



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



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
SERVICIO DE TUMORES DE COLON, RECTO & ANO

TÍTULO:

**“ASOCIACIÓN DE LA DISMINUCIÓN DE ETAPA TUMORAL POST
NEOADYUVANCIA Y EL PORCENTAJE DE RESPUESTA PATOLÓGICA EN EL
PRONÓSTICO ONCOLÓGICO DE PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO
LOCALMENTE AVANZADO”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA EN:
CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DR. VICTOR HUGO VARGAS GUZMÁN

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

DRA. MARÍA DE LOURDES RAMÍREZ RAMÍREZ

INVESTIGADOR ASOCIADO:

DRA. ALEJANDRA MANTILLA MORALES

CIUDAD DE MÉXICO

OCTUBRE 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.

PRESENTA:

DR. VICTOR HUGO VARGAS GUZMÁN.

RESIDENTE DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA. INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DIRECCIÓN: AVENIDA CUAUHTÉMOC NUM. 330. COL. DOCTORES. ALC. CUAUHTÉMOC, CIUDAD DE MÉXICO. MÉXICO. TELÉFONO: 5511969400. E-MAIL: victorh_9876@hotmail.com

ASESORES:

DRA. MARÍA DE LOURDES RAMÍREZ RAMÍREZ (INVESTIGADOR PRINCIPAL). MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE TUMORES COLON, RECTO & ANO. INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA. DIRECCIÓN: AVENIDA CUAUHTÉMOC NUM. 330. COL. DOCTORES. ALC. CUAUHTÉMOC, CIUDAD DE MÉXICO. MÉXICO. TELÉFONO: 5556276900 EXT 22698. E-MAIL: dulcecandy_lu@hotmail.com

DRA. ALEJANDRA MANTILLA MORALES (INVESTIGADOR ASOCIADO). ANATOMOPATÓLOGA. MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO PATOLOGÍA. INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA. DIRECCIÓN: AVENIDA CUAUHTÉMOC NUM. 330. COL. DOCTORES. ALC. CUAUHTÉMOC, CIUDAD DE MÉXICO. MÉXICO. TELÉFONO: 5511969400. E-MAIL: alemantimora@yahoo.com.mx

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE DE 2023



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
SERVICIO DE TUMORES DE COLON, RECTO & ANO**

TESIS:

“ASOCIACIÓN DE LA DISMINUCIÓN DE ETAPA TUMORAL POST NEOADYUVANCIA Y EL PORCENTAJE DE RESPUESTA PATOLÓGICA EN EL PRONÓSTICO ONCOLÓGICO DE PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO”

ESTA INVESTIGACIÓN FUE REALIZADA CON LA AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN EN SALUD 36028 Y COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3602, CON EL NÚMERO DE REGISTRO: **R-2023-3602-041**

**DRA. MARÍA TERESA DE JESÚS CERVANTES DÍAZ
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**DR. ALVAR JOSÉ VACIO OLGUÍN
PROFESOR TITULAR DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**DRA. MARÍA DE LOURDES RAMÍREZ RAMÍREZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL & ASESOR DE TESIS**

**DRA. ALEJANDRA MANTILLA MORALES
INVESTIGADOR ASOCIADO**

AUTORIZACIÓN DE COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN EN SALUD

SIRELCIS

10/6/23, 15:40



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación 36028
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL, SEDE XXI

Registro COFEPRIS 17 CE 09 015-057
Registro COARBOÉTICA ECOMBOÉTICA 09 CEI 022 2017083

FECHA Juves, 10 de agosto de 2023

Maestro (a) MARIA DE LOURDES RAMIREZ RAMIREZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ASOCIACIÓN DE LA DISMINUCIÓN DE ETAPA TUMORAL POST NEOADYUVANCIA Y EL PORCENTAJE DE RESPUESTA PATOLÓGICA EN EL PRONÓSTICO ONCOLÓGICO DE PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO** que someté 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 **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

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

Doctor (a) ITZE PALOMA ALVAREZ MORA
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 36028

Impreso

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD

AUTORIZACIÓN POR COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

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

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 057
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 022 2617082

FECHA Miércoles, 30 de agosto de 2023

Maestro (a) **MARIA DE LOURDES RAMIREZ RAMIREZ**

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarte, que el protocolo de investigación con título **ASOCIACIÓN DE LA DISMINUCIÓN DE ETAPA TUMORAL POST NEOADYUVANCIA Y EL PORCENTAJE DE RESPUESTA PATOLÓGICA EN EL PRONÓSTICO ONCOLÓGICO DE PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO** 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-2023-3602-041

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 reprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Maestro (a) **Rafael Medrano Guzman**
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Agradecimientos:

A Dios,

A mis padres, mi hermana y mi familia,

A mis maestros,

A mis pacientes que tanto me han enseñado.

Cito “Para una versión del I Ching” de Jorge Luis Borges:

El porvenir es tan irrevocable

como el rígido ayer. No hay una cosa

que no sea una letra silenciosa

de la eterna escritura indescifrable.

cuyo libro es el tiempo. Quien se aleja

de su casa ya ha vuelto. Nuestra vida

es la senda futura y recorrida.

El rigor ha tejido la madeja.

No te arredres. La ergástula es oscura,

la firme trama es de incesante hierro,

pero en algún recodo de tu encierro

puede haber un descuido, una hendidura.

El camino es fatal como la flecha

pero en las grietas está Dios, que acecha.

Un especial agradecimiento a la Dra. María de Lourdes Ramírez Ramírez y a la Dra. Alejandra Mantilla Morales, quienes en ejemplo día a día se han entregado a la pasión emanada por la excelencia en el estudio y tratamiento del cáncer, así como en los misterios refugiados en el lenguaje secreto de la biología tumoral, ocultos “frente a nuestros ojos” en cada uno de los pacientes. Gracias.

Victor Hugo Vargas Guzmán

RESUMEN ESTRUCTURADO

Título: “ASOCIACIÓN DE LA DISMINUCIÓN DE ETAPA TUMORAL POST NEOADYUVANCIA Y EL PORCENTAJE DE RESPUESTA PATOLÓGICA EN EL PRONÓSTICO ONCOLÓGICO DE PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO”

Antecedentes: La batalla científica contra el cáncer de recto lleva más de 150 años de registro, conforme se fue afinando la técnica quirúrgica y añadiendo tratamiento preoperatorio para optimizar el resultado oncológico, se encontró que en cierto grupo de pacientes tras recibir neoadyuvancia existía una cierta proporción de pacientes que contaban con respuesta patológica completa o parcial; destacando que entre mayor grado de respuesta existía mejor pronóstico de la enfermedad. El motivo de este estudio es destacar entre aquellos pacientes los cambios en etapa clínica y patológica postneoadyuvancia, cuál es el comportamiento clínico de la enfermedad tomando en cuenta el grado de respuesta patológica expresada en porcentaje.

Objetivo: Determinar con base a la disminución de etapa tumoral post neoadyuvancia y porcentaje de respuesta patológica la sobrevida global y periodo libre de enfermedad en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado tratados neoadyuvancia y cirugía.

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la asociación de la disminución de etapa tumoral post neoadyuvancia y el porcentaje de respuesta patológica en el pronóstico oncológico de pacientes con cáncer de recto localmente avanzado?

Material y métodos: Se trató de un estudio de cohorte observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo. En el periodo de Enero de 2017 a Diciembre de 2018. La muestra contó como universo 238 pacientes operados en la unidad con cáncer de recto localmente avanzado de los cuales se descartaron aquellos con múltiples primarios, enfermedad metastásica al diagnóstico, aquellos de recto superior, y aquellos con una nota de seguimiento al previa a finales de 2022 (que no contaron con vigilancia reciente), permaneciendo entonces N = 101 pacientes con cáncer de recto distal (tercio medio e inferior) localmente avanzado al menos estadio clínico II o III (T3N0M0 y TxN+M0), que recibieron quimiorradioterapia neoadyuvante y posteriormente se sometieron a cirugía resectiva, con nota de seguimiento desde finales de 2022; de estos se registró físicamente archivo clínico, y existencia de laminillas físicas de procedimiento quirúrgico, siendo solo 37 casos con disponibilidad de expediente físico y de laminillas viables para su revisión. Estos n=37 casos corresponden a la población reportada en este estudio. El análisis patológico con base a porcentaje de respuesta patológica y disminución de etapa tumoral post neoadyuvancia. Los objetivos fueron la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. El análisis estadístico se tomó una muestra de casos consecutivos de 2 años, se hizo estadística descriptiva utilizando las variables cuantitativas media o mediana de acuerdo a la distribución de las mismas con su respectiva desviación estándar o mínimos y máximos, según lo correspondiente, en caso de distribución normal, la comparación de medias es con T de Student y si tienen libre distribución con U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes. El análisis bivariado con Chi cuadrada para la asociación y se utilizarán curvas de Kaplan-Meier con long rank y análisis multivariado de Cox; para ver la supervivencia y recurrencia. Se trabajaron datos mediante el software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 26.

Resultados: En el análisis univariado de las variables clínicas y epidemiológicas se encontró como resultado destacado respecto a las características clínicas los tumores estaban localizados por topografía 27% en el tercio medio del recto y 73% en el tercio inferior del recto. Respecto a la etapa clínica 78.4% de los pacientes eran cT3 y el 18.9% eran cT4 (cT4a 10.8% y cT4b 8.1%), solo 2.7% (1) fue cT2. La mayoría de los pacientes contaron con actividad ganglionar al momento del diagnóstico 81.1% (30) (cN1a 67.6%, cN1b 8.1%, cN2a 5.4%). Respecto a la etapa clínica cTNM 28 pacientes (75.7%) correspondieron a una etapa clínica EC IIIB (T3-T4aN1/N1cM0, T2-T3N2aM0, T1-T2N2bM0). Conforme a las variables del tratamiento; enfocado a dosis de radioterapia durante neoadyuvancia, 18.9% (7) de los pacientes recibieron 45 Gy en 25 fracciones y 81.1% (30) recibieron 50.4 Gy en 28 fracciones. El 51.3% (19) de pacientes tuvieron un intervalo entre finalizada la neoadyuvancia (dosis de última sesión de radioterapia) y el procedimiento quirúrgico entre las 10 y 12 semanas (de 7 a 246 semanas, con una mediana de 11 semanas). Como tratamiento quirúrgico el 59.5% (22) de los pacientes se sometieron a resección anterior baja, el 32.4% (12) a resección abdominoperineal y 8.1% (3) a exenteración pélvica. El 100% (37) de los abordajes quirúrgicos fue abierto. Respecto a las variables de la revisión por el patólogo de las laminillas obtenidas, se encontró que 45.9% (17) tuvieron ypT0, y el 43.2% (16) tuvieron un ypT3. El 73% (27) tuvieron ypN0, y el 27% (10) tuvieron ypN+ (ypN1a-ypN2a). El 43.2% (16) tuvieron una etapa postneoadyuvancia ypECO ypT0N0M0, el 21.6% (8) una ypECIIA ypT3N0M0, y el 45.9% (17) tuvieron una etapa patológica entre ypECIIA, ypECIIIA, ypECIIIB. El 67.6% (25) no tuvieron budding tumoral, pero en el 27% (10) no fue valorable. Observamos a la respuesta patológica con 2 clasificaciones y como variable numérica continua expresada en porcentaje respecto a la clasificación de Ryan modificada encontramos que el 43.2% (16) de los pacientes tuvieron respuesta completa, 13.5% (5) respuesta moderada, 29.7% (11) respuesta mínima, y 13.5% (5) respuesta pobre. Respecto a la clasificación del grupo de MSKCC encontramos que el 43.2% (16) contaron con respuesta patológica completa (100%), 8.1% (3) Respuesta casi completa (mayor o igual a 95% de respuesta), 16.2% (6) Respuesta parcial mayor (67-94%), el 18.9% (7) Respuesta parcial media (34-66%), y 13.5% (5) Respuesta parcial menor (1-33%). Se observó en el resultado de porcentaje de respuesta patológica analizado como variable numérica continua expresada en porcentaje que el 45.9% (17) tuvieron un porcentaje de respuesta del 100%, 18.9% (7) tuvieron una respuesta de 40% o menor, y 35.1% (13) contaron un porcentaje de respuesta patológica entre un 60% y un 95%. Se observó que hubo en el grupo una supervivencia global una mediana (de fecha de consulta inicial del servicio a última consulta de vigilancia) de 71 meses (33-110 meses). Se identificó una supervivencia libre de enfermedad (fecha de término de tratamiento, hasta fecha dónde se documentó la recurrencia o fecha de última consulta) con una mediana de 61 meses (7-77 meses). El 81.1% (30) de los pacientes no tuvieron recurrencia durante su seguimiento, 16.2% (6) tuvieron recurrencia a distancia y el 2.7% (1) tuvo recurrencia regional. Ningun paciente tuvo recurrencia local. Al concluir el análisis univariado, se procedió a la determinación de asociación entre variables, no se encontró relación entre variables y la supervivencia global; sin embargo las variables que obtuvieron un resultado estadísticamente significativo asociado a la supervivencia libre de enfermedad fueron el porcentaje respuesta patológica (p=0.004) y el ypT (p=0.052) (T posneoadyuvancia). En función del riesgo de recurrencia estratificado por porcentaje de respuesta patológica, analizado las subvariables se encontró que recurrieron casos aislados reportados con un porcentaje de respuesta entre el 60 y 95%. Respecto a ypT se observaron casos que recurrieron con ypT0 y la mayoría de casos que recurrieron contaban con un ypT3.

Conclusión En la determinación de asociación entre variables, se descartaron variables confusoras, las variables que obtuvieron un resultado estadísticamente significativo asociado a la supervivencia libre de enfermedad fueron el porcentaje respuesta patológica y el ypT (T postneoadyuvancia). En función del riesgo de recurrencia se encontró que recurrieron casos aislados reportados con un porcentaje de respuesta entre el 60 y 95% y casos contaban con un ypT3 (no disminución de etapa).

Existe asociación de la disminución de etapa postneoadyuvancia y porcentaje de respuesta patológica con la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad (supervivencia y recurrencia) en el análisis univariado. No corresponden pT1 y pT4 debido a que a pesar de la respuesta patológica obtenida, el tamaño de muestra no permite evaluar dicha asociación. Los casos con pT3 contaron con un riesgo aumentado de recurrencia por poca respuesta al tratamiento neoadyuvante, esto es valorado debido a que cuentan con mayor proporción, coincidiendo con el bajo porcentaje de respuesta patológica.

ÍNDICE:

1.-	Marco teórico	9
2.-	Justificación	25
3.-	Planteamiento del problema	26
4.-	Pregunta de investigación	26
5.-	Objetivos	27
	a.- Objetivo principal	27
	b.- Objetivos específicos	27
6.-	Material & métodos	27
	a.- Diseño del estudio	
	b.- Criterios de inclusión	28
	c.- Criterios de exclusión	28
	d.- Tamaño de muestra	
	e.- Análisis estadístico	29
	f.- Variables	30
	g.- Descripción general del estudio	35
7.-	Consideraciones éticas	36
8.-	Conflicto de intereses	38
9.-	Recursos	38
10.-	Resultados	40
11.-	Discusión	48
12.-	Conclusión	53
13.-	Bibliografía	54
14.-	Anexos	57

MARCO TEÓRICO:

El cáncer de recto es una enfermedad antigua y temible que en los últimos años ha tendido a aumentar en incidencia y prevalencia por la occidentalización de la cultura humana. Los avances en el tratamiento durante los últimos ciento cincuenta años han permitido aumentar el control local y a distancia aumentando la supervivencia de pacientes con esta enfermedad. Es importante contextualizar acerca de la historia del estudio de esta entidad, adentrándonos en su comportamiento biológico y la cronología de sus opciones terapéuticas, observando como hace más de un siglo la única arma era la cirugía mutilante, y como las modificaciones en el tratamiento preoperatorio han llevado a respuestas completas o casi completas de la enfermedad, y como esto se ve reflejado en la preservación esfinteriana y el pronóstico de los pacientes.

Epidemiología

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer más comúnmente diagnosticado en años recientes y la segunda causa de muerte por cáncer globalmente. En 2020, el cáncer colorrectal corresponde al 10% de incidencia de cáncer global y el 9.4% de muertes por cáncer, solo por debajo del cáncer de pulmón que compromete el 18% de las muertes. Se predice que el número global de nuevos casos de cáncer colorrectal alcance los 3.2 millones para el año 2040, basado en la proyección del envejecimiento, crecimiento poblacional y desarrollo humano. Hoy más de 5.25 millones de personas (prevalencia a 5 años) viven con cáncer colorrectal. (1)

Tratamiento quirúrgico del cáncer rectal

En 1986 Philip Quirke (3) destacó el grado de diseminación lateral por el estudio histopatológico escrupuloso del tumor resecado y su relación con la tasa de recurrencia. Analizando casos de 1983 a 1985 tratados con cirugía preservadora de esfínter, con cortes de 5-10 mm del tumor y mesorrecto adyacente en plano transversal en contraste con el método de muestreo aleatorio estandarizado en ese momento. Encontrando que una etapa clínica inicial avanzada, la poca diferenciación tumoral y un margen infiltrante se asociaron a mayor involucro del margen de

resección lateral (MRL). Encontrando una tasa de recurrencia local en 85% de los casos con MRL positivo y de un 3% en aquellos con MRL negativo. Concluyendo que la recurrencia local crece principalmente como resultado de una resección quirúrgica incompleta; el no remover todo el tejido tumoral es el factor más importante. (3)

La incidencia de enfermedad localmente recurrente es la medida más importante en el éxito de cualquier operación en cáncer de recto. Con el temor de que la cirugía preservadora de esfínter producto de las técnicas de grapeo mecánico automático (desarrolladas en la década de 1950's) llevaban a una mayor tasa de recurrencia local (recurrencia en línea de grapeo). En 1982 Richard John Heald (4) concluyó que todos los tumores de recto medio deben resecarse con el mesorrecto intacto. Sospechando que la diseminación distal del cáncer rectal es inicialmente confinada al tejido mesorrectal. (4)

En el trabajo de 1988 este autor definió el “Holy Plane” (Plano santo) de la cirugía rectal (5), enfatizando 3 principios básicos: el reconocimiento de movilidad entre tejidos de diferente origen embriológico, la disección aguda bajo visión directa con buena iluminación y la apertura gentil del plano por tracción continua sin desgarrar. Definiendo un plano de disección óptima alrededor del cáncer que debe aclarar toda forma de extensión y rodear predeciblemente tejidos no involucrados, dado que el plano que rodea el mesorrecto está creado por un origen embriológico y linfovascular independiente del recto y mesorrecto, explicando que el tumor es más apto de diseminar inicialmente sobre un campo de flujo venoso y linfático activo. Con esta técnica alcanzó una tasa de recurrencia local de 3.3%. Destacando en este estudio la intención de ayudar a contribuir el entendimiento de la verdadera naturaleza del cáncer rectal: que es, de todos los cánceres comunes, el que más frecuentemente puede ser curado con un aclaramiento quirúrgico de unos pocos milímetros. Él consideraba que la recurrencia local es una complicación quirúrgica que puede casi eliminarse por completo.(5) Dando pie a la estandarización de la resección con su así llamada escisión mesorrectal total (EMT) (Total mesorectal excision, TME).

Cronología del tratamiento preoperatorio

A pesar del refinamiento de la resección quirúrgica, con el enfoque de preservación esfinteriano gracias a la tecnología del grapeo mecánico automático y al plano de disección somático-visceral para la resección completa del mesorrecto, aun prevalecía una tendencia del cáncer rectal a la recaída local (con tasas de recurrencias en distintas series de hasta el 50%) por lo que se fueron formulando distintos enfoques en adyuvancia y neoadyuvancia para mejorar el resultado del tratamiento quirúrgico para así afianzar el control local. Daremos una secuencia cronológica de los estudios que brindaron solidez a la evolución del tratamiento no quirúrgico para complementar el enfoque resectivo.

En 1991 James Edward Krook y colaboradores (6) con el objetivo de determinar si la combinación de quimioterapia y radiación pudieran reducir la recurrencia y muertes comparado con radioterapia sola diseñaron un ensayo aleatorizado 204 pacientes de 1980 a 1986 con cáncer de recto invasor o con metástasis ganglionares se asignaron a 2 grupos: radioterapia postoperatoria sola o radioterapia más fluoruracilo + semustine en un seguimiento de 7 años. Con recurrencia en 62% de radioterapia sola y 40% de terapia combinada, con una tasa de recurrencia a 5 años de 62.7% en el grupo con RT sola y de 41.5% en grupo con terapia QTRT post operatoria. La reducción relativa en recurrencia fue de 34%. La terapia combinada redujo significativamente el tiempo de recurrencia ($P = 0.0025$). La profundidad de invasión y el grado de involucro ganglionar fueron determinantes significativos independientes de recurrencia ($P = 0.013$ y P menor a 0.0001 , respectivamente). La combinación de quimioterapia y radioterapia postoperatoria lleva a una tasa de recurrencia significativamente reducida y mejor supervivencia entre pacientes con cáncer rectal y pobre pronóstico. (6)

Progresivamente se cambio el enfoque del beneficio de dar un complemento adyuvante a uno neoadyuvante o preoperatorio. En el estudio por Björn Cedermark et al. presentado en 1994 (7). El así llamado “Stockholm I” es un ensayo clínico aleatorizado multicentro comprendido entre 1980 y 1987 que tomó un cohorte de 849 pacientes con adenocarcinoma rectal clínicamente resecable donde se aleatorizaron para evaluar el rol de radioterapia preoperatoria. Fueron 2 grupos: cirugía sola o radioterapia preoperatoria seguido por cirugía. Pacientes recibieron 25 Gy

durante 5 a 7 días en ciclos de 5 Gy. Donde la cirugía se realizó 1 a 7 días posterior a terminar radioterapia. Encontrando un intervalo libre de enfermedad en aquellos con RT preoperatoria (HR 0.76; P menor 0.01). Sin diferencia significativa en la incidencia de metástasis a distancia entre grupos de RT pre y postoperatorio. En cuestión de complicaciones perioperatorias hubo una diferencia significativa (P menor 0.01) debida a un aumento en la incidencia de sepsis de herida entre pacientes irradiados. En resumen observaron una incidencia significativamente menor en recurrencia local sin impactar en sobrevida. (7)

El valor de añadir radioterapia a la cirugía en el tratamiento de cáncer de recto resecable se empezó a destacar en múltiples ensayos usando radiación preoperatoria, estos enfocados al control local y no ha a la sobrevida. En el ensayo sueco de cáncer rectal “Swedish Rectal Cancer Trial” de 1997. (8) Entre 1987 y 1990 donde se asignaron a 1168 pacientes con cáncer de recto resecable quienes se sometieron a irradiación preoperatoria (25 Gy en 5 Fracciones (Fx)) seguida por cirugía dentro de la primer semana vs cirugía sola. Encontraron tras seguimiento a 5 años, en el grupo de irradiación preoperatoria encontraron 11% de recurrencia local, comparado con 27% en el grupo de cirugía sola (P menor 0.001). La tasa de sobrevida global a 5 años fue de 58% en grupo con RT preoperatoria comparada con 48% en el grupo de cirugía sola (P = 0.004), observando que la RT se asoció a un incremento de 21% en sobrevida global. Encontrando que la radioterapia (RT) preoperatoria no solo redujo la tasa de recurrencia local, pero mejoró también la sobrevida. Concluyendo que la radioterapia preoperatoria es más efectiva que RT postoperatoria en reducir la tasa de falla local. (8)

Este estudio fue reforzado por los hallazgos del estudio “Holandés” donde Ellen Kapitejin et al. (9) publicó en 2001 en un ensayo aleatorizado multicentro que la adición de radioterapia (RT) preoperatoria incrementa el beneficio de la escisión mesorrectal total (EMT). Fueron 1805 pacientes aleatorizados en 2 grupos uno con RT preoperatoria + EMT y otro con EMT sola. El análisis subgrupo univariado mostró que la RT preoperatoria reduce el riesgo de recurrencia local significativamente en pacientes que tuvieron tumores con un margen inferior a menor o igual de 5 cm (recto inferior) (P = 0.05) y de 5.1 a 10.9 cm (recto medio) (P menor a 0.001) del margen anal. La radioterapia no tuvo efecto significativo en tumores localizados a 10.1 cm a 15 cm del margen anal (recto alto) (P = 0.17). Para los tumores TNM etapa II y III la RT preoperatoria tuvo un efecto benéfico significativo (P = 0.01 y P menor 0.001) respectivamente. Se encontró que la radioterapia antes de TME puede mejorar el control local de la enfermedad.

Concluyeron que la RT preoperatoria reduce la tasa de recurrencia local a 2 años de 8.2% a 2.4% en recto distal (inferior y medio), como una indicación del valor de la RT preoperatoria usada en conjunción con cirugía estandarizada. (9)

Se exploró entonces la terapia combinada preoperatoria. En 2004, Rolf Sauer et al. (10) en un ensayo clínico aleatorizado comparó la quimioradioterapia (QTRT) preoperatoria con la QTRT postoperatoria, reclutaron de 1995 a 2002, fueron aleatorizados 405 pacientes a QTRT preoperatoria y 394 a QTRT postoperatoria. Enrolando predominantemente pacientes T3 (invade muscularis propia hacia tejido perirrectal), T4 (tumor que invade peritoneo visceral, perforado o invade o adhiere órganos o estructuras adyacentes) (etapa clínica II) o con ganglios positivos (N+) (etapa clínica III). Operaron pacientes 6 semanas tras QTRT preoperatoria. Encontraron que tras QTRT preoperatoria hubo un cambio significativo hacia etapas TNM más tempranas (downstage) (P menor 0.001), 8% de este grupo tuvieron respuesta patológica completa, a su vez se pudo concretar más cirugía con preservación esfinteriana en dicho grupo. La supervivencia global a 5 años fue de 76% en grupo QTRT preoperatoria y 74% en QTRT postoperatoria (P = 0.8). La supervivencia libre de enfermedad fue de 68% en grupo QTRT preop y 65% en QTRT postop (P = 0.32). La incidencia acumulada de recurrencia local a 5 años fue de 6% en el grupo QTRT preop y 13% en grupo QTRT postop (P = 0.006). Encontrando ventaja en dar ambos agentes (QTRT) de forma preoperatoria. El beneficio radicó en mejorar el apego al régimen terapéutico si se da antes de cirugía mayor, que puede mejorar la tasa de alcanzar cirugía curativa y preservadora de esfínter en tumores bajos. A su vez, dado a la mejor oxigenación preoperatoria del tumor, se planteó un mejor efecto de radioterapia. Concluyeron que la QTRT preoperatoria significativamente reduce la tasa de falla local y la toxicidad aguda y tardía del tratamiento; y demostró una diferencia absoluta de 10% en supervivencia global entre QTRT postoperatoria estándar y QTRT preoperatoria. (10)

Se fueron ajustando la distribución, duración e intervalo de radioterapia y quimioterapia preoperatoria respecto a la cirugía, para valorar si existía algún beneficio.

Se destaca la razón de atrasar cirugía basado en los principios de radioterapia; el daño al DNA ocurre durante irradiación, pero la lisis celular ocurre durante las siguientes semanas. Esto se ha confirmado por la presencia de células tumorales no viables que permanecen morfológicamente intactas después de la irradiación. En Francia en 2016 se publicó el ensayo clínico aleatorizado multicentro controlado, el “GRECCAR-6” donde Jérémie H. Lefevre et al. (11) evaluó el efecto

de incrementar el intervalo entre el fin de radioquimioterapia (RCT) y cirugía en la tasa de respuesta patológica completa (pCR). Se incluyeron pacientes con cáncer de recto medio o inferior cT3/T4 o TxN+ quienes recibieron RTC (45 a 50 Gy con fluoruracilo o capecitabine). Se aleatorizaron 2 grupos: 7 semanas (7 weeks, 7w) u 11 semanas (11 weeks, 11w). Entre 2012 y 2015 se reclutaron 265 pacientes. El endpoint primario fue la tasa de pCR definido como un espécimen con ypT0N0. Los pacientes en el grupo 7w se sometieron a cirugía más frecuentemente tras la fecha específica que aquellos en el grupo 11w (20.8% vs 8.6%; P = 0.0206). Se observó respuesta clínica completa o casi completa (cicatriz persistente) en 11.6% de los pacientes. El endpoint primario (ypT0N0) no fue diferente en un análisis de intención-a-tratar: grupo 7w: 15% y grupo 11w: 17.4% (P = 0.5983). La morbilidad fue significativamente mayor en el grupo 11w (44.5% vs 32%; P = 0.04). Mostrando en este estudio que el incremento de 4 semanas entre completar la RCT y la cirugía no se asoció a un incremento en la tasa de respuesta patológica completa (pCR). Sin embargo, el atraso se asoció a mayor tasa de morbilidad postoperatoria y peor calidad de la excisión mesorrectal total (TME) (Mesorrecto completo: en grupo 7w: 90% vs grupo 11w: 78.7%; P = 0.0156). Esperar más no cambia las características intrínsecas del tumor ni la posibilidad de ser eliminado. (11)

En 2017 Johan Erlandsson et al. en el ensayo clínico aleatorizado multicentro fase III de no inferioridad el “Stockholm III” (12), planteó que el fraccionamiento de radioterapia óptimo y el intervalo entre radioterapia y cirugía seguía en debate, enfocando este estudio en aleatorizar pacientes en 3 diferentes regímenes de radioterapia con respecto a fraccionamiento y tiempo a la cirugía. Los participantes se aleatorizaron en recibir 5GY x 5 con cirugía en 1 semana (RT curso corto), o tras 4-8 semanas (RT curso corto con atraso) o dosis de radiación 25 x 2Gy con cirugía tras 4-8 semanas (RT curso largo con atraso); estos sin quimioterapia concomitante. Entre 1998 y 2013 se reclutaron 840 pacientes. Se observó una sobrevida global a 5 años de 73% para grupo RT curso corto, 76% para el grupo RT curso corto con atraso, y 78% para RT curso largo con atraso. En análisis post-hoc, la sobrevida libre de recurrencia a 5 años fue de 55%. En un análisis post-hoc, tras ajustar por covariables en modelo multivariable, la sobrevida libre de recurrencia permaneció similar entre los grupos de tratamiento. En este ensayo no se encontraron diferencias significativas entre los 3 regímenes de radioterapia para cáncer rectal respecto a tiempo a recurrencia local o a distancia, sobrevida libre de recurrencia o sobrevida global. La radioterapia

de curso largo con atraso parece no tener diferencia en radioterapia de curso corto con atraso, pero prolonga el tiempo de tratamiento sustancialmente. (12)

En 2020 el ensayo clínico aleatorizado fase III controlado multicentro el “RAPIDO” trial (The Rectal cancer And Preoperative Induction therapy followed by Dedicated Operation), por Renu R Bahadoer et al. (13) de 2011 a 2016, donde el objetivo principal fue de reducir la falla a tratamiento relacionado a enfermedad a tres años con un curso corto de radioterapia seguido de quimioterapia y escisión mesorrectal total comparada con la quimioradioterapia, TME y QT adyuvante. A un grupo (experimental) se dió RT seguida de QT con CAPOX o FOLFOX 4 seguida de cirugía, al otro grupo (estándar) QTRT concomitante con capecitabine después cirugía y posteriormente QT adyuvante con CAPOX o FOLFOX4. A los 3 años, la probabilidad acumulada de metástasis a distancia fue de 20% en grupo experimental comparado con 26.8% en grupo estándar ($P = 0.0048$). La probabilidad acumulada de falla locorregional a 3 años fue de 8.3% para grupo experimental comparado con 6% en grupo estándar ($P = 0.12$). El 28% de los pacientes en grupo experimental tuvieron respuesta patológica completa comparado con 14% del grupo estándar (P menor 0.0001). La sobrevida global a 3 años fue de 89.1% en grupo experimental y 88.8% en grupo estándar ($P = 0.59$). En este estudio encontraron que pacientes tratados con curso corto de RT seguido de 18 semanas de QT antes de cirugía tuvieron una probabilidad significativamente menor de falla a tratamiento relacionada a enfermedad comparado con QTRT con o sin QT adyuvante, principalmente al reducir la probabilidad de metástasis a distancia. A su vez encontraron una tasa de respuesta patológica de 28%. (13)

En 2022 en China un ensayo clínico aleatorizado multicentro fase III de no inferioridad el “STELLAR” Jing Ji et al. (14) buscó determinar si la radioterapia de curso corto seguida de quimioterapia en modalidad terapia neoadyuvante total (TNT) (RT 5Gy x 5Fx + CAPOX)) (grupo TNT) no es inferior a esquema de quimioradioterapia estándar (grupo CRT: RT + capecitabina). Reclutaron 599 pacientes entre 2015 a 2018. Tras tratamiento de ambos grupos la TME se realizó entre 6-8 semanas postneoadyuvancia, la determinación de grado de regresión tumoral se reportó de acuerdo a sistema de clasificación por Dworak. El 11.1% de los pacientes en grupo TNT y 4.4% de grupo CRT alcanzaron respuesta clínica completa. La tasa total de respuesta patológica completa (pCR) en grupo TNT fue 21.8% siendo significativamente mayor que en grupo CRT ($P = 0.002$). La sobrevida libre de enfermedad a 3 años fue de 64.5% comparado con 62.3% en grupo CRT (P menor 0.001). La sobrevida global a 3 años fue de 86.5%

en grupo TNT comparado con 75.1% en grupo CRT (P = 0.033). La sobrevida libre de metástasis a 3 años fue de 77.1% en grupo TNT y 75.3% en grupo CRT (P = 0.475).

La tasa de recurrencia locorregional fue de 8.4% en grupo TNT y 11% en grupo CRT (P = 0.461). Concluyendo que la radioterapia de curso corto (5Gy en 5 Fx) con QT preoperatoria (TNT) no es inferior a QTRT estándar seguida de QT postoperatoria en tenor de sobrevida libre de enfermedad con cáncer de recto localmente avanzado. Este hallazgo apoya el uso de terapia neoadyuvante total (TNT) en la era moderna. Siendo el tercer ensayo clínico aleatorizado que compara la RT curso corto y QT neoadyuvante con QTRT estándar.(14)

Se observó que el tratamiento de cáncer rectal localmente avanzado con QTRT, cirugía y QT adyuvante controla la enfermedad local, pero las metástasis a distancia permanecían comunes. En 2021 en Francia, Thierry Conroy et al. (15) desarrolló un ensayo clínico aleatorizado multicentro controlado fase 3, el “UNICANCER-PRODIGE 23”. Consideró que el administrar QT neoadyuvante (la llamada terapia neoadyuvante total, TNT) antes de QTRT preoperatoria, pudiera reducir el riesgo de recurrencia a distancia. Analizaron 2 grupos: el grupo de QT neoadyuvante que recibió 6 ciclos de FOLFIRINOX neoadyuvante (oxaliplatino, irinotecan, leucovorin, fluoruracilo iv), QTRT (50Gy en 5 semanas y Capecitabina concomitante oral), excisión mesorrectal total y QT adyuvante (3 meses de FOLFOX6 modificado (oxaliplatino, leucovorin, fluoruracilo, o capecitabine). El grupo de tratamiento estándar recibió QTRT, TME y QT adyuvante. Reclutaron 461 pacientes de 2012 a 2017. La tasa de sobrevida libre de enfermedad a 3 años fue de 76% en grupo TNT y 69% en grupo estándar (P = 0.034). En el análisis univariado se identificaron como factores pronósticos adversos el ser del grupo estándar de tratamiento, localización baja del tumor, etapa T4, etapa TNM IV (metástasis) para sobrevida libre de enfermedad. La tasa de sobrevida global a 3 años fue de 91% en grupo TNT y 88% en grupo estándar. La tasa de sobrevida libre de metástasis a 3 años fue de 79% para grupo TNT y 72% para grupo estándar. En este ensayo, la QT neoadyuvante con FOLFIRINOX seguido de QTRT significativamente aumentaron sobrevida libre de enfermedad comparado con QTRT preoperatoria y no alteraron calidad de vida. La mejora significativa en sobrevida libre de enfermedad en grupo TNT y la toxicidad reducida indica que el abordaje preoperatorio es más eficiente y mejor tolerado que la QT adyuvante.(15)

En la era de la inmunoterapia se han desarrollado múltiples tratamientos. Aproximadamente 5 a 10% de carcinoma rectal es deficiente en mismatch-repair, y estos tumores han mostrado tener

pobre respuesta a regímenes QTRT estándar, incluida terapia neoadyuvante total (TNT). El bloqueo de checkpoint inmune ha mostrado ser altamente efectivo como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico de mismatch repair deficiente, así como pacientes con enfermedad refractaria a tratamiento, con tasas de respuesta objetiva entre 33-55%, respuesta clínica significativa duradera, y sobrevida global. Así como efecto en otras neoplasias como cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma urotelial o melanoma. En 2022, la doctora Andrea Cercek et al. en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, en EE.UU (16). Iniciaron un ensayo clínico fase II de un solo grupo en el que un agente único el dostarlimab (un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 (programmed death – 1), se administró 500 mg cada 3 semanas por 6 meses (9 ciclos) en pacientes con cáncer recalcado etapa II y III con deficiente-mismatch repair, este tratamiento seguido de QTRT estándar y cirugía. , aquellos con respuesta clínica completa tras concluir dostarlimab procederían sin QTRT y cirugía. Se reclutaron 12 pacientes, el porcentaje de pacientes con respuesta clínica completa fue del 100%, en los 12 pacientes que completaron 6 meses de tratamiento. Durante el seguimiento, ningún paciente recibió QTRT ni cirugía 8 (por el diseño de su estudio, dado la respuesta clínica alcanzada no procedieron a siguiente etapa del tratamiento). Ningún paciente tuvo progresión de la enfermedad o recurrencia. La respuesta al tratamiento fue rápida, con resolución de síntomas dentro de las primeras 9 semanas tras iniciado el dostarlimab en 81% de pacientes. En este estudio que involucró pacientes con cáncer de recto localmente avanzado con mismatch repair deficiente, el tratamiento con Bloqueo PD-1 neoadyuvante solo, resultó en respuesta clínica completa, en los 12 pacientes que tuvieron al menos 6 meses de seguimiento. Permitiendo omitir QTRT y cirugía y proceder con solo observación. Este estudio ofrece un marco para la evaluación de terapias anticáncer altamente activas en contexto neoadyuvante, donde los pacientes pudieran potencialmente no requerir QTRT o cirugía. (16)

Sin embargo, esta modalidad tiene el inconveniente que actualmente la terapia blanco e inmune del cáncer sigue teniendo un precio privativo, y como modelo para países de tercer mundo permanece como una opción, que aunque alentadora, es poco viable. La estrategia de tratamiento neoadyuvante para el cáncer rectal distal localmente avanzado aun está siendo explorada y refinada. Que desenlace tendrá esta lucha, solo el tiempo y la historia lo dirán.

La respuesta patológica y sus clasificaciones

En la era del tratamiento preoperatorio con distintos enfoques de quimioterapia y/o radioterapia prequirúrgica, se encontraron pacientes que en la pieza definitiva contaban con disminución de la proporción de células tumorales viables en el tumor encontrado en la pieza de resección, la así descrita “respuesta patológica”, que podía en algunos casos ser completa (respuesta patológica completa).

En un meta-análisis publicado en 2010, Monique Maas et al. (17) analizó 14 estudios, tomando como endpoint primario medir la probabilidad acumulada de sobrevida libre de enfermedad tras 5 años en pacientes con respuesta patológica completa comparado con aquellos sin respuesta patológica completa (pCR). Tomaron 3105 pacientes de los cuales 484 tuvieron pCR, encontraron que el intervalo entre QTRT y cirugía fue de 6-8 semanas en casi todos los estudios. La pCR osciló entre 8 y 24%. Pacientes con T1 y T2 tuvieron más frecuentemente pCR (P menor 0.0001). La sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue de 83.3% para pacientes con respuesta patológica completa (pCR) y de 65.5% para aquellos sin pCR (P menor 0.0001). El riesgo de recurrencia local a 5 años fue de 2.8% para aquellos con pCR y de 9.7% para los no pCR. La sobrevida libre de metástasis a 5 años fue de 88.8% para los pCR y de 74.9% para los no pCR (P menor a 0.0001). La sobrevida global a 5 años fue de 87.6% para pCR y 76.4% para los no pCR (HR 0.51. P menor 0.0001). El análisis multivariado respecto a la sobrevida libre de enfermedad mostró que la enfermedad T4 clínica tuvo significativamente mayor riesgo de recurrencia o muerte que aquellos con T3 clínico. Pacientes con status ganglionar positivo tuvieron un incremento significativo de recurrencia y muerte. A su vez encontraron que el contar con ypT0 y ypN0 significativamente mejoró sobrevida libre de enfermedad en pacientes con pCR (aquellos con pCR con downstage considerando ypT0 o ypN0). Un efecto favorable se puede deber a una fuerte correlación entre pCR y un volumen tumoral pequeño pretratamiento. (17)

Enfatizando que al alcanzar respuesta patológica completa (sin tumor viable en pieza) reflejaba una mayor tasa de sobrevida y control local, poco a poco se fue observando que entre mayor tasa de respuesta patológica (mayor proporción de tejido fibroinflamatorio residual comparado con proporción de células tumorales viables) se tenía un mejor resultado oncológico.

Nos adentraremos entonces en mencionar trabajos de diferentes grupos que han tratado de estandarizar la descripción patológica de esta proporción (tasa) de respuesta patológica, con la finalidad de tener un lenguaje universal para expresar este fenómeno con fines científicos.

Grado de regresión tumoral de Manrard 1994 (Tumor regression grade, TRG)	
TRG 1:	Regresión completa, ausencia de cáncer residual y fibrosis extendiéndose en diferentes capas de la pared
TRG 2:	Nidos de células aislados (presencia de pocas células de cáncer residuales distribuidas dentro de la fibrosis)
TRG 3:	Aumento céls de cáncer residuales pero con fibrosis predimante
TRG 4:	Cáncer residual sobrecrece en la fibrosis
TRG 5:	Ausencia de cambios regresivos

Figura 1. Grado de regresión tumoral de Manrard, 1994.

En 1994 en Francia, la doctora Anne-Marie Manrard et al. (18) en un modelo de cáncer de esófago realizó un estudio piloto para determinar la evaluación patológica de la regresión tumoral posterior a QTRT y cirugía correlacionado con sobrevida libre de enfermedad, se consideraron 2 grupos: aquellos que no tuvieron respuesta, y aquellos que tuvieron algún grado de respuesta. La correlación entre hallazgos macroscópicos y grado de regresión tumoral (Tumor regression grade, TRG, Figura 1.), observó que en algunos casos el examen macroscópico no da una evaluación precisa de la presencia de cáncer residual.

El análisis de relación entre grado de regresión tumoral y tamaño de tumor inicial mostró que el TRG disminuye con el incremento de tamaño tumoral ($P = 0.017$), y que el TGR disminuye cuando hay metástasis ganglionares presentes ($P = 0.009$). En el análisis multivariado el grado de regresión tumoral se tuvo una alta correlación con sobrevida libre de enfermedad (P menor 0.001). Considerando este un método de evaluación simple y reproducible, estos resultados indicaron que existe una correlación entre respuesta a tratamiento preoperatorio y sobrevida libre de enfermedad. (18)

Existieron estudios, que validaron el traslado de esta evaluación patológica al cáncer de rectal, por la similitud del contexto de ambos recibir tratamiento preoperatorio con QTRT y cirugía.

En 2007, en España Javier Suárez et al. (19) comparó el valor pronóstico del grado de regresión tumoral vs el downstaging de etapa TNM usando la clasificación de Manrard 1994. El objetivo de este estudio fue determinar la tasa de respuesta patológica completa y evaluar el valor pronóstico para sobrevida libre de enfermedad y sobrevida específica de enfermedad de la respuesta. De 2001 a 2006, 119 pacientes con cáncer recto localmente avanzado se sometieron a cirugía tras QTRT. La cirugía fue 6 semanas después QTRT neoadyuvante, se dividieron en 2 grupos A: Manrard TRG 1 y 2; grupo B: Manrard TRG 3, 4, 5. Se observó respuesta patológica completa en 14.2% de pacientes. En sus resultados todos los pacientes que recurrieron eran de grupo B (24%) ninguno recurrió en grupo A. Tasa de sobrevida libre de enfermedad en grupo B fue de 91% 83.6% y 73.8% a 1, 2 y 3 años. Los pacientes del grupo A mostraron una mayor sobrevida libre de enfermedad ($P = 0.007$). A pesar de las diferencias en la clasificación de la regresión tumoral en varios estudios, los tumores con respuesta patológica completa o casi completa tuvieron un pronóstico más favorable que el resto. En el subgrupo de pacientes con ultrasonido endoscópico, el grado de regresión tumoral de Manrard se correlacionó con sobrevida libre de enfermedad, pero el downstage determinado por TNM no. Como consecuencia, la regresión tumoral es mejor factor pronóstico que el downstaging. El grado de regresión tumoral mostró ser un mejor factor pronóstico que el downstaging evaluado por etapificación TNM. (19)

En 1997 O. Dworak et al. (20), en el panorama de aquel momento de que la terapia estándar del carcinoma rectal era quirúrgico, proyectaban que la QTRT preoperatoria jugaría un papel en enfermedad localmente avanzada. Ofrecieron una propuesta de un sistema de grado de regresión tumoral (no disponible en literatura en ese momento). Reclutaron 17 pacientes de 1989-1994 universidad de Erlangen, de piezas quirúrgicas de pacientes tratados con QTRT y cirugía 4-8 semanas posterior, el grado de regresión tumoral se clasificó como muestra la Figura 2. (20)

En sus resultados, no se encontraron casos sin tejido de carcinoma viable (no regresión grado 4). Se encontró una reducción en la profundidad de invasión tras QTRT en 67% comparado con US y en 60% comparado con hallazgos TAC. Comentaron que el “downstaging” tras QTRT es

consecuencia probable de insuficiencia de Ultrasonido endorrectal (ERUS) y/o TAC y no un cambio real en status ganglionar. Concluyeron que “la QTRT no es capaz de eliminar todas las células tumorales en nuestra experiencia”. (20)

Grado de Regresión tumoral de Dworak 1997	
Grado 0:	No regresión
Grado 1:	Masa tumoral dominante con fibrosis obvia y/o vasculopatía
Grado 2:	Cambios fibróticos dominantes con pocas células tumorales o grupos (fácil de encontrar)
Grado 3:	Muy pocas (difícil de encontrar microscópica) células tumorales en tejido fibrótico con o sin sustancia mucosa
Grado 4:	No células tumorales, solo masa fibrótica (regresión o respuesta total)

Figura 2. Grado de Regresión tumoral Dworak, 1997.

En 2005, en Italia, Margherita Gavioli et al. (21) evaluó el pronóstico de la enfermedad esterilizada (pCR) y la enfermedad mínima residual. En cáncer rectal avanzado, la quimiorradiación puede inducir la disminución de la etapa hasta la desaparición completa de tumor o persistencia en forma mínima. La respuesta completa y enfermedad residual mínima generalmente se consideran similares. Reclutaron de 1998 a 2004, 139 pacientes con cáncer rectal T3/T4 N0/N+, tratados con QTRT preoperatoria y cirugía curativa tras 6 a 8 semanas. Usaron el grado de regresión de Dworak. *Consideraron el Downstaging tumoral a una etapa patológica menor a la etapa clínica por estudios preoperatorios* (ultrasonido endoscópico). Se observó una diferencia significativa en la tasa de recurrencia local a 5 años estimada para la respuesta completa fue de 0%, para la enfermedad residual mínima 10%, y para la enfermedad residual 34 (P = 0.004). La tasa de sobrevida específica a 5 años fue de 100% para grupo de respuesta completa, 89% para grupo con enfermedad mínima, y 74% para pacientes con enfermedad residual (P = 0.06). El downstaging tumoral se ha asociado con un incremento en la resecabilidad, una mayor tasa de cirugía preservadora de esfínter y aumento en control local y sobrevida de pacientes. *Consideraron que el sistema TNM no tiene el mismo valor predictivo en cáncer rectal sujeto a tratamiento preoperatorio*. La regresión tumoral en respuesta de la quimiorradiación aparenta ser un indicador de mejor indicador pronóstico. Es importante evaluar sistemáticamente el grado de regresión tumoral en cáncer rectal sujeto a quimiorradiación, junto a etapa y pTNM. Es recomendable evaluar la regresión tumoral tan precisamente como sea posible,

al distinguir diferentes grados de respuesta adoptando un método reproducible estándar de clasificación que permita comparación de datos entre distintos institutos.(21)

En 2002, Leyo Ruo et al.(22) en MSKCC en EE.UU, desarrolló un estudio con el objetivo de determinar si factores los clinopatológicos, incluida la extensión de respuesta patológica a tratamiento preoperatorio, tienen impacto en la sobrevida libre de recurrencia a largo tiempo en pacientes con cáncer rectal primario localmente avanzado tras terapia multimodal óptima. Reclutaron de 1987 a 1993 MSCKCC. La respuesta de cáncer rectal se documentó como porcentaje de respuesta histológica, en rango de no evidencia de efecto a tratamiento (0%) a respuesta completa con no tumor viable identificado (100%, Figura 3).

Clasificación de Ruo 2002. MSKCC	
Score 0:	Tumores que no exhibieron respuesta
Score 1:	Respuesta en hasta 1/3 del tumor (1-33%)
Score 2:	Respuesta entre 1/3 y 2/3 del tumor (34-66%)
Score 3:	Respuesta mayor a 2/3 pero menos que completa (67-95%)
Score 3+:	Respuesta en 96-99%
Score 4:	Respuesta completa (100%)

Figura 3. Clasificación de RUO 2002. MSKCC.

Se desarrolló una escala de grado por D.S.K y validada para medir respuesta en pacientes con NSCLC que recibieron QT, se usó para categorizar respuesta patológica a RT +/- QT. Documentaron que la extensión de respuesta a QT +/- RT preoperatoria, con análisis categórico (grado de respuesta) o continuo (porcentaje de respuesta) no tuvieron impacto en sobrevida libre de recurrencia. La presencia de características patológicas adversas y status ganglionar positivo identificados en espécimen quirúrgico de cáncer rectal irradiado fueron un factor predictivo estadísticamente significativo para sobrevida libre de recurrencia en el análisis univariado y multivariado. (22)

Pacientes con cáncer rectal resecado con respuesta patológica completa a QT/RT preoperatoria tuvieron 100% de sobrevida libre de recurrencia a 5 años. Media sobrevida 26 meses. Concluyeron que se requiere un seguimiento de 5 años para detectar 80% de las fallas. 18 pacientes mostraron respuesta patológica completa o casi completa (mayor a 95%) a QT/RT preoperatoria. La sobrevida libre de recurrencia en este subgrupo de pacientes fue de 94%, solo un caso presentó recurrencia documentada, este murió por metástasis óseas difusas 3 meses tras cirugía (probablemente representó metástasis sincrónicas no reconocidas (dolor de espalda

previo)). Observaron que esperar más entre cirugía y término de radioterapia (más de 4 semanas) permite que se termine de establecer efecto biológico de radioterapia sobre el tumor. (22)

En 2004. Jinru Shia et al. (23) en MSKCC, se planteó que las alteraciones histopatológicas en adenocarcinoma rectal y su significado pronóstico no se habían caracterizado por completo. En este estudio se analizaron a detalle las alteraciones morfológicas del estroma y células tumorales en 66 pacientes con carcinoma rectal post-tratamiento localmente avanzado T3-T4, N1.

Grado de respuesta patológica de Shia 2004, MSKCC	
Respuesta patológica completa	100%
Respuesta casi completa	igual o mayor a 95%
Respuesta parcial	1-33%, 34-66%, 67-94%

Figura 4. Grado de respuesta patológica de Shia 2004, MSKCC

Tras QTRT, la revisión patológica mostró alguna respuesta a tratamiento en todos los pacientes, 13.4% respuesta completa, y 11.9% casi completa (más del 95% de tumor reemplazado por tejido fibroinflamatorio). Este estudio representa la primer determinación morfológica de carcinoma rectal que ha sido sujeto a curso largo de QT/RT preoperatoria. demostrando distintas características morfológicas en carcinomas rectales tratados que tienen relevancia pronóstica. Múltiples estudios sugieren que una respuesta tumoral completa o una disminución de la etapa tumoral se asocian a mejor resultado. Se ha mostrado que las células tumorales en cáncer de recto post-irradiación frecuentemente muestran diferenciación endocrina como se demuestra por cambios morfológicos endocrinos e inmunorreactividad positiva a cromogranina. La presencia de células endocrinas se asoció cercanamente a una mayor respuesta al tratamiento. El propósito fue proveer una descripción morfológica detallada de carcinoma rectal que ha sido sujeto a cursos largos de radioterapia con o sin quimioterapia previo a cirugía, e identificar patrones de alteración morfológica que puedan cargar con significado pronóstico.

No se identificó una asociación significativa entre varios parámetros morfológicos y respuesta a tratamiento excepto displasia de alto grado y diferenciación endocrina. La presencia de displasia de alto grado correlacionó significativamente con peor respuesta patológica (P menor 0.001)

mientras que la presencia de diferenciación endocrina se correlacionó significativamente con una respuesta patológica más avanzada (P menor a 0.001). No hubo asociación significativa entre la extensión de respuesta patológica y sobrevida libre de recurrencia a 5 años.

Sin embargo una diferencia significativa marginal en sobrevida libre de recurrencia se observó entre pacientes con respuesta patológica mayor o igual a 95% y aquellos con una respuesta menor al 95% (P = 0.057). Adicionalmente el status ganglionar, invasión linfovascular, etapa patológica de tumor residual, y downstaging tumoral se asociaron significativamente con sobrevida libre de recurrencia. Este estudio mostró distintas características morfológicas que significativamente se asocian a sobrevida libre de recurrencia. Pacientes con cáncer rectal postirradiado que mostraron estroma con abundantes células inflamatorias o úlcera activa superficial tuvieron mejor resultado. (23)

En 2005, en Irlanda, R. Ryan et al. (24), en un estudio de cohorte prospectivo, analizó 247 pacientes con cáncer rectal entre 1997 y 2003. Usando el score de 5 puntos, un score de TGR diferente se reporto por cada patólogo en 16 especímenes (Figura 5).

Grado de regresión tumoral modificado por Ryan 2005 (Tumor regression grade, TRG)		
TRG 5 puntos	Descripción	TRG 3 puntos
1	No células de cáncer viables	1
2	Células únicas o pequeños grupos de células de cáncer	
3	Cáncer residual con sobrecrecimiento por fibrosis	2
4	Fibrosis significativa con sobrecrecimiento por cáncer	3
5	No fibrosis con cáncer residual extenso	

Figura 5. Grado de regresión tumoral modificado por Ryan, 2005.

En un intento de mejorar la reproducibilidad mientras se clasifica a paciente en grupos pronósticos significativos, se reevaluaron los tumores usando el grado de regresión modificado de 3 puntos. Usando esta forma la mayoría de pacientes fueron estratificados de forma reproducible a una categoría correcta. Respecto a sobrevida, no se encontró asociación significativa entre respuesta tumoral y sobrevida cáncer específica; sin embargo, no ocurrió recurrencia local o a distancia en respondedores completos o casi completa (TGR 3 puntos score

de 1). Una clasificación de grado de 3 puntos alberga información pronóstica de calidad similar, mientras ofrece un implemento fácil y más reproducible.

Permaneciendo esta última como la recomendada para expresar grado de respuesta patológica en la 8va edición de la AJCC, sin embargo consideramos que al no contar con medida numérica expresada en porcentaje, no es una medición del todo objetiva por lo que el enfoque de este estudio se dará en grado de respuesta expresada en porcentaje.

JUSTIFICACIÓN

El cáncer colorrectal es un problema de salud pública a nivel mundial y en México, por lo que se debe estudiar todo factor que tenga un impacto en el pronóstico a mediano y largo plazo como sería la respuesta al tratamiento en el cáncer de recto localmente avanzado. Uno de los factores más importantes es la disminución de etapa tumoral postneoadyuvancia de cáncer rectal. La etapa patológica III de recto es el talón de Aquiles del cáncer de recto; debido que a pesar del esquema de tratamiento, los pacientes permanecen con la tendencia de recurrir a distancia a mediano y largo plazo (40- 60%) y de una recurrencia locorregional que no rebasa el 15%. Por ejemplo; en las etapas IIa patológica; de aparente buen pronóstico, estando solo en la grasa mesorrectal y los ganglios son negativos (ypT3N0M0), nos encontramos con recurrencias globales arriba del 25% de las cuales cerca del 80% son sistémicas. Así el otro extremo, donde se nos reporta que un 90 a 95% del tumor está sustituido por infiltrado fibroinflamatorio y permanecen solo células viables en la grasa en un bajo porcentaje (ypT3N0M0); estos pacientes son a mediano y largo plazo de mejor pronóstico pese a que ambos son etapa IIa, lo cual en nuestro punto de vista la disminución de etapa tumoral (de cTNM a una etapa ypTNM menor) no es el mejor parámetro predictor del pronóstico de un paciente post neoadyuvancia y nos habla del comportamiento biológico de la enfermedad, por tal motivo nos daremos a la tarea de explorar la significancia de la etapa disminución de etapa tumoral y el porcentaje de respuesta patológica en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado que recibieron terapia neoadyuvante con base a la supervivencia global y período libre de enfermedad (recurrencia) de estos pacientes, en análisis con el resto de variables planteadas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la literatura mundial; uno de los predictores pronósticos del comportamiento de la enfermedad es la etapa patológica post neoadyuvancia (ypTNM), y de acuerdo a nuestra observación, se considera que no es el único factor pronóstico de la evolución en un paciente con cáncer de recto localmente avanzado; si no la proporción de fibrosis/células tumorales viables (respuesta patológica) en pieza quirúrgica independientemente de la etapa patológica post neoadyuvancia (ypTNM). Considerando que el porcentaje de respuesta patológica tiene un valor predictor diferente a la etapa patológica relacionada al pronóstico oncológico expresado en sobrevida y recurrencia (periodo libre de enfermedad).

En este grupo de pacientes, estos dos factores son variables independientes entre sí, el grado de respuesta patológica no depende de la disminución de etapa tumoral post neoadyuvancia ni viceversa. Por tal motivo, se planteó realizar este protocolo, con la finalidad de dar otro enfoque a la evaluación del comportamiento biológico como resultado del tratamiento oncológico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación de la disminución de etapa tumoral post neoadyuvancia y el porcentaje de respuesta patológica en el pronóstico oncológico de pacientes con cáncer de recto localmente avanzado?

HIPÓTESIS

No se formuló una hipótesis. Dado que este proyecto implicó un análisis de tipo exploratorio, no plantea una comparación entre dos factores para validarla o descartarla. Se reportó el resultado obtenido.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar con base a la disminución de etapa tumoral post neoadyuvancia y porcentaje de respuesta patológica la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado tratados neoadyuvancia y cirugía.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la disminución de etapa tumoral postneoadyuvancia (migración de etapa patológica postneoadyuvancia respecto a la etapa clínica al diagnóstico) de los pacientes incluidos en el estudio.
- Determinar el porcentaje de respuesta patológica de los pacientes incluidos en base a la descripción del grupo de MSKCC (expresado en porcentaje) y como variable numérica continua.
- Observar la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad (recurrencia local y a distancia) con base al análisis multivariado tomando como eje los factores de disminución de etapa tumoral postneoadyuvancia y porcentaje de respuesta patológica en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado.

MATERIAL & MÉTODOS

Diseño del estudio

Es un estudio observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo.

El estudio se llevó a cabo en el Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, UMAE Hospital de Oncología, Servicio de Tumores de Colon, recto y ano, en el período comprendido entre Enero de 2017 a Diciembre de 2018.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma rectal confirmado por biopsia
- Topografía de recto distal: medio e inferior (más de 5 a 10 cm del margen anal (medio), 5 cm o menos del margen (inferior)).
- Estadio clínico inicial II (infiltración transmural T2-T3N0) y III (actividad ganglionar TxN+)
- Que hayan completado un esquema de terapia neoadyuvante en sus distintas modalidades
- Con intervalo entre término de neoadyuvancia y cirugía de al menos 7 semanas
- Sometido escisión mesorrectal total por cualquier abordaje (abierto, laparoscópico) en el Instituto Mexicano del Seguro Social Centro Médico Nacional Siglo XXI UMAE Hospital de Oncología en el período de Enero 2017 a Diciembre 2018

Criterios de exclusión:

- Diagnóstico de otro cáncer primario de alto riesgo de sitio ajeno al recto distal (por ejemplo: cáncer de páncreas, gástrico, mama avanzado, etcétera)
- Pacientes con cáncer de recto distal etapas I (confinado a mucosa) y IV (metastásico)
- Pacientes quienes no recibieron el régimen completo de quimiorradioterapia neoadyuvante
- Pacientes con escisión mesorrectal total realizada fuera de la unidad
- Tumores de recto superior (entre 10 y 15 cm al margen anal)
- Aquellos pacientes que en las laminillas de su pieza quirúrgica, no se incluyeran más de 5 cortes del lecho tumoral para su evaluación.

Criterios de eliminación:

- Ninguno

Tamaño de muestra:

Dado que es un estudio exploratorio en una muestra fija no amerita calculo tamaño de muestra.

Análisis estadístico

Se trató de un estudio de cohorte observacional, analítico, longitudinal , retrospectivo. En el periodo de Enero de 2017 a Diciembre de 2018. El estudio se realizó en el Instituto Mexicano del Seguro Social Centro Médico Nacional Siglo XXI UMAE Hospital de Oncología; se incluyeron pacientes con adenocarcinoma rectal localmente avanzado (etapa clínica II (infiltración transmural) y III (actividad ganglionar)) que recibieron tratamiento preoperatorio con radioquimioterapia en sus diferentes modalidades y escisión mesorrectal total (neoadyuvancia y cirugía). El análisis patológico con base a porcentaje de respuesta patológica y disminución de etapa tumoral post neoadyuvancia. Los objetivos fueron la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

El análisis estadístico se tomó una muestra de casos consecutivos de 2 años, se hizo estadística descriptiva utilizando las variables cuantitativas media o mediana de acuerdo a la distribución de las mismas con su respectiva desviación estándar o mínimos y máximos, según lo correspondiente, en caso de distribución normal, la comparación de medias es con T de Student y si tienen libre distribución con U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes. El análisis bivariado con Chi cuadrada para la asociación y se utilizarán curvas de Kaplan-Meier con long rank y análisis multivariado de Cox; para ver la supervivencia y recurrencia. Se trabajaron datos mediante el software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 26.

VARIABLES

Tabla de variables				
VARIABLES:	Tipo de Variable	Definición conceptual	Definición Operativa	Escala de medición
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Edad de paciente al momento del diagnóstico.	Años
Género	Cualitativa nominal dicotómica	Conjunto de características que definen el sexo biológico.	Género biológico de paciente.	1.- Hombre. 2.- Mujer
Comorbilidades	Cualitativa nominal	También conocida como morbilidad asociada, es un término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona.	Enfermedades crónicas subyacentes padecidas por el paciente al momento de el diagnóstico y tratamiento de padecimiento oncológico.	1.- Diabetes Mellitus tipo 2. 2.- Hipertensión arterial sistémica. 3.- Otros
Síntoma de presentación clínica	Cualitativa nominal	Síntoma predominante de presentación clínica al momento del diagnóstico: sangrado intraluminal, dolor abdominal, obstrucción intestinal, fístula recto-vesical, fístula recto-vaginal.	Síntoma predominante de presentación clínica al momento del diagnóstico: sangrado intraluminal, dolor abdominal, obstrucción intestinal, fístula recto-vesical, fístula recto-vaginal.	1.- Sangrado tubo digestivo bajo, 2.- Dolor abdominal, 3.- Obstrucción intestinal, 4.- Fístula recto-vesical, 5.- Fístula recto-vaginal, 6.- Otros.
Anemia pretratamiento	Cualitativa nominal	Trastorno en el cual número de eritrocitos es insuficiente para satisfacer las necesidades del organismo, siendo en algunos estudios factor asociado a pronóstico en cáncer de recto.	Paciente con anemia pretratamiento clasificado por grados según la OMS.	1.- Grado I: 10-13 g/dl. Grado II 8-9.9 g/dl. Grado III: 6-7.9 g/dl. Grado IV: menor a 6 g/dl
Porcentaje de obstrucción tumoral	Cuantitativa discreta	Bloqueo de tránsito intestinal por causa de masa tumoral expresada en porcentaje.	Bloqueo de tránsito intestinal por causa de masa tumoral expresada en porcentaje.	Porcentaje
Albúmina sérica pre tratamiento	Cuantitativa continua	Proteína principal de síntesis hepática, constituye reflejo de estado nutricional y factor pronóstico asociado a dehiscencia anastomótica.	Nivel sérico albúmina pretratamiento.	Gramo/decilitro
Índice neutrófilo-linfocito (INL)	Cuantitativa discreta	Cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos y constituye un marcador de inflamación subclínica con valor pronóstico en enfermedades (oncológicas).	Cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos y constituye un marcador de inflamación subclínica con valor pronóstico en enfermedades (oncológicas).	Número entero
Nivel ACE pretratamiento	Cuantitativa continua	Nivel sérico de antígeno carcinoembrionario en pacientes con cáncer de recto al momento del diagnóstico.	Nivel sérico de antígeno carcinoembrionario en pacientes con cáncer de recto al momento del diagnóstico.	Nanogramo/mililitro
T pretratamiento	Cualitativa nominal	Previo a tratamiento T según última edición del sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8va edición. TX: no se puede determinar tumor. T0: no evidencia de tumor primario. Tis: Carcinoma in situ: carcinoma intramucoso (involucro de lámina propia sin extensión a muscularis mucosae). T1: Tumor invade submucosa (a través de muscularis mucosa, pero no a la muscularis propia). T2: Tumor invade muscularis propia. T3: Tumor invade a través de muscularis propia a tejido pericolicorrectal. T4: Tumor invade peritoneo visceral o invade o adhiere órgano o estructura adyacente. T4a: Tumor invade a través de peritoneo viscera (incluida perforación macroscópica de intestino a través de tumor e invasión continua de tumor a través de áreas de inflamación de la superficie visceral de peritoneo). T4b: Tumor invade o adhiere directamente órgano o estructura adyacente.	Previo a tratamiento T según última edición del sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8va edición. TX: no se puede determinar tumor. T0: no evidencia de tumor primario. Tis: Carcinoma in situ: carcinoma intramucoso (involucro de lámina propia sin extensión a muscularis mucosae). T1: Tumor invade submucosa (a través de muscularis mucosa, pero no a la muscularis propia). T2: Tumor invade muscularis propia. T3: Tumor invade a través de muscularis propia a tejido pericolicorrectal. T4: Tumor invade peritoneo visceral o invade o adhiere órgano o estructura adyacente. T4a: Tumor invade a través de peritoneo viscera (incluida perforación macroscópica de intestino a través de tumor e invasión continua de tumor a través de áreas de inflamación de la superficie visceral de peritoneo). T4b: Tumor invade o adhiere directamente órgano o estructura adyacente.	1.- T0. 2.- T1. 3.- T2. 4.-T3. 5.- T4a. 6.- T4b.

N pretratamiento	Cualitativa nominal	Previo a tratamiento N según última edición del sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8va edición. NX: no se pueden determinar ganglios. N0: No ganglios con metástasis. N1: Uno o tres ganglios linfáticos regionales son positivos (tumor en ganglios linfáticos que mida igual o más de 0.2 mm), o cualquier número de depósitos tumorales presentes y todos identificables en ganglios linfáticos son negativos. N1a: un ganglio linfático es positivo. N1b: 2 o 3 ganglios son positivos. N1c: No ganglios linfáticos positivos, pero hay depósitos tumorales en subserosa, mesenterio o en tejidos pericolicos o perirectales/mesorrectales. N2: cuatro o más ganglios linfáticos regionales son positivos. N2a: 4 o 6 ganglios regionales positivos. N2b: 7 o más ganglios linfáticos positivos.	Previo a tratamiento N según última edición del sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8va edición. NX: no se pueden determinar ganglios. N0: No ganglios con metástasis. N1: Uno o tres ganglios linfáticos regionales son positivos (tumor en ganglios linfáticos que mida igual o más de 0.2 mm), o cualquier número de depósitos tumorales presentes y todos identificables en ganglios linfáticos son negativos. N1a: un ganglio linfático es positivo. N1b: 2 o 3 ganglios son positivos. N1c: No ganglios linfáticos positivos, pero hay depósitos tumorales en subserosa, mesenterio o en tejidos pericolicos o perirectales/mesorrectales. N2: cuatro o más ganglios linfáticos regionales son positivos. N2a: 4 o 6 ganglios regionales positivos. N2b: 7 o más ganglios linfáticos positivos.	1.- N0. 2.- N1a. 3.- N1b. 4.- N1c. 5.- N2a. 6.- N2b.
Etapla pretratamiento Tomografía Axial Computada (presencia de metástasis)	Cualitativa nominal	Sistema de estadificación empleado en cáncer de recto de acuerdo a la última edición del sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8va edición. Por hallazgo de Tomografía Axial Computada contrastada de metástasis a distancia.	Sistema de estadificación empleado en cáncer de recto de acuerdo a la última edición del sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8va edición. Por hallazgo de Tomografía Axial Computada contrastada de metástasis a distancia.	1.- M0, 2.- M1
Etapla pretratamiento (clínica) por resonancia magnética	Cualitativa nominal	Sistema de estadificación empleado en cáncer de recto de acuerdo a la última edición del sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8va edición. Por hallazgo de resonancia magnética.	Etapla clínica de tumor de acuerdo a Clasificación de TNM por AJCC 8va edición por hallazgo en resonancia magnética.	1.- RMN. T3,N0. 2.- T4, N0, 3.- T1 - T2, N1, 4.- T1, N2a, 5.- T3, N1. 6.- T4, N1. 7.- T2, N2a, 8.- T3, N2a. 9.- T1, N2b. 10.- T2, N2b. 11.- T4a, N2a. 12.- T3, N2b. 13.- T4a, N2b. 14.- T4b, N1. 15.- T4b, N2
Distancia a margen anal (Altura tumoral)	Cualitativa nominal	Localización anatómica del tumor respecto al margen anal.	Altura tumoral dependiendo distancia a margen anal: tercio superior (10-15 cm), tercio medio (5-10 cm), tercio inferior (2-5 cm).	1.- Tercio superior. 2.- Tercio medio. 3.- Tercio inferior
Esquema de Neoadyuvancia, con base a dosis de Radioterapia	Cualitativa nominal	Disposicipon de Quimioterapia y radioterapia en pauta de tratamiento preoperatorio para cáncer de recto localmente avanzado.	Por tipo, tiempo y disposición de secuencia de quimioterapia y radioterapia en tratamiento neoadyuvante, con base a dosis de radioterapia prescrita. Dosis de RT: 25 Gy, 37.5 Gy, 45 Gy, 50.4 Gy.	1.- 25 Gy, 2.- 37.5 Gy, 3.- 45 Gy, 4.- 50.4 Gy
Intervalo entre termino de neoadyuvancia y cirugía	Cuantitativa discreta	Tiempo entre finalizada neoadyuvancia (quimiorradioterapia) y cirugía, siendo esto asociado a grado de respuesta patológica, en literatura internacional se expresa en semanas.	Tiempo entre finalizada neoadyuvancia (quimiorradioterapia) y cirugía, siendo esto asociado a grado de respuesta patológica, en literatura internacional se expresa en semanas.	Semanas
Tipo de Cirugía	Cualitativa nominal dicotómica	Tipo de resección oncológica utilizada para alcanzar escisión mesorrectal total.	Resección oncológica utilizada para alcanzar margen libre, resección anterior baja para tumores sin involucro de complejo esfinteriano, resección abdominopélvica para tumores tercio inferior con involucro de complejo esfinteriano.	1.- Resección anterior baja. 2.- Resección abdominoperineal 3.- exenteración pélvica
Tipo de abordaje de resección	Cualitativa nominal dicotómica	Tipo de abordaje quirúrgico utilizado en resección quirúrgica oncológica en variedad de cirugía abierta o por mínima invasión (laparoscópico).	Tipo de abordaje quirúrgico utilizado en resección quirúrgica oncológica.	1.- Abierto. 2.- Laparoscópico
Tiempo Quirúrgico	Cuantitativa discreta	Duración de tiempo quirúrgico desde inicio del mismo hasta su conclusión.	Duración de tiempo quirúrgico medurado en minutos.	Minutos

Sangrado postoperatorio	Cuantitativa discreta	Sangrado que se produce posterior a intervención quirúrgica.	Sangrado que se produce posterior a intervención quirúrgica.	Mililitros
Transfusión de hemoderivados	Cualitativa nominal	Consiste en administración de hemoderivado (hematíes, plasma, plaquetas) por vía intravenosa.	Consiste en administración de hemoderivado (hematíes, plasma, plaquetas) por vía intravenosa.	1.- Si. 2.- No. (Cuántos)
Complicación postquirúrgica. Clasificación Clavien-Dindo a los 30 días	Cualitativa nominal	Específica complicación con base a esta clasificación para dar rango a la complicación de acuerdo a su gravedad de forma objetiva.	Clasificación de Clavien-Dindo de complicaciones postquirúrgicas: Grado I: cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico o quirúrgico, intervención endoscópica o radiológica. Tratamientos aceptados son: antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos o fisioterapia. Este grado incluye infecciones de herida abiertas en cama. Grado II: Requiere tratamiento farmacológico con drogas aparte de grado I. Incluye transfusiones y Nutrición parenteral total. Grado III; Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica. (Grado IIIa: intervención sin anestesia general. IIIb: intervención con anestesia general). Grado IV: Complicaciones que pongan en riesgo la vida (incluidas complicaciones de SNC), que requiera manejo de Unidad Cuidados Intensivos (IVa disfunción de órgano único (incluye diálisis). IVb: Disfunción multiorgánica. Grado V: muerte de paciente.	1.- Grado I. 2.- Grado II. 3.- Grado IIIA. 4.- Grado IIIB. 5.- Grado IVa. 6.- Grado IVb. 7.- Grado V.
Nivel ACE post-tratamiento	Cuantitativa continua	Nivel sérico de antígeno carcinoembrionario en pacientes al concluir tratamiento preoperatorio y quirúrgico.	Nivel sérico de antígeno carcinoembrionario en pacientes al concluir tratamiento preoperatorio y quirúrgico.	Nanogramo/mililitro
Tamaño tumoral	Cuantitativa continua	Tamaño de tumor expresado en sistema métrico decimal.	Medida de tumor en pieza quirúrgica expresada en reporte de patología.	Centímetros
Margen proximal	Cuantitativa continua	Distancia entre borde del tumor y límite más cercano a extremo cefálico de tracto digestivo de pieza quirúrgica.	Distancia entre borde del tumor y límite proximal de pieza quirúrgica.	Centímetros
Margen distal	Cuantitativa continua	Distancia entre borde del tumor y límite más cercano a extremo caudal de tracto digestivo de pieza quirúrgica.	Distancia entre borde del tumor y límite distal de pieza quirúrgica.	Centímetros
Margen circunferencial	Cuantitativa continua	Distancia entre borde del tumor y límite o extremo de pieza quirúrgica respecto a relación con tejido perirrectal.	Distancia entre borde del tumor y límite o extremo de pieza quirúrgica respecto a relación con tejido perirrectal.	Centímetros
Número de ganglios resecaados	Cuantitativa discreta	Número de ganglios resecaados en pieza de escisión mesorrectal total.	Número de ganglios resecaados reportados en pieza de resección oncológica.	Número de ganglios resecaados (1, 2, 3, etcétera)

T post-tratamiento	Cualitativa nominal	Posterior a tratamiento ypT según última edición del sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8va edición. TX: no se puede determinar tumor. T0: no evidencia de tumor primario. Tis: Carcinoma in situ: carcinoma intramucoso (involucro de lámina propia sin extensión a muscularis mucosae). T1: Tumor invade submucosa (a través de muscularis mucosa, pero no a la muscularis propia). T2: Tumor invade muscularis propia. T3: Tumor invade a través de muscularis propia a tejido pericorrectal. T4: Tumor invade peritoneo visceral o invade o adhiere órgano o estructura adyacente. T4a: Tumor invade a través de peritoneo viscera (incluida perforación macroscópica de intestino a través de tumor e invasión continua de tumor a través de áreas de inflamación de la superficie visceral de peritoneo). T4b: Tumor invade o adhiere directamente órgano o estructura adyacente.	Posterior a tratamiento ypT según última edición del sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8va edición. TX: no se puede determinar tumor. T0: no evidencia de tumor primario. Tis: Carcinoma in situ: carcinoma intramucoso (involucro de lámina propia sin extensión a muscularis mucosae). T1: Tumor invade submucosa (a través de muscularis mucosa, pero no a la muscularis propia). T2: Tumor invade muscularis propia. T3: Tumor invade a través de muscularis propia a tejido pericorrectal. T4: Tumor invade peritoneo visceral o invade o adhiere órgano o estructura adyacente. T4a: Tumor invade a través de peritoneo viscera (incluida perforación macroscópica de intestino a través de tumor e invasión continua de tumor a través de áreas de inflamación de la superficie visceral de peritoneo). T4b: Tumor invade o adhiere directamente órgano o estructura adyacente.	1.- ypT0. 2.- ypT1. 3.- ypT2. 4.-ypT3. 5.- ypT4a. 6.- ypT4b.
N post-tratamiento	Cualitativa nominal	posterior a tratamiento ypN según última edición del sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8va edición. NX: no se pueden determinar ganglios. N0: No ganglios con metástasis. N1: Uno o tres ganglios linfáticos regionales son positivos (tumor en ganglios linfáticos que mida igual o más de 0.2 mm), o cualquier número de depósitos tumorales presentes y todos identificables en ganglios linfáticos son negativos. N1a: un ganglio linfático es positivo. N1b: 2 o 3 ganglios son positivos. N1c: No ganglios linfáticos positivos, pero hay depósitos tumorales en subserosa, mesenterio o en tejidos pericolicos o perirectales/mesorrectales. N2: cuatro o más ganglios linfáticos regionales son positivos. N2a: 4 o 6 ganglios regionales positivos. N2b: 7 o más ganglios linfáticos positivos.	posterior a tratamiento ypN según última edición del sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8va edición. NX: no se pueden determinar ganglios. N0: No ganglios con metástasis. N1: Uno o tres ganglios linfáticos regionales son positivos (tumor en ganglios linfáticos que mida igual o más de 0.2 mm), o cualquier número de depósitos tumorales presentes y todos identificables en ganglios linfáticos son negativos. N1a: un ganglio linfático es positivo. N1b: 2 o 3 ganglios son positivos. N1c: No ganglios linfáticos positivos, pero hay depósitos tumorales en subserosa, mesenterio o en tejidos pericolicos o perirectales/mesorrectales. N2: cuatro o más ganglios linfáticos regionales son positivos. N2a: 4 o 6 ganglios regionales positivos. N2b: 7 o más ganglios linfáticos positivos.	1.- ypN0. 2.- ypN1a. 3.- ypN1b. 4.- ypN1c. 5.- ypN2a. 6.- ypN2b.
Etapa post-tratamiento (patológica, yp)	Cualitativa nominal	Estadificación post-neoadyuvante (o etapa post-terapéutica). Mide la respuesta obtenida del cáncer al tratamiento pre quirúrgico.	Etapa patológica de tumor de acuerdo a clasificación de TNM por AJCC 8va edición por hallazgo en pieza patológica que recibieron tratamiento preoperatorio.	1.- yp. ypT3, ypN0. 2.- ypT4, ypN0, 3.- ypT1 - ypT2, ypN1, 4.- ypT1, ypN2a, 5.- ypT3, ypN1. 6.- ypT4, ypN1. 7.- ypT2, ypN2a, 8.- ypT3, ypN2a. 9.- ypT1, ypN2b. 10.- ypT2, ypN2b. 11.- ypT4a, ypN2a. 12.- ypT3, ypN2b. 13.- ypT4a, ypN2b. 14.- ypT4b, ypN1. 15.- ypT4b, ypN2
Budding tumoral	Cualitativa nominal	Presencia de células tumorales únicas o pequeños grupos de hasta 5 células en estroma. (se ha relacionado con transición epitelio-mesenchima).	Presencia de células tumorales únicas o pequeños grupos de hasta 5 células en estroma. (se ha relacionado con transición epitelio-mesenchima).	1.- Si. 2.- No
Grado de diferenciación	Cualitativa nominal	Grado de parentesco entre células tumorales y población de células maduras del tejido de origen tumoral.	Se categoriza en bien diferenciado hacia mal diferenciado respecto a características morfológicas celulares que guardan respecto a población celular de origen.	1.- G1 (bien diferenciado), 2.- G2 (moderadamente diferenciado), 3.- G3 (mal diferenciado)

Patrón de crecimiento en margen tumoral	Cualitativa nominal dicotómica	Hallazgo por patología de frontera de crecimiento tumoral expansivo - si el borde es empujante hacia tejido adyacente o infiltrativo si hay pedículos tumorales que invaden tejido adyacente.	Hallazgo por patología de frontera de crecimiento tumoral expansivo - si el borde es empujante hacia tejido adyacente o infiltrativo si hay pedículos tumorales que invaden tejido adyacente.	1.- Expansivo. 2.- Infiltrativo
Invasión perineural	Cualitativa nominal dicotómica	Infiltración de células tumorales a través de los nervios, extendidas por espacio perineural.	Hallazgo por patología de Infiltración de células tumorales a través de los nervios, extendidas por espacio perineural.	1.- Si. 2.- No
Invasión linfovascular	Cualitativa nominal dicotómica	Observación de células de cáncer dentro de un vaso sanguíneo o vaso linfático.	Observación de células de cáncer dentro de un vaso sanguíneo o vaso linfático.	1.- Si. 2.- No
Subtipo histológico	Cualitativa nominal	Variantes histológicas de cáncer rectal según clasificación histológica propuesta por Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, WHO).	Variantes histológicas de cáncer rectal según clasificación histológica propuesta por Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, WHO).	1.- Adenocarcinoma, 2.- Adenocarcinoma mucinoso (coloide, más del 50% de moco). 3.- Carcinoma en anillo de sello (más de 50% de céls. anillo de sello). 4.- Carcinoma escamoso. 5.- Carcinoma adenoescamoso. 6.- Carcinoma medular. 7.- Carcinoma de células pequeñas (carcinoma neuroendocrino de alto grado). 7.- Carcinoma indiferenciado.
Grado de regresión tumoral descrito por Ryan modificado	Cualitativa nominal	Sistema usado para determinar grado de respuesta como recomienda Manual de etapificación de cáncer AJCC 8va edición modificado por Ry R, et al. 0 - Respuesta completa: No células de cáncer viables remanentes. 1 - Respuesta moderada: solo pequeños grupos o células de cáncer únicas remanentes. 2 - Respuesta mínima: cáncer residual remanente, pero con fibrosis predominante. 3.- Respuesta pobre: poca o nula muerte tumoral, cáncer tumoral extenso.	Sistema usado para determinar grado de respuesta como recomienda Manual de etapificación de cáncer AJCC 8va edición modificado por Ry R, et al. 0 - Respuesta completa: No células de cáncer viables remanentes. 1 - Respuesta moderada: solo pequeños grupos o células de cáncer únicas remanentes. 2 - Respuesta mínima: cáncer residual remanente, pero con fibrosis predominante. 3.- Respuesta pobre: poca o nula muerte tumoral, cáncer tumoral extenso.	0.- Respuesta completa: No células de cáncer viables remanentes. 1 - Respuesta moderada: solo pequeños grupos o células de cáncer únicas remanentes. 2 - Respuesta mínima: cáncer residual remanente, pero con fibrosis predominante. 3.- Respuesta pobre: poca o nula muerte tumoral, cáncer tumoral extenso
Porcentaje de respuesta patológica	Cualitativa nominal	Sistema usado para determinar respuesta tumoral expresada en porcentaje como propuesta por Ruo et al., 2002. Grado de respuesta patológica. Respuesta patológica completa (100%). Respuesta casi completa (mayor o igual a 95% de respuesta). Respuesta parcial mayor (67-94%). Respuesta parcial media (34-66%). Respuesta parcial menor (1-33%).	Sistema usado para determinar respuesta tumoral expresada en porcentaje como propuesta por Ruo et al., 2002. Grado de respuesta patológica. Respuesta patológica completa (100%). Respuesta casi completa (mayor o igual a 95% de respuesta). Respuesta parcial mayor (67-94%). Respuesta parcial media (34-66%). Respuesta parcial menor (1-33%).	1.- Respuesta patológica completa (100%). 2.- Respuesta casi completa (mayor o igual a 95% de respuesta). 3.- Respuesta parcial mayor (67-94%). 4.- Respuesta parcial media (34-66%). 5.- Respuesta parcial menor (1-33%)

Supervivencia libre de enfermedad (recurrencia)	Cuantitativa discreta	Tiempo que se mide después del tratamiento durante el que no se detecta ningún signo del cáncer.	Tiempo transcurrido en meses desde el fin del tratamiento oncológico (fecha de resección quirúrgica) durante el que no se documenta signos clínicos de la enfermedad (hasta documentar recurrencia).	Meses
Sitio de recurrencia	Cualitativa nominal	Sitio de nueva aparición de tumor primario previamente tratado. Diferentes tipos: recurrencia local: cáncer en mismo sitio de origen o muy cerca. Recurrencia regional: Tumor ha crecido en ganglios linfáticos o tejidos cercanos a cáncer primario. Recurrencia a distancia: ha diseminado o extendido a órganos o tejidos a distancia (metástasis).	Sitio de nueva aparición de tumor primario previamente tratado. Diferentes tipos: recurrencia local: cáncer en mismo sitio de origen o muy cerca. Recurrencia regional: Tumor ha crecido en ganglios linfáticos o tejidos cercanos a cáncer primario. Recurrencia a distancia: ha diseminado o extendido a órganos o tejidos a distancia (metástasis).	1.- Recurrencia local. 2.- Recurrencia regional. 3.- Recurrencia a distancia (especificar sitio)
Supervivencia Global	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido desde fecha de diagnóstico o comienzo de tratamiento de una enfermedad durante el cual los pacientes con la enfermedad siguen vivos. En ensayos clínicos se mide como una manera de determinar eficacia de tratamiento.	Tiempo transcurrido desde fecha de diagnóstico durante el cual los pacientes con la enfermedad siguen vivos.	Meses

Descripción general del estudio:

En esta unidad los pacientes con cáncer de recto distal localmente avanzado, tras su etapificación clínica con exploración digital rectal (valorar dimensión tumoral, fijación del órgano a estructuras adyacentes, adenopatías o infiltración del mesorrecto), colonoscopia (valorar dimensión de tumor, permeabilidad de paso del endoscopio), Tomografía axial computada de extensión (descartar metástasis distantes), Resonancia Magnética Nuclear (valorar profundidad de invasión de pared rectal, valorar extensión a mesorrecto, adenopatías presentes). Si tienen extensión mesorrectal por contiguidad (T3-T4N0, estadio II) o si cuentan con sospecha de actividad ganglionar perirrectal (TXN+ EC III) reciben Quimiorradioterapia preoperatoria, y posteriormente son sometidos a escisión mesorrectal total. Posteriormente se evalúa por un patólogo asignado y expide su reporte.

La disminución de etapa tumoral postneoadyuvancia se definió como migración de etapa patológica postneoadyuvancia respecto a la etapa clínica al diagnóstico (ejemplo: de un cT3N1M0 a un ypT2N0M0). El porcentaje de respuesta patológica se definió como la disminución de proporción expresado en porcentaje de células tumorales viables respecto al infiltrado inflamatorio del lecho tumoral en pieza patológica (ejemplo entre mayor proporción de infiltrado fibroinflamatorio mayor el porcentaje de respuesta patológica, “más cicatriz”).

Con motivo de este estudio, se obtuvieron datos de libretas de programación de servicio de colon y record quirúrgico de jefatura de quirófano, buscando a todos los pacientes con cáncer de recto distal localmente avanzados que hayan recibido neoadyuvancia, operados con escisión mesorectal total; que cuenten con pieza definitiva procesada en departamento de patología de esta unidad.

De los casos seleccionados se obtuvieron las laminillas del producto de resección para ser evaluados por Anatomopatólogo adscrito al servicio de anatomía patológica del Hospital de Oncología (Dra. Alejandra Mantilla Morales). De este material, se consideró para la evaluación a aquellos casos que incluyeron más de 5 cortes del lecho tumoral como sugiere el Colegio Británico de Patólogos, así como contar con seguimiento reciente en consulta externa con fecha de última consulta desde finales de 2022 (al menos 60 meses de vigilancia). En los casos seleccionados se evaluó el grado de fibrosis, inflamación, úlcera, necrosis y células tumorales viables en todas las laminillas correspondientes al lecho tumoral, para así determinar el porcentaje de respuesta patológica. Para la evaluación de la etapa post neoadyuvancia se evaluó la infiltración máxima de la neoplasia en la pared rectal y los ganglios linfáticos resecados para determinar si tienen o no metástasis. Se reportaron datos obtenidos, y analizó con el resto de variables.

Contando con el expediente físico en archivo de los pacientes se obtuvieron todas las variables clínicas consideradas previamente y se complementó la base de datos, para posteriormente realizar el análisis estadístico. Los resultados se reportaron al término mediante un examen de grado.

CONSIDERACIONES ETICAS

Esta tesis se fundamenta en la evidencia actual y reportada a nivel mundial. El protocolo fue sometido a evaluación y aprobación a los Comités Locales de Bioética e Investigación de la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Al ser aceptado, se ejecutó con estricto apego a los principios éticos para investigación en seres humanos, que incluyen: respeto, beneficencia, no maleficencia y justicia. Se ha diseñado con base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, de la declaración de Helsinki de la

Asamblea Médica Mundial, adoptada por la 18ª asamblea de la Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia, Junio de 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial de Tokio, Japón en Octubre de 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial de Venecia, Italia en Octubre de 1943, 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General en Sudáfrica, Octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia, Octubre 2000. Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002, Nota de Clarificación de Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004, revisión por 59ª Asamblea General Seúl Corea del Sur 2008. De acuerdo con La Ley de General de Salud publicada en el Diario Oficial de la Federación en su última reforma del día 16 de mayo de 2022 refiere los artículos del capítulo Quinto 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102 y 103, además del artículo número 41 Bis donde se determina que los Comités Hospitalarios de Bioética y de Ética en la Investigación se sujetarán a la legislación vigente y a los criterios que establezca la Comisión Nacional de Bioética. Se clasificó el riesgo de investigación según el Reglamento de la Ley general de salud en materia de investigación para la salud y su última reforma publicada en el Diario Oficial de la Federación el 02 de abril de 2014 descrito en el artículo número 17 se determinó como investigación sin riesgo ya que no se realizó ninguna intervención o modificación directa a los individuos que participarán en el estudio. Según los artículos 38 y 39 para las investigaciones clasificadas como de riesgo deberán determinarse los riesgos y beneficios sin embargo esta investigación es sin riesgo por lo cual no aplicará lo anterior. Los posibles beneficios para la investigación serán indirectos y radicaron principalmente en poder conocer la “ASOCIACIÓN DE LA DISMINUCIÓN DE ETAPA TUMORAL POST NEOADYUVANCIA Y EL PORCENTAJE DE RESPUESTA PATOLÓGICA EN EL PRONÓSTICO ONCOLÓGICO DE PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO”. Se consideró que en el balance riesgo beneficio no hay inconvenientes éticos en realizar la investigación ya que no hubo riesgos y serán más los beneficios. Se solicita dispensa del consentimiento informado con base en el punto 10 de las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la investigación en salud con seres humanos, elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe ningún conflicto de interés al realizar este estudio.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO.

En la actualidad la disminución de etapa patológica (ypTNM) respecto a la etapa clínica (cTNM) (el downstage) es el factor pronóstico más importante en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, ya que determina la evolución en término de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, sin embargo hay otros factores patológicos no explorados que pueden llegar a tener peso en el pronóstico de esta enfermedad. Explorando este grupo de pacientes podemos encontrar diferencias en el comportamiento biológico de la enfermedad postneoadyuvancia que permitan predecir el resultado oncológico de cada escenario, y así plantear estrategias de vigilancia o complementación terapéutica precisa.

RECURSOS

RECURSOS HUMANOS:

- Cirujana Oncóloga, adscrito al Servicio de Tumores de Colon, Recto & Ano del Instituto Mexicano del Seguro Social Centro Médico Nacional Siglo XXI UMAE Hospital de Oncología; quien fungirá como investigador principal e investigador asociado.
- Anatomopatóloga, adscrito al Servicio de Patología del Instituto Mexicano del Seguro Social Centro Médico Nacional Siglo XXI UMAE Hospital de Oncología; quien fungirá como investigador asociado.
- Médico residente del tercer año de la subespecialidad de Cirugía Oncológica del programa de Instituto Mexicano del Seguro Social Centro Médico Nacional Siglo XXI UMAE Hospital de Oncología.

MATERIALES:

- Hojas de recolección de datos
- Paquetería básica de oficina: Bolígrafos, hojas blancas tamaño carta, computadora portátil, impresora láser, cartucho de tinta negra y de color.
- Acceso a internet
- Software Microsoft Office (Excel y Word).
- Software IBM SPSS Statistics 26

RECURSOS FINANCIEROS:

- No se requirió de recursos financieros en la presente investigación.

RESULTADOS

La muestra consistió en pacientes afiliados al Instituto Mexicano del Seguro Social, tratados en Centro Médico Nacional Siglo XXI, UMAE Hospital de Oncología, en el período comprendido entre Enero 2017 a Diciembre 2018, de los cuales encontramos como universo 238 pacientes operados en la unidad con cáncer de recto localmente avanzado de los cuales se descartaron aquellos con múltiples primarios, enfermedad metastásica al diagnóstico, aquellos de recto superior, y aquellos con una nota de seguimiento al previa a finales de 2022 (que no contaran con vigilancia reciente), permaneciendo entonces N = 101 pacientes con cáncer de recto distal (tercio medio e inferior) localmente avanzado al menos estadio clínico II o III (T3N0M0 y TxN+M0), que recibieron quimiorradioterapia neoadyuvante y posteriormente se sometieron a cirugía resectiva, con nota de seguimiento desde finales de 2022; de estos se registró físicamente archivo clínico, y existencia de laminillas físicas de procedimiento quirúrgico, siendo solo 37 casos con disponibilidad de expediente físico y de laminillas viables para su revisión. Estos n=37 casos corresponden a la población reportada en este estudio.

En el análisis univariado de las variables clínicas y epidemiológicas se encontró una mediana de edad de 62 años con un mínimo de 33 y un máximo de 86 años (Tabla 1.). La distribución de género determinó que el 54.1% (20) corresponden al género masculino y 45.9% (17) al femenino. El 45.9% (17) no contaban con comorbilidades, 16.2% (6) padecían DM2, el 27% (10) Hipertensión arterial. El síntoma de presentación más frecuente fue el sangrado con 30 casos (81.1%).

Tabla 1. Tabla de variables clínicas y epidemiológicas	
Variable. n= 37	n (%)
Edad (años)	62 (33-86)
Vive	
Vivo	34 (91.9)
Finado	3 (8.1)
Género	
Masculino	20 (54.1)
Femenino	17 (45.9)
Comorbidos	
DM2	6 (16.2)
HAS	10 (27)
DM2 + HAS	2 (5.4)
Otros	2 (5.4)
Sin comorbidos	17 (45.9)
Síntoma de presentación	
Sangrado	30 (81.1)
Dolor	1 (2.7)
Obstrucción	2 (5.4)
Fístula (recto-vesical, vaginal, perineal)	2 (5.4)
Estreñimiento	2 (5.4)
Anemia pretratamiento	
Grado I	12 (32.4)
Grado II	1 (2.7)
Grado III	1 (2.7)
Grado IV	0 (0.0)
Sin anemia	23 (62.2)
Albúmina sérica pretratamiento (mg/dl)	4.4 (3-4.9)
Índice neutrófilo linfocito (media)	2 (1-7)
ACE pre neoadyuvancia (ng/ml)	5.14 (1.1 - 121.5)
ACE post quirúrgico (ng/ml)	1.45 (0.58-62.33)
Porcentaje de obstrucción al diagnóstico (%)	60 (10-100)
Distancia a margen anal (tercios)	
Tercio medio	10 (27)
Tercio inferior	27 (73)
Distancia a margen anal (cm)	5 (1-10)
cT	
cT0	0 (0.0)
cT1	0 (0.0)
cT2	1 (2.7)
cT3	29 (78.4)
cT4a	4 (10.8)
cT4b	3 (8.1)
cN	
cN0	7 (18.9)
cN1a	25 (67.6)
cN1b	3 (8.1)
cN2a	2 (5.4)
cN2b	0 (0.0)
M	
M0	36 (97.3)
M1	1 (2.7)
Etapa clínica TNM AJCC 8va ed. 2017	
EC 0. TisN0M0	0 (0.0)
EC I. T1N0M0	0 (0.0)
EC IIA. T3N0M0	4 (10.8)
EC IIB. T4aN0M0	1 (2.7)
EC IIC. T4bN0M0	0 (0.0)
EC IIIA. T1-T2 N1/N1cM0 / T1N2aM0	1 (2.7)
EC IIIB. T3-T4aN1/N1cM0 / T2-T3N2aM0 / T1-T2N2bM0	28 (75.7)
EC IIIC. T4aN2aM0 / T3-T4aN2bM0 / T4bN1-N2M0	3 (8.1)
EC IVA. TxNxM1a	0 (0.0)
EC IVB. TxNxM1b	0 (0.0)
EC IVC. TxNxM1c	0 (0.0)
EC IVC. TxNxM1c	0 (0.0)

La mayoría de los pacientes no contaban con anemia al diagnóstico (62.2%), solo 12 casos (32.4%) contaron con anemia grado I.

Los pacientes contaron con una mediana de albúmina sérica pretratamiento de 4.4 g/dl (1.9-4.9 g/dl), una mediana de índice neutrófilo/linfocito de 2 (1-7), una mediana de Antígeno carcinoembrionario (ACE) pretratamiento de 5.14 ng/ml (1.1-121.5 ng/ml), y un nivel de ACE posttratamiento con una mediana de 7 ng/ml (0.58 a 62.33 ng/ml).

Respecto a las características clínicas del tumor en su presentación los pacientes contaron con una mediana de porcentaje de obstrucción de 60%, con rango de 10 al 100%, el 43.2% de los pacientes tenían una obstrucción del 50% o menor. Respecto a la distancia a margen anal expresado en centímetros una mediana de 5 cm, con un rango de 1 a 10 cm. Los tumores estaban localizados por topografía 27% en el tercio medio del recto y 73% en el tercio inferior del recto. Respecto a la etapa clínica 78.4% de los pacientes eran cT3 y el 18.9% eran cT4 (cT4a 10.8% y cT4b 8.1%), solo 2.7% (1) fue cT2. La mayoría de los pacientes contaron con actividad ganglionar al momento del diagnóstico 81.1% (30) (cN1a 67.6%, cN1b 8.1%, cN2a 5.4%).

Respecto a la etapa clínica cTNM 28 pacientes (75.7%) correspondieron a una etapa clínica EC IIIB (T3-T4aN1/N1cM0, T2-T3N2aM0, T1-T2N2bM0).

Tabla 2. Tabla de variables de tratamiento	
Variable. n = 37	n (%)
Esquema de radioterapia en neoadyuvancia (dosis en Gy)	
25 Gy	0 (0.0)
37.5 Gy	0 (0.0)
45 Gy	7 (18.9)
50.4 Gy	30 (81.1)
Intervalo entre término de radioterapia y cirugía (semanas)	11 (7-246)
Tipo de cirugía	
Resección anterior baja	22 (59.5)
Resección abdominoperineal	12 (32.4)
Exenteración pélvica	3 (8.1)
Tipo de abordaje	
Abierto	37 (100)
Laparoscópico	0 (0.0)
Tiempo quirúrgico	300 (135-720)
Sangrado postoperatorio	450 (70-5450)
Transfusión de hemoderivados postquirúrgica	
Si	6 (16.2)
No	30 (81.1)
Complicaciones clasificación Clavien-Dindo a los 30 días postoperatorios	
Grado I	1 (2.7)
Grado II	3 (8.1)
Grado IIIA	0 (0.0)
Grado IIIB	4 (10.8)
Grado IVa	0 (0.0)
Grado IVb	1 (2.7)
Grado V	0 (0.0)
Sin complicaciones	27 (73)

Conforme a las variables del tratamiento (Tabla 2.); enfocado a dosis de radioterapia durante neoadyuvancia, 18.9% (7) de los pacientes recibieron 45 Gy en 25 fracciones y 81.1% (30) recibieron 50.4 Gy en 28 fracciones. El 51.3% (19) de pacientes tuvieron un intervalo entre finalizada la neoadyuvancia (dosis de última sesión de radioterapia) y el procedimiento quirúrgico entre las 10 y 12 semanas (de 7 a 246 semanas, con una mediana de 11 semanas).

Como tratamiento quirúrgico el 59.5% (22) de los pacientes se sometieron a resección anterior baja, el 32.4% (12) a resección abdominoperineal y 8.1% (3) a exenteración pélvica. El 100% (37) de los abordajes quirúrgicos fue abierto. La mediana de tiempo quirúrgico fue 300 minutos, (135-720 minutos); Tuvieron un sangrado postoperatorio con una mediana de 450 ml (70 a 5450 ml); el 81.1% (30) de los pacientes no ameritaron transfusión postoperatoria, solo el 16.2% (6) ameritaron

transfusión. El 73% (27) pacientes no tuvieron complicaciones postoperatorias, solo 10.8% (4) tuvieron complicaciones Grado IIIB (reintervención con anestesia general) conforme a la clasificación de complicaciones de Clavien-Dindo a los 30 días postoperatorios. No hubo fallecimientos postquirúrgicos dentro de los primeros 30 días del postoperatorio.

Tabla 3. Tabla de variables de patología	
Variable. n = 37	n (%)
Clasificación Ryan Modificado	
0. Respuesta completa: No células de cáncer viables remanentes	16 (43.2)
1. Respuesta moderada: solo pequeños grupos o células de cáncer únicas remanentes	5 (13.5)
2. Respuesta mínima: cáncer residual remanente, pero con fibrosis predominante	11 (29.7)
3. Respuesta pobre: poca o nula muerte tumoral, cáncer tumoral extenso	5 (13.5)
Clasificación propuesta por Ruo 2002. Grupo MSKCC	
Score 1: Respuesta parcial menor (1-33%)	16 (43.2)
Score 2: Respuesta parcial media (34-66%)	3 (8.1)
Score 3: Respuesta parcial mayor (67-94%)	6 (16.2)
Score 3+: Respuesta casi completa (mayor o igual a 95% de respuesta)	3 (8.1)
Score 4: Respuesta patológica completa (100%)	16 (43.2)
Porcentaje de respuesta patológica (%)	95 (2-100)
Respuesta patológica completa o casi completa (mayor a 95%)	
Si	19 (51.4)
No	18 (48.6)
Disminución de etapa patológica respecto a la etapa clínica (downstage)	
Si	26 (70.3)
No	1 (2.7)
Supervivencia global (meses)	71 (33-110)
Supervivencia libre de enfermedad	61 (7-77)
Sitio de recurrencia	
Recurrencia local	0 (0.0)
Recurrencia regional	1 (2.7)
Recurrencia a distancia	6 (16.2)
Sin recurrencia	30 (81.1)
Continuación.	

En el análisis de frecuencia de las variables propias de la pieza patológica (Tabla 3.), encontramos un tamaño tumoral con mediana de 2 cm (0.3 cm – 13); un margen proximal con mediana de 26 cm (10-85cm), un margen distal con mediana de 2.5 cm (0.1 cm y 13 cm); un margen circunferencial con mediana de 1 cm (0.00 a 7 cm), un número de ganglios resecados con mediana de 12 (0-48 ganglios resecados). De la cosecha ganglionar 78.4% (29) no tuvieron ganglios positivos a malignidad, el 21.6% de los pacientes tuvieron ganglios resecados positivos.

Respecto a las variables de la revisión por el patólogo de las laminillas obtenidas (Tabla 3) se encontró que 45.9% (17) tuvieron ypT0, y el 43.2% (16) tuvieron un ypT3. El 73% (27) tuvieron ypN0, y el 27% (10) tuvieron ypN+ (ypN1a-ypN2a). El 43.2% (16) tuvieron una etapa postneoadyuvancia ypEC0 ypT0N0M0, el 21.6% (8) una ypECIIA ypT3N0M0, y el 45.9% (17) tuvieron una etapa patológica entre

ypECIIA, ypECIIIA, ypECIIIB. El 67.6% (25) no tuvieron budding tumoral, pero en el 27% (10) no fue valorable. El 29% (11) tuvieron un grado de diferenciación G1, y el 27% (10) G2, el 40.5% no fue valorable. Respecto al patrón de crecimiento del borde

continuación. Tabla 3. Tabla de variables de patología	
Variable. n = 37	n (%)
Tamaño tumoral (cm)	2 (0.3-13)
Margen proximal (cm)	26 (10-85)
Margen distal (cm)	2.5 (0.1-13)
Margen circunferencial (cm)	1 (0.0-7)
Número de ganglios disecados	12 (0-48)
Número de ganglios positivos	0.00 (0-7)
ypT	
ypT0	17 (45.9)
ypT1	1 (2.7)
ypT2	1 (2.7)
ypT3	16 (43.2)
ypT4a	0 (0.0)
ypT4b	2 (5.4)
ypN	
ypN0	27 (73)
ypN1a	3 (8.1)
ypN1b	2 (5.4)
ypN1c	2 (5.4)
ypN2a	3 (8.1)
ypN2b	0 (0.0)
Estadio patológico ypTNM	
EC 0. ypTisN0M0 / ypT0N0M0	
EC I. ypT1, T2N0M0	2 (5.4)
EC IIA. ypT3N0M0	8 (21.6)
EC IIB. ypT4aN0M0	0 (0.0)
EC IIC. ypT4bN0M0	0 (0.0)
EC IIIA. ypT1-T2 N1/N1cM0 / ypT1N2aM0	1 (2.7)
EC IIIB. ypT3-T4aN1/N1cM0 / ypT2-T3N2aM0 / ypT1-T2N2bM0	8 (21.6)
EC IIIC. ypT4aN2aM0 / ypT3-T4aN2bM0 / ypT4bN1-N2M0	2 (5.4)
EC IVA. ypTxNxM1a	0 (0.0)
EC IVB. TxNxM1b	0 (0.0)
EC IVC. TxNxM1c	0 (0.0)
Budding	
Si	2 (5.4)
No	25 (67.6)
No valorable	10 (27)
Grado de diferenciación	
G1	11 (29.7)
G2	10 (27)
G3	1 (2.7)
No valorable	15 (40.5)
Patron de crecimiento de margen tumoral	
Expansivo	7 (18.9)
Infiltrativo	9 (24.3)
No valorable	21 (56.8)
Invasión perineural	
Si	4 (10.8)
No	23 (62.2)
No valorable	10 (27)
Invasión linfovascular	
Si	4 (10.8)
No	23 (62.2)
No valorable	10 (27)
Subtipo histológico	
Adenocarcinoma	21 (56.8)
No valorable	16 (43.2)
Margen de resección cercana (menor 1 mm) (CRM)	
Si	2 (5.4)
No	35 (94.6)
Infiltrado inflamatorio linfoide	
Si	4 (10.8)
No	23 (62.2)
No valorable	10 (27)

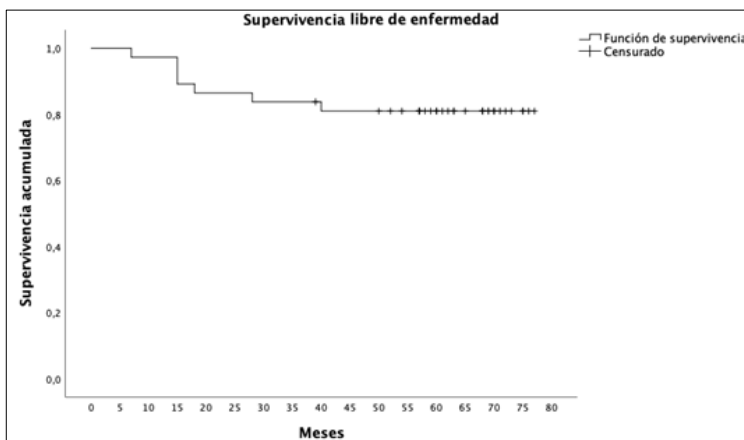
tumoral 18.9% (7) tenía borde expansivo, el 24.3% (9) borde infiltrativo, y el 56.8% (21) no fue valorable. El 62.2% (23) de los casos no tuvieron invasión perineural, 27% (10) no fue valorable. El 62.2% (23) no contaron con invasión linfovascular, 27% (10) no fue valorable. El 51.4% (19) fue un subtipo histológico tipo adenocarcinoma, el 43.2% (16) no fue valorable. No contaron con margen de resección cercano menor a 1 mm (close resection margin, “CRM”) el 94.6% (35). El 73% (27) no contaron con infiltrado inflamatorio linfoide, el 27% (10) no fue valorable.

Observamos a la respuesta patológica con 2 clasificaciones y como variable numérica continua expresada en porcentaje (Tabla 3.); respecto a la clasificación de Ryan modificada encontramos que el 43.2% (16) de los pacientes tuvieron respuesta completa, 13.5% (5) respuesta moderada, 29.7% (11) respuesta mínima, y 13.5% (5) respuesta pobre.

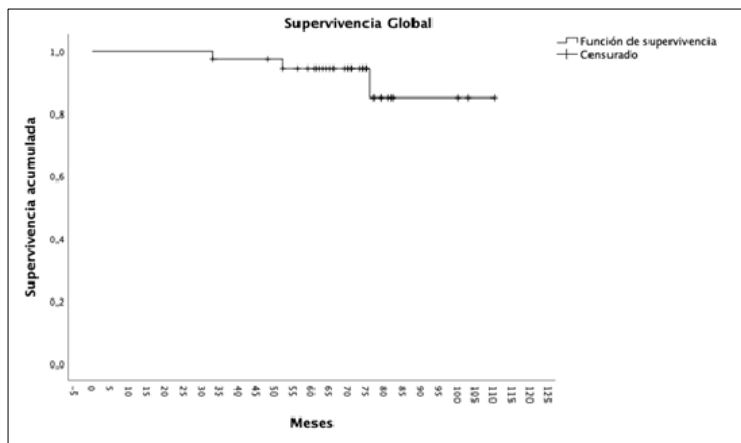
Respecto a la clasificación del grupo de MSKCC encontramos que el 43.2% (16) contaron con respuesta patológica completa (100%), 8.1% (3) Respuesta casi completa

(mayor o igual a 95% de respuesta), 16.2% (6) Respuesta parcial mayor (67-94%), el 18.9% (7) Respuesta parcial media (34-66%), y 13.5% (5) Respuesta parcial menor (1-33%). Se observó en el resultado de porcentaje de respuesta patológica analizado como variable numérica continua expresada en porcentaje que el 45.9% (17) tuvieron un porcentaje de respuesta del 100%, 18.9% (7) tuvieron una respuesta de 40% o menor, y 35.1% (13) contaron un un porcetaje de respuesta patológica entre un 60% y un 95%.

Se observó que hubo en el grupo una supervivencia global una mediana (de fecha de consulta inicial del servicio a última consulta de vigilancia) de 71 meses (33-110 meses).



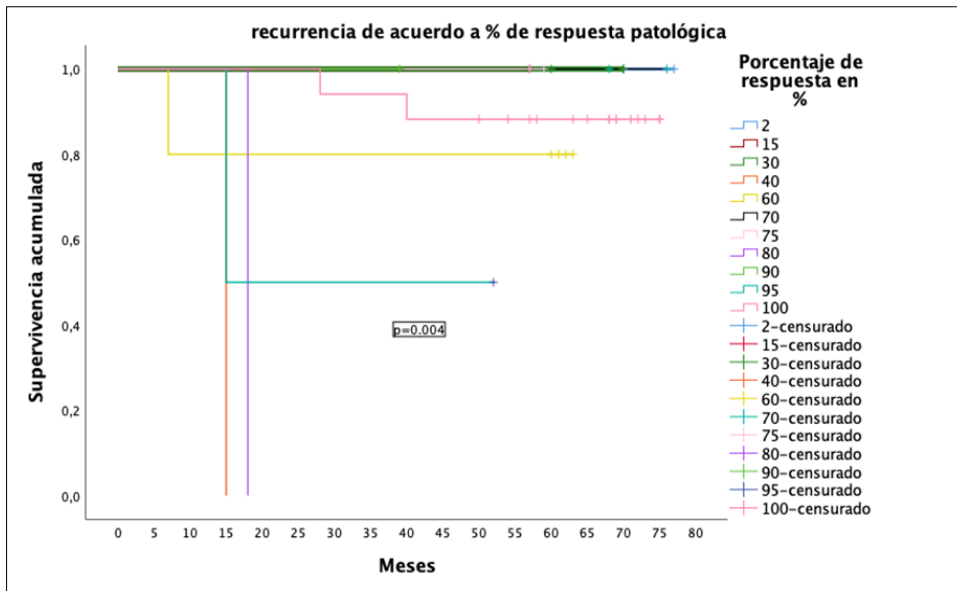
Gráfica 1. Curva de supervivencia libre de enfermedad (Kaplan-Meier).



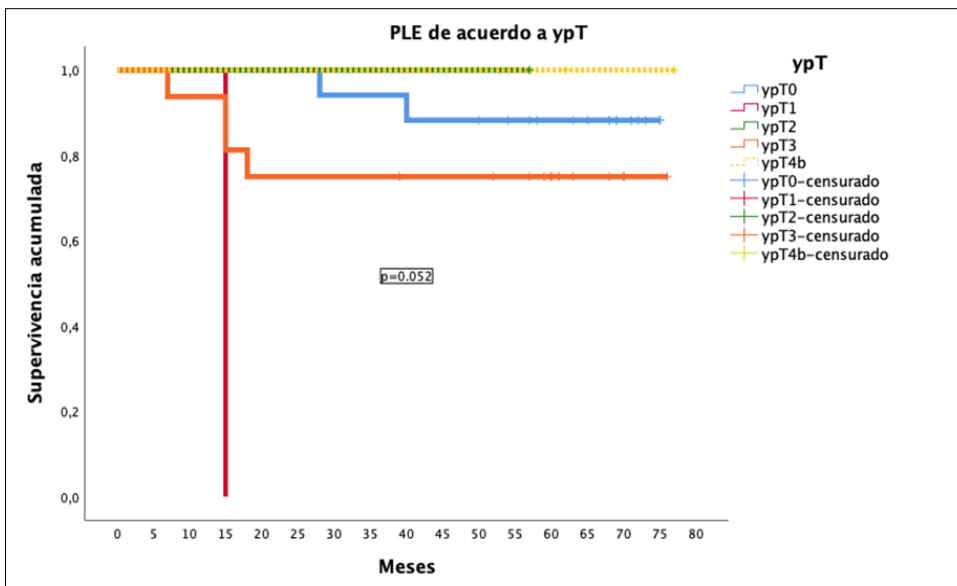
Gráfica 2. Curva de supervivencia global (Kaplan-Meier).

(Gráfica 1). Se identificó una supervivencia libre de enfermedad (fecha de término de tratamiento, hasta fecha dónde se documentó la recurrencia o fecha de última consulta) con una mediana de 61 meses (7-77 meses) (Gráfica 2). El 81.1% (30) de los pacientes no tuvieron recurrencia durante su seguimiento, 16.2% (6) tuvieron recurrencia a distancia y el 2.7% (1) tuvo recurrencia regional. Ningun paciente tuvo recurrencia local.

Al concluir el análisis univariado, se procedió a la determinación de asociación entre variables, no se encontró relación entre variables y la supervivencia global; sin embargo las variables que obtuvieron un resultado estadísticamente significativo asociado a la supervivencia libre de enfermedad fueron el porcentaje respuesta patológica ($p=0.004$) (Gráfica 3) y el ypT ($p=0.052$) (T posneoadyuvancia) (Gráfica 4).

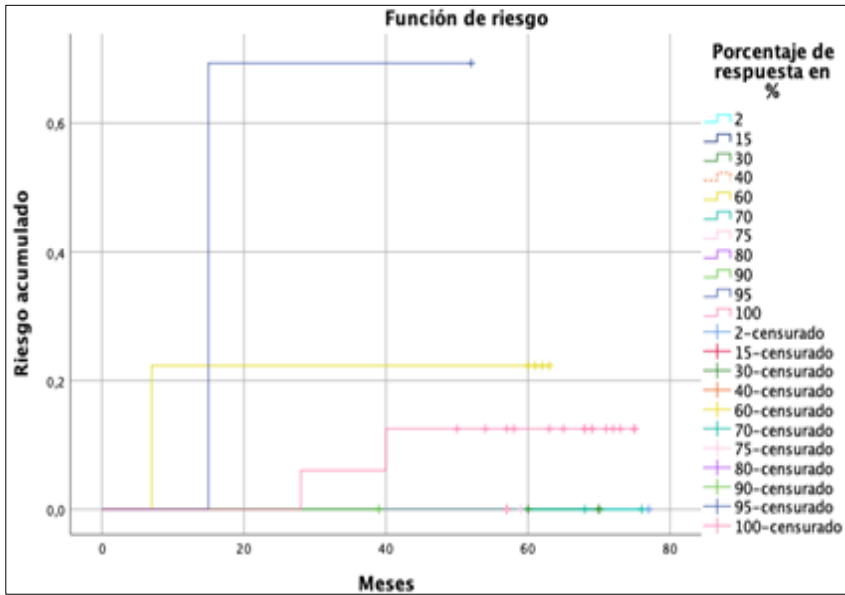


Gráfica 3. Curva de supervivencia libre de recurrencia (Kaplan-Meier) estratificado por porcentaje de respuesta patológica en 37 pacientes quienes se sometieron a quimiorradioterapia neoadyuvante para tercio dista. ($p=0.004$).

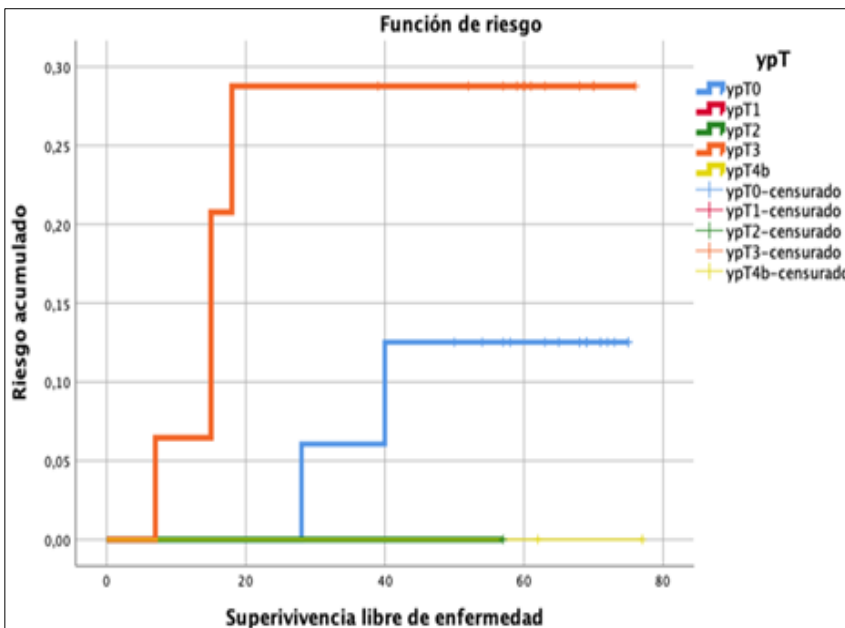


Gráfica 4. Curva de supervivencia libre de enfermedad (Kaplan-Meier) estratificado por ypT (T postneoadyuvancia) en 37 pacientes quienes se sometieron a quimiorradioterapia neoadyuvante para cáncer de recto de tercio distal. ($p=0.052$)

En función del riesgo de recurrencia estratificado por porcentaje de respuesta patológica, analizado las subvariables se encontró que recurrieron casos aislados reportados con un porcentaje de respuesta entre el 60 y 95%. (Gráfica 5). Respecto a ypT se observaron casos que recurrieron con ypT0 y la mayoría de casos que recurrieron contaban con un ypT3 (Gráfica 6).



Gráfica 5. Curva de función de riesgo de recurrencia estratificada por porcentaje de respuesta patológica en 37 pacientes quienes se sometieron a quimiorradioterapia neoadyuvante para cáncer de recto tercio distal.



Gráfica 6. Curva de función de riesgo de recurrencia estratificada por ypT (T postneoadyuvancia) en 37 pacientes quienes se sometieron a quimiorradioterapia neoadyuvante para cáncer de recto tercio distal.

DISCUSIÓN

Este estudio retrospectivo fue llevado a cabo para identificar principalmente el impacto en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad (sobrevivencia y recurrencia) de los factores patológicos postneoadyuvancia: disminución de etapa tumoral (downstage) y respuesta patológica en cáncer de recto distal localmente avanzado resecado postneoadyuvancia.

Existen varios estudios en la literatura que analizan el impacto de ciertos hallazgos patológicos postneoadyuvancia en cáncer de recto potencialmente ligados al pronóstico reflejado en supervivencia y recurrencia, entre los que destacan extensión extraganglionar, budding tumoral, disminución de etapa postneoadyuvancia y respuesta patológica.

Fueron recabados de forma retrospectiva datos de todos los pacientes tratados en el Instituto Mexicano del Seguro Social Centro Médico Nacional Siglo XXI Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología Servicio de Tumores de Colon, Recto & Ano de Enero 2017 a Diciembre 2018 con cáncer rectal distal localmente avanzado que recibieron neoadyuvancia con quimiorradioterapia y excisión mesorrectal total.

La evaluación de cada paciente en su expediente físico incluía su historia clínica completa, nota inicial (preconsulta de oncología), exploración digital rectal inicial, laboratorios pretratamiento (albúmina, ACE), colonoscopia preoperatoria, tomografía axial computada preoperatoria, resonancia magnética postneoadyuvancia, colonoscopia postneoadyuvancia, datos de record quirúrgico, reporte de patología original, y notas de vigilancia (consultas consecutivas). De los expedientes encontrados se obtuvieron folios para búsqueda de laminillas en departamento de Anatomía patológica. Se encontraron con expediente físico y laminillas físicas para revisión 37 casos.

Los especímenes quirúrgicos de 37 pacientes consecutivos quienes se sometieron a neoadyuvancia con quimio-radioterapia y resección curativa fueron examinados para

determinar la disminución de etapa tumoral y el porcentaje de respuesta patológica y otros factores morfológicos-patológicos (budding tumoral, borde de crecimiento tumoral, grado de diferenciación, invasión perineural y linfovascular, entre otros).

No hay un marcador ideal para predecir el pronóstico tras neoadyuvancia con quimiorradioterapia, por destacar otros factores patológicos con impacto en sobrevida y recurrencia se comenta el Budding tumoral, mismo se define como la presencia de células únicas aisladas o pequeños clusters de células menores a 5 células. El Budding tumoral está dispuesto dentro del estroma en el margen tumoral. Tienden a perder adhesión y disociarse, y esta situación causa que el tumor sea agresivo, hay una relación íntima entre budding tumoral y el proceso de transición epitelio-mesénquima. En el estudio retrospectivo de Atakan Demir et al. de 2019 en Turquía, encontraron que existe una relación entre budding tumoral y supervivencia libre de enfermedad. A su vez no encontraron ninguna asociación significativa con la respuesta tumoral, involucro ganglionar y grado entre grupos.(25)

El budding tumoral es un marcador pronóstico adverso en cáncer colorrectal. Es un fenómeno morfológico en el que células aisladas o pequeños nidos celulares aparecen adyacente del margen invasivo de la neoplasia. Se considera un paso clave para el proceso metastásico. En nuestro estudio es una variable que en el 67.6% de estos casos era negativa, y en 27% de los casos no era valorable.

Cabe destacar que para tumores con regresión radiogénica importante, la destrucción y fibrosis subsecuente inducida por la radiación rompe al tumor. Esto puede influir en la apreciación de algunas variables patológicas como la invasión linfovascular y perineural, el subtipo histológico, el borde de crecimiento tumoral, el grado de diferenciación, el budding tumoral per se.

En particular en el cáncer de recto postneoadyuvancia al contar con cambios fibrociatrizales sobre el lecho tumoral muchos de estos fenómenos se ven opacados por el infiltrado fibroinflamatorio que reemplaza al tumor en contexto postquimiorradiación;

esto explicaría que una proporción no despreciable de cada una de estas variables no fuera valorable en la revisión de laminillas propia de este estudio.

Li-Jen Kuo y colaboradores en 2007, realizaron un estudio retrospectivo para valorar la correlación entre la etapa patológica final postneoadyuvancia y supervivencia. Encontraron que la tasa de recurrencia fue significativamente diferente entre el grupo de respuesta patológica completa y el grupo residual (5.6% vs 31.1%; $P= 0.002$). La supervivencia a 5 años fue significativamente mejor en el grupo de respuesta completa que en el grupo de tumor residual (93 vs 66%; $P= 0.0045$). Etapa TNM post-tratamiento se correlaciona con la tasa de recurrencia y con la supervivencia libre de enfermedad en cáncer de recto localmente avanzado post neoadyuvancia.(26)

Salvatore Pucciarelli et al en 2004. Evaluó los factores asociados a la respuesta patológica tumoral seguida de la quimiorradioterapia neoadyuvante, y el impacto pronóstico de la respuesta patológica en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad; encontró que en el análisis de regresión de Cox, la etapa T pre-tratamiento fue el único factor pronóstico independiente tanto para supervivencia libre de enfermedad (riesgo relativo = 7.13, 95% intervalo confianza = 2.3-21.8, $P = 0.001$), y supervivencia global (riesgo relativo = 4.83, 95% intervalo de confianza = 1.1 – 19.9, $P = 0.029$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global al comparar curvas de supervivencia de pacientes con diferentes respuestas tumorales al manejo preoperatorio. (27)

En nuestro estudio, respecto a los hallazgos morfológicos destacados observados durante la revisión de laminillas y no reportados como parte de las variables de este trabajo, se encontró que los pacientes con respuesta patológica con cambio mucinoso extenso se pudiera confundir con neoplasias con subtipo histológico mucinoso sin respuesta patológica, se debe excluir en la evaluación anatomopatológica que se trate de un adenocarcinoma con cambio mucinoso por respuesta patológica y no un subtipo mucinoso per se. A su vez es posible evaluar el budding tumoral postneoadyuvancia pero el patólogo debe diferenciarlo del pseudobudding (representa el remanente discontinuo de

tumor rodeado de infiltrado fibroinflamatorio); esto debido a que el patrón de respuesta patológica del tumor no es homogénea ni centripeta (a manera de encogimiento sobre el centro del tumor), si no que la necrosis y el reemplazo por fibrosis es difusa y heterogénea quedando pequeños islotes de células tumorales viables multifocales aislados en patrones de respuesta parcial.

Respecto al hallazgo en el análisis univariado con supervivencia libre de enfermedad, a pesar de la significancia, este estudio contó con casi la mitad de su población con respuestas patológicas completas (100%), por lo que la distribución de casos no se alinea del todo con las cifras de respuesta patológica citadas en la literatura que oscilan en el 20%. Sin embargo sigue el patrón de que en nuestra población a pesar que la mayoría de los casos contaban con etapas clínicas avanzadas EC II (cT3-cT4bN+) o EC III (TxN+), la muestra contó con una supervivencia global con mediana de 71 meses y una supervivencia libre de enfermedad con mediana de 61 meses (más de 5 años), de esto último destacar que en el análisis de riesgo de recurrencia, aquellos con ypT3 contaron con más casos de recurrencia, esto probablemente debido a que siendo la mayoría de los casos al menos un cT3, este subgrupo no contó con disminución de etapa tumoral.

Sin embargo consideramos que a pesar de que ciertos pacientes con respuestas patológicas altas contaron con disminución de supervivencia libre de recurrencia y viceversa, pacientes con pobre respuesta patológica no contaron con recurrencia, por lo que a pesar de las limitantes por el tamaño de muestra y distribución de casos, suponemos que existe un factor no valorado (ni clínico, ni terapéutico, ni morfológico) que dicte el pronóstico.

El patrón morfológico postneoadyuvancia en la pieza patológica (disminución de etapa tumoral o porcentaje de respuesta patológica) no son sino síntomas de un fenotipo molecular subyacente, que dicta el comportamiento biológico de la enfermedad desde su presentación y su curso posterior al tratamiento. La morfología es un síntoma del fenotipo molecular subyacente.

El tamaño de muestra limitado y distribución de casos no homogénea (alta proporción de respuesta patológica completa), son el principal sesgo de este estudio. Respecto a la manera de reportar el grado de respuesta patológica, no hubo discrepancia entre el reporte con clasificación de Ryan modificado, en grupo por porcentaje del grupo MSKCC (Ruo et al. 2002), y el expresar en porcentaje como valor numérico continuo, esto sin embargo ante la evaluación por un solo patólogo (AMM); se observó a su vez que en los reportes físicos de los expedientes que la manera de reportar la respuesta patológica y otros factores morfológicos patológicos es heterogénea dentro de dicho servicio.

Dentro de las limitaciones del estudio, dado que fue una muestra por conveniencia los casos incluidos al estudio pueden haber resultado con una mayor proporción de casos con respuesta patológica completa que el reportado en estudios en la literatura, a su vez en relación al tamaño de muestra, influyen con sesgo en los resultados comentados.

No se realizó análisis multivariado, solo univariado con curvas de supervivencia de Kaplan Meier por la cantidad de pacientes y distribución de variables de la población del estudio, el análisis multivariado se realizará conforme avance dicha investigación siendo estos resultados preliminares de esta línea de investigación.

CONCLUSIÓN

En la determinación de asociación entre variables, se descartaron variables confusoras, las variables que obtuvieron un resultado estadísticamente significativo asociado a la supervivencia libre de enfermedad fueron el porcentaje respuesta patológica y el ypT (T postneoadyuvancia). En función del riesgo de recurrencia se encontró que recurrieron casos aislados reportados con un porcentaje de respuesta entre el 60 y 95% y casos contaban con un ypT3 (no disminución de etapa).

Existe asociación de la disminución de etapa postneoadyuvancia y porcentaje de respuesta patológica con la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad (supervivencia y recurrencia) en el análisis univariado. No corresponden pT1 y pT4 debido a que a pesar de la respuesta patológica obtenida, el tamaño de muestra no permite evaluar dicha asociación. Los casos con pT3 contaron con un riesgo aumentado de recurrencia por poca respuesta al tratamiento neoadyuvante, esto es valorado debido a que cuentan con mayor proporción, coincidiendo con el bajo porcentaje de respuesta patológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. Vol. 14, *Translational Oncology*. Neoplasia Press, Inc.; 2021.
2. Mccall JL, Cox MR, Wattchow DA. Original articles Analysis of local recurrence rates after surgery alone for rectal cancer. Vol. 10, *Int J Colorect Dis*. 1995.
3. Quirke P, Dixon MF, Durdey P, Williams NS. LOCAL RECURRENCE OF RECTAL ADENOCARCINOMA DUE TO INADEQUATE SURGICAL RESECTION Histopathological Study of Lateral Tumour Spread and Surgical Excision.
4. Heald 1982. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence.
5. Heald Mchir RJ. The “Holy Plane” of rectal surgery. Vol. 81, *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1988.
6. Krook 1991. Effective Surgical Adjuvant Therapy for High-Risk Rectal Carcinoma.
7. Cedermark B, Johansson H, Erik Rutqvist L, Wilking N, Dahlgren S, Forsgren L, et al. (deceased), Norrtälje Hos-pitazl. Sabbatsb-ergs Hospital.
8. Wedish S, Ectal R, Ancer C, Rial T. IMPROVED SURVIVAL WITH PREOPERATIVE RADIOTHERAPY IN RESECTABLE RECTAL CANCER Background Adjuvant radiotherapy for rectal can. Vol. 3, *The New England Journal of Medicine*. 1997.
9. Llen E, Apiteijn K, Arijnen OAMM, Agtegaal RDN, Teup IHS, Heo T, et al. The New Eng land Jour nal of Medicine PREOPERATIVE RADIOTHERAPY COMBINED WITH TOTAL MESORECTAL EXCISION FOR RESECTABLE RECTAL CANCER Background Short-term preoperative radiotherapy [Internet]. Vol. 345, *N Engl J Med*. 2001. Available from: www.nejm.org
10. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer [Internet]. Vol. 17, *n engl j med*. 2004. Available from: www.nejm.org
11. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, Rullier E, Rouanet P, De Chaisemartin C, et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery

on complete pathologic response in rectal cancer: A multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6). *Journal of Clinical Oncology*. 2016 Nov 1;34(31):3773–80.

12. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund Å, Cedermark B, Radu C, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2017 Mar 1;18(3):336–46.

13. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EMK, 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 Jan 1;22(1):29–42.

14. Jin 2022. STELLAR. Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy + Chemotherapy vs Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer.

15. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, 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 May 1;22(5):702–15.

16. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, Lamendola-Essel M, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair–Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jun 23;386(25):2363–76.

17. Nelemans J, Marañón G, Madrid S, Glynne-Jones R, Maas M, Nelemans PJ, 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 Oncology* [Internet]. 2010;11:835–44. Available from: www.thelancet.com/oncology

18. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Pefiot JF, et al. Pathologic Assessment of Tumor Regression after Preoperative Chemoradiotherapy of Esophageal Carcinoma Clinicopathologic Correlations.

19. Suárez J, Vera R, Balén E, Gómez M, Arias F, Lera JM, et al. Pathologic response assessed by Mandard grade is a better prognostic factor than down staging for disease-

free survival after preoperative radiochemotherapy for advanced rectal cancer. *Colorectal Disease*. 2008 Jul;10(6):563–8.

20. Dworak 1997. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy.

21. Gavioli M, Luppi G, Losi L, Bertolini F, Santantonio M, Falchi AM, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005 Oct;48(10):1851–7.

22. Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS, Minsky BD, Saltz L, Mazumdar M, et al. Long-Term Prognostic Significance of Extent of Rectal Cancer Response to Preoperative Radiation and Chemotherapy. *Ann Surg*. 236(1):75–81.

23. Shia J, Guillem JG, Moore HG, Tickoo SK, Qin J, Ruo L, et al. Patterns of Morphologic Alteration in Residual Rectal Carcinoma Following Preoperative Chemoradiation and Their Association With Long-term Outcome. Vol. 28, *Am J Surg Pathol* •. 2004.

24. Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, Treanor D, White A, Mulcahy HE, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*. 2005 Aug;47(2):141–6.

25. Demir A, Alan O, Oruc E. Tumor budding for predicting prognosis of resected rectum cancer after neoadjuvant treatment. *World J Surg Oncol*. 2019 Mar 14;17(1).

26. Kuo LJ, Liu MC, Jian JJM, Horng CF, Cheng TI, Chen CM, et al. Is final TNM staging a predictor for survival in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy? *Ann Surg Oncol*. 2007 Oct;14(10):2766–72.

27. Pucciarelli S, Toppan P, Friso ML, Russo V, Pasetto L, Urso E, et al. Complete pathologic response following preoperative chemoradiation therapy for middle to lower rectal cancer is not a prognostic factor for a better outcome. *Dis Colon Rectum*. 2004 Nov;47(11):1798–807.

ANEXOS

Anexo 1. Cronograma de Actividades:

Cronograma de Actividades								
Actividad	Marzo 2023	Abril 2023	Mayo 2023	Junio 2023	Julio 2023	Agosto 2023	Septiembre 2023	Octubre 2023
Elaboración de Protocolo								
Registro de Protocolo								
Recolección de información								
Captura de datos								
Análisis de datos								
Interpretación de resultados								
Formulación de reporte								
Presentación de resultados								

Anexo 2. Instrumento de Recolección de Datos

Instrumento de recolección de datos	
Número de identificación	
Fecha de preconsulta	
Edad	Años
Género	1.- Hombre. 2.- Mujer
Comorbilidades	1.- Diabetes Mellitus tipo 2. 2.- Hipertensión arterial sistémica. 3.- Otros
Síntoma de presentación clínica	1.- Sangrado tubo digestivo bajo, 2.- Dolor abdominal, 3.- Obstrucción intestinal, 4.- Fístula recto-vesical, 5.- Fístula recto-vaginal, 6.- Otros.
Anemia pretratamiento	1.- Grado I: 10-13 g/dl. Grado II 8-9.9 g/dl. Grado III: 6-7.9 g/dl. Grado IV: menor a 6 g/dl
Porcentaje de obstrucción Tumoral	Porcentaje
Albumina sérica pre tratamiento	Gramo/decilitro
Índice neutrófilo-linfocito (INL)	Número entero
Nivel ACE pretratamiento	Nanogramo/mililitro
T pretratamiento	1.- T0. 2.- T1. 3.- T2. 4.-T3. 5.- T4a. 6.- T4b.
N pretratamiento	1.- N0. 2.- N1a. 3.- N1b. 4.- N1c. 5.- N2a. 6.- N2b.
Etapas pretratamiento Tomografía Axial Computada (presencia de metástasis)	1.- M0, 2.- M1
Etapas pretratamiento (clínica) por resonancia magnética	1.- RMN. T3.N0. 2.- T4, N0, 3.- T1 - T2, N1, 4.- T1, N2a, 5.- T3, N1. 6.- T4, N1. 7.- T2, N2a, 8.- T3, N2a. 9.- T1, N2b. 10.- T2, N2b. 11.- T4a, N2a. 12.- T3, N2b. 13.- T4a, N2b. 14.- T4b, N1. 15.- T4b, N2
Distancia a margen anal (Altura tumoral)	1.- Tercio superior. 2.- Tercio medio. 3.- Tercio inferior
Esquema de Neoadyuvancia, con base a dosis de Radioterapia	1.- 25 Gy, 2.- 37.5 Gy, 3.- 45 Gy, 4.- 50.4 Gy
Intervalo entre termino de neoadyuvancia y cirugía	Semanas
Tipo de Cirugía	1.- Resección anterior baja. 2.- Resección abdominoperineal 3.- exenteración pélvica
Tipo de abordaje de resección	1.- Abierto. 2.- Laparoscópico
Tiempo Quirúrgico	Minutos
Sangrado postoperatorio	Mililitros
Transfusión de hemoderivados	1.- Si. 2.- No. (Cuántos)
Complicación postquirúrgica. Clasificación Clavien-Dindo a los 30 días	1.- Grado I. 2.- Grado II. 3.- Grado IIIA. 4.- Grado IIIB. 5.- Grado IVA. 6.- Grado IVb. 7.- Grado V.
Nivel ACE post-tratamiento	Nanogramo/mililitro
Tamaño tumoral	Centímetros
Margen proximal	Centímetros
Margen distal	Centímetros
Margen circunferencial	Centímetros
Número de ganglios resecaados	Número de ganglios resecaados (1, 2, 3, etcétera)
T post-tratamiento	1.- ypT0. 2.- ypT1. 3.- ypT2. 4.-ypT3. 5.- ypT4a. 6.- ypT4b.
N post-tratamiento	1.- ypN0. 2.- ypN1a. 3.- ypN1b. 4.- ypN1c. 5.- ypN2a. 6.- ypN2b.
Etapas post-tratamiento (patológica, yp)	1.- yp. ypT3, ypN0. 2.- ypT4, ypN0, 3.- ypT1 - ypT2, ypN1, 4.- ypT1, ypN2a, 5.- ypT3, ypN1. 6.- ypT4, ypN1. 7.- ypT2, ypN2a, 8.- ypT3, ypN2a. 9.- ypT1, ypN2b. 10.- ypT2, ypN2b. 11.- ypT4a, ypN2a. 12.- ypT3, ypN2b. 13.- ypT4a, ypN2b. 14.- ypT4b, ypN1. 15.- ypT4b, ypN2
Budding tumoral	1.- Si. 2.- No
Grado de diferenciación	1.- G1 (bien diferenciado), 2.- G2 (moderadamente diferenciado), 3.- G3 (mal diferenciado)
Patrón de crecimiento en margen tumoral	1.- Expansivo. 2.- Infiltrativo
Invasión perineural	1.- Si. 2.- No
Invasión linfovascular	1.- Si. 2.- No
Subtipo histológico	1.- Adenocarcinoma, 2.- Adenocarcinoma mucinoso (coloide, más del 50% de moco). 3.- Carcinoma en anillo de sello (más de 50% de céls. anillo de sello). 4.- Carcinoma escamoso. 5.- Carcinoma adenoescamoso. 6.- Carcinoma medular. 7.- Carcinoma de células pequeñas (carcinoma neuroendocrino de alto grado). 7.- Carcinoma indiferenciado.
Grado de regresión tumoral descrito por Ryan modificado	0.- Respuesta completa: No células de cáncer viables remanentes. 1 - Respuesta moderada: solo pequeños grupos o células de cáncer únicas remanentes. 2 - Respuesta mínima: cáncer residual remanente, pero con fibrosis predominante. 3.- Respuesta pobre: poca o nula muerte tumoral, cáncer tumoral extenso
Porcentaje de respuesta patológica	1.- Respuesta patológica completa (100%). 2.-Respuesta casi completa (mayor o igual a 95% de respuesta). 3.- Respuesta parcial mayor (67-94%). 4.- Respuesta parcial media (34-66%). 5.- Respuesta parcial menor (1-33%)
Supervivencia libre de enfermedad (recurrencia)	Meses
Sitio de recurrencia	1.- Recurrencia local. 2.- Recurrencia regional. 3.- Recurrencia a distancia (especificar sitio)
Supervivencia Global	Meses