presentó recurrencia de la enfermedad, la tasa de complicaciones fue del 40% tempranas y 37% tardías con un fallecimiento asociado a cirugía.

## **CONCLUSIONES**

Los pacientes CON RCC presentaron una tasa mayor de recurrencia local y sistémica con disminución de la sobrevida libre de enfermedad. La supervivencia global en ambos grupos de manejo no fue diferente. La cirugía para cáncer de recto se asocia con alta morbilidad.

**Palabras clave:** Cáncer de recto – Quimiorradioterapia Neoadyuvante – Respuesta clínica completa – Respuesta patológica completa –Sobrevida libre de enfermedad

## **ABREVIATURAS**

CRC:	Cáncer colorrectal
AJCC:	American Joint Committee on Cancer
TME:	Escisión total del mesorrecto
NSABP R-03:	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project R-03
5-FU:	5-Fluoracilo
Gy:	Gray
RCC:	Respuesta clínica completa
RPC:	Respuesta patológica completa
SG:	Sobrevida global
SLE:	Sobrevida libre de enfermedad
PLE:	Período libre de enfermedad
CMN SXXI:	Centro Médico Nacional Siglo XXI
IMSS:	Instituto Mexicano del Seguro Social
UMAE:	Unidad Médica de Alta Especialidad
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
ACE:	Antígeno carcinoembrionario
CIOMS:	Council for International Organizations of Medical Sciences

## **MARCO TEÓRICO**

### **Epidemiología del cáncer de recto en México y en el mundo**

A nivel mundial el cáncer es una carga significativa para la sociedad(1). El cáncer colorrectal se ha convertido en un problema de salud pública, es el tercer tipo de cáncer más frecuente en hombres y el segundo más frecuente en mujeres, responsable de 1.4 millones de casos nuevos y 700.000 muertes en 2018(2). La incidencia y la mortalidad global del cáncer colorrectal parece ser mayor en hombres que en mujeres con 21 casos nuevos y 10.5 muertes por 100.000 habitantes en comparación con 17.6 casos nuevos y 9.2 muertes por 100.000 habitantes, respectivamente. En los hombres, el CCR ocupa el tercer lugar en incidencia, después de cáncer de pulmón y próstata, y en las mujeres ocupa el segundo lugar, después del cáncer de mama(3). Un tercio de los casos están localizados en el recto (4).

En México de acuerdo al Globocan 2018 se presentaron 14.589 casos nuevos y 7.025 muertes, ocupó el primer lugar en incidencia de los tumores del tracto digestivo(5). En el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el período de 2005 a 2012 la incidencia del CCR fue 4.781 casos (6.2%), ocupó el segundo lugar en frecuencia en el género masculino (8.7%) y el tercer lugar en el género femenino (5.4%) detrás del cáncer de mama y de cérvix(6).

### **Tratamiento del cáncer de recto locorregionalmente avanzado (etapa clínica II-III)**

El tratamiento de los pacientes con cáncer de recto varía de acuerdo a la etapificación inicial(7). Actualmente se utiliza el sistema de etapificación TNM de la AJCC, donde T corresponde a la profundidad del tumor medida a través de la pared intestinal, N es la afectación de los ganglios linfáticos regionales y M corresponde a la presencia de metástasis a distancia (tabla 1,2)(8).

Históricamente la cirugía ha constituido la piedra angular del tratamiento del cáncer de recto localizado en el tercio medio y/o inferior en estadios clínicos II-III (T3-4 y/o

ganglios regionales positivos) conocido también como locorregionalmente avanzado. La recurrencia después de la cirugía como modalidad única de tratamiento fue de 30 a 40%. La descripción de la escisión total del mesorrecto en 1982 por Heald se asoció a una mejora de los resultados oncológicos de la cirugía como modalidad única de tratamiento(9). Actualmente el tratamiento estándar para el cáncer de recto en locorregionalmente avanzado es multimodal e incluye la combinación de quimioterapia y radioterapia (quimioradioterapia) neoadyuvante, escisión mesorrectal total y quimioterapia adyuvante en pacientes seleccionados(10).

### **Tratamiento multimodal**

El pobre control locorregional que se obtuvo con la cirugía como modalidad única de tratamiento en los pacientes con cáncer de recto locorregionalmente avanzado con altas tasas de recurrencia locorregional y/o progresión de la enfermedad impulsaron a incorporar otras modalidades al tratamiento para lograr un mejor control de la enfermedad(11). El fracaso locorregional se relaciona con la etapa de la enfermedad al momento del diagnóstico, la ubicación del tumor en el recto (los tumores localizados en la parte bajan del recto tienen una mayor incidencia de recurrencia local) y la experiencia del cirujano. Sin embargo, la relevancia de estos antiguos datos de recurrencia locorregional fue cuestionada con la incorporación de la escisión total del mesorrecto (TME). Los estudios posteriores a la introducción de la TME reportaron una mejora en el control de la enfermedad con tasas de recurrencia locorregional menores de 5% con ésta técnica sin el uso de ningún tratamiento adyuvante, sin embargo éstos resultados no pudieron ser replicados en estudios posteriores(12). Tradicionalmente la cirugía colorrectal se ha asociado a tasas altas de complicaciones; Van der Pas y cols. reportaron una morbilidad del 37% en procedimientos abiertos y 40% en cirugía laparoscópica que incluyeron dehiscencia de la anastomosis, sepsis, íleo, infección de herida, complicaciones respiratorias y cardíacas. La mortalidad a 28 días fue del 1 y 2% para cirugía laparoscópica y abierta respectivamente(13).

Los datos a largo plazo del estudio de Wibe y cols. quienes compararon la

administración de radioterapia y TME versus TME sola demostró una reducción del riesgo de recurrencia para los pacientes que recibieron radioterapia preoperatoria con un seguimiento de 12 años y reducción del riesgo de muerte específica por cáncer, sin embargo la tasa de sobrevida global fue igual en ambos grupos(12). Sebag-Montefiore y cols. compararon la administración de un ciclo corto de radioterapia con TME versus TME con quimiorradioterapia posoperatoria a los pacientes con compromiso del margen circunferencial, observaron reducción del 61% en el riesgo de recurrencia local en los pacientes que recibieron radioterapia preoperatoria, además la radioterapia preoperatoria mejoró la sobrevida libre de enfermedad, sin embargo no hubo diferencia de la sobrevida global en ninguno de los grupos de tratamiento(14).

### **Radioterapia neoadyuvante**

El momento de óptimo para la administración de la radioterapia ha sido un punto clave en el tratamiento multimodal del cáncer de recto. Los reportes favorables de la administración preoperatoria de radioterapia impulsaron la realización del estudio de Sauer y cols. quienes compararon la administración de quimioterapia basada en 5-FU con radioterapia preoperatoria versus radioterapia posoperatoria en pacientes con cáncer de recto locorregionalmente avanzado; no se encontró diferencia en la tasa de sobrevida global sin embargo la administración de la radioterapia preoperatoria tuvo mejor control locorregional, mejor cumplimiento del tratamiento, disminución de la tasa global de complicaciones como menor tasa de estenosis de las anastomosis y mayor tasa de conservación del esfínter anal, además el 8% de los pacientes que recibieron quimiorradioterapia preoperatoria alcanzaron respuesta completa al tratamiento(15); en el seguimiento a 11 años éstos pacientes presentaron una mejor tasa de sobrevida libre de enfermedad, sin embargo la sobrevida global fue similar en ambos grupos(16). En el ensayo NSABP R-03 se comparó la administración de quimiorradioterapia preoperatoria versus posoperatoria en pacientes con cáncer de recto locorregionalmente avanzado, la quimioterapia se basó en 5-FU y leucovorín con 45 Gy en 25 fracciones con un boost de 5,4 Gy adicional en el lecho del tumor. La sobrevida libre de enfermedad

a 5 años para el grupo preoperatorio fue 64.7% versus 53.4% para el grupo posoperatorio, la tasa de supervivencia global fue de 74.5% para el grupo preoperatorio versus el 65.6% del grupo posoperatorio, el 15% de los pacientes del grupo preoperatorio obtuvieron respuesta patológica completa sin recurrencia reportada, además en el grupo que recibió el tratamiento preoperatorio la tasa de cirugía preservadora de esfínter fue del 50% en comparación con el 33% del grupo que recibió el tratamiento posquirúrgico(17).

Otro objetivo del tratamiento multimodal es incrementar la tasa de cirugía preservadora de esfínter por lo que la radioterapia debe administrarse de forma que maximice este resultado. Se han popularizado dos esquemas de radioterapia, el esquema largo o estándar de 50 Gy en sesiones de 1.8 a 2 Gy durante 5 a 5.5 semanas o el esquema corto de 25 Gy en 5 sesiones durante 1 semana(18).

Ngan y cols compararon estos dos esquemas y no se observaron diferencias en la morbilidad postoperatoria, los resultados oncológicos o la toxicidad tardía, además se observó una menor frecuencia de complicaciones tempranas inducidas por la radiación después del esquema corto de radioterapia con cirugía inmediata en comparación con el esquema largo de radioterapia seguido de cirugía(19). Bujko y cols han publicado datos que sugieren que el esquema de duración corta de radioterapia tiene la misma eficacia en el control locorregional de la enfermedad como el esquema largo(20).

### **Respuesta a la radioterapia neoadyuvante**

La terapia neoadyuvante actual de modalidad combinada induce regresión variable del tumor primario y eliminación de la enfermedad micrometastásica de los ganglios linfáticos locorregionales. La respuesta patológica completa al tratamiento neoadyuvante ha sido reportada entre el 15 a 30%(21). Los resultados oncológicos en los pacientes que presentan respuesta patológica completa son significativamente mejores en comparación con aquellos que no responden o responden en forma parcial en términos de control locorregional, tasa de recurrencia, progresión de la enfermedad, supervivencia global y libre de enfermedad a 5 años(22). A pesar que la respuesta patológica completa se asocia con la reducción

notable en la recurrencia local, las metástasis a distancia se observan hasta en un 9%(23).

Se ha investigado el intervalo entre el final del tratamiento neoadyuvante y la cirugía como factor que influye en el grado de respuesta tumoral al tratamiento. El esquema de corta duración seguida de cirugía después de 4 a 8 semanas en comparación con la radioterapia de corta duración seguida de cirugía inmediata y la radioterapia de larga duración y cirugía diferida. Se han observado resultados similares en el grado de respuesta tumoral después de los diferentes protocolos de radioterapia neoadyuvante si la cirugía se realizó de forma diferida(24). Kalady y cols. encontraron que el intervalo mayor de 8 semanas entre la finalización del tratamiento neoadyuvante con esquema largo de radioterapia y cirugía se asoció de forma independiente con una mayor tasa de respuesta patológica completa, directamente proporcional a una menor tasa de recurrencia locorregional y mejor supervivencia global(25). Habr-Gama y cols. reportaron que los pacientes sometidos a cirugía luego de 12 semanas o más después del término de la quimiorradiación tenían mayor grado de regresión tumoral y menor riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos(26).

La escisión total del mesorrecto, a pesar de la mejora de la técnica quirúrgica y de los avances en la tecnología se asocia con mortalidad y morbilidad postoperatoria significativa a corto y largo plazo, incluida disfunción sexual y urinaria además de complicaciones relacionadas con el estoma y una menor calidad de vida(27).

### **Evaluación clínica de la respuesta del tumor**

La evaluación de la respuesta del tumor a la terapia neoadyuvante es fundamental para definir las opciones de tratamiento. La respuesta patológica completa se observa hasta en el 20-30% de los pacientes sometidos a tratamiento neoadyuvante, sin embargo la mayoría de veces se requiere de la cirugía radical para su confirmación(25). Con el objetivo de identificar a los pacientes que alcanzaron respuesta clínica completa, se han descrito características clínicas, endoscópicas y radiológicas que evalúan el grado de regresión del tumor primario y el estado ganglionar posterior a la quimiorradioterapia neoadyuvante (tabla 3)(28).



La diferenciación entre fibrosis o tumor viable mediante la palpación es compleja, las biopsias son frecuentemente negativas por la ubicación en capas profundas de las células malignas residuales y la disminución de número y tamaño de los ganglios perirectales(29).

### **Clasificación patológica de la regresión tumoral**

La clasificación patológica de la regresión tumoral al tratamiento neoadyuvante como medida de respuesta fue propuesta por primera vez en 1994 por Mandard y cols, quienes describieron cinco grados de 1 (regresión completa) a 5 (sin regresión) según la presencia de células malignas residuales y el grado de fibrosis. La respuesta patológica se definió como la presencia de un puntaje de 1 a 3 en el espécimen resecado, y se demostró que era un predictor independiente de supervivencia libre de enfermedad(30).

Dworak y cols informaron un sistema para la calificación de la regresión tumoral de los adenocarcinomas de recto después de la quimioradioterapia neoadyuvante. Clasificaron la regresión tumoral de 0 (sin regresión) a 4 (regresión completa), evaluando la muestra resecada en busca de residual tumoral, cambios fibróticos, vasculopatía por irradiación y reacción inflamatoria peri-tumoral(31). Posteriormente este informe fue modificado, se simplificó la clasificación a tres niveles: 1: el tumor se esteriliza o solo quedan focos microscópicos de adenocarcinoma, 2 fibrosis marcada, pero con tumor macroscópico todavía presente y 3 poca o ninguna fibrosis en presencia de tumor macroscópico abundante. Se consideró que los grados 1 y 2 representaban una regresión tumoral significativa(32). Ryan R y cols. desarrollaron otro score de regresión tumoral para valorar la respuesta patológica después de la quimioradioterapia neoadyuvante de larga duración para el cáncer rectal localmente avanzado. Se graduaron 4 niveles de 0 a 4 (tabla 4) (33); Esta clasificación es utilizada actualmente en el departamento de Patología del Hospital de Oncología del CMN SXXI.

El Royal College of Pathologists recientemente publicó una nueva clasificación para el reporte de la respuesta al tratamiento neoadyuvante del cáncer colorectal. Describen tres grados de regresión tumoral; 1 ausencia de células tumorales

residuales, 2 tumor residual mínimo o 3 regresión no marcada(34).

### **Resultados del manejo no quirúrgico - estrategia ver y esperar**

Habr-Gama y cols. publicaron en 2004 los resultados a largo plazo de un estudio retrospectivo de 71 pacientes con respuesta clínica completa después del tratamiento preoperatorio de quimiorradioterapia estándar (grupo de observación) comparados con pacientes que se habían sometido a TME por respuesta clínica incompleta y tuvieron diagnóstico final de ypT0 N0 M0 (grupo de resección). Entre el grupo de observación después de un seguimiento medio de 57,3 meses, la recurrencia local fue del 2,8%, mientras que las metástasis a distancia se desarrollaron en el 4,2%, no se reportaron recurrencias pélvicas. Las tasas de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad a los 5 años fueron de 100 y 92% respectivamente. En el grupo de resección, 3 pacientes desarrollaron metástasis a distancia, no se produjeron recurrencias locales o regionales. Las tasas de supervivencia general y libre de enfermedad a los 5 años fueron de 88 y 83%, respectivamente, por lo que autores concluyeron que la respuesta clínica completa se asocia con excelentes resultados a largo plazo, además que la resección quirúrgica no puede mejorar los resultados oncológicos y puede estar asociada con morbilidad y mortalidad(35).

Maas y cols informaron sus resultados del manejo no quirúrgico de 21 pacientes que alcanzaron respuesta clínica completa entre un total de 192 pacientes tratados con quimiorradioterapia neoadyuvante entre 2004 a 2010. Después de un seguimiento de 25 meses, un paciente desarrolló recaída local y fue sometido a rescate quirúrgico, los otros 20 pacientes estaban vivos sin enfermedad. Los resultados de los pacientes tratados de forma no quirúrgica que experimentaron RCC fueron similares a los resultados de los pacientes con RPC después de la TME(36).

Smith y cols. en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center informaron los resultados de 32 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante con quimiorradioterapia entre 2006 y 2010 y lograron RCC tratados de forma expectante, los pacientes fueron seguidos durante una mediana de 23 meses. Se compararon con 57 pacientes tratados durante el mismo período con TME y que tuvieron RPC. En el grupo de tratamiento quirúrgico fueron más frecuentes los tumores avanzados en comparación con los pacientes que no se operaron. En el grupo de manejo expectante 6 pacientes (21%) presentaron recaída locorregional de la enfermedad y fueron sometidos a cirugía de rescate con intento curativo y 3 pacientes desarrollaron metástasis a distancia. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global a 3 años no fueron diferentes entre los grupos(37). En una actualización de esta serie, se compararon los resultados de los 73 pacientes con RCC tratados con el protocolo no operatorio y 72 pacientes tratados con TME que alcanzaron RPC entre 2006 y 2014. A pesar de que 19 de los 73 pacientes (26%) tratados con manejo no operatorio presentaron recurrencia locorregional, 18 recibieron cirugía de rescate y la supervivencia global y libre de enfermedad fueron equivalentes entre los grupos. En total 56 de 73 pacientes (77%) que fueron tratados mediante el protocolo de manejo no quirúrgico conservaron el recto después de una mediana de 4 años de seguimiento(38).

Araujo y cols informaron los resultados de la comparación retrospectiva de 42 pacientes con cáncer de recto locorregionalmente avanzado con RCC manejados de forma expectante versus 69 pacientes tratados con terapia neoadyuvante y escisión mesorrectal total que alcanzaron RPC; el tratamiento expectante no fue una alternativa electiva y solo se la consideró para los pacientes que rechazaron la cirugía. En el grupo de manejo no quirúrgico la recaída ocurrió en un total de 12 (28%) pacientes; la recurrencia locorregional se observó en cinco pacientes, las metástasis a distancia en tres pacientes y la recurrencia locorregional como a distancia ocurrió en cuatro pacientes con una mediana de seguimiento de 2 años. Cuatro de los cinco pacientes con recidiva locorregional aislada se sometieron a cirugía de rescate. No hubieron diferencias en la tasas de supervivencia global, pero la

sobrevida libre de enfermedad se redujo en el grupo de tratamiento expectante en comparación con el grupo de cirugía (61% frente a 83%)(39).

Li y cols. informaron los resultados de una cohorte de 122 pacientes que alcanzaron RCC entre un total de 900 pacientes con cáncer de recto locorregionalmente avanzado que fueron tratados con quimioradioterapia neoadyuvante. De los 122 pacientes, 92 se sometieron a TME y 30 se manejaron de forma expectante. Las tasas de recurrencia y de supervivencia libre de enfermedad no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos(40).

Renehan y cols. publicaron los resultados de su estudio multicéntrico de manejo quirúrgico versus manejo expectante en pacientes con cáncer de recto locorregionalmente avanzado tratados con quimioradioterapia neoadyuvante. Se compararon los resultados de 129 pacientes con RCC contra 228 pacientes que tuvieron resección quirúrgica después de la quimioradioterapia neoadyuvante independientemente de la respuesta al tratamiento. Después de una mediana de seguimiento de 33 meses desde el inicio de la quimioradioterapia, 44 paciente (34%) que alcanzaron la RCC tuvieron recurrencia locorregional y la mayoría se sometieron a cirugía de rescate. La tasa de sobrevida libre de enfermedad a 3 años fue del 88% para el grupo de manejo no quirúrgico y del 78% para el grupo quirúrgico ( $p = 0.22$ ). Las tasas de supervivencia libre de estoma fueron 74% y 47%, respectivamente(41).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El cáncer colorrectal es un problema de salud pública, representa la tercera neoplasia mas frecuente y es segunda causa de mortalidad relacionada al cáncer. La terapia trimodal que incluye quimioradioterapia neoadyuvante con cirugía es actualmente el estándar para el tratamiento de pacientes con cáncer de recto de tercio medio y/o inferior locorregionalmente avanzado. El objetivo del tratamiento multimodal es mejorar la tasa de control local de la enfermedad, disminuir el estadio inicial de la enfermedad y favorecer a la cirugía con preservación del esfínter anal.

La cirugía se asocia con morbilidad y mortalidad postoperatoria significativa. En este contexto, han surgido la opción de observar y esperar para evitar las complicaciones postoperatorias y mantener buenos resultados oncológicos.

El uso de estrategias alternativas de tratamiento que no incluyan cirugía radical es deseable para evitar la morbilidad y mortalidad postoperatoria, la necesidad de estomas intestinales y trastornos funcionales asociados a cirugía.

La estrategia de ver y esperar es una alternativa para el manejo de los pacientes que alcanzaron respuesta clínica completa al tratamiento con quimioradioterapia neoadyuvante, sin embargo; actualmente no constituye el estándar de tratamiento; esta conducta se reserva para los pacientes que no aceptan la cirugía, o que por enfermedades concomitantes no pueden ser sometidos a una cirugía mayor después del tratamiento neoadyuvante con quimioradioterapia, pero cada vez hay mas evidencia a nivel mundial, que esta opción de tratamiento se está adoptando en los pacientes que no necesariamente rechazan cirugía.

La información sobre la sobrevida global y libre de enfermedad en los pacientes con respuesta clínica y/o patológica en cáncer locorregionalmente avanzado en México y Latinoamérica es limitada. La UMAE Hospital de Oncología CMN SXXI es un hospital de referencia nacional que atiende centenares de pacientes con cáncer de recto locorregionalmente avanzado anualmente con una tasa variable de respuesta al tratamiento neoadyuvante. La conducta de manejo de ver y esperar está reservada para pacientes que al término del tratamiento neoadyuvante alcanzaron respuesta clínica completa y no aceptan cirugía en base a información proveniente de un número limitado de estudios realizados en determinados países.

## **JUSTIFICACIÓN**

Los pacientes que reciben el tratamiento neoadyuvante presentan respuesta variable al tratamiento, esta respuesta es evaluada de forma clínica y de forma patológica. Aquellos que presentan respuesta completa (clínica y/o patológica) al tratamiento neoadyuvante tienen menor tasa de recurrencia, mejor periodo libre de enfermedad y sobrevida global.

La correlación entre la respuesta clínica completa y la respuesta patológica completa es difícil de establecer. Actualmente el estándar de tratamiento para los pacientes con cáncer de recto tercio medio y/o inferior locorregionalmente avanzado, comprende quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de cirugía con escisión total del mesorrecto. Los pacientes con respuesta patológica completa tienen un pronóstico oncológico bueno a largo plazo con periodo libre de enfermedad mayor al 85% a los 3 años y una sobrevida global superior al 90% a 5 años. Se ha sugerido que los pacientes con respuesta clínica completa tienen un pronóstico oncológico similar a los pacientes con respuesta patológica completa, pero hasta el momento no ha sido corroborado en estudios prospectivos por lo que aún no se considera el manejo estándar. Conocer la sobrevida libre de enfermedad en los pacientes con respuesta completa clínica y/o patológica es de relevancia ya que permitiría mejorar los algoritmos de tratamiento en los pacientes que alcanzan regresión tumoral completa al tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia, teniendo como opción esta estrategia de manejo para los pacientes con respuesta clínica completa, evitando complicaciones y secuelas a mediano y largo plazo como presencia de estoma, vejiga neurogénica, disfunción sexual, así como síndromes postresección, que finalmente deterioran la calidad de vida del paciente.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con cáncer de recto tercio medio y/o inferior locorregionalmente avanzado que alcanzaron respuesta clínica y/o patológica completa al tratamiento con quimioradioterapia neoadyuvante?

## **HIPÓTESIS**

Por ser un estudio retrospectivo y observacional se obvió la hipótesis (42).

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General:**

Determinar la sobrevida libre de enfermedad en los pacientes con cáncer de recto locorregionalmente avanzado tercio medio y/o inferior tratados con quimioradioterapia neoadyuvante que alcanzaron respuesta clínica y/o patológica completa en el Hospital de Oncología del CMN SXXI en el periodo del 2012 a 2015.

### **Objetivos Específicos**

- Identificar las características demográficas de los pacientes con cáncer de recto tercio medio y/o inferior locorregionalmente avanzado tratados con quimioradioterapia neoadyuvante que alcanzaron respuesta clínica y/o patológica completa.
- Determinar la sobrevida global de los pacientes con cáncer de recto locorregionalmente avanzado tratados con quimioradioterapia neoadyuvante que alcanzaron respuesta clínica y/o patológica completa.
- Determinar la tasa y el patrón de recurrencia de la enfermedad en los pacientes con cáncer de recto tercio medio y/o inferior locorregionalmente avanzado tratados con quimioradioterapia neoadyuvante que alcanzaron respuesta clínica y/o patológica completa.
- Identificar la morbilidad y mortalidad de los pacientes con cáncer de recto tercio medio y/o inferior locorregionalmente avanzado tratados quimioradioterapia neoadyuvante que fueron operados y alcanzaron respuesta patológica completa.



## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Diseño del estudio: cohorte retrospectiva, longitudinal, observacional.

Universo de trabajo: Pacientes atendidos en el Hospital de Oncología CMN SXXI, ambos géneros con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de recto tercio medio y/o inferior locorregionalmente avanzados de acuerdo con la etapificación de la AJCC 2017, tratados con quimiorradioterapia neoadyuvante que alcanzaron respuesta completa clínica y/o patológica. Se conformaron dos grupos de pacientes tratados en el período de enero de 2012 a diciembre de 2015.

Grupo 1: Pacientes que al término del tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia alcanzaron respuesta clínica completa al tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia y aceptaron la cirugía.

Grupo 2: Pacientes que al término del tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia, aceptaron la cirugía y alcanzaron respuesta patológica completa en el reporte de patología de la pieza quirúrgica.

### **Criterios de inclusión**

- Edad de 18 a 80 años
- Confirmación histopatológica de adenocarcinoma de recto tercio medio y/o inferior, locorregionalmente avanzado (Etapa II – III AJCC 2017).
- Pacientes que recibieron quimiorradioterapia neoadyuvante que alcanzaron respuesta clínica completa sometidos a la política de ver y esperar.
- Pacientes que recibieron quimiorradioterapia neoadyuvante sometidos a cirugía con respuesta patológica completa.

### **Criterios de exclusión**

- Rango de edad fuera del criterio de inclusión
- Pacientes con enfermedad metastásica (etapa IV)
- Pacientes con enfermedad localizada (etapa I)
- Historia previa de radioterapia
- Haber recibido quimioterapia 6 meses previo al tratamiento neoadyuvante
- Presencia de un segundo tumor primario sincrónico y/o metacrónico

- Pacientes con respuesta patológica parcial y/o casi completa

**Criterios de eliminación**

- Pacientes sin información en el expediente físico o electrónico para determinar el tratamiento, etapa y el periodo libre de enfermedad.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

Nombre	Definición	Operativa	Tipo	Escala de medición
Edad	Tiempo de vida de una persona en años	Edad cumplida en años desde el nacimiento al momento de la primera nota del expediente.	Cuantitativa	Número de años
Sexo	Condición orgánica masculino o femenino	Género al que el paciente pertenece tomado de la primera nota del expediente	Cuantitativa	0=Hombre 1=Mujer
ECOG	Escala de evaluación del estado funcional y de calidad de vida en un paciente oncológico	Estado funcional según la escala de ECOG tomada del expediente	Cualitativa	0 a 4
Tumor primario clínico (cT)	Grado de penetración del tumor primario en la pared intestinal y estructuras adyacentes determinado por evaluación clínica	cT1: Tumor que invade la submucosa a través de muscularis mucosae pero no dentro de la muscularis propia. cT2: Tumor invade la muscularis propia. cT3: Tumor que invade a través de la muscularis propia y tejidos pericorectales cT4: Tumor que	Cualitativa	0-3

		invade el peritoneo visceral o invade órganos o estructuras adyacentes. Datos tomados de las notas del expediente		
Afectación ganglionar regional clínico (cN)	Metástasis del tumor primario a ganglios linfáticos regionales determinado por evaluación clínica	N1: Uno a tres ganglios linfáticos regionales son positivos o cualquier número de depósitos tumorales y todos los ganglios son negativos N2: Cuatro o mas ganglios linfáticos regionales positivos. Datos tomados de las notas del expediente	Cualitativa	0-1
Distancia del margen anal	Distancia medida en centímetros medida desde el borde inferior del tumor hasta el margen anal	Distancia medida en centímetros del borde inferior del tumor hasta el margen anal tomado del reporte de colonoscopia inicial	Cuantitativa	Número de centímetros
Grado histológico	Diagnóstico del grado histológico en relación a la morfología nuclear, tamaño celular, cromatina, presencia de mitosis	Grado de diferenciación histológica reportado en el estudio de patología	Cuantitativa	0=Bien diferenciado 1=Moderadamente diferenciado 2=Pobrememente diferenciado 3=Indiferenciado
Nivel sérico de	Glicoproteína	Concentración sérica	Cuantitativa	ng/mL

Antígeno carcino-embriionario (ACE)	que se secreta en la superficie luminal de los epitelios en el tracto gastrointestinal.	de antígeno carcinoembriionario previo al tratamiento neoadyuvante obtenido del primer reporte de laboratorio		
Esquema de Radioterapia neoadyuvante	Tratamiento con radiación ionizante administrado como primer paso para reducir el tamaño de un tumor antes del tratamiento principal, que generalmente es la cirugía.	Dosis de radiación total otorgada al paciente antes de la cirugía, consignada en el expediente	Cuantitativa	Dosis en Gy (Gray)
Esquema de Quimioterapia de inducción	Tratamiento farmacológico inicial diseñado para provocar la inducción de la remisión del tumor.	Esquema de dosis otorgado antes de la radioterapia, vía de administración ciclos de duración reportado en las notas médicas	Cualitativa	Tipo de Quimioterapia
Quimioterapia Concomitante	Quimioterapia administrada al mismo tiempo que otro tratamiento, generalmente radioterapia.	Esquema de dosis otorgado durante la radioterapia, vía de administración ciclos de duración reportado en las notas médicas	Cualitativa	Tipo de Quimioterapia
Semanas de valoración RCC	Tiempo en semanas	Tiempo que transcurre entre la finalización de	Cuantitativa	Número de semanas

	transcurrido desde la finalización del tratamiento neoadyuvante hasta la valoración clínica, imagenológica y/o endoscópica	la última fracción de radioterapia, la valoración por el cirujano y la fecha de cirugía consignada en las notas médicas		
Respuesta clínica completa	Ausencia de signos clínicos, endoscópicos y radiológicos positivos de enfermedad residual	Ausencia de tumor clínicamente, endoscópicamente e imagenológicamente detectable tomado de la valoración por el cirujano después del término del último ciclo de radioterapia neoadyuvante	Cualitativa	0=Si 1=No
Respuesta patológica completa	Regresión tumoral completa determinada por la ausencia de células cancerosas residuales en el espécimen reseado después de una resección rectal radical con escisión	Ausencia de células de adenocarcinoma en la pieza quirúrgica posterior a los tratamientos neoadyuvantes tomada del reporte final de patología	Cualitativa	0=Si 1=No

	mesorectal total.			
Complicaciones transquirúrgicas	Complicaciones que se presentan durante la cirugía provocadas de forma directa por la técnica quirúrgica aplicada.	Complicaciones que se presentan durante la cirugía provocadas de forma directa por la técnica quirúrgica aplicada tomadas de la nota posoperatoria	Cualitativa	0=Si 1=No
Complicaciones posquirúrgicas	Eventualidad que ocurre en el curso previsto luego de un procedimiento quirúrgico con una respuesta local o sistémica que puede retrasar la recuperación, poner en riesgo la función o la vida	Eventualidad que ocurre luego de un procedimiento quirúrgico que alteran y/o interfieren en la recuperación posoperatoria tomadas de las notas médicas	Cualitativa	0=Si 1=No
Etapas Patológicas Posterapia Neoadyuvante (ypTNM)	Etapas determinadas después del tratamiento para los pacientes que reciben terapia sistémica y / o radioterapia sola o combinada como tratamiento inicial, o como	Estadio de la clasificación TNM de la AJCC luego de un tratamiento neoadyuvante y cirugía, dado por la afectación y profundidad tumoral, número de ganglios linfáticos regionales positivos para	Cualitativa	0-IV

	<p>terapia neoadyuvante antes de la cirugía expresada en números romanos del I-IV dependiente de la profundidad y afectación del tumor primario, número de ganglios regionales con carcinoma, implantes tumorales y metástasis a distancia</p>	<p>carcinoma, implantes mesocólicos y metástasis a distancia tomadas del reporte de patología posterior a la cirugía</p>		
<p>Recurrencia Locorregional</p>	<p>Presencia de una neoplasia tras el tratamiento. Surge de células microscópicas de la neoplasia original que se han escapado de la intervención terapéutica y luego se han vuelto clínicamente visibles en el sitio original.</p>	<p>Presencia de células neoplásicas derivadas del tumor primario en el mismo sitio del tumor inicial, después de 6 meses o mas de finalizado el tratamiento, consignado en las notas médicas</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>0=Si 1=No</p>



Recurrencia a distancia	La metástasis es la propagación de las células cancerosas a nuevas áreas del cuerpo, a menudo a través del sistema linfático o del torrente sanguíneo. Un cáncer metastásico, o tumor metastásico, es uno que se ha diseminado desde el sitio primario de origen, o desde donde comenzó, a diferentes áreas del cuerpo.	Presencia de células neoplásicas derivadas del tumor primario en un sitio diferente del tumor inicial, después de 6 meses o más de finalizado el tratamiento, consignado en las notas médicas	Cualitativa	0=Si 1=No
Periodo libre de enfermedad	Período posterior a un tratamiento oncológico exitoso durante el cual no hay signos ni síntomas de la enfermedad que se trató.	Período de tiempo sin evidencia de enfermedad oncológica después del tratamiento específico tomada de las notas médicas	Cuantitativa	Número de semanas
Sobrevida global	Cantidad de tiempo medido	Período de tiempo desde la fecha de	Cuantitativa	Número de semanas

	<p>en meses desde la fecha de diagnóstico o el inicio del tratamiento en que los pacientes diagnosticados con la enfermedad aún están vivos.</p>	<p>diagnóstico de la enfermedad oncológica hasta la muerte por cáncer tomada de las notas médicas</p>		
--	--	---	--	--

### **Descripción general del estudio**

Se solicitó la revisión y aprobación del estudio por el Comité Local de Ética y de Investigación por parte de los investigadores. Los datos fueron recabados de forma indirecta mediante el llenado de la hoja de recolección de datos en base a lo encontrado en el expediente clínico.

### **Procedimiento.**

Se realizó una búsqueda de los casos de pacientes con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de recto tercio medio y/o inferior locorregionalmente avanzados (etapa clínica II-III AJCC 2017) que recibieron quimiorradioterapia neoadyuvante y alcanzaron respuesta clínica y/o patológica completa en el Servicio de Tumores de Colon y Recto del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI conforme a la base de datos de los registros de los procedimientos quirúrgicos de enero de 2012 a diciembre de 2015.

A través de la hoja de recolección de datos, se buscó de manera retrospectiva la información de los expedientes en archivo clínico y del expediente clínico electrónico. Se tomó en cuenta la nota de valoración inicial que incluyan examen físico completo, examen rectal digital, rectosigmoidoscopia y/o colonoscopia, radiografía de tórax, tomografía computarizada abdominopélvica y/o resonancia pélvica y niveles séricos de ACE), la nota de valoración posterior al tratamiento

neoadyuvante utilizando los mismos parámetros clínicos, endoscópicos y radiológicos utilizados en la valoración pretratamiento. Se consideró respuesta clínica completa a la ausencia de tumor detectable de forma clínica, endoscópica e imagenológica de acuerdo con el Memorial Sloan Kettering Regression Schema por un período igual o mayor de 12 meses luego del término del tratamiento neoadyuvante.

Los pacientes considerados con respuesta clínica completa durante la evaluación posterior al tratamiento neoadyuvante y que no aceptaron cirugía fueron vigilados. Se tomaron en cuenta las notas de seguimiento (examen rectal físico y digital, rectosigmoidoscopia, biopsias cuando sea posible, niveles séricos de CEA, tomografías computarizadas abdominales y pélvicas y las radiografías de tórax).

Los demás pacientes independiente de la respuesta a la terapia neoadyuvante que aceptaron cirugía radical fueron operados. Se revisaron el record quirúrgico, los registros anestésicos, las notas de evolución posoperatorias, la nota de alta las notas de seguimiento posoperatorio y el reporte final de patología de la pieza quirúrgica. Se determinó respuesta patológica completa ypT0N0M0 de acuerdo con el Modified Ryan Scheme for Tumor Regression Score a la ausencia de células de adenocarcinoma en la pieza quirúrgica posterior al tratamiento neoadyuvante.

Se revisaron las notas médicas de consulta externa, admisión médica continua y los reportes de estudios de imagen, endoscopia y patología que documenten recurrencia y/o progresión de la enfermedad, además las notas de seguimiento para establecer la supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Se estableció el diagnóstico de recurrencia y/o progresión de la enfermedad a la presencia de células neoplásicas derivadas del tumor primario en el mismo sitio o en un sitio diferente del tumor inicial consignado en las notas médicas, estudios de radiología y/o endoscopia, después de 6 meses o más en los pacientes con respuesta patológica completa y de 12 meses o más de finalizado el tratamiento en los pacientes con respuesta clínica completa.

Se registraron los datos de la hoja de recolección de datos y la captura de datos, se utilizará Excel 2013© y el análisis de los datos se utilizará el programa SPSS versión 22©, para Windows 10©.

Una vez completada la recolección de datos, se procedió a analizar la información, elaborando el informe final de los resultados obtenidos a fin de desarrollar e imprimir la tesis establecida.

### **Diseño muestral y tamaño de la muestra:**

Por ser un estudio retrospectivo y observacional se obvió el cálculo de la muestra (42).

### **Análisis estadístico.**

Estadística descriptiva se realizó con media y desviación estándar si cumplían con normalidad y mediana con rangos intercuartílicos si presentaron libre distribución, las variables cualitativas con porcentajes (tasas)

Análisis Bivariado para la asociación de variables se realizó mediante  $\chi^2$  o test exacto de Fisher de acuerdo con el número encontrado en las casillas.

El periodo libre de enfermedad y la sobrevida; se estimó utilizando curvas de Kaplan – Meier (análisis de supervivencia – curva que te permite medir la sobrevida) y su diferencia con Long Rank (es solo otro test), se realizó un análisis multivariado con regresión de cox.

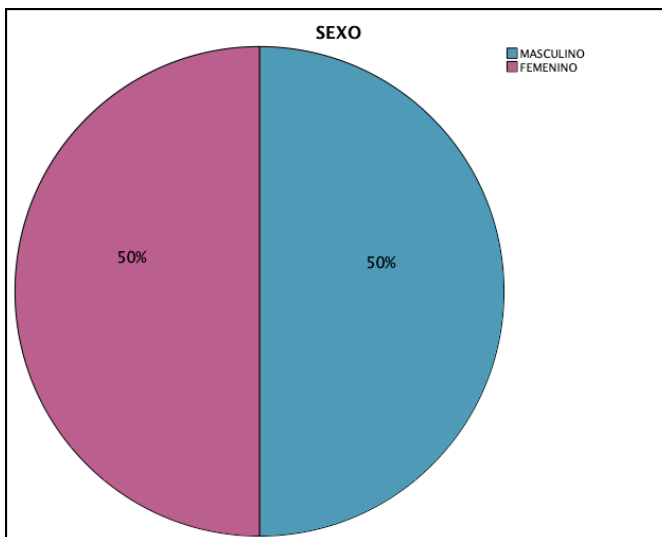
El análisis de datos se realizó utilizando el programa SPSS 22.

## RESULTADOS

De 2012 a 2015 207 pacientes con cáncer de recto locorregionalmente avanzado tercio medio e inferior recibieron quimioradioterapia neoadyuvante. Se estudiaron 66 pacientes, 31 pacientes tuvieron respuesta clínica completa al tratamiento neoadyuvante no fueron operados y se vigilaron. Treinta y cinco pacientes tuvieron respuesta incompleta al tratamiento neoadyuvante, se operaron y alcanzaron respuesta patológica completa.

Treinta y tres pacientes fueron hombres y 33 mujeres, la mediana de edad fue de 62 años, el paciente de menor edad tuvo 23 años y el de mayor edad 84 años (Figura 1).

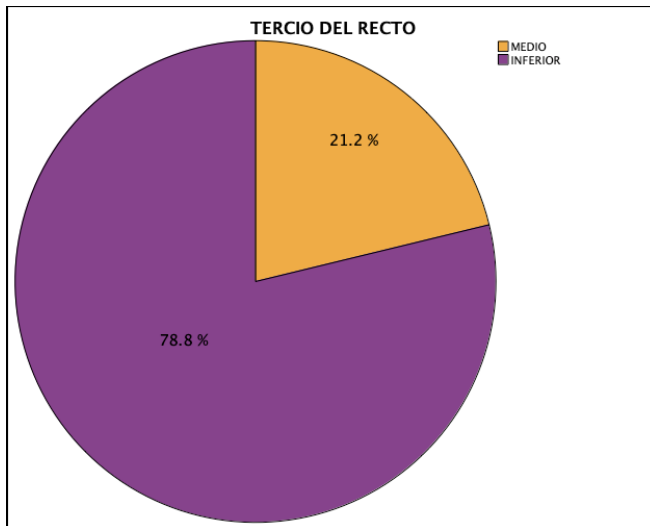
Figura 1. Distribución por sexo



En la población general, 25 pacientes tuvieron comorbilidades, 10 pacientes (15.2%) fueron diabéticos, 9 pacientes (13.6%) tuvieron hipertensión arterial, 2 pacientes (3%) tuvieron cardiopatía, 1 paciente (1.5%) tuvo leucemia y 4 pacientes (6.1%) presentaron otras comorbilidades. El síntoma de inicio más frecuente fue la rectorragia presente en 36 pacientes (50.4%), seguido de dolor perianal en 12 pacientes (18.2%), tenesmo 1 pacientes (10.6%), diarrea 6 pacientes (9.1%) y descarga mucosa transanal en 5 pacientes (7.6%). La localización preoperatoria del tumor más frecuente fue el tercio inferior en 52 pacientes (78.8%) (Figura 2). El

tamaño promedio del tumor fue 4 cm con un tamaño mínimo de 1 cm y máximo de 10 cm en el eje mayor. La distancia promedio del tumor al margen anal fue de 4 cm con una distancia mínima de 0.5 cm y una máxima de 10 cm. El compromiso por tumor de la luz rectal en promedio fue 50%, con un mínimo de 20% y un máximo de 80%.

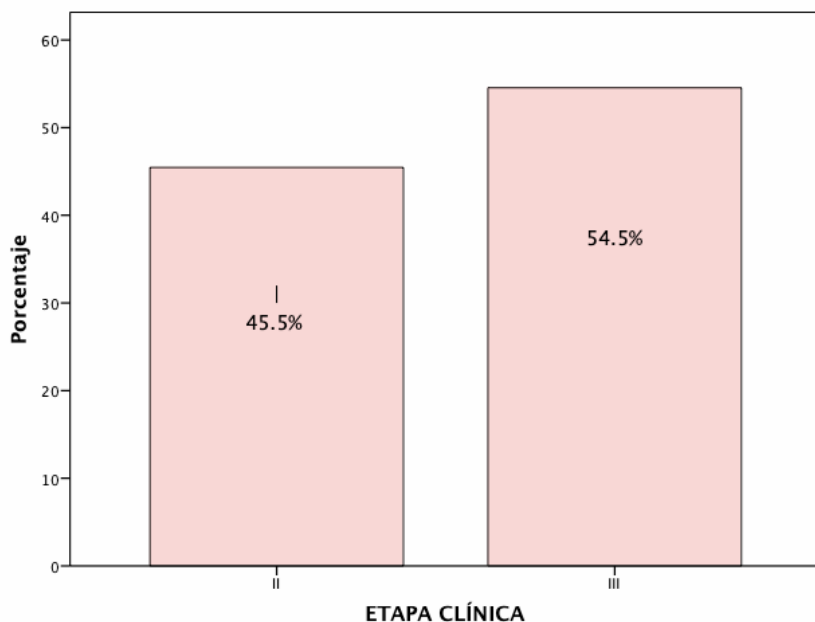
Figura 1. Localización del tumor pretratamiento



Con respecto a las variables bioquímicas, el valor promedio de hemoglobina previo al tratamiento fue de 13.2 gr/dl con una hemoglobina máxima de 19 y mínima de 7.2 que ameritó transfusión de dos concentrados globulares previo al inicio del tratamiento. El promedio de la cuenta plaquetaria fue 280.000 u/mcl con un máximo de 675.000 y un mínimo de 138.000. El antígeno carcinoembrionario inicial promedio fue 2.9 mcg/l con un mínimo de 0.5 mcg/l y un máximo de 97.1 mcg/l en un paciente.

El estadio clínico más frecuente al momento del diagnóstico fue el EC III en 36 pacientes (54%) y el EC II en 30 pacientes (46%) (Figura 3).

Figura 2. Etapificación clínica pretratamiento



La quimioterapia de inducción se administró en 58 pacientes (86.4%). El esquema más utilizado fue capecitabina en 30 pacientes (45.6%) y Xelox en 28 pacientes (42.2%). En 6 pacientes (9.1%) se administró un ciclo, en 15 pacientes (22.7%) se administraron 2 ciclos, en 11 pacientes (16.7%) 3 ciclos y en 3 pacientes (4.5%) 4 ciclos. Todos los pacientes recibieron tratamiento con quimioradioterapia concomitante. El esquema de quimioterapia más utilizado fue capecitabina en 58 pacientes (87.9%) seguido de Xelox en 8 pacientes (12.1%).

La dosis de radioterapia más utilizada fue 50.4 Gy en 42 pacientes (65.2%), seguido de 45 Gy en 21 pacientes (31.8%) y de 37.5 Gy en 2 pacientes (3%). El tiempo promedio de evaluación al tratamiento neoadyuvante fue 7 semanas con un mínimo de 4 y un máximo de 13 semanas. Al término del tratamiento 32 pacientes (48.5%) presentaron respuesta clínica completa y 34 pacientes (51.5%) tuvieron respuesta patológica completa (Tabla 2).

Tabla 1. Características demográficas

	RCC n=31(%)	RPC n=35(%)	TOTAL n=66(%)	p
<b>EDAD</b>	62 +/- 11	57 +/- 15		0.9
<b>SEXO</b>				
Masculino	12 (38.8)	21 (60)	33 (50)	0.1
Femenino	19 (61.2)	14 (40)	33 (50)	
<b>ANTECEDENTES</b>				
DM	5 (16.1)	5 (14.3)		
HAS	5 (16.1)	4 (11.4)		0.8
Cardiopatía	1 (3.1)	1 (2.8)		
Otros	2 (6.4)	2 (5.7)		
<b>SINTOMATOLOGÍA</b>				
Rectorragia	18 (58.1)	18 (51.4)	36 (54.5)	
Diarrea	3 (9.7)	3 (8.6)	6 (9.1)	ns
Dolor	6 (19.4)	6 (17.1)	12 (18.2)	
Mucorrea	2 (6.4)	3 (8.6)	5 (7.6)	
Pujo y tenesmo	2 (6.4)	5 (14.3)	7 (10.6)	
<b>DIFERENCIACIÓN</b>				
Bien dif.	4 (12.9)	3 (8.8)	7 (10.8)	0.5
Mod dif.	27 (87.1)	32 (81.2)	59 (87.9)	
<b>ACE</b>				
0-3 mcg/l	21 (67.7)	12 (34.3)	33 (50)	0.3
>3 mcg/l	10 (32.2)	23 (65.7)	33 (50)	
<b>CIRCUNFERENCIA</b>				
<50%	25 (80.6)	22 (62.9)	47 (71.3)	0.1
>50%	6 (19.4)	13 (37.1)	19 (28.7)	
<b>TAMAÑO TUMOR</b>				
< 4 cm	26 (83.9)	9 (25.7)	35 (53)	0.1
> 4 cm	5 (16.1)	26 (74.3)	31 (47)	
<b>DISTANCIA DEL M.A.</b>				
0-5 CM	23 (74.2)	29 (83)	35 (53)	0.4
>5 CM	8 (25.8)	6 (17)	31 (47)	

### Respuesta clínica completa

Treinta y un pacientes (15%) alcanzaron respuesta clínica completa. Doce pacientes (39%) fueron hombres. La edad media fue de 62 +/- 11 años. Las



comorbilidades más frecuentes fueron DM en 5 pacientes (16.1%) y HAS en 5 pacientes (16.1%).

Tabla 1 . Características demográficas (continuación)

<b>ETAPA CLÍNICA</b>				
II	17 (54.8)	13 (37.1)	30 (45.5)	n 1
III	14 (45.2)	22 (62.9)	36 (54.5)	
T2	2 (6.5)	1 (2.9)	3 (4.5)	
T3	27 (87)	33 (94.2)	60 (91)	0.5
T4	2 (6.5)	1 (2.9)	3 (4.5)	
N0	17 (54.8)	14 (40)	31 (47)	n 2
N+	14 (45.2)	21 (60)	35 (53)	
<b>SEMANAS POSRT</b>				
<7	11 (35.5)	28 (80)	39 (59.1)	0.1
>7	20 (64.5)	7 (20)	27 (40.9)	

El síntoma de inicio más frecuente fue la rectorragia que estuvo presente en 18 pacientes (58.1%), seguido de dolor perianal en 6 pacientes (19.4). La localización más frecuente del tumor antes del tratamiento fue el tercio inferior en 23 pacientes (74.2%), el tamaño del tumor fue menor de 4 cm en 26 pacientes (83.9%) y la circunferencia afectada por el tumor fue menor al 50% en 25 pacientes (80.6%). Según la estadificación clínica y radiológica previa al tratamiento 2 pacientes (6.5%) tenían una lesión T2, 27 pacientes (87%) una lesión T3 y 2 pacientes (6.5%) tenían una lesión T4. Catorce pacientes (45.2%) tenían evidencia radiológica de lesiones N +. La evaluación de la respuesta neoadyuvante en 20 pacientes (64.5%) se realizó posterior a la séptima semana. El tacto rectal fue normal en 24 pacientes (77), 23 pacientes (74%) no tuvieron lesión en la colonoscopia (tabla 3).

### **Respuesta patológica completa**

Ciento setenta y seis pacientes (91%) tuvieron respuesta clínica incompleta al tratamiento neoadyuvante y fueron operados. Treinta y cinco pacientes (10.1%) presentaron respuesta patológica completa en el reporte patológico de la pieza quirúrgica. La distribución por sexo mostró 21 pacientes (60%) hombres y 14 mujeres. La edad media fue de 57 +/- 15 años. Las comorbilidades más frecuentes fueron DM en 5 pacientes (14.3%), HAS en 5 pacientes (11.4%).

Tabla 3. Valoración Respuesta clínica completa

	<b>n=31 (%)</b>
<b>Colonoscopia</b>	
Sin lesión	23(74)
Telangiectasia	2 (6.5)
Cicatriz plana	2 (6.5)
Cicatriz blanquecina	4 (13)
<b>Tacto rectal</b>	
Normal	24 (77)
Anormal	7 (23)
Cicatriz	6 (85)
Estenosis	1 (15)

El síntoma de inicio más frecuente fue la rectorragia que estuvo presente en 18 pacientes (51.4%), seguido de dolor perianal en 6 pacientes (17.1%), pujo y tenesmo en 5 pacientes (14.3%). La localización más frecuente del tumor antes del tratamiento fue el tercio inferior en 29 pacientes (83%), el tamaño del tumor fue mayor de 4 cm en 26 pacientes (74.3%) y la circunferencia afectada por el tumor fue menor al 50% en 22 pacientes (62.9%). Según la estadificación clínica y radiológica previa al tratamiento 1 paciente (2.9%) tuvo una lesión T2, 33 pacientes (94.2%) una lesión T3 y 1 paciente (2.9%) tuvo una lesión T4. Veintiún pacientes (60%) tenían evidencia radiológica de lesiones N +.

La evaluación de la respuesta neoadyuvante en 28 pacientes (80%) se realizó antes de la séptima semana. Cinco pacientes (14.3%) fueron tratados con resección abdominoperineal (RAP) y los 30 pacientes (85.7%) fueron tratados con cirugía conservadora de esfínter, todos los pacientes tuvieron estoma de protección temporal y 3 pacientes (8%) estoma permanente (tabla 4).

Tabla 4. Cirugía en pacientes con respuesta patológica completa

	n=35(%)
<b>Tipo de cirugía</b>	
RAB/CRA	21 (60)
RAB/Hartmann	3 (8.6)
RAP	8 (22.9)
RAP compuesta	1 (2.6)
Exenteración pélvica	1 (2.6)
Escisión transanal	1 (2.6)
<b>Sangrado</b>	450 ml (50 - 2000)
<b>Complicaciones Tempranas</b>	
Absceso pélvico	1 (2.9)
Dehiscencia de anastomosis	5 (14.3)
Ileo paralítico	1 (2.9)
Sepsis abdominal	5 (14.3)
Fístula urinaria	1 (2.9)
Torsión colostomía	1 (2.9)
Reoperación	5 (14.3)
<b>Complicaciones Tardías</b>	
Prolapso de estoma	2 (5.7)
Estoma permanente	12 (34)
Disfunción eréctil	2 (5.7)
Estenosis de anastomosis	1 (2.9)
Vejiga neurogénica	5 (14.3)
<b>Mortalidad</b>	1 (2.9)

### Comparación entre grupos de tratamiento

En el grupo de respuesta clínica completa 5 pacientes (16%) presentaron recurrencia local que fueron tratadas con cirugía, 2 pacientes (6.42%) fueron tratados con resección anterior baja y 3 pacientes (9.7%) tratados con resección abdominoperineal. Tres pacientes (9.7%) desarrollaron metástasis a distancia, 1 paciente (3.3%) tuvo enfermedad retroperitoneal y pulmonar, 1 pacientes (3.3%) enfermedad retroperitoneal y 1 paciente (3.3%) enfermedad pulmonar, los 3 pacientes (100%) que presentaron progresión de la enfermedad recibieron tratamiento sistémico. Todos los pacientes con recurrencia local y sistémica fueron evaluados luego de sexta semana de terminada la quimioradioterapia neoadyuvante (0.001) (tabla 5). La tasa de recurrencia general fue del 25%. No hubo muertes

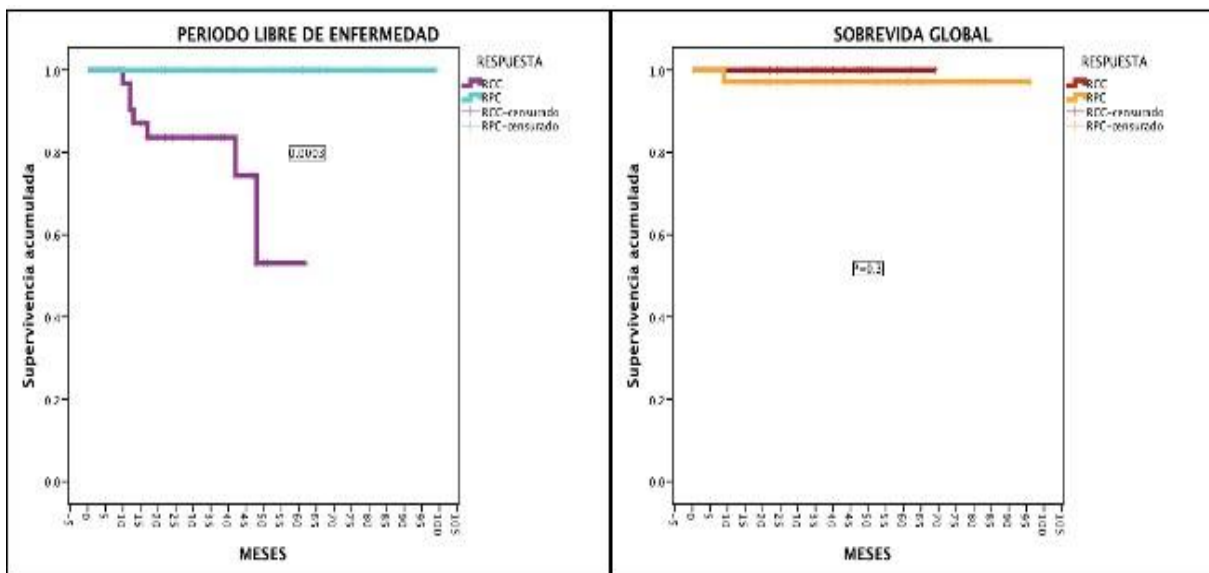
relacionadas con el cáncer. La tasa de sobrevida libre de enfermedad es del 78% y de sobrevida global del 100%.

Tabla 5 . Asociación de variables para recurrencia

	<b>Recurrencia n=8(%)</b>	<b>No recurrencia n=58(%)</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>			
20-60	2 (25)	28 (48.3)	0.2
>60	6(75)	30 (51.7)	
<b>Sexo</b>			
Masculino	4 (50)	29 (50)	0.6
Femenino	4 (50)	29 (50)	
<b>Localización del tumor</b>			
Tercio Medio	2 (25)	12 (20.7)	0.6
Tercio Inferior	6 (75)	46 (79.3)	
<b>Diferenciación</b>			
Bien diferenciado	0 (0)	7 (12)	0.4
Mod diferenciación	8 (100)	51 (88)	
<b>ACE</b>			
<3	5 (62.5)	28 (48)	0.7
>3	3 (37.5)	30 (52)	
<b>Etapas Clínicas</b>			
II	4 (50)	26 (45)	1.0
III	4 (50)	32 (55)	
<b>Quimioterapia de Inducción</b>			
Si	6 (75)	51 (88)	0.2
No	2 (25)	7 (12)	
<b>RT</b>			
37.5	0 (0)	2 (3.5)	0.07
45	5 (62.5)	16 (27.5)	
50.4	3 (37.5)	40 (69)	
<b>Semanas de valoración</b>			
<6	0 (0)	29 (50)	0.007
>6	8 (100)	29 (50)	
<b>Respuesta al tratamiento</b>			
RCC	8 (100)	23 (40)	0.001
RPC	0 (0)	35 (60)	

En el grupo de respuesta patológica 14 pacientes (40%) presentaron complicaciones tempranas asociadas con la cirugía, 5 pacientes (14%) se reoperaron. Trece pacientes (37%) presentaron complicaciones tardías asociadas con cirugía. Un paciente (3%) falleció a los 90 días por sepsis abdominal secundaria a hernia paraestomal estrangulada (Figura 3). La tasa de supervivencia libre de enfermedad es del 100%.

Figura 3. A) Período libre de enfermedad en ambos grupos de estudio. B) Supervivencia global en ambos grupos de estudio



En el análisis multivariado la respuesta al tratamiento neoadyuvante HR 0.097 IC 95% 0.000 - 27.7 (P=0.219) ni el número de semanas de la valoración posterior a término del tratamiento HR 37.4 IC 95% 0.116 – 12019 (p= 0.419) se asociaron a diferencia en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global (6).

Tabla 6 . Análisis multivariado de de las variables asociadas a recurrencia

	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	OR	IC 95%	p	HR	IC 95%	P
<b>Respuesta al tratamiento</b>	2.5	1.8 - 3.5	0.0003	0.097	0.000 - 27.7	<b>0.219</b>
<b>Valoración postradioterapia</b>	2.0	1.5 - 2.6	0.003	37.4	0.116 - 12019	<b>0.419</b>

## DISCUSIÓN

El tratamiento estándar del cáncer de recto locorregionalmente avanzado es multimodal con quimioradioterapia neoadyuvante seguida de cirugía y terapia sistémica adyuvante. Se ha demostrado que los pacientes que alcanzan regresión completa del tumor primario después del tratamiento neoadyuvante se asocian con menor tasa de recurrencia y mayor tasa de sobrevida (21). En el 2004 Gama y cols demostraron que los pacientes experimentan una respuesta clínica completa a la administración de quimioradioterapia neoadyuvante lograron buen control local a largo plazo sin cirugía (35). Mass et al en su serie de 192 pacientes reportaron respuesta clínica completa en 21 pacientes (10.9%) con buenos resultados del manejo no quirúrgico (36).

En el presente estudio 31 pacientes (15%) en el período de estudio, alcanzaron respuesta clínica completa. La mayoría fueron mujeres con tumores menos voluminosos, en etapa clínica II con valoración tardía al tratamiento neoadyuvante. 5 pacientes (16%) desarrollaron recurrencia local y fueron tratados con cirugía de rescate y permanecieron vivos sin nueva recurrencia. En la literatura médica, la proporción de pacientes con cáncer rectal que desarrollan recurrencia local después del manejo expectante para una respuesta clínica completa varía del 5% al 60% (41), esta variación podría ser el resultado de protocolos distintos de seguimiento e intensidad de vigilancia. Nuestra tasa de recurrencia local fue del 16% mayor al 11% reportada por Gama y cols (35) pero menor a las reportadas por Smith et al y Araujo y cols que fueron 21 y 28% (39) respectivamente.

La tasa de sobrevida libre de enfermedad en este estudio fue del 75% similar a lo reportado por Renehan et al y Araujo et al que fue del 83% (41) y 78% (39) respectivamente. La sobrevida global fue del 100% similar a reportada por Gama y cols quienes tuvieron 3 pacientes con enfermedad metastásica que recibieron tratamiento sistémico y permanecieron vivos al momento del reporte (35).

La escisión total de mesorrecto en pacientes con respuesta clínica completa además de asegurar la confirmación patológica puede en teoría, no ofrece ninguna ventaja sobre la observación. Además, la cirugía se asocia con tasas significativas de mortalidad y morbilidad. La morbilidad quirúrgica general varía entre el 26% al 45%, incluidas complicaciones como fugas anastomóticas en aproximadamente el 10% de los pacientes. Además, otras posibles complicaciones después de la resección del cáncer rectal son las disfunciones sexuales y urinarias, que pueden ocurrir en aproximadamente el 25% de los pacientes tratados con cirugía radical. A su vez, las tasas de mortalidad pueden llegar hasta el 5% (29). En el presente estudio, la morbilidad perioperatoria temprana fue del 40% y tardía del 37%, cinco pacientes se reintervinieron y se presentó una defunción relacionada con cirugía. Además, los estomas se realizaron en todos los pacientes y 3 pacientes con cirugía preservadora del esfínter anal quedaron con estoma permanente por complicación quirúrgica.

Utilizando la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia general como indicadores observamos que el manejo expectante de los pacientes con respuesta clínica completa es oncológicamente seguro. Nuestros datos sugirieron que los pacientes con una respuesta clínica completa manejada de forma expectante sobrevivieron, en promedio, igual que los pacientes operados con respuesta patológica completa. Sin embargo, los resultados funcionales fueron significativamente mejores para los pacientes tratados con la estrategia expectante. Por lo tanto, este estudio apoya el beneficio de un enfoque expectante con cirugía de rescate cuando sea necesario, así como la necesidad de una vigilancia normada y periódica.

## **CONCLUSIONES**

1. Los pacientes que alcanzaron respuesta clínica completa al tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia presentaron una menor tasa de sobrevida libre de enfermedad sin embargo la sobrevida global fue igual en ambos grupos de tratamiento.
2. La cirugía para cáncer de recto se asocia con alta morbilidad.



## **ASPECTOS ÉTICOS.**

El presente estudio se rigió bajo los acuerdos y clarificaciones de la declaración de Helsinki de 1975 y modificado en 2013 respecto a la confidencialidad de los participantes en el estudio. También se rige bajo el código de Nuremberg, Informe Belmont y Normas CIOMS, buenas prácticas clínicas para las Américas.

La investigación se realizó según los estatutos internos del Comité Nacional de ética, Ley General de Salud 2012 Título Quinto, Investigación para la salud artículos 96-103.

Basándonos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título Segundo Capítulo I, en el cual el Artículo 17, Inciso I, refiere investigación sin riesgo: son estudios que emplean métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros. En los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Artículo 13: En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 23: En caso de investigaciones con riesgo mínimo, la comisión de ética, por razones justificadas, podrá autorizar el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito y tratándose de investigaciones sin riesgo podrá dispensar el investigador la obtención del consentimiento informado.

Por lo anteriormente señalado, en esta investigación no requirió consentimiento informado escrito.

La identidad de los pacientes cuyos datos fueron recolectados se mantuvieron en completa discreción, así como la confidencialidad de los resultados y el resguardo de la información en base a la Ley de la protección de datos INAI. La información recolectada de los expediente clínicos y electrónicos se registró en una base de datos que fue manejada de forma anonimizada.

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

### **ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.**

Dado el diseño del estudio, no fueron necesarias consideraciones de bioseguridad.

### **CONFLICTO DE INTERÉS**

Los participantes aclaran no tener conflicto de interés alguno en este proyecto

### **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO.**

#### **Sujetos**

En la UMAE Hospital de Oncología del CMNSXXI la incidencia de cáncer colorrectal entre 2005 a 2012 fue 4.781 casos, con promedio de 700 casos por año de los cuales 1/3 corresponde a tumores de recto.

#### **Recursos Humanos**

La Dra. María de Lourdes Ramírez Ramírez es Cirujano Oncólogo adscrita por 22 años al Servicio de Tumores de Colon y Recto que representa la Unidad de referencia del Instituto Mexicano del Seguro Social en esta patología. Además, cuenta con una Maestría en Ciencias y tiene experiencia en estudios de cáncer colorrectal.

El Dr. Carlos Francisco Riofrío Andaluz es Cirujano General, Médico Residente de tercer año de Cirugía Oncológica en la UMAE Hospital de Oncología CMNSXXI el

centro de referencia a nivel Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, quien se encargó de la revisión de expedientes, recolección de datos clínicos, la realización de la base de datos y el análisis estadístico.

### **Financieros**

Dado que es un estudio observacional, el desarrollo de la investigación se realizó por el investigador principal y asociado y no se requirieron recursos financieros u otros particulares. Como únicos recursos se consideraron el consumo de material de papelería (hojas para la impresión del formato de recolección de datos, impresión del protocolo, bolígrafos, paquete para el análisis estadístico) los cuales fueron aportados por el investigador principal.

## ANEXOS

**Tabla 1. Etapificación AJCC 2017**

<b>T</b>	<b>Tumor Primario</b>
Tx	El tumor primario no puede evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: carcinoma intramucoso
T1	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la muscularis propia
T3	El tumor invade atraviesa la muscularis propia dentro los tejidos perirrectales
T4	El tumor invade el peritoneo viscera o invade estructuras adyacentes
T4a	El tumor perfora el peritoneo visceral
	El tumor invade directamente otros órganos o estructuras
<b>N</b>	<b>Nódulos Linfáticos Regionales</b>
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales
N1a	Metástasis en 1 ganglio linfático regional
N1b	Metástasis en 2–3 ganglios linfáticos regionales
N1c	Depósito (s) de tumor, es decir, satélites, e en la subserosa, o en tejido blando o perirrectal no peritonealizado sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales pericólico
N2	Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales
N2a	Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales
N2b	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales
<b>M</b>	<b>Metástasis a Distancia</b>
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis distante
M1a	Metástasis confinada a un órgano (hígado, pulmón, ovario, ganglios linfáticos no regionales) sin metástasis peritoneal
M1b	Metástasis en más de un órgano
M1c	Metástasis al peritoneo con o sin la participación de otros órganos

**Tabla 2. Etapificación AJCC 2017**

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio 1	T1-T2	N0	M0
Estadio IIa	T3	N0	M0
Estadio IIB	T4a	N0	M0
Estadio IIC	T4b	N0	M0
Estadio IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
Estadio IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
Estadio IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
Estadio IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1c

**Tabla 3. Memorial Sloan Kettering Regression Schema**

	<b>Respuesta completa</b>	<b>Respuesta casi completa</b>	<b>Respuesta incompleta</b>
<b>Endoscopia</b>	Cicatriz blanca, plana Telangiectasia, sin úlceras, sin nodularidad	Mucosa irregular Pequeños nódulos de la mucosa o anomalía mínima de la mucosa Ulceración superficial Eritema persistente leve de la cicatriz	Tumor visible
<b>Examen rectal digital</b>	Normal	Induración suave o anormalidades mucosas menores	Nódulos tumorales palpables
<b>RMN - T2W</b>	Sólo señal T2 oscura, sin señal T2 intermedia  y Sin ganglios linfáticos visibles	Mayormente la señal T2 oscura, alguna señal intermedia restante  y/o Regresión parcial de los ganglios linfáticos.	Más intermedia que la señal T2 oscura, sin cicatriz T2  y/o No hay regresión de los ganglios linfáticos
<b>RMN – DW</b>	No hay tumor visible en la señal B800-B1000  y/o Falta o baja señal en el mapa uniforme de ADC, La señal lineal en la pared sobre el tumor está bien	Regresión significativa de la señal en B800- B1000  y/o Señal residual mínima o baja en el mapa ADC	Regresión insignificante de la señal en B800-B1000  y/o Señal baja obvia en el mapa ADC

**Tabla 4. Modified Ryan Scheme for Tumor Regression Score**

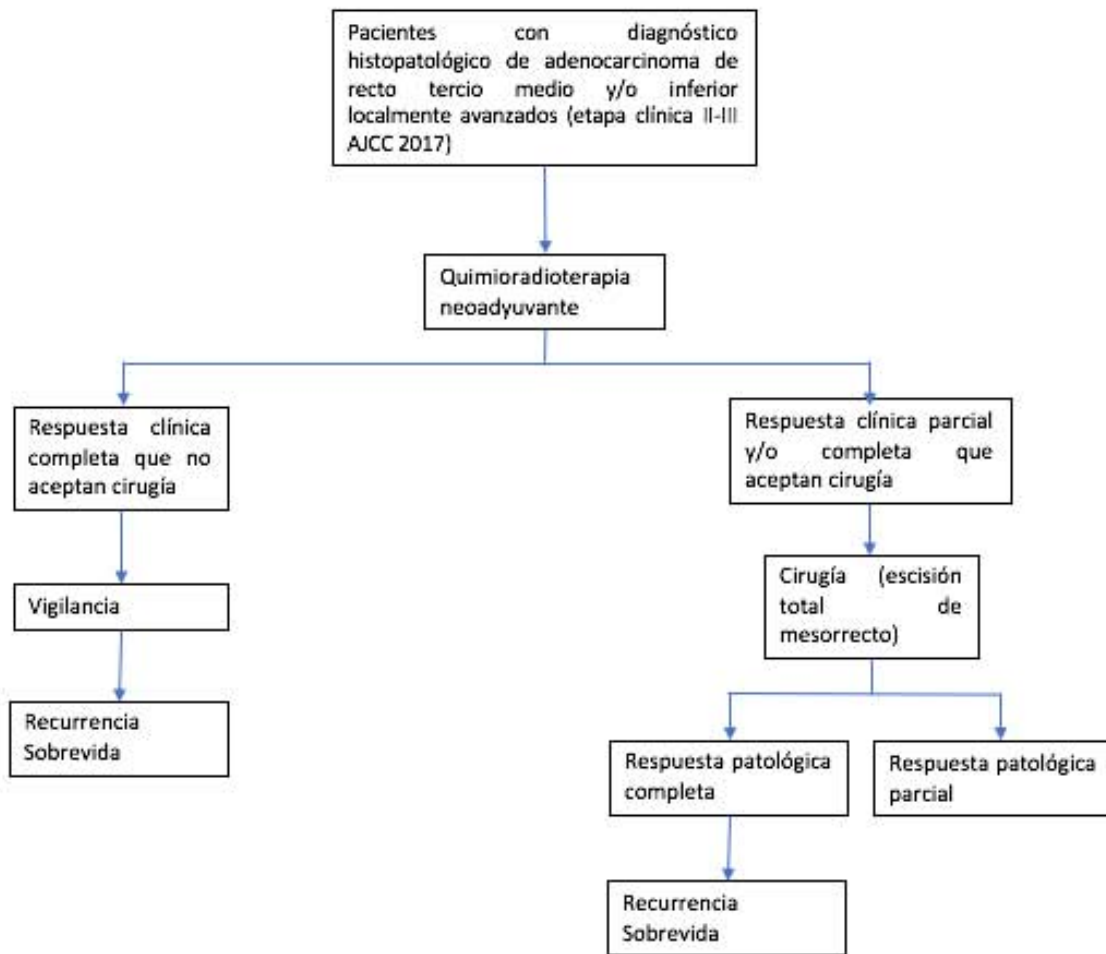
<b>Descripción</b>	<b>Puntuación de regresión tumoral</b>
No hay células cancerosas viables (respuesta completa)	0
Células individuales o pequeños grupos raros de células cancerosas (respuesta casi completa)	1
Cáncer residual con regresión tumoral evidente, pero más que células individuales o pequeños grupos raros de células cancerosas (respuesta parcial)	2
Cáncer residual extenso sin regresión tumoral evidente (mala o ninguna respuesta)	3

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES		
ACTIVIDAD	2019	2020
Selección del tema	Abril	
Búsqueda bibliográfica	Abril - Diciembre	
Elaboración del protocolo	Mayo - Diciembre	
Registro del protocolo	Diciembre	
Revisión por el Comité Local	Diciembre	Febrero
Recolección de datos		Marzo
Tabulación de datos		Abril
Análisis de resultados		Abril
Redacción de discusión y conclusiones		Abril
Elaboración de borradores		Mayo
Corrección final		Junio
Impresión de tesis		Junio



## DIAGRAMA DE FLUJO DE PACIENTES



**Hoja de recolección de datos del protocolo “Sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de recto tercio medio y/o inferior locorregionalmente avanzado con respuesta clínica y/o patológica completa al tratamiento con quimioradioterapia neoadyuvante .”**

Nombre:  
Filiación:  
Edad: Género:  
Fecha diagnóstico histológico  
ECOG al diagnóstico  
ANTECEDENTES PERSONALES:  
Si No Cual  
ESTUDIOS INICIALES  
Ace Pre tratamiento  
Colonoscopia: Completa: Incompleta:  
Datos Tumor  
Localización: Distancia MA:  
Extensión: T: N: M:  
Etapa (II-III):  
Tratamiento Preoperatorio:  
QT inducción: Si No:  
Esquema: Ciclos  
RT: Dosis: Fracciones:  
Fecha término RT:  
QT concomitante: Esquema: Ciclos  
Semanas valoración clínica:  
Tratamiento Quirúrgico (Si/No):  
Fecha:  
Cirugía realizada:  
Sangrado: Transfusión (Si/No):  
Complicaciones transquirúrgicas (Si/No): Cual  
Estancia intrahospitalaria:  
Complicaciones Posquirúrgicas (Si/No): Cual  
Etapa Patológica  
T:  
N: Número de ganglios disecados  
Respuesta coloide al tumor: Si: No:  
Tratamiento No quirúrgico:  
Fecha recurrencia  
Sitio recurrencia  
VIGILANCIA  
Fecha última visita  
Estado (Vivo / No vivo):

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA  
COMITÉ LOCAL DE ETICA EN INVESTIGACIÓN**

**CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS, y/o  
COINVESTIGADORES/AS**

Ciudad de México , a 26 de diciembre de 2019

Yo María de Lourdes Ramírez Ramírez y Carlos Francisco Riofrío Andaluz investigadores del HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, hago constar, en relación con el protocolo No. \_ \_\_\_\_\_ titulado: **“Sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de recto tercio medio y/o inferior localmente avanzado con respuesta clínica y/o patológica completa al tratamiento con quimioradioterapia neoadyuvante.”**

que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información

relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

**A t e n t a m e n t e**

**María de Lourdes Ramírez Ramírez  
(firma y nombre del Investigador/a)**



**CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESEMPEÑANDO  
FUNCIONES COMO: Revisor(a) De Expedientes Clínicos/Otros)**

Yo, Carlos Francisco Riofrío Andaluz, en mi carácter de REVISOR DE EXPEDIENTES CLÍNICOS, entiendo y asumo que, de acuerdo al Art.16, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, es mi obligación respetar la privacidad del individuo y mantener la confidencialidad de la información que se derive de mi participación en el estudio: **“Sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de recto tercio medio y/o inferior locorregionalmente avanzado con respuesta clínica y/o patológica completa al tratamiento con quimioradioterapia neoadyuvante.”** y cuya investigadora responsable es la Doctora **María de Lourdes Ramírez Ramírez**.

Asimismo, entiendo que este documento se deriva del cumplimiento del Art. 14 1 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares a la que está obligado todo(a) investigador(a).

Por lo anterior, **me comprometo a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación**, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo, con pleno conocimiento de que la violación a los artículos antes mencionados es una causal de despido de mis funciones.

María de Lourdes Ramírez Ramírez  
(Nombre)



(Firma)

26-12-2019  
(Fecha)

1 “El responsable velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley, debiendo adoptar las medidas necesarias para su aplicación. Lo anterior aplicará aún y cuando estos datos fueren tratados por un tercero a solicitud del responsable. El responsable deberá tomar las medidas necesarias y suficientes para garantizar que el aviso de privacidad dado a conocer al titular sea respetado en todo momento por él o por terceros con los que guarde alguna relación jurídica”

## BIBLIOGRAFÍA

1. Douaiher J, Ravipati A, Grams B, Chowdhury S, Alatisse O, Are C. Colorectal cancer-global burden, trends, and geographical variations. *J Surg Oncol* [Internet]. abril de 2017 [citado 24 de junio de 2019];115(5):619-30. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/jso.24578>
2. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017: Colorectal Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 6 de mayo de 2017 [citado 24 de junio de 2019];67(3):177-93. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21395>
3. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* [Internet]. 1 de abril de 2017 [citado 24 de junio de 2019];3(4):524. Disponible en: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2016.5688>
4. 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* [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 24 de junio de 2019];28(suppl\_4):iv22-40. Disponible en: [https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl\\_4/iv22/3958158](https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_4/iv22/3958158)
5. Cancer today [Internet]. [citado 24 de junio de 2019]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
6. Martínez-Sánchez YL, Arias-Flores R, Barrios-Bautista F. Epidemiología del cáncer en pacientes adultos del Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. 2013;(6):9.
7. Lindsetmo R-O, Joh Y-G, Delaney CP. Surgical treatment for rectal cancer: An international perspective on what the medical gastroenterologist needs to know. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2008 [citado 24 de junio de 2019];14(21):3281. Disponible en: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v14/i21/3281.htm>
8. Tong G-J, Zhang G-Y, Liu J, Zheng Z-Z, Chen Y, Niu P-P, et al. Comparison

- of the eighth version of the American Joint Committee on Cancer manual to the seventh version for colorectal cancer: A retrospective review of our data. *World J Clin Oncol* [Internet]. 10 de noviembre de 2018 [citado 24 de junio de 2019];9(7):148-61. Disponible en: <http://www.wjgnet.com/2218-4333/full/v9/i7/148.htm>
9. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* [Internet]. octubre de 1982 [citado 24 de junio de 2019];69(10):613-6. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.1800691019>
10. Smith JJ, Garcia-Aguilar J. Advances and Challenges in Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. junio de 2015 [citado 24 de junio de 2019];33(16):1797-808. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.60.1054>
11. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM-K, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* [Internet]. junio de 2011 [citado 24 de junio de 2019];12(6):575-82. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204511700973>
12. Wibe A, Eriksen MT, Syse A, Myrvold HE, Soreide O, on behalf of The Norwegian Rectal Cancer Group\*. Total mesorectal excision for rectal cancer - what can be achieved by a national audit? *Colorectal Dis* [Internet]. septiembre de 2003 [citado 24 de junio de 2019];5(5):471-7. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1463-1318.2003.00506.x>
13. 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* [Internet]. marzo de 2013 [citado 24 de junio de 2019];14(3):210-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204513700160>
14. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre,

randomised trial. *The Lancet* [Internet]. marzo de 2009 [citado 24 de junio de 2019];373(9666):811-20. Disponible en:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609604840>

15. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 21 de octubre de 2004 [citado 24 de junio de 2019];351(17):1731-40. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa040694>

16. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, et al. Preoperative Versus Postoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial After a Median Follow-Up of 11 Years. *J Clin Oncol* [Internet]. junio de 2012 [citado 24 de junio de 2019];30(16):1926-33. Disponible en:

<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.40.1836>

17. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, et al. Preoperative Multimodality Therapy Improves Disease-Free Survival in Patients With Carcinoma of the Rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* [Internet]. noviembre de 2009 [citado 24 de junio de 2019];27(31):5124-30. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.22.0467>

18. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative Radiotherapy Combined with Total Mesorectal Excision for Resectable Rectal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 30 de agosto de 2001 [citado 25 de junio de 2019];345(9):638-46. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa010580>

19. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomized Trial of Short-Course Radiotherapy Versus Long-Course Chemoradiation Comparing Rates of Local Recurrence in Patients With T3 Rectal Cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. *J Clin Oncol* [Internet]. noviembre de 2012 [citado 24 de junio de 2019];30(31):3827-33. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.42.9597>

20. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-

course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* [Internet]. octubre de 2006 [citado 24 de junio de 2019];93(10):1215-23. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.5506>

21. O'Neill BD, Brown G, Heald R, Cunningham D, Tait DM. Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Lancet Oncol* [Internet]. julio de 2007 [citado 24 de junio de 2019];8(7):625-33. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204507702024>

22. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg* [Internet]. julio de 2012 [citado 24 de junio de 2019];99(7):918-28. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.8702>

23. Allaix ME, Fichera A. Modern Rectal Cancer Multidisciplinary Treatment: The Role of Radiation and Surgery. *Ann Surg Oncol* [Internet]. septiembre de 2013 [citado 24 de junio de 2019];20(9):2921-8. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-013-2966-x>

24. Pettersson D, Lörinc E, Holm T, Iversen H, Cedermark B, Glimelius B, et al. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* [Internet]. julio de 2015 [citado 24 de junio de 2019];102(8):972-8. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.9811>

25. Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, Geisler DP, Dietz D, Lavery IC, et al. Predictive Factors of Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemoradiation for Rectal Cancer: Trans Meet Am Surg Assoc [Internet]. 2009 [citado 24 de junio de 2019];127:213-20. Disponible en: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00153307-200901270-00026>

26. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Nunes dos Santos RM, Kiss D, Gama-Rodrigues J, et al. Interval Between Surgery and Neoadjuvant Chemoradiation Therapy for Distal Rectal Cancer: Does Delayed Surgery Have an Impact on Outcome? *Int J Radiat Oncol* [Internet]. julio de 2008 [citado 24 de junio de 2019];71(4):1181-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301607046007>

27. Kirchoff P, Clavien P-A, Hahnloser D. Complications in colorectal surgery:



- risk factors and preventive strategies. *Patient Saf Surg* [Internet]. 2010 [citado 24 de junio de 2019];4(1):5. Disponible en: <http://pssjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1754-9493-4-5>
28. Smith JJ, Chow OS, Gollub MJ, Nash GM, Temple LK, et al. Organ Preservation in Rectal Adenocarcinoma: a phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, and total mesorectal excision or nonoperative management. *BMC Cancer* [Internet]. diciembre de 2015 [citado 29 de junio de 2019];15(1):767. Disponible en: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1632-z>
29. Habr-Gama A, São Julião GP, Perez RO. Nonoperative Management of Rectal Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. febrero de 2015 [citado 25 de junio de 2019];29(1):135-51. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889858814001257>
30. Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, Padula GDA, Venkatraman ES, Balducci M, et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. julio de 2005 [citado 25 de junio de 2019];62(3):752-60. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301604028536>
31. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 24 de marzo de 1997 [citado 25 de junio de 2019];12(1):19-23. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s003840050072>
32. Wheeler JMD, Warren BF, Mortensen NJMcC, Ekanyaka N, Kulacoglu H, Jones AC, et al. Quantification of Histologic Regression of Rectal Cancer After Irradiation: A Proposal for a Modified Staging System. *Dis Colon Rectum* [Internet]. agosto de 2002 [citado 25 de junio de 2019];45(8):1051-6. Disponible en: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003453-200245080-00009>
33. Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, et al. Pathological response following long course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*. 2005;47(2):141-146.

34. Loughrey M. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reporting of colorectal cancer [Internet]. 2017. Disponible en: [www.rcpath.org](http://www.rcpath.org)
35. 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. *Trans Meet Am Surg Assoc* [Internet]. 2004 [citado 24 de junio de 2019];CXXII(NA;):309-16. Disponible en: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00153307-200401220-00032>
36. Maas M, Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SME, et al. Wait-and-See Policy for Clinical Complete Responders After Chemoradiation for Rectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de diciembre de 2011 [citado 25 de junio de 2019];29(35):4633-40. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.37.7176>
37. Smith JD, Ruby JA, Goodman KA, Saltz LB, Guillem JG, Weiser MR, et al. Nonoperative Management of Rectal Cancer With Complete Clinical Response After Neoadjuvant Therapy: *Ann Surg* [Internet]. diciembre de 2012 [citado 25 de junio de 2019];256(6):965-72. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000658-201212000-00016>
38. Smith JJ, Chow OS, Eaton A, Widmar M, Nash GM, Temple LKF, et al. Organ preservation in patients with rectal cancer with clinical complete response after neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de enero de 2015 [citado 25 de junio de 2019];33(3\_suppl):509-509. Disponible en: [http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2015.33.3\\_suppl.509](http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2015.33.3_suppl.509)
39. Araujo ROC, Valadão M, Borges D, Linhares E, de Jesus JP, Ferreira CG, et al. Nonoperative management of rectal cancer after chemoradiation opposed to resection after complete clinical response. A comparative study. *Eur J Surg Oncol EJSO* [Internet]. noviembre de 2015 [citado 25 de junio de 2019];41(11):1456-63. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798315007283>
40. Li J, Liu H, Yin J, Liu S, Hu J, Du F, et al. Wait-and-see or radical surgery for rectal cancer patients with a clinical complete response after neoadjuvant

chemoradiotherapy: a cohort study. *Oncotarget* [Internet]. 8 de diciembre de 2015 [citado 25 de junio de 2019];6(39). Disponible en: <http://www.oncotarget.com/fulltext/6093>

41. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, Gollins S, Maw A, Myint AS, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. febrero de 2016 [citado 25 de junio de 2019];17(2):174-83. Disponible en:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204515004672>

42. Browner W, Newman T, Hulley S. Cálculo de la potencia y del tamaño de la muestra: aplicaciones y ejemplos. En: Hulley S. *Diseño de investigaciones clínicas*. Tercera Edición. Barcelona, España. Wolters Kluwer Health España., Lippincott Williams & Wilkins. 2008. Págs 73-