



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

ANÁLISIS DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO TOTAL  
NEOADYUVANTE COMPARADO CON QUIMIO  
RADIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL CÁNCER DE  
RECTO LOCALMENTE AVANZADO EN POBLACIÓN  
MEXICANA

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTA:**

**DR. ROGELIO CUERVO CAMPOS**

**DRA. ERIKA BETZABE RUÍZ GARCÍA**  
**DIRECTORA DE TESIS**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## INDICE

I.	ANTECEDENTES.....	1
II.	JUSTIFICACIÓN.....	7
III.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	7
IV.	OBJETIVOS .....	7
	1. Objetivo general .....	7
	2. Objetivos secundarios.....	8
V.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	8
	A. Criterios de inclusión .....	8
	2. Criterios de exclusión.....	9
	3. Criterios de eliminación.....	9
VI.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	9
VII.	IMPLICACIONES ÉTICAS .....	10
VIII.	RESULTADOS .....	11
	1. Características clínico-patológicas.....	12
	2. Tratamiento .....	13
	3. Desenlace primario .....	14
	4. Desenlaces secundarios .....	15
	A. Tasa de regresión tumoral.....	15
	B. Recurrencia/ progresión de la enfermedad .....	15
	C. Mortalidad .....	16
	D. Correlación entre respuestas patológicas completas y tiempo de inicio de quimioterapia / radioterapia a la cirugía.....	17
	E. Correlación entre respuestas patológicas completas, progresión/recurrencia de la enfermedad, muerte y antígeno carcinoembrionario basal. ....	18
IX.	DISCUSIÓN .....	20
X.	CONCLUSIONES .....	21
XI.	VARIABLES PARA INCLUIR EN EL ANÁLISIS .....	22
XII.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	29
XIII.	HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	29
XIV.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34

## I. ANTECEDENTES

El cáncer colorrectal en conjunto representa, en ambos sexos, el tercer cáncer más diagnosticado y la segunda causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial, correspondiendo el cáncer de recto de manera individual a una tercera parte de dichos casos [1]. A pesar de una tendencia a la disminución en la incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal de manera global, la incidencia del cáncer de recto ha incrementado de manera exponencial en pacientes menores a 50 años, con tasas estimadas de incremento hasta en un 124 % en aquellos pacientes entre 20-34 años para el 2030 en estados unidos de Norteamérica, con tendencias similares en Europa[2-5].

En México de acuerdo con lo reportado en el Globocan 2020 se estima una incidencia de 11,191 casos nuevos por año, representando un 5.7% de todas las neoplasias y una mortalidad de 6,245 casos por año, siendo el 6.9% de todas las causas de muerte por cáncer, con una prevalencia de 21.39 casos por 100,000 habitantes en un periodo de 5 años.

A diferencia de lo reportado en países de “primer mundo”, la tendencia en tasa de mortalidad entre 1998 año 2018, muestra un incremento entre el 2.7% para los hombres y 2.7% para las mujeres, demostrando áreas de oportunidad en la promoción e implementación de los métodos de tamizaje en nuestro país.

### **Definición de cáncer de recto localmente avanzado**

De manera histórica, el cáncer de recto localmente avanzado era clasificado como aquel tumor fijo tras una examinación digital. Con el advenimiento de nuevas estrategias diagnósticas tales como la tomografía computada y la resonancia magnética se han podido establecer nuevas características intrínsecas del tumor las cuales son pronósticas logrando acercar de una mejor manera a una definición correcta del cáncer de recto localmente avanzado, sin embargo, aún sin un consenso universal[6]. Las más importantes actualmente a tomar en cuenta son:

- Tumores T3-T4
- N+
- N2 clínico (mayor o igual a 4 ganglios sospechosos de malignidad)
- Cualquier N+ extra meso rectal
- Involucro a la fascia meso rectal)
- Extensión venosa extramural

La incidencia reportada en estados unidos de enfermedad localmente avanzada es de 35%, sin embargo, en México dicha estadística es incierta, conocimiento esencial para el planteamiento de estrategias de salud dirigidas[7].

El tratamiento del cáncer de recto ha evolucionado de manera sustancial durante 4 décadas y para determinar el mejor manejo para cada paciente es un proceso multivariable tomando

en consideración las preferencias del paciente, las características del tumor, factibilidad de la cirugía y resultados funcionales; Tal es así que la selección del paciente con respecto al uso del tratamiento multimodal puede afectar de manera sustancial las tasas de recurrencia y sobrevida. El factor más importante para determinar una recurrencia local y la necesidad de tratamiento neoadyuvante es la proximidad del tumor a la fascia meso rectal, por lo que de manera contemporánea es mandatorio la evaluación pélvica de alta resolución con Resonancia magnética, definiendo como un margen libre de resección circunferencial a la distancia entre el tumor y la fascia meso rectal  $> 1$  mm, sin invasión de igual manera a los músculos elevadores y al plano Inter esfinteriano. Pacientes con margen circunferencial libre valorado de manera preoperatoria por Resonancia magnética presentan una sobrevida global a 5 años de 62.2 %, comparados con 42.2% en aquellos con involucro de este (HR 1.97; 95 IC, 1.27-3.04;  $P < 0.1$ ) de acuerdo con el ensayo clínico MERCURY[8]. La Resonancia magnética preoperatoria es también capaz de predecir la sobrevida libre de enfermedad (HR 1.65; 95 IC, 1.01-2.69;  $P < 0.5$ ) y recurrencias locales (HR 3.5; 95 IC, 1.53-8.00;  $P < 0.5$ )[9]

### **Respuestas patológicas completas y antígeno carcinoembrionario como factores pronósticos.**

Se ha descrito que aquellos pacientes que presentan respuestas patológicas completas (RpC) independiente del tratamiento elegido presentan menores tasas de recurrencia local y mejor sobrevida. Aunque existen múltiples análisis de pacientes individuales en diversos ensayos clínicos los cuales sugieren una fuerte correlación de la RpC con mejores desenlaces oncológicos con un OR estimado de 3.28 para sobrevida global[10], algunos otros han fallado en demostrar su efectividad como un subrogado de la supervivencia[11]. Si bien se han documentado múltiples variables como predictoras de RpC como el tamaño tumoral, la actividad tumoral ganglionar, la localización en el recto, el intervalo de tiempo entre la neo adyuvancia y la cirugía, la dosis de radioterapia, entre otros, no se ha establecido algún factor predictor de las recurrencias posterior a la RpC.

Uno de los potenciales beneficios de conocer variables predictoras previo a los tratamientos conocidos actualmente como estándar, es el des escalamiento de dichas terapéuticas previniendo potenciales complicaciones, en ocasiones permanentes y con impacto en la calidad de vida asociados a los mismos.

Un potencial marcador tumoral para poder catalogar a los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado en grupos pronósticos, con intenciones predictivas, especialmente en sitios con poca accesibilidad a otras tecnologías como la resonancia magnética, es el antígeno carcinoembrionario, el cual se ha reportado como un predictor de respuestas patológicas completas (OR 2.0), sobrevida libre de enfermedad (OR 1.88) y sobrevida global (OR 1.85)[12].

### **Cirugía**

Las primeras resecciones quirúrgicas descritas para el cáncer de recto fueron a través del perineo en 1739 por Faget y en 1826 por Lisfranc. La cirugía rectal presentaba una alta mortalidad, morbilidad y una tasa de recurrencia del 95% hasta que Miles desarrolló la técnica de resección abdominoperineal en 1908 tras estudios anatomopatológicos sobre la

propagación del cáncer de recto. La operación de Miles se convirtió en el estándar de oro de principios de siglo. A principios de la década de 1940, las operaciones de conservación de esfínteres con una anastomosis a través de un abordaje abdominal, principalmente para tumores de recto alto, se hicieron populares a través del trabajo de Dixon, sin embargo, con tasas de recurrencia local oscilaban hasta el 40%.

En 1982 Heald introdujo el concepto de escisión meso rectal total (TME) en el que la resección sigue el plano avascular embriológico fuera de la fascia meso rectal que encierra el recto con grasa peri rectal, vasos sanguíneos, ganglios linfáticos y nervios.

La técnica de TME ahora está bien establecida y los centros dedicados informan una tasa de recurrencia local general de alrededor del 10 %[13-19].

### **Radioterapia y quimioterapia**

Hasta principios de la década de 1990, la cirugía era el tratamiento estándar para el cáncer de recto. Ya desde finales de 1980 y principios de 1990 se había documentado el beneficio de adicionar terapia sistémica y/o Radioterapia en desenlaces oncológicos como la recurrencia loco regional y sobrevida global, aún en el contexto de técnicas quirúrgicas no contemporáneas ejemplificado por los ensayos clínicos NASBPR-01, GITSG 7175 y NCCTG 794751, donde en conjunto destaca el incremento en Sobrevida global a 5 años superior a un 20% con la adición de 5 FU y menores recurrencias loco regionales con el uso de radioterapia[20, 21].

El ensayo holandés CKVO 95-04 aleatorizó 1.861 pacientes a radioterapia ciclo corto (SCRT) (25 Grays en 5 fracciones) neoadyuvante o solo cirugía, pero con TME estandarizado proporcionando un beneficio LRR de 5 años (5% vs 11%; P=0,0001) pero sin diferencias en OS después de 12 años de seguimiento[22]

Posteriormente fue investigado por los grupos EORTC 22921 y FFCD 9203.35-37 la quimio radioterapia de ciclo largo de modalidad combinada. Los pacientes con tumores resecables T3-T4, Nx, M0 se asignaron al azar para recibir tratamiento preoperatorio con RT curso largo (45 Gy en 5 fracciones) con o sin 5 FU concomitante; el uso de adyuvante la quimioterapia fue variable. Las tasas de patología completan respuesta (pCR) aumentaron en los grupos LCCRT de ambos ensayos en comparación con los grupos de solamente radioterapia: 5,3% frente a 13,7% en EORTC y 3,6% frente a 11,4% en FFCD (P, 0,0001). Las tasas de recurrencia loco regional a cinco años fueron reducidos aproximadamente a la mitad con quimio radiación neoadyuvante versus radiación en ambos ensayos, pero sin diferencias en supervivencia, metástasis a distancia, o las tasas de preservación del esfínter[23-25].

Con el objetivo de lograr mejores desenlaces oncológicos se intentaron nuevas estrategias de tratamiento, como la quimio radioterapia neoadyuvante; siendo el principal expositor del beneficio de esta el estudio alemán CAO/ARO/AIO 94 el cual aleatorizó pacientes con tumores de recto T3-T4 o N1 al preoperatorio (TME dentro de 6 semanas) versus LCCRT

posoperatoria. El grupo de quimio radioterapia neoadyuvante tuvo una tasa de respuestas patológicas completas del 8% y demostraron mejoras significativas tanto en recurrencias loco-regionales a 5 años (6 % frente a 13 %;  $P = 0,006$ ) y tasa de Cirugía preservadora de esfínter (39 % frente a 19 %;  $P = 0,004$ ). Sin diferencias en supervivencia a largo plazo ni complicaciones postoperatorias, pero la toxicidad fue menor en el brazo neoadyuvante[26, 27].

¿Cuál es la estrategia de radioterapia óptima?

En este contexto existen 2 modalidades: La convencional quimio radioterapia de curso largo (45-50 Gy con 1.8 Gy por fracción por 5-6 semanas) abreviada por sus siglas en inglés como LCRT y la radioterapia de curso corto ( 25 Gy en 5 fracciones) abreviada como SCRT, Si bien, de acuerdo a evidencia previa poco homogénea se esperaba que la radioterapia convencional fuese superior a la SCRT, ensayos clínicos fase III no han demostrado diferencia en desenlaces oncológicos como Sobrevida libre de enfermedad, Sobrevida global, Sobrevida libre de recurrencia loco regional, aunque con mejoras en respuestas patológicas completas y R0, con posibles beneficios superiores en pacientes con cáncer de recto distal ,cT4 y CRM+ a favor del esquema de radioterapia de curso largo[28-30].

Hasta la fecha, la última estrategia antes mencionada (quimio radioterapia neoadyuvante con un agente fluoro uracilo ( 5-Fluorouracilo (5 FU) o capecitabina) seguido por escisión meso rectal total y quimioterapia adyuvante) se convertiría en el estándar de tratamiento mejorando de manera considerable la tolerancia al mismo , evitando el hasta 70% de incumplimiento adyuvante demostrado en algunos ensayos clínicos, mejorando la adherencia al tratamiento y por lo tanto la intensidad de dosis sin embargo para el 2010 a pesar de los impresionantes desenlaces oncológicos obtenidos comparando con los del siglo XX las tasas de Recurrencias loco regional podían ser hasta del 15% , las recurrencias a distancia cercanas al 30% y sobrevida global a 5 años hasta del 70%.

La evidencia de la quimioterapia adyuvante en el contexto de quimio radioterapia neoadyuvante es escasa y la práctica clínica es mayormente extrapolada de la literatura de cáncer de colon. Una revisión de Cochrane en 2012 sobre la adyuvancia en cáncer de recto en 21 ensayos clínicos aleatorizados con cerca de 10 mil pacientes concluyó que la quimioterapia adyuvante basada en fluorouracilo presenta una reducción en el riesgo de muerte de 17% y una reducción del riesgo de recurrencia de 25%, sin embargo, en dichos estudios de manera individual menos de una cuarta parte mostraron los beneficios descritos y la mayoría se compararon contra observación, además de que no se incluyeron aquellos regímenes con oxaliplatino usados de manera contemporánea[31]. Además de falta de evidencia en supervivencia, se ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados como hasta un 26%-57% de los pacientes no logran completar la adyuvancia propuesta[32, 33]. Sumado a lo descrito, los únicos 2 ensayos clínicos aleatorizados completados que analizan esta estrategia en cáncer de recto (EORTC 22921 and I-CNR-RT) fallaron en demostrar beneficio en sobrevida[34].

## Terapia neoadyuvante total

Con la problemática persistente de no lograr completar los tratamientos adyuvantes en hasta casi la mitad de los pacientes, presentando además tasas de respuesta patológicas completas entre un 11-18% con impacto pronóstico general contra aquellos con una respuesta menor o sin respuesta al tratamiento y con potencial mejoría en dichos desenlaces tras mejorar la intensidad de dosis[35, 36].

Recientemente se ha estudiado la terapia neoadyuvante total, donde la quimioterapia de inducción y la quimio radioterapia preceden al manejo quirúrgico.

Dicha modalidad tiene ventajas teóricas como el manejo de la enfermedad micro metastásica, adherencia al tratamiento completo, incremento en las tasas de respuestas patológicas completas, el escalamiento a otras terapias en caso de ausencia de respuesta y cierre temprano de ostomías temporales, con desventajas potenciales como la Progresión de la enfermedad durante el manejo sistémico y el sobretratamiento a algunos pacientes.

Para comprobar las teorías antes descritas, múltiples ensayos clínicos prospectivos contemporáneos se han llevado a cabo para evaluar la terapia neoadyuvante total en el cáncer de recto localmente avanzado.

El estudio español Fase II GCR-3 asignó 108 pacientes con cáncer de recto en tercio medio o distal T3-T4 o tumores con N+ a recibir ya sea QT/RT con capecitabina y oxaliplatino (CAPOX) seguido por cirugía y 4 ciclos adyuvantes de CAPOX, contra el brazo experimental TNT con 4 ciclos de CAPOX seguidos por QT/RT y cirugía. En este estudio pivote no se logró documentar diferencias en R0, RpC (respuestas patológicas completas) o downstaging entre ambos grupos, sin diferencias en el seguimiento a 5 años para Tasas de recurrencia loco regional (2 vs 5%;  $p=0.61$ ), Tasas de metástasis a distancia ( 21% vs 23%;  $p= 0.79$ ), Sobrevida libre de enfermedad ( 64% vs 62%;  $p=0.85$ ) y sobrevida global (78% vs 75%;  $p=0.64$ ), sin embargo se evidenció que el grupo con TNT experimentó de manera significativa menores toxicidades G3/G4 (19 % vs 54%;  $p=0.04$ ), con mejor adherencia a la quimioterapia (91% vs 54%;  $p<0.001$ )[37].

Así como el estudio GCR-3, el ensayo clínico PRODIGE 23, comparó el estándar de tratamiento contra la quimioterapia neoadyuvante, con un esquema sistémico más intensivo: Terapia triple con 5-FU, leucovorin, irinotecan y oxaliplatino (FOLFIRINOX). Se enrolaron 461 pacientes con tumores T3-T4 en tercio inferior, medio y superior aleatorizados a un esquema neoadyuvante con FOLFIRINOX por 3 meses, seguidos por quimio radioterapia con capecitabine, TME y FOLFOX o capecitabine adyuvante comparado contra el estándar de Quimio radioterapia, TME con quimioterapia adyuvante por 6 meses. Sí bien no se lograron beneficios estadísticamente significativos en sobrevida global a 3 años con la TNT ( 91% vs 88%), se demostró mejora en SLE a 3 años (76% vs 69%;  $p= 0.34$ ) y en Sobrevida a 3 años libre de metástasis( 78.8% vs 71.7%), así como mayores tasas de RpC ( 28 vs 12%) a favor del tratamiento neoadyuvante, con tasas de adherencia al tratamiento en 92%, a diferencia de un 78% en la terapia adyuvante en ambos grupos , destacando también menor toxicidad y menores efectos adversos graves durante la terapia postoperatoria con el manejo neoadyuvante[38].



Otro estudio fase 3, RAPIDO, el cual asignó de manera aleatoria a 920 pacientes a TNT con RT ciclo corto seguido de 4.5 meses de CAPOX o FOLFOX y posterior TME comparado contra quimio radioterapia seguida de TME y adyuvancia por 6 meses con FOLFOX o CAPOX (opcional), con la característica de reclutar pacientes con tumores con al menos una característica de alto riesgo por Resonancia magnética de manera basal (cT4, cN2, Invasión vascular extramural, involucro a la fascia meso rectal y/o Crecimiento en Ganglios linfáticos laterales). A los 3 años se completó el análisis de su objetivo primario de Falla al tratamiento relacionado a la enfermedad (definido como primera falla loco regional, metástasis a distancia, nuevo tumor primario colorrectal o muerte relacionada al tratamiento) el cual fue de 23.7% en el brazo de TNT contra un 30.4% con la terapia estándar (HR 0.75; p= 0.19). Al igual que lo demostrado en el estudio PRODIGE 23, se documentó una superioridad en tasas de RpC con la terapia neoadyuvante (28% vs 14%). No se mostraron diferencias estadísticamente significativas en recurrencias loco-regionales o en sobrevida global a 3 años[39].

Por último, se han evaluado 2 estrategias principales de TNT: la consolidación que consiste en quimioterapia sistémica posterior a la concomitancia y la inducción, donde se administra el manejo con Quimioterapia posterior a la Quimio radioterapia, Analizados en los ensayos clínicos fase II CAO/ARO/AIO-12 y OPRA. El primero (CAO/ARO/AIO-12) evaluó 306 pacientes con tumores T3-T4 o N+ aleatorizados a quimioterapia de inducción con 3 ciclos de FOLFOX, seguidos de quimio radioterapia con 5 FU + Oxaliplatino o a quimioterapia de consolidación posterior a la quimio radioterapia. Los resultados más relevantes demuestran una tasa de respuestas patológicas completas mayores en el grupo con quimioterapia de consolidación (25% vs 17%). El segundo estudio (OPRA) incluyó 307 pacientes aleatorizados a quimioterapia de inducción por 4 meses con los esquemas CAPOX o FOLFOX seguidos por quimio radioterapia con 5 FU o capecitabina comparados contra el esquema de consolidación con las mismas drogas posterior a la quimio radioterapia. Característicamente el diseño estadístico de este estudio no permite comparar de manera directa su objetivo primario el cual fue Sobrevida libre de enfermedad a 3 años, si no realizar una evaluación de manera individual por grupo. Tras completar la terapia neoadyuvante total los pacientes eran re etapificados y asignados a vigilancia activa (watch and wait) o a TME de acuerdo con si presentaban respuestas patológicas completas o no respectivamente. La SLE aparentó no mostrar diferencias por grupos de manera individual (78% y 77%), destacando una disminución en las tasas de preservación de órgano y vigilancia activa (58% vs 43%) a favor del grupo con Quimioterapia de consolidación[40, 41]

Tras lo expuesto, podemos concluir que el cáncer de recto representa un problema de salud a nivel mundial, con una incidencia en incremento en poblaciones cada vez más jóvenes. Durante los últimos 40 años el tratamiento de cáncer de recto ha evolucionado desde terapias predominantemente quirúrgicas hasta tratamientos multimodales, con mejores resultados oncológicos y en calidad de vida.

Desafortunadamente a pesar de todos los avances logrados para un tratamiento más personalizado, los resultados oncológicos, las tasas de colostomías permanentes, el número de pacientes con enfermedad residual, las recurrencias locales, la sobrevida y la adherencia a las guías basadas en evidencia son altamente variables por institución de salud, con mejores resultados en centros con abordaje multidisciplinario y alto volumen de pacientes

Actualmente en México no contamos con evidencia sobre los desenlaces oncológicos en los pacientes con terapias multimodales en cáncer de recto localmente avanzado, por lo que es imperativo un análisis exploratorio en un centro de alta concentración de pacientes con cáncer de recto como lo es el Instituto Nacional de Cancerología

## **II. JUSTIFICACIÓN**

Tras lo expuesto, podemos concluir que el cáncer de recto representa un problema de salud a nivel mundial, con una incidencia en incremento en poblaciones cada vez más jóvenes (en quienes el pronóstico es ominoso)

Durante los últimos 40 años el tratamiento de cáncer de recto ha evolucionado desde terapias predominantemente quirúrgicas hasta tratamientos multimodales, con mejores resultados oncológicos y en calidad de vida.

Desafortunadamente a pesar de todos los avances logrados para un tratamiento más personalizado, los resultados oncológicos, las tasas de colostomías permanentes, el número de pacientes con enfermedad residual, las recurrencias locales, la sobrevida y la adherencia a las guías basadas en evidencia son altamente variables por institución de salud, con mejores resultados en centros con abordaje multidisciplinario y alto volumen de pacientes. Actualmente en México no contamos con evidencia sobre los desenlaces oncológicos en los pacientes con terapias multimodales en cáncer de recto localmente avanzado, por lo que es imperativo un análisis exploratorio en un centro de alta concentración de pacientes con cáncer de recto como lo es el Instituto Nacional de Cancerología

## **III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la diferencia entre la frecuencia de respuestas patológicas completas de los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado con terapia neoadyuvante total comparado con el tratamiento perioperatorio estándar en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo temporal 2015-2021?

## **IV. OBJETIVOS**

### **1. Objetivo general**

Comparar la tasa de respuestas patológicas completas de los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado con terapia neoadyuvante total contra el tratamiento perioperatorio estándar en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo temporal 2015-2021

## **2. Objetivos secundarios**

1. Determinar la tasa de regresión tumoral en los grupos de estudio
2. Identificar las tasas de respuesta objetiva en los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado con terapia neoadyuvante total
3. Evaluar la tasa de recurrencia o progresión del cáncer de recto localmente avanzado
4. Conocer los sitios de recurrencia o progresión de la enfermedad catalogados como recurrencia loco-regional, recurrencia a distancia o ambas
5. Identificar las tasas de mortalidad por grupo de tratamiento
6. Analizar si existe relación entre el tiempo de inicio del tratamiento con quimio/radioterapia y el tiempo a la cirugía con respecto a las respuestas patológicas completas
7. Conocer si existe relación entre los niveles basales de antígeno carcinoembrionario previo al inicio del tratamiento y las respuestas patológicas completas, el estado de progresión/recurrencia y el estado de mortalidad

## **V. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se trata de cohorte retrospectiva. Se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de recto localmente avanzado en tratamiento multimodal del Instituto Nacional de Cancerología desde 2015 al 2021.

### **A. Criterios de inclusión**

Pacientes con edad igual o mayor a 18 años

Diagnóstico histológico de Adenocarcinoma de recto

Cáncer de recto catalogado como enfermedad localmente avanzada (T3, T4, N+) De acuerdo con la AJCC 8va edición

Pacientes que hayan recibido como tratamiento Terapia Neoadyuvante total o Quimio radioterapia neoadyuvante (quimioterapia adyuvante opcional), así como control local quirúrgico (escisión total de meso recto)

## 2. **Criterios de exclusión**

Pacientes que no hayan completado tratamiento multimodal

Pacientes catalogados como etapa temprana o metastásica

Pacientes que solo hayan recibido tratamiento adyuvante como tratamiento principal para cáncer de recto localmente avanzado

Pacientes que no hayan recibido alguno de los tratamientos de estudio en el INCAN

## 3. **Criterios de eliminación**

Pacientes que no tengan información completa en el expediente o con pérdida de seguimiento durante el tratamiento multimodal

## VI. **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se calcularon frecuencias absolutas y relativas, las medidas de tendencia central y de dispersión para las diversas variables se eligieron dependiendo de su distribución determinada con la prueba Kolmorov Smirnov.

Las comparaciones de variables numéricas continuas para muestras independientes se analizarán mediante t de Student si su distribución es normal o con la prueba U de Mann-Whitney cuando la distribución no es normal.

Para examinar la asociación en las variables discretas se utilizó la prueba de  $\chi^2$  en caso de cumplir con los requerimientos para la misma, caso contrario se utilizó la prueba exacta de Fisher. La asociación entre variables continuas se analizará mediante coeficientes de correlación de Pearson o Spearman según la distribución.

Se realizó un análisis univariado exploratorio de cada una de las variables, para evaluar la calidad de la información.

Análisis multivariado: Se utilizó un modelo estadístico de regresión de Cox para identificar los predictores de los desenlaces clínicos en estadio ajustado por posibles factores confusores, sin reportar sus resultados debido que no se cumple con una adecuada relación evento parámetro que posibilite su uso con el tamaño de muestra al momento.

Se consideró diferencia estadística significativa cuando  $p < 0.05$ , el análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS v26.0.

Daremos respuesta a la hipótesis planteada de la siguiente forma:

**H<sub>0</sub>**: No existe diferencia entre las tasas de respuesta patológica completa en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de recto localmente avanzado que fueron tratadas con terapia neoadyuvante total, comparadas con el estándar de tratamiento perioperatorio en el Instituto Nacional de cancerología de la Ciudad de México

**H<sub>1</sub>**: Existe diferencia entre las tasas de respuesta patológica completa en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de recto localmente avanzado que fueron tratadas con terapia neoadyuvante total, comparadas con el estándar de tratamiento perioperatorio en el Instituto Nacional de cancerología de la Ciudad de México contra lo reportado a nivel mundial

Nivel de significancia: 5% = p-valor 0.05.

Nivel de confianza: 95% = 0.95.

Con un p-valor  $\leq 0.05$  se acepta H<sub>1</sub> y se rechaza H<sub>0</sub>.

Si el p-valor es  $> 0.05$  no podemos rechazar H<sub>0</sub>.

Para la presentación de resultados se utilizarán tablas y gráficas según se requiera.

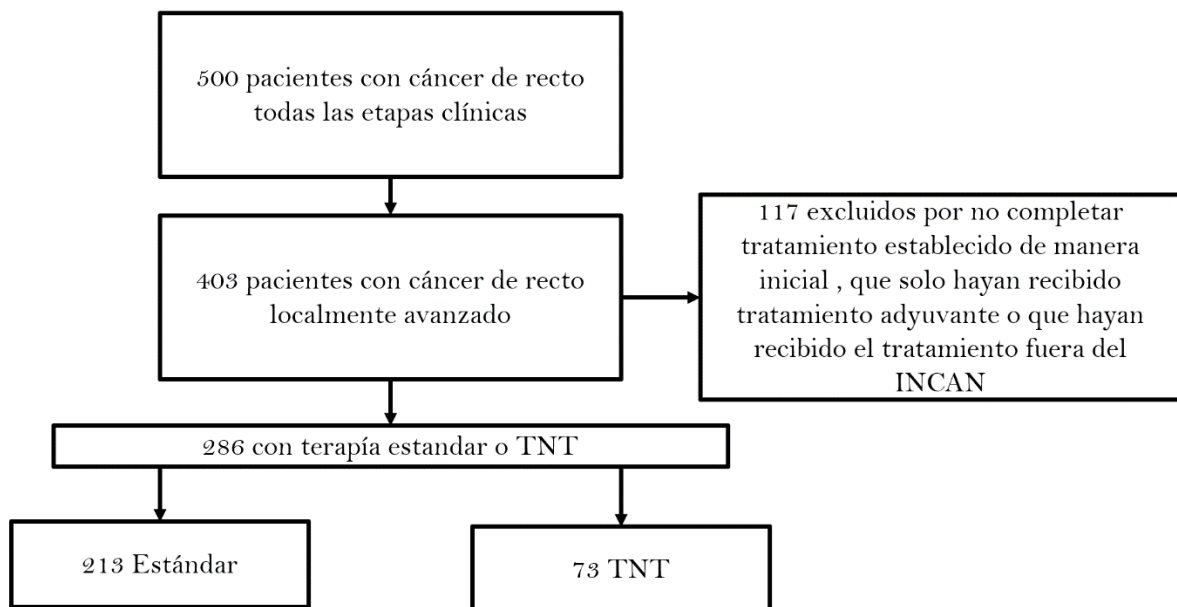
## VII. IMPLICACIONES ÉTICAS

Los datos de identificación del paciente, incluyendo nombre completo, fecha de nacimiento se preservarán en la confidencialidad y no revelará o reproducirá cualquier información por la cual los pacientes pudieran ser identificados. Los datos serán almacenados de forma segura y serán registrados de acuerdo con la Ley de Protección de Datos de 1998, con el Oficial de Protección de Datos en el INCAN

## VIII. RESULTADOS

En total se identificaron 500 pacientes con el diagnóstico de cáncer de recto, de estos 403 pacientes se encontraban en etapa localmente avanzada, se excluyeron 116 pacientes que no hayan completado el tratamiento, que solo hayan recibido tratamiento adyuvante, que se encontraran recibiendo manejo para alguna otra neoplasia sincrónica o que hayan recibido el tratamiento fuera del instituto nacional de cancerología. El análisis de las cohortes se describe en la figura 1.

**Figura 1:** Desgaste de la cohorte.



## 1. Características clínico-patológicas

Se analizaron 286 pacientes; 73 correspondientes al grupo de estudio (TNT) y 213 pacientes correspondientes al grupo comparador (terapia estándar con quimio radioterapia neoadyuvante). No se encontraron diferencias significativas en ambos grupos con respecto a las variables clínico-patológicas expuestas en la **tabla 1**. La edad media en el total de la población es 57 años; de los 286 pacientes estudiados 57 % son hombres, 73% tienen igual o menos de 65 años, 5%, 73% y 26% son tumores T2, T3 y T4 respectivamente, 17%, 68% y 15% son catalogados como N0, N1 y N2 respectivamente, con un 84% de los pacientes estudiados en Etapa clínica III (T1-4, N+). El 12%, 62% y 26% corresponden a un grado histológico 1,2 y 3 respectivamente. 96% de los pacientes fueron catalogados con un estado funcional ECOG 1 previo inicio de tratamiento, destacando además que el 64%, el 28% y el 8% fueron clasificados como tumores predominantes de recto inferior, medio y superior respectivamente (**tabla complementaria 1**)

**Tabla 1.** Características clínico-patológicas de la población

Característica	TNT (73)	Tratamiento estándar (213)	p
<b>Sexo</b>			
Mujeres	26 (36%)	115 (46%)	0.12
Hombres	47 (64%)	98 (54%)	
<b>Edad a la aleatorización</b>	58 (21-82 años)	56 (20-86 años)	0.95
<b>Grupos etarios</b>			
≥65	24 (33%)	54 (25%)	0.21
<65	49 (67%)	159 (75%)	
<b>T</b>			
T2	3 (4%)	12 (6%)	0.42
T3	47 (64%)	150 (70%)	
T4	23 (32%)	51 (24%)	
<b>N</b>			
N0	11 (15%)	37 (17%)	0.36
N1	47 (64%)	147 (69%)	
N2	15 (21%)	29 (14%)	
<b>Etapa clínica</b>			
III	10 (14%)	37 (17%)	0.47
III	63 (86%)	176 (83%)	
<b>Grado de diferenciación</b>			
G1	10 (14%)	25 (12%)	0.78
G2	43 (59%)	135 (63%)	
G3	20 (27%)	53 (25%)	
<b>ECOG</b>			
0	2 (3%)	7 (3%)	0.51
1	69 (94%)	204 (96%)	
2	2 (3%)	2 (1%)	
<b>Distancia del margen anal (cm)</b>			
<5 cm	44 (61%)	140 (66%)	0.36
6-10 cm	20 (28%)	60 (28%)	
>10 cm	8 (11%)	13 (6%)	

## 2. Tratamiento

Los pacientes en el grupo de TNT recibieron Como radioterapia predominante ciclos cortos (75%) comparados con el grupo estándar (3%). La dosis predominante de radioterapia en ciclo largo fue de 50.4 Gy, correspondiendo a 22% en el grupo de estudio, donde el manejo principal con ciclo corto de radioterapia corresponde al 75%, a diferencia del tratamiento convencional donde la dosis de 50.4Gy corresponde a un 79 % de los casos. 11% de los pacientes en el grupo de TNT recibieron adyuvancia con quimioterapia con objetivo de completar intensidad de dosis mientras que en el grupo de tratamiento estándar el 70 % recibió adyuvancia. La quimioterapia adyuvante más frecuente fue capecitabina monodroga en el 40% de los casos. Los datos se encuentran resumidos en la **tabla 2**.

**Tabla 2.** Desglose de tratamiento multimodal

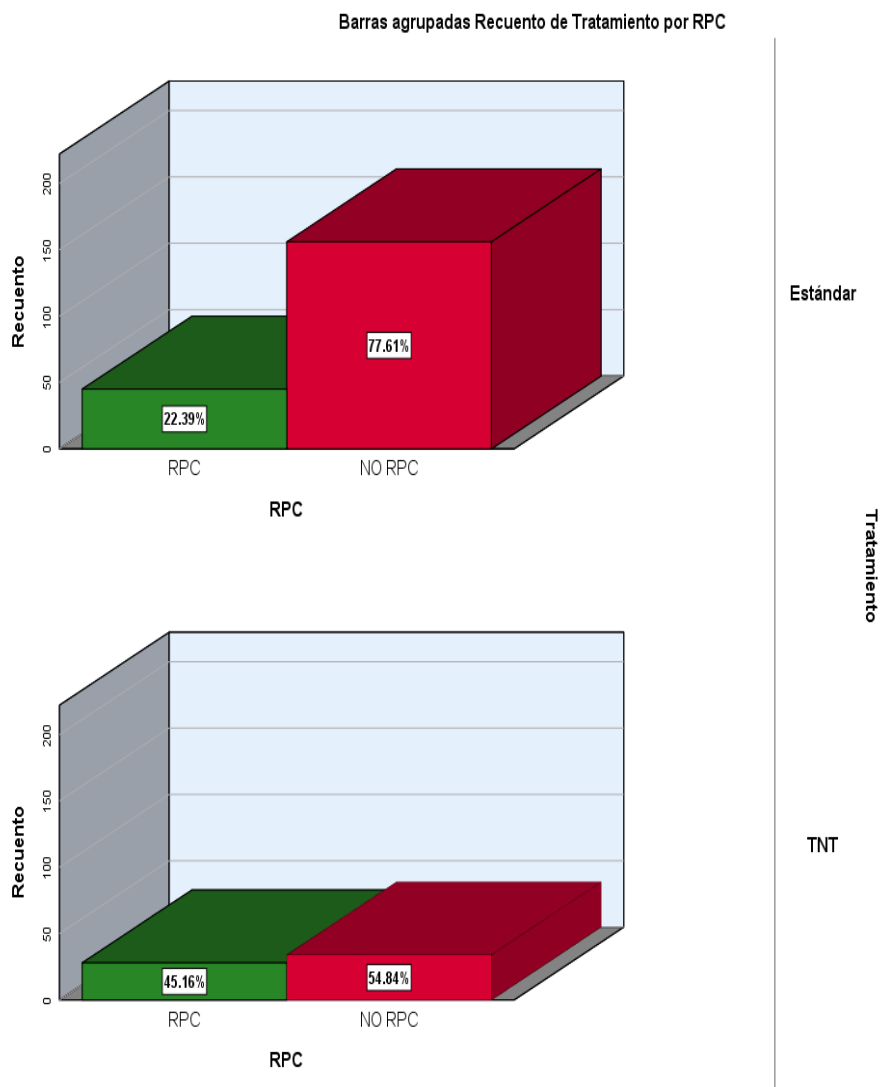
Característica	TNT (73)	Tratamiento estándar (213)	p
<b>Radioterapia</b>			
Ciclo Corto	55 (75%)	7 (3%)	< 0.001
Ciclo Largo	18 (25%)	206 (97%)	
<b>Dosis de radioterapia (Gy)</b>			
25.0	55 (75%)	10 (5%)	< 0.001
45.0	2 (3%)	34 (16%)	
50.4	16 (22%)	169 (79%)	
<b>Adyuvancia con quimioterapia</b>			
Si	8 (11%)	149 (70%)	< 0.001
No	65 (89%)	64 (30%)	
Tratamiento adyuvante			
<b>Esquema de quimioterapia adyuvante</b>			
Capecitabina mono droga	2 (2.7%)	86 (40%)	< 0.001
CAPOX	6 (8.2%)	58 (27%)	
FOLFOX	0	5 (2%)	
<b>Cirugía (escisión total de meso-recto)</b>			
SI	62 (85%)	199 (93%)	0.02
NO	11 (15%)	14 (7%)	



### 3. Desenlace primario

Las respuestas patológicas completas con la TNT representan el 45.16% a diferencia del tratamiento estándar del 22.39% resultando estadísticamente significativo (RR 0.70, IC 0.56-0.90. P= 0.001). Los datos se encuentran resumidos en la **figura 2**

**Figura 2.** Respuesta patológica completa y no completa por grupos de tratamiento



#### 4. Desenlaces secundarios

Se realizó el análisis para las 2 cohortes de estudio en tasa de regresión tumoral, recurrencia/progresión de la enfermedad, falla al tratamiento loco regional y a distancia del tratamiento, mortalidad, y la relación entre el tiempo del inicio de tratamiento a cirugía y las respuestas patológicas completas, así como la relación entre el antígeno carcinoembrionario basal y las respuestas patológicas completas, progresión/recurrencia y mortalidad

##### A. Tasa de regresión tumoral

Se observó un incremento significativo entre una mejor tasa de regresión tumoral con la TNT comparado contra el estándar de tratamiento con un Ryan 0 de 46%vs 24%, Ryan 1 28% vs 14%, Ryan 2 21% vs 39% y Ryan 3 5% vs 23% respectivamente. Datos resumidos en **Tabla 3**.

**Tabla 3.** Tasa de regresión tumoral de acuerdo con la clasificación de Ryan modificada (AJCC) en las 2 cohortes de estudio

Característica	TNT (73)	Tratamiento estándar (213)	p
<b>Ryan modificado</b>			
0	28 (46%)	48 (24%)	< 0.001
1	17 (28%)	28 (14%)	
2	7 (21%)	78 (39%)	
3	3 (5%)	45 (23%)	

##### B. Recurrencia/ progresión de la enfermedad

Se identificó 18% de recurrencias/progresiones en el grupo de TNT comparado con el 28.2% en el grupo con la terapia estándar de tratamiento, sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.8$ ). Se presentaron fallas loco-regionales en el 7% y 8%, fallas a distancia en el 6% y 11%, fallas loco-regionales y a distancia en el 7% y 9% en las cohortes de TNT y tratamiento estándar respectivamente, esto sin demostrar diferencias estadísticas significativas ( $p= 0.115$ ). Los datos expuestos se encuentran resumidos en la **tabla 4**

**Tabla 4.** Estado de progresión/recurrencia del cáncer de recto localmente avanzado y los sitios de recurrencia/progresión categorizados en falla loco regional, a distancia o ambos

Característica	TNT (73)	Tratamiento estándar (213)	p
<b>Progresión/Recurrencia</b>			
SI	14 (19%)	60 (28%)	0.80
NO	59 (81%)	153 (72%)	
<b>Falla al tratamiento</b>			
Loco regional	4 (6%)	24 (11%)	0.115
A distancia	5 (7%)	16 (8%)	
Loco regional y a distancia	5 (7%)	20 (9%)	

### C. Mortalidad

En el periodo de seguimiento desde la aleatorización hasta el último seguimiento/muerte, se reportaron 7% de mortalidad en la terapia con TNT comparada con el 19% en la terapia estándar con un RR de 1.15, IC 1.05-1.26, con una p estadísticamente significativa de 0.013

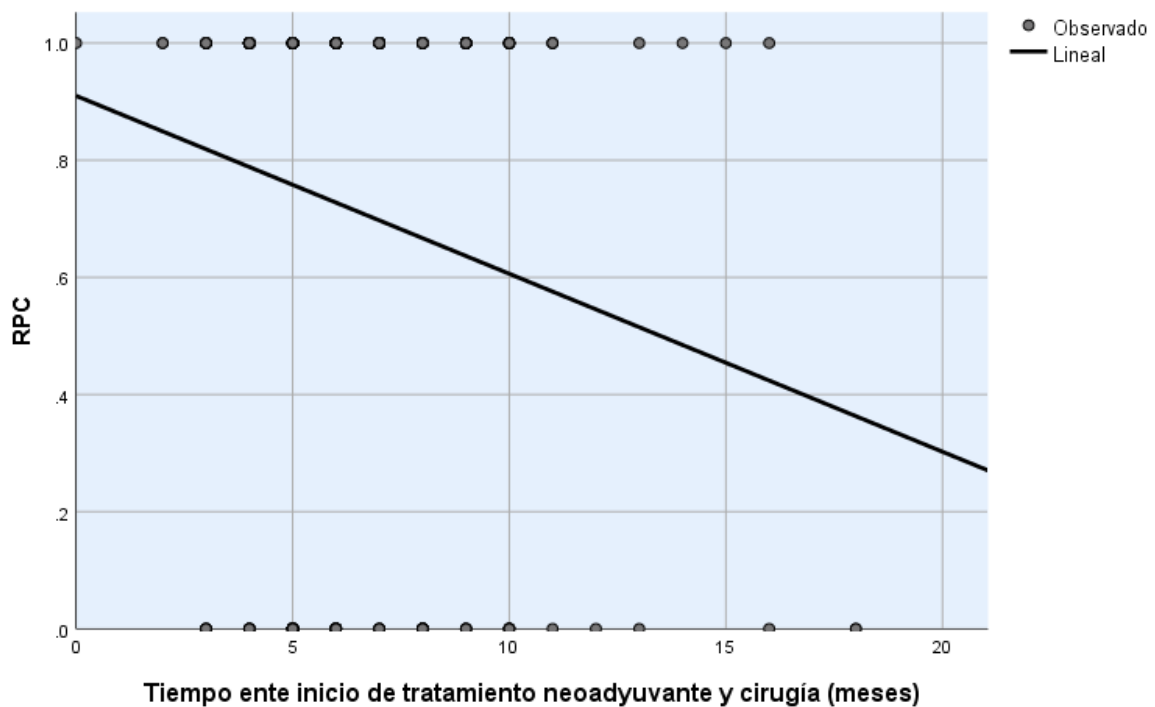
**Tabla 5.** Estado de mortalidad por cáncer de recto localmente avanzado o cualquier otra causa

Característica	TNT (73)	Tratamiento estándar (213)	p
<b>Estado de muerte</b>			
SI	5 (7%)	41 (19%)	0.13
NO	68 (93%)	172 (81%)	

D. Correlación entre respuestas patológicas completas y tiempo de inicio de quimioterapia / radioterapia a la cirugía

Se realizaron análisis de dispersión para pruebas no paramétricas de las respuestas patológicas completas y el tiempo a la cirugía desde el inicio de tratamiento neoadyuvante; se demostró mediante la prueba U de Mann -Whitney una correlación estadísticamente significativa entre un periodo más prolongado a la cirugía y las respuestas patológicas completas con una mediana de 6 meses ( 5-8 meses), a diferencia de los pacientes que no obtuvieron dicha respuesta, con una mediana de 5 meses (5-7meses) con  $p= 0.012$  tal como se observa en la **figura 3**

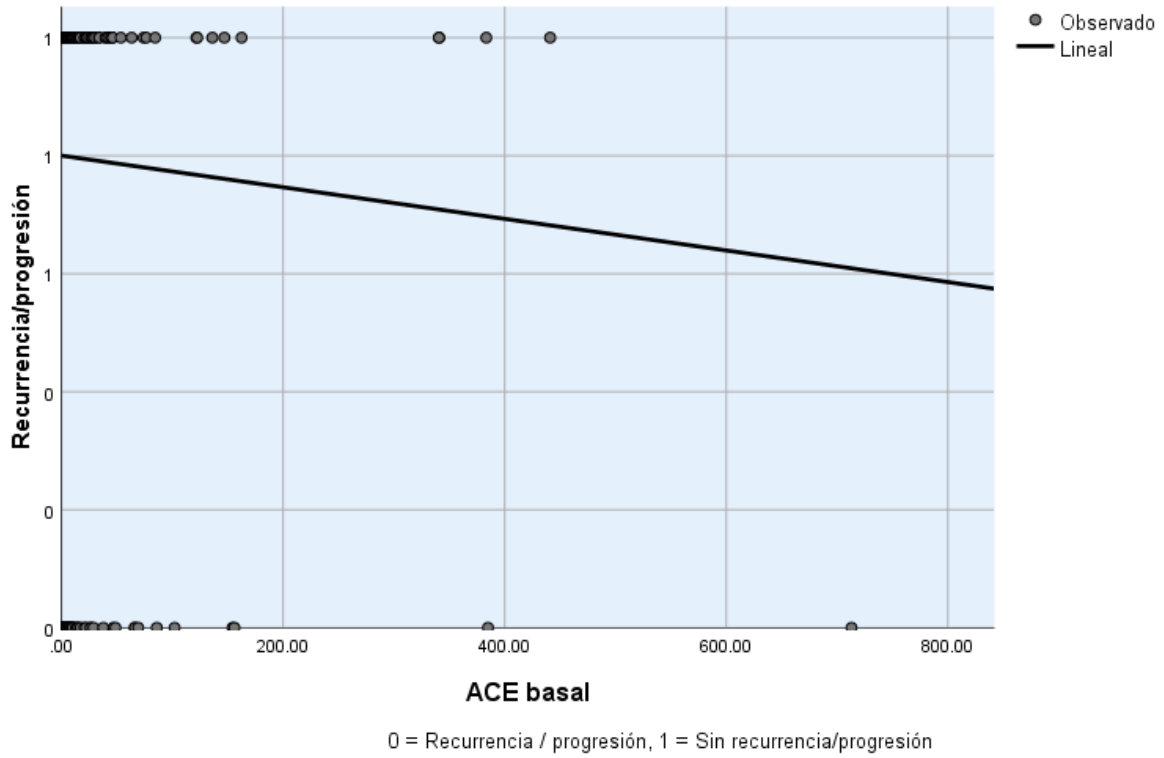
**Figura 3.** Gráfico de dispersión para respuestas patológicas completas y tiempo entre el inicio de tratamiento neoadyuvante y la cirugía



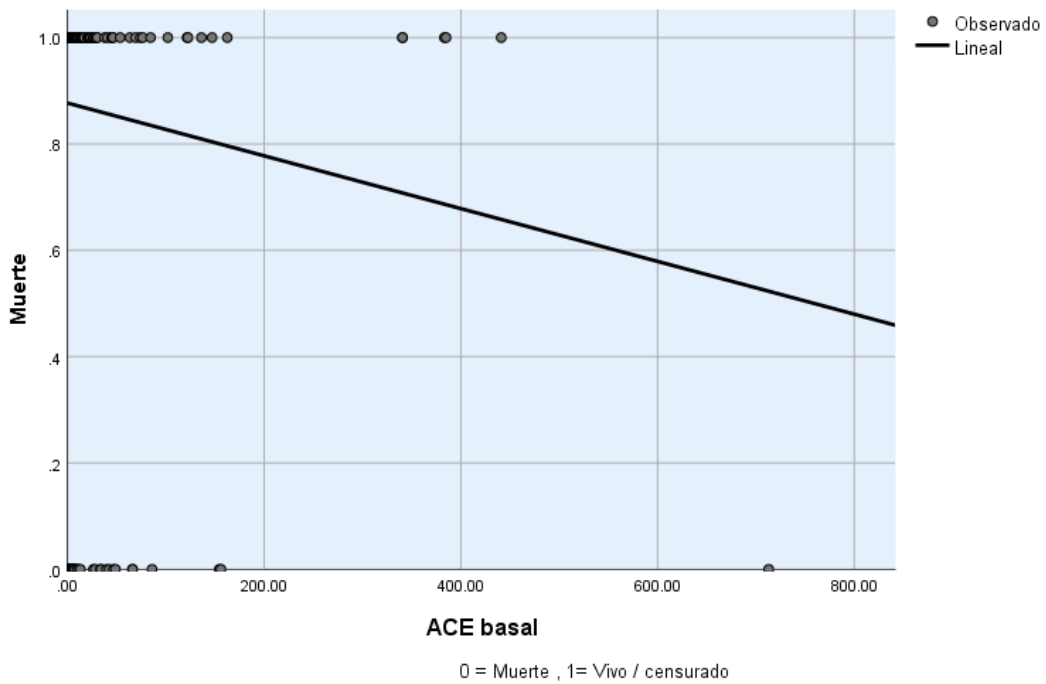
0 = Respuesta patologica completa, 1= Sin respuesta patologica completa



**Figura 5.** Gráfico de dispersión para Recurrencia / progresión de la enfermedad y antígeno carcinoembrionario basal



**Figura 6.** Gráfico de dispersión para mortalidad y antígeno carcinoembrionario basal



## IX. DISCUSIÓN

El presente estudio es el primer trabajo a nuestro conocimiento realizado en México que compara la terapia neoadyuvante total contra la neoadyuvancia con quimio radioterapia en el cáncer de recto localmente avanzado. Nuestro objetivo primario fue demostrar la superioridad de la terapia neoadyuvante total en lograr respuestas patológicas completas comparado con el tratamiento neoadyuvante con quimio radioterapia habitualmente denominada como tratamiento estándar. El beneficio absoluto en este desenlace es del 22.8 %, obteniendo respuestas patológicas completas en el grupo de interés del 45.2%, presentándose superior a lo demostrado en algunos de los ensayos clínicos más representativos como RAPIDO, CAO/AIO/ARO-12, PRODIGE 23 o STELLAR donde dicho desenlace se presenta en el 22-28% en el grupo de TNT[41-45].

Tal como se ha descrito en los ensayos clínicos aleatorizados previamente citados, no se evidenció diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre ambos esquemas de tratamiento, sin embargo, destaca la ausencia de diferencia a favor de la TNT sobre los eventos en recurrencia o progresión de la enfermedad. Lo anterior probablemente sea secundario al poco número de eventos (muerte, Progresión/recurrencia) en el grupo de interés, ya que dicho esquema novedoso de tratamiento ha sido recientemente implementado en nuestra institución, principalmente en los últimos 2 años a la fecha de esta publicación.

Otro objetivo de interés en nuestro estudio fue conocer si existe correlación entre el tiempo transcurrido del inicio del tratamiento a la cirugía y las respuestas patológicas completas, así como la correlación entre los niveles séricos del antígeno carcinoembrionario basal y las respuestas patológicas completas, tasas de recurrencia/progresión y mortalidad.

Prolongar el inicio de la cirugía posterior al inicio del tratamiento neoadyuvante 6-8 meses demuestra beneficios estadísticamente significativos en respuestas patológicas completas.

Tal como es reportado en el metanálisis Colloca y colaboradores[12] donde se describe que el incremento del antígeno carcinoembrionario superior a 3 ng/ml se asocia de manera inversa con la obtención de respuestas patológicas completas con un OR de 2.0, demostrando que niveles inferiores a dicho valor sérico incrementa la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global con OR 1.88 y 1.85 respectivamente. Dichos desenlaces son reproducibles en nuestra población, mostrando peores desenlaces en respuestas patológicas completas, tasas de recurrencia/progresión y tasas de mortalidad cuando se documentan niveles basales anormalmente elevados de ACE (superiores a 3.5 ng/mL).

El presente estudio presenta las limitantes conocidas de una evaluación retrospectiva, además de limitantes en infraestructura logrando solo evaluar a 15% de nuestros pacientes con resonancia magnética inicial para su estadificación clínica; sin embargo, nos da la pauta para generación de evidencia cada vez mas sólida con el objetivo de implementar las mejores estrategias terapéuticas personalizadas para nuestros pacientes acorde a la medicina basada en evidencias.

## **X. CONCLUSIONES**

La presente cohorte retrospectiva realizada en el Instituto Nacional de Cancerología de México demostró beneficio del tratamiento neoadyuvante total sobre el tratamiento estándar actual con quimio radioterapia neoadyuvante en la obtención de respuestas patológicas completas, sin demostrar hasta el momento beneficio en tasas de recurrencia/progresión o mortalidad. Establecer un tiempo de 6-8 meses para el manejo quirúrgico posterior al inicio del tratamiento neoadyuvante mejora el desenlace en respuestas patológicas completas. La medición de antígeno carcinoembrionario previo al tratamiento es un factor pronóstico para respuestas patológicas completas, progresión/recaída de la enfermedad y mortalidad.



## XI. VARIABLES PARA INCLUIR EN EL ANÁLISIS

Variable	Definición Teórica	Definición Operacional	Nivel de Medición	Indicadores
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cantidad de años que el paciente ha vivido desde su nacimiento	Cuantitativa	Años
Sexo	Característica física, fisiológica y anatomía	Característica que define al ser humano como hombre o mujer	Cualitativa	Hombre Mujer
ECOG	Escala para medir la calidad de vida de un paciente con diagnóstico de cáncer	Valor asignado en el momento del diagnóstico de adenocarcinoma de recto	Cualitativa	1 2 3 4
Antígeno carcinoembrionario al diagnóstico	Biomarcador sérico no específico que está elevado en diversas neoplasias malignas, como el cáncer colorrectal	Parámetro paraclínico utilizado para seguimiento en cáncer colorrectal metastásico	Cuantitativo	ng/mL
Fecha del diagnóstico	Indicación de tiempo orientada a definir un día único	Fecha al diagnóstico de adenocarcinoma de recto basado en características clínicas e histopatológicas	Cuantitativa	Número
cT	Tamaño del tumor y/o afectación específica	Clasificación en base al tamaño del tumor y/o afectación específica  * Ver anexo	Cualitativa	1 2 3 4a

				4b
cN	Afectación Ganglionar	Clasificación en base a la afectación ganglionar  * Ver anexo	Cualitativa	0 1a 1b 1c 2a 2b
Etapa clínica	Clasificación en base al alcance de la enfermedad	División en estadios de la enfermedad al momento del diagnóstico dependiendo de Tamaño tumoral y su extensión, Invasión ganglionar e invasión a órganos a distancia de acuerdo a la clasificación TNM de la AJCC octava edición 2017  * Ver anexo	Cualitativa	0 I IIA IIB IIC IIIA IIIB IIIC IVA IVB IVC
Grado de diferenciación	Nivel de diferenciación tumoral de acuerdo a sus características arquitecturales	Clasificación morfológica patológica del grado de diferenciación	Cualitativa	G1 G2 G3

Localización del cáncer rectal	Ubicación del tumor con respecto a la longitud del recto	Distancia entre el margen anal y el epicentro del adenocarcinoma rectal	Cualitativa	Proximal Medio Distal
Distancia del margen anal	Trayecto espacial entre el epicentro del tumor y el margen anal	Distancia en centímetros entre el epicentro tumoral y el margen anal	Cuantitativo	Centímetros
Terapia Neoadyuvante total con capecitabina + oxaliplatino	Combinación de fármacos citotóxicos en el contexto de terapia neoadyuvante total	Aplicación de esquema Capecitabina + Oxaliplatino	Cualitativo	Si No
Fecha de inicio de capecitabina + oxaliplatino	Indicación de tiempo orientada a definir un día único	Fecha de inicio de esquema Capecitabina + Oxaliplatino	Cuantitativa	Número
Fecha de término de capecitabina + oxaliplatino	Indicación de tiempo orientada a definir un día único	Fecha de término de esquema Capecitabina + Oxaliplatino	Cuantitativa	Número
Tipo de radioterapia	Tratamiento basado en el empleo de radiaciones ionizante	Modalidad de radioterapia empleada	Cualitativa	Convencional 3D Convencional IMRT Convencional 2D Curso corto
Dosis de radioterapia	absorción de un julio de energía de radiación por kilogramo de materia.	Dosis de radiación suministrada con objetivo terapéutico medida en Greys	Cuantitativa	Greys

Fecha de inicio de radioterapia	Indicación de tiempo orientada a definir un día único	Fecha de inicio de modalidad elegida de radioterapia	Cuantitativa	Número
Fecha de término de radioterapia	Indicación de tiempo orientada a definir un día único	Fecha de término de modalidad elegida de radioterapia	Cuantitativa	Número
Esquema completo de Radioterapia	Esquema pre-planeado de radioterapia	Aplicación en su totalidad de esquema pre-planeado de radioterapia	Cualitativa	Si No
Esquema completo de capecitabina + Oxaliplatino + Radioterapia	Esquema pre-planeado de Terapia neoadyuvante total	Aplicación en su totalidad de esquema pre planeado de terapia neoadyuvante total	Cualitativa	Si No
Dosis de capecitabina	Posología establecida como protocolaria de capecitabina	Aplicación de posología pre planeada de capecitabina	Cualitativa	1650 mg/m <sup>2</sup> Dosis reducida Dosis incrementada
Esquema completo de capecitabina	Esquema estándar de tratamiento	Aplicación de ciclos de tratamiento pre planeado	Cualitativa	Si No
Pausa en el tratamiento con capecitabina	Interrupción del tratamiento de manera temporal	Pausa en tratamiento con capecitabina independiente de la causa que lo amerita	Cualitativa	Si No
Reducción de dosis en capecitabina	Disminución en gramaje establecido como estándar	Decremento en posología pre planeada independiente del motivo que lo amerita	Cualitativa	Si No
Cirugía	Manipulación mecánica de las estructuras	Realización de procedimiento quirúrgico específico para el tratamiento de	Cualitativa	Si No

	anatómicas con un fin terapéutico	adenocarcinoma de recto localmente avanzado con finalidad curativa		
Tiempo a Cirugía	Tiempo transcurrido a partir de término de tratamiento secuencial con quimioterapia y radioterapia	Tiempo transcurrido en semanas entre la terapia Neoadyuvante total completada y Cirugía planeada	Cuantitativa	Semanas
ypT	Tamaño del tumor y/o afectación específica posterior a neoadyuvancia y con evaluación patológica	Clasificación en base al tamaño del tumor y/o afectación específica posterior a neoadyuvancia y con evaluación patológica  * Ver anexo	Cualitativa	1 2 3 4a 4b
ypN	Afectación Ganglionar Posterior a neoadyuvancia y con evaluación patológica	Clasificación en base a la afectación ganglionar posterior a neoadyuvancia y con evaluación patológica  * Ver anexo	Cualitativa	0 1a 1b 1c 2a 2b
Estadio patológico	Clasificación en base al alcance de la enfermedad posterior a evaluación patológica	División en estadios de la enfermedad al momento del diagnóstico dependiendo de Tamaño tumoral y su extensión, Invasión ganglionar e invasión a órganos a distancia de acuerdo a la clasificación TNM de la AJCC octava edición 2017 posterior a neoadyuvancia y con evaluación patológica	Cualitativa	0 I IIA IIB IIC IIIA

				IIIB IIIC IVA IVB IVC
Respuesta clínica	Medida del tumor viable posterior a tratamiento específico	Cambios en el diámetro de tumor primario posterior a tratamiento específico de adenocarcinoma de recto localmente avanzado de acuerdo a RECIST 1.0	Cualitativa	Completa Parcial Estable Progresión
Adyuvancia	Modalidad de tratamiento posterior a procedimiento quirúrgico	Recibió tratamiento sistémico adyuvante	Cualitativa	Si No
Quimioterapia adyuvante	Terapia sistémica específica adyuvante	Esquema mono o multi droga adyuvante otorgado	Cualitativa	Ninguno Capecitabina 5-FU CAPOX FOLFOX Otro
Recurrencia	Evidencia clínica de actividad tumoral posterior a respuesta completa con tratamiento oncológico específico	Presencia de actividad tumoral durante el seguimiento posterior documentar respuesta completa con tratamiento cáncer específico	Cualitativa	Si No

Sitio de recurrencia	Localización anatómica de recurrencia de enfermedad oncológica	Recurrencia en Nicho de tumor primario o en algún otro órgano a distancia	Cualitativo	Loco regional Distancia Loco regional y a distancia
Fecha de recurrencia	Indicación de tiempo orientada a definir un día único	Fecha específica del momento que se documentó la recurrencia	Cuantitativo	Número
Defunción	Muerte de una persona	Muerte durante el tratamiento y/o seguimiento del paciente	Cualitativa	Si No
Sobrevida Global	Tiempo que transcurre entre el tratamiento y muerte del paciente	Tiempo transcurrido entre el tratamiento y la muerte del paciente	Cuantitativa	Meses
Sobrevida Libre de recurrencia	Tiempo que transcurre entre el tratamiento con respuesta completa y la recurrencia de la enfermedad cáncer específica	Tiempo transcurrido entre la respuesta completa y la recurrencia de la enfermedad	Cuantitativa	Meses
Sobrevida Libre de progresión	Tiempo que transcurre entre el tratamiento con respuesta parcial o enfermedad estable y la progresión de la enfermedad cáncer específica	Tiempo transcurrido entre la respuesta parcial o enfermedad estable y la progresión de la enfermedad	Cuantitativa	Meses

## XII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Meses Semanas	Abr -22				May-Jun 22				Jul 22				Ago- Dic 22				Ene- Feb 23			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Bibliografía	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Diseño de protocolo	x	x	x	x																
Presentación comité de Investigación					x	x	x	x												
Recolección de pacientes									x	x	x	x	x	x						
Análisis de los datos															x	x	x			
Resultados																		x	x	
Presentación																				x

## XIII. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Expediente: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ ECOG: \_\_\_\_\_

Comorbilidades: Cardiovascular ( ), Diabetes Mellitus ( ), Hipertensión arterial ( ), Pulmonar ( )

Otras (especifique): \_\_\_\_\_ Número de fármacos para manejo de comorbilidad: \_\_\_\_\_

Fecha de diagnóstico: \_\_/\_\_/\_\_ T: \_\_ N: \_\_ EC: \_\_

Método de Etapificación clínica: Tomografía: \_\_ RMN: \_\_ eUS: \_\_

Histología: \_\_\_\_\_ Grado: G1 / G2 / G3 Localización: Recto Distal ( ), Medio ( ), Proximal ( )

Distancia Entre margen anal y tumor (cm) :

QT neo: Sí / No Fecha inicio: \_\_/\_\_/\_\_ Fecha de término: \_\_/\_\_/\_\_



**Tipo:** CAPOX ( ) FOLFOX ( ) **N° Ciclos:** \_\_\_\_\_

**RT: Sí / No Fecha inicio:** \_\_/\_\_/\_\_ **Fecha de término:** \_\_/\_\_/\_\_

**Tipo:** 2D ( ) 3D ( ) IMRT ( ) **Curso corto ( ) Dosis (Gy):** \_\_\_\_\_

**RT planeada:** Completa / incompleta **Motivo de pausa:** \_\_\_\_\_

**Reducción de dosis de QT o RT:** Sí / No

**Motivo de reducción de dosis:** \_\_\_\_\_

**Eventos adversos:** Sí / No

**Tipo y grado de EA:** \_\_\_\_\_

**Requirió Hospitalización:** Si / No **Días de hospitalización:** \_\_\_\_\_

**Requirió UCI:** Si / No **Días en UCI:** \_\_\_\_\_

**Respuesta clínica a Tratamiento Neoadyuvante:** RC ( ) RP ( ) EE ( ) PE ( )

**Cirugía:** Sí / No **Fecha:** \_\_/\_\_/\_\_ **Respuesta patológica:** 0 ( ) I ( ) II ( ) III ( )

**Especifique ypTNM:** \_\_\_\_\_

**Adyuvancia:** Sí / No **Fecha:** \_\_/\_\_/\_\_

**Tipo:** Capecitabina ( ) FOLFOX ( ) CAPOX ( ) Otra ( ) **especifique:** \_\_\_\_\_

**Recurrencia:** Sí / No **Fecha:** \_\_/\_\_/\_\_

Loco regional ( ) A distancia ( ), Loco regional y a distancia ( )

**Sitio de recurrencia a distancia:** \_\_\_\_\_

**Estado en última consulta:** Viva ( ) Muerta ( ) Perdida ( ) **Fecha:** \_\_/\_\_/\_\_

## **I. ANEXO: TNM de cáncer de mama AJCC 8va edición, 2017**

**T**

**Tx:** El Tumor primario no puede ser evaluado

**T0:** Sin evidencia de tumor primario

**Tis:** Carcinoma in situ: Invasión a lamina propia

**T1:** El tumor invade la submucosa

**T2:** El tumor invade la muscularis propia

**T3:** El tumor invade la subserosa o dentro de los tejidos perirrectales o pericolicos sin peritoneo

**T4a:** El Tumor ha perforado el peritoneo visceral

**T4b:** El tumor invade o se adhiere a otros órganos o estructuras

## **N**

**Nx:** Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados

**N0:** Sin metástasis ganglionares regionales

**N1a:** Metástasis en 1-ganglio linfático regional

**N1b:** Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales

**N1c:** Depósitos tumorales en la subserosa o en tejidos blandos peri cólicos o perirectales sin peritoneo sin ganglios linfáticos regionales

**N2a:** Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales

**N2b:** Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales

## **M**

**M0:** Sin metástasis a distancia

**M1a:** Ganglios linfáticos no regionales, sin metástasis peritoneales

**M1b:** Metástasis en más de un órgano

**M1c:** Metástasis a peritoneo con o sin involucro a órganos

### **Etapas clínicas:**

**0:** Tis N0 M0

**I:** T1 N0 M0, T2 N0 M0

**IIA:** T3 N0 M0

**IIB:** T4a N0 M0

**IIC:** T4b N0 M0

**IIIA:** T1-2 N1a-c M0, T1 N2a M0

**IIIB:** T3-4a N1a-c M0, T2-3 N2a M0, T1-2 N2b M0

**IIIC:** T4a N2a M0, T3-4a N2b M0, T4b N1-2 M0

**IVA:** Cualquier T Cualquier N M1a

**IVB:** Cualquier T Cualquier N M1b

**IVC:** Cualquier T Cualquier N M1c

- Los Prefijos “p” y “yp” usado en la estadificación TNM denota el estadio patológico y el estadio patológico posterior a terapia neoadyuvante respectivamente

**Tabla suplementaria 1.** Medias y frecuencias de las características clínico-patológicas de la población total

<b>Característica</b>	<b>Medias y frecuencias (%)</b>
<b>Sexo</b>	
Mujeres	124 (43%)
Hombres	162 (56%)
<b>Edad a la aleatorización (años)</b>	57
<b>Grupos etarios</b>	
>65	78 (27%)
<65	208 (73%)
<b>T</b>	
T2	15 (5%)
T3	197 (69%)
T4	74 (26%)
<b>N</b>	
N0	48 (17%)
N1	194 (68%)
N2	44 (15%)
<b>Etapa clínica</b>	
III	47 (16%)
III	239 (84%)
<b>Grado de diferenciación</b>	
G1	35 (12%)
G2	178 (65%)
G3	73 (26%)
<b>ECOG</b>	
0	9 (3%)
1	273 (96%)
2	4 (1%)
<b>Distancia del margen anal (cm)</b>	
<5 cm	184 (64%)
6-10 cm	80 (28%)
>10 cm	22 (8%)

#### XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021. **71**(3): p. 209-249.
2. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer Statistics, 2017*. CA Cancer J Clin, 2017. **67**(1): p. 7-30.
3. Henley, S.J., et al., *Invasive cancer incidence and survival--United States, 2011*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2015. **64**(9): p. 237-42.
4. Ferlay, J., et al., *Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods*. Int J Cancer, 2019. **144**(8): p. 1941-1953.
5. Vuik, F.E., et al., *Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years*. Gut, 2019. **68**(10): p. 1820-1826.
6. Espinosa-Tamez, P., et al., *National and state-level colorectal cancer mortality trends in Mexico, 1998-2018*. Salud Publica Mex, 2021. **64**(1): p. 5-13.
7. Blomqvist, L. and B. Glimelius, *The 'good', the 'bad', and the 'ugly' rectal cancers*. Acta Oncol, 2008. **47**(1): p. 5-8.
8. Taylor, F.G.M., et al., *Preoperative Magnetic Resonance Imaging Assessment of Circumferential Resection Margin Predicts Disease-Free Survival and Local Recurrence: 5-Year Follow-Up Results of the MERCURY Study*. 2014. **32**(1): p. 34-43.
9. Faletti, R., et al., *Preoperative staging of rectal cancer using magnetic resonance imaging: comparison with pathological staging*. Minerva Chir, 2018. **73**(1): p. 13-19.
10. Martin, S.T., H.M. Heneghan, and D.C. Winter, *Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer*. Br J Surg, 2012. **99**(7): p. 918-28.
11. Methy, N., et al., *Surrogate end points for overall survival and local control in neoadjuvant rectal cancer trials: statistical evaluation based on the FFCD 9203 trial*. Ann Oncol, 2010. **21**(3): p. 518-524.
12. Colloca, G., A. Venturino, and P. Vitucci, *Pre-treatment carcinoembryonic antigen and outcome of patients with rectal cancer receiving neo-adjuvant chemo-radiation and surgical resection: a systematic review and meta-analysis*. Med Oncol, 2017. **34**(10): p. 177.
13. Heald, R.J., E.M. Husband, and R.D. Ryall, *The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence?* Br J Surg, 1982. **69**(10): p. 613-6.
14. Heald, R.J. and R.D. Ryall, *Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer*. Lancet, 1986. **1**(8496): p. 1479-82.
15. *Classic articles in colonic and rectal surgery. Jacques Lisfranc 1790-1847. Observation on a cancerous condition of the rectum treated by excision*. Dis Colon Rectum, 1983. **26**(10): p. 694-5.
16. Miles, W.E., *A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon (1908)*. CA Cancer J Clin, 1971. **21**(6): p. 361-4.
17. Dixon, C.F., *Anterior Resection for Malignant Lesions of the Upper Part of the Rectum and Lower Part of the Sigmoid*. Ann Surg, 1948. **128**(3): p. 425-42.
18. MacFarlane, J.K., R.D. Ryall, and R.J. Heald, *Mesorectal excision for rectal cancer*. Lancet, 1993. **341**(8843): p. 457-60.
19. Martling, A.L., et al., *Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project*. Lancet, 2000. **356**(9224): p. 93-6.
20. Fisher, B., et al., *Postoperative Adjuvant Chemotherapy or Radiation Therapy for Rectal Cancer: Results From NSABP Protocol R-0112*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1988. **80**(1): p. 21-29.

21. Krook, J.E., et al., *Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma*. N Engl J Med, 1991. **324**(11): p. 709-15.
22. Folkesson, J., et al., *Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate*. J Clin Oncol, 2005. **23**(24): p. 5644-50.
23. Thomas, P.R. and A.S. Lindblad, *Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience*. Radiother Oncol, 1988. **13**(4): p. 245-52.
24. Bosset, J.F., et al., *Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921*. J Clin Oncol, 2005. **23**(24): p. 5620-7.
25. Gérard, J.-P., et al., *Preoperative Radiotherapy With or Without Concurrent Fluorouracil and Leucovorin in T3-4 Rectal Cancers: Results of FFCD 9203*. 2006. **24**(28): p. 4620-4625.
26. Sauer, R., et al., *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer*. N Engl J Med, 2004. **351**(17): p. 1731-40.
27. Sauer, R., et al., *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years*. J Clin Oncol, 2012. **30**(16): p. 1926-33.
28. Bujko, K., 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, 2006. **93**(10): p. 1215-23.
29. Ciseł, B., et al., *Long-course preoperative chemoradiation versus 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study*. Ann Oncol, 2019. **30**(8): p. 1298-1303.
30. Ngan, S.Y., 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, 2012. **30**(31): p. 3827-33.
31. Petersen, S.H., et al., *Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **2012**(3): p. Cd004078.
32. Glynne-Jones, R., et al., *Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control*. Ann Oncol, 2014. **25**(7): p. 1356-1362.
33. Breugom, A.J., et al., *Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial*. Ann Oncol, 2015. **26**(4): p. 696-701.
34. Sainato, A., et al., *No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT)*. Radiother Oncol, 2014. **113**(2): p. 223-9.
35. Maas, M., et al., *Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data*. Lancet Oncol, 2010. **11**(9): p. 835-44.
36. Deschner, B.W., et al., *Evolution and Current Status of the Multidisciplinary Management of Locally Advanced Rectal Cancer*. 2021. **17**(7): p. 383-402.
37. Fernandez-Martos, C., et al., *Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial*. Ann Oncol, 2015. **26**(8): p. 1722-8.
38. Conroy, T., et al., *Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2021. **22**(5): p. 702-715.

39. Bahadoer, R.R., et al., *Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2021. **22**(1): p. 29-42.
40. Fokas, E., et al., *Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: CAO/ARO/AIO-12*. *J Clin Oncol*, 2019. **37**(34): p. 3212-3222.
41. Garcia-Aguilar, J., et al., *Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial*. 2020. **38**(15\_suppl): p. 4008-4008.
42. Bahadoer, R.R., et al., *Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial*. *The Lancet Oncology*, 2021. **22**(1): p. 29-42.
43. Fokas, E., et al., *Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Long-term Results of the CAO/ARO/AIO-12 Randomized Clinical Trial*. *JAMA Oncol*, 2022. **8**(1): p. e215445.
44. Conroy, T., et al., *Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial*. 2020. **38**(15\_suppl): p. 4007-4007.
45. Jin, J., et al., *Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR)*. 2022. **40**(15): p. 1681-1692.