

## Respuesta al tratamiento y supervivencia de pacientes con adenocarcinoma de recto bajo en quimiorradioterapia neoadyuvante

Response to treatment and survival of patients with low rectal adenocarcinoma under neoadjuvant chemoradiotherapy

Mayté Lima Pérez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6607-3913>

Jorge Luis Soriano García<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7713-5750>

Nadine Andrea Dietrich-Badal<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0545-3319>

Carlos Domínguez Álvarez<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1502-8140>

Vilma Fleites Calvo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7218-4118>

Dunia Morales Morgado<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8499-0790>

Masiel González Meisozo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5433-014X>

Iván Ramón Concepción<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7541-1777>

Noyde Batista Albuerne<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2234-5689>

José Antonio Lloveras Ruíz<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3882-9469>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, Servicio de Oncología Clínica. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital National Cancer Treatment Center, Servicio de Oncología. Kingston, Jamaica.

<sup>3</sup>Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, Departamento de Anatomía Patológica. La Habana, Cuba.

<sup>4</sup>Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, Servicio de Proctología. La Habana, Cuba.

\*Autora para la correspondencia: [mayte.lima@infomed.sld.cu](mailto:mayte.lima@infomed.sld.cu)

## RESUMEN

**Introducción:** El tratamiento neoadyuvante se ha impuesto como modalidad principal en pacientes con adenocarcinoma de recto bajo en estadios localmente avanzados.

**Objetivo:** Evaluar la respuesta y supervivencia en pacientes con este diagnóstico a la quimioradioterapia neoadyuvante.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, y longitudinal de 101 pacientes atendidos desde enero de 2010 hasta diciembre de 2014, en el Hospital "Ameijeiras". Se analizaron variables relacionadas con el paciente, tumor, y el tratamiento.

**Resultados:** Solo el 10,1 % de los pacientes alcanzó la respuesta completa al tratamiento. Ninguna de las variables analizadas tuvo significación estadística en relación con la respuesta al tratamiento. La supervivencia global a 5 años fue 81,7 % (IC 95 %-77,8; 85,6), y la supervivencia libre de enfermedad fue 77,2 % (IC 95 %-73,0; 81,4). Las variables que se asociaron significativamente ( $p < 0,05$ ), a una peor supervivencia y libre de enfermedad fueron: edad menor a 50 años, invasión linfovascular y perineural, dosis menores a 50 Gy y obtener respuesta a tratamiento. Solo la interrupción al tratamiento se asoció significativamente a supervivencia libre de enfermedad ( $p < 0,05$ ). Las toxicidades más frecuentemente observadas fueron: diarreas, anemia, y dermatitis. Solo el 5,3 % presentó toxicidades grado 3-4.

**Conclusiones:** El tratamiento neoadyuvante es bien tolerado, y es eficaz en términos de respuesta objetiva, supervivencia global, y libre de enfermedad, aunque estos son discretamente inferiores a lo publicado internacionalmente. Se abren nuevas perspectivas de investigación en este campo.

**Palabras clave:** adenocarcinoma; recto bajo; neoadyuvante; quimioradioterapia; supervivencia global; respuesta al tratamiento.

## ABSTRACT

**Introduction:** Neoadjuvant therapy has become the main treatment mode for patients with locally advanced low rectal adenocarcinoma.

**Objective:** Evaluate the response to neoadjuvant chemoradiotherapy and survival of patients with this diagnosis.

**Methods:** A retrospective longitudinal descriptive study was conducted of 101 patients cared for at Ameijeiras Hospital from January 2010 to December 2014. An analysis was performed of variables related to the patient, the tumor and the treatment.

**Results:** Only 10.1% of the patients achieved complete response to treatment. None of the variables analyzed had a statistical significance regarding response to treatment. Overall survival at five years was 81.7% (CI 95%-77.8; 85.6), whereas disease-free survival was 77.2% (CI 95% -73.0; 81.4). The variables significantly associated ( $p < 0.05$ ) to worse survival and disease-free survival were age under 50 years, lymphovascular and perineural invasion, doses below 50 Gy, and response to treatment. Treatment interruption was the only variable significantly associated to disease-free survival ( $p < 0.05$ ). The most common toxicities were diarrhea, anemia and dermatitis. Only 5.3% presented grade 3-4 toxicities.

**Conclusions:** Neoadjuvant treatment is well tolerated and effective in terms of objective response, overall survival and disease-free survival, though these variables were slightly lower than the ones published internationally. New perspectives are opened for research in this field.

**Key words:** adenocarcinoma, lower rectum, neoadjuvant, chemoradiotherapy, overall survival, response to treatment

Recibido: 24/06/2020

Aceptado: 31/07/2020

## Introducción

El cáncer colorrectal (CCR), es el tercer cáncer con mayor frecuencia diagnosticado en hombres, y el segundo, en mujeres.<sup>(1)</sup> Se estima que en el 2018 en el mundo se diagnosticaron 1,8 millones de casos con CCR.<sup>(1)</sup> En Cuba, constituye la tercera causa en mortalidad, para ambos sexos.<sup>(2)</sup> Específicamente, el cáncer de recto, representa el lugar decimoséptimo en la tabla de incidencia

de cáncer, acorde a los datos del Registro Nacional de Cáncer, en su última edición.<sup>(3)</sup>

El concepto de recto bajo o porción distal del recto, comienza a nivel del anillo ano-rectal, próximo a la línea pectínea, que incluye al músculo del esfínter anal, cuya función es necesario mantener para lograr la continencia, y se extiende hasta 10 cm del mismo. La línea pectínea representa el límite inferior para la preservación quirúrgica, y define el drenaje linfático para la diseminación del cáncer de recto bajo (CRB).<sup>(4,5)</sup>

El CRB, representa un espectro de enfermedades por etapas, que contempla desde tumores resecables, hasta estadios más avanzados (en el 50 % de los casos), e incluye enfermedad irresecable, y los tumores resecables “borderline”.<sup>(6)</sup>

El enfoque del tratamiento del cáncer de recto ha sufrido cambios significativos en los últimos veinte años. La cirugía fue la primera modalidad utilizada, y a pesar de supuestas resecciones quirúrgicas “curativas”, una alta proporción de pacientes desarrollaban recaídas locales (20-50 %). La recaída local del tumor está altamente relacionada con el grado de infiltración tumoral de la pared rectal, y el número de ganglios involucrados. De acuerdo con la conferencia de consenso de 1990 del *National Institute of Health* (NIH), se instituyó la quimioradioterapia (QRT) posoperatoria como el estándar terapéutico de los pacientes en estadios II y III.<sup>(7)</sup> Diferentes estudios realizados posteriores a esa fecha, comenzaron a demostrar que la radioterapia preoperatoria mejora la supervivencia global (SV) comparada a la cirugía como única opción, y que la QRT preoperatoria parece tener mejores resultados que la posoperatoria. Además, podría reducir el riesgo de recidiva local con una menor toxicidad que el tratamiento posoperatorio.<sup>(8)</sup>

Con técnicas quirúrgicas mejoradas, y la adición de QRT neoadyuvante, las tasas de recurrencia local a 5 años han disminuido de más de 25 % a aproximadamente 5-10 %. La quimioterapia adyuvante, por su parte, reduce la tasa de metástasis a distancia, y mejora la SLE. Sin embargo, a pesar de estos avances, el riesgo de recaídas a distancia es alto, y sigue siendo la principal causa de muerte relacionada con el cáncer rectal.<sup>(9)</sup>

Aunque no hay un consenso unánime, el grado de regresión tumoral y el tiempo que transcurre entre la terapia neoadyuvante (TN), y la cirugía se han convertido

en factores pronósticos, que ayudan a definir la sensibilidad del tumor al tratamiento empleado, y/o posible resistencia a los mismos. Aproximadamente 10-15 % de los tumores localmente avanzados presentan respuesta completa patológica, luego de aplicada la TN, y evidenciado en la cirugía. Se observan resultados significativos en pacientes con buen grado de regresión tumoral, en los que se logra un beneficio para la SLE.<sup>(5,8)</sup>

A pesar de las limitaciones del conocimiento de que esta terapia solo mejora el control loco-regional, sin beneficios en la supervivencia a largo plazo, la TN en el manejo del cáncer rectal localmente avanzado, se ha impuesto progresivamente, y actualmente, es considerada el tratamiento estándar en los tumores T3-T4 y/o ganglios positivos. Las guías internacionales del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), así como las institucionales, recomiendan ofrecer QRT preoperatoria con un intervalo óptimo, antes de la cirugía para permitir una reducción del tamaño tumoral, y obtener mejores resultados quirúrgicos en pacientes con cáncer rectal operable de alto riesgo.<sup>(10,11,12)</sup>

El objetivo del trabajo fue evaluar la respuesta al tratamiento y supervivencia global y libre de enfermedad, en pacientes con adenocarcinoma de recto bajo, a la quimioradioterapia neoadyuvante utilizada en la práctica clínica.

## Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo en el cual se caracterizaron los pacientes con diagnóstico clínico y anatomo-patológico de adenocarcinoma de recto bajo, atendidos en el Servicio de Oncología Clínica del Hospital “Hermanos Ameijeiras” (HHA), en el período comprendido entre enero de 2010 hasta diciembre de 2014. El universo quedó constituido por el total de pacientes con diagnóstico primario de adenocarcinoma de recto bajo (n = 133). La muestra fue consecutiva (muestreo no probabilístico), hasta el final del periodo señalado. Esta quedó conformada por los pacientes (n = 101) que cumplieron los criterios de selección: diagnóstico clínico y confirmación anatomo-patológica de adenocarcinoma de recto corroborado en el Departamento de

Anatomía Patológica del HHA, edad igual o superior a 18 años; cualquier sexo, color de piel, y estadio clínico, ECOG  $\leq$  2, y que recibieron tratamiento neoadyuvante con QRT concurrente. Veinte pacientes se excluyeron del estudio porque realizaron parte del tratamiento y/o seguimiento en otras instituciones, datos incompletos en historias clínicas (8), pérdida de seguimiento por salida del país (2), y neoplasia cérvico-uterina (1).

La obtención de los datos se logró a través de la revisión de las historias clínicas, las hojas de los procedimientos quirúrgicos, las biopsias y las planillas de tratamiento, de radioterapia y quimioterapia. Se extrajeron los datos correspondientes a las variables en estudio: sexo biológico, la edad (en años), las comorbilidades asociadas, hemoglobina al diagnóstico de la enfermedad tumoral, el peso en kilogramos (kg), la talla en centímetros (cm), el índice de masa corporal (IMC) calculado por la fórmula (peso en kg/ talla en  $\text{cm}^2$ ) y expresado en  $\text{kg}/\text{m}^2$ , además de: estadio clínico (TNM), variedad histopatológica, tratamiento, dosis de radioterapia, interrupciones de la quimioradioterapia, complicaciones de tratamiento quirúrgico, intervalo de tiempo entre la realización de la radioterapia y cirugía, efectos adversos, respuesta al tratamiento, y supervivencia.

La evaluación de respuesta se realizó según los criterios RECIST, por medio de resultados obtenidos de estudios imagenológicos: rayos x de tórax, ecografía de abdomen y pelvis con rastreo pélvico, tomografía computarizada simple y contrastada de tórax, abdomen y pelvis, y la resonancia magnética de pelvis. Se realizaron, además, estudios endoscópicos: rectoscopia, rectosigmoidoscopia, colonoscopia, ecografía transrectal, ecografía transvaginal (sexo femenino), a partir de la quinta semana de completar la TN.

Las biopsias fueron revisadas por un patólogo especializado, para la confirmación del diagnóstico, y la gradación de la respuesta al tratamiento, donde se utilizó la clasificación de Dworak. Se aplicó solo al tumor y no a los ganglios; donde:

- Grado 0: no regresión.
- Grado 1: masa tumoral dominante con fibrosis y/o vasos sanguíneos.
- Grado 2: cambios fibróticos dominantes con pocas células o grupos tumorales.

- Grado 3: muy pocas células (difícil de encontrar al microscopio) con tejido fibrótico con/sin sustancia mucosa.
- Grado 4: no células tumorales, solo masa fibrótica (regresión total).

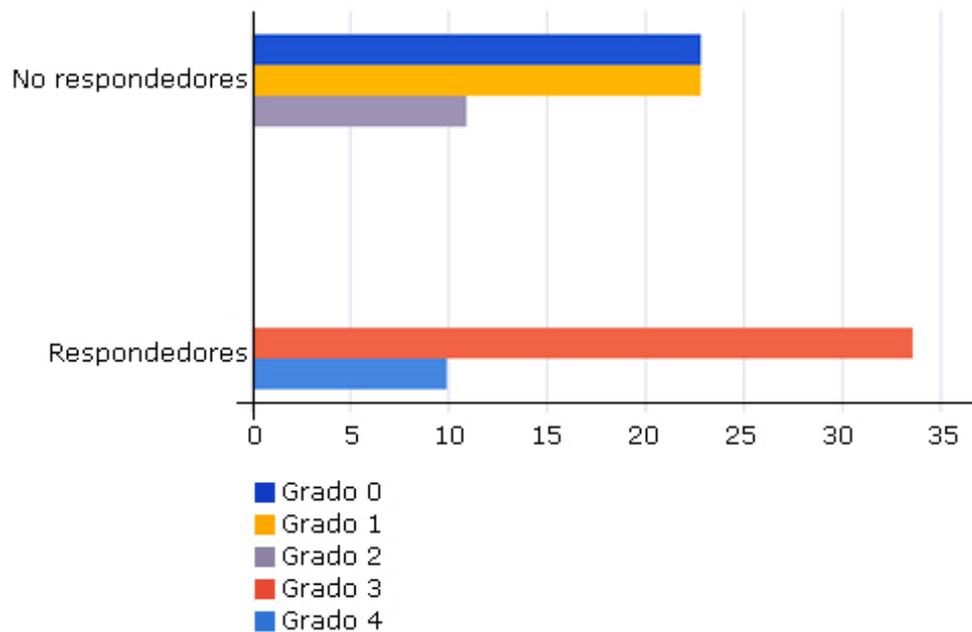
A los efectos prácticos, y para balancear los grupos, se asignaron a dos grupos: Respondedores (Grado 3-4) y No Respondedores (Grado 0-2). Para evaluar la toxicidad, se utilizó la clasificación de toxicidad del NCIC-CTC, solo se recogió el mayor grado de toxicidad por cada paciente.

Con la información acopiada se confeccionó una base de datos en el sistema SPSS (versión 20) para el registro y análisis de todos los datos de cada individuo incluido. Las variables cualitativas se resumieron mediante frecuencias absolutas y cifras porcentuales. Para la descripción de las variables cuantitativas como medida de tendencia central se emplearon la media y la mediana, mientras que para la evaluación de la dispersión de los datos se utilizó la desviación estándar (DE) en el caso de la media y el rango intercuartílico (RI) en el caso de la mediana. Para la evaluación de la supervivencia global, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de enfermedad se estimaron las curvas de Kaplan-Meier. Se estimaron las medias y las medianas (en los casos posibles), así como los intervalos de confianza para estos. Las curvas de supervivencia se compararon usando la prueba Log Rank. Se realizó análisis de regresión de Cox para evaluar las relaciones de asociación entre la supervivencia global y las variables demográficas y de base. Se prefijó nivel de significación alfa = 0,05. Los resultados son presentados en tablas y gráficos para su mejor comprensión.

Se respetó la privacidad, confidencialidad e integridad de los datos obtenidos de los pacientes con la responsabilidad y obligación de no divulgar la identidad de los mismos. El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por el Consejo Científico y el Comité de Ética para la Investigación del HHA.

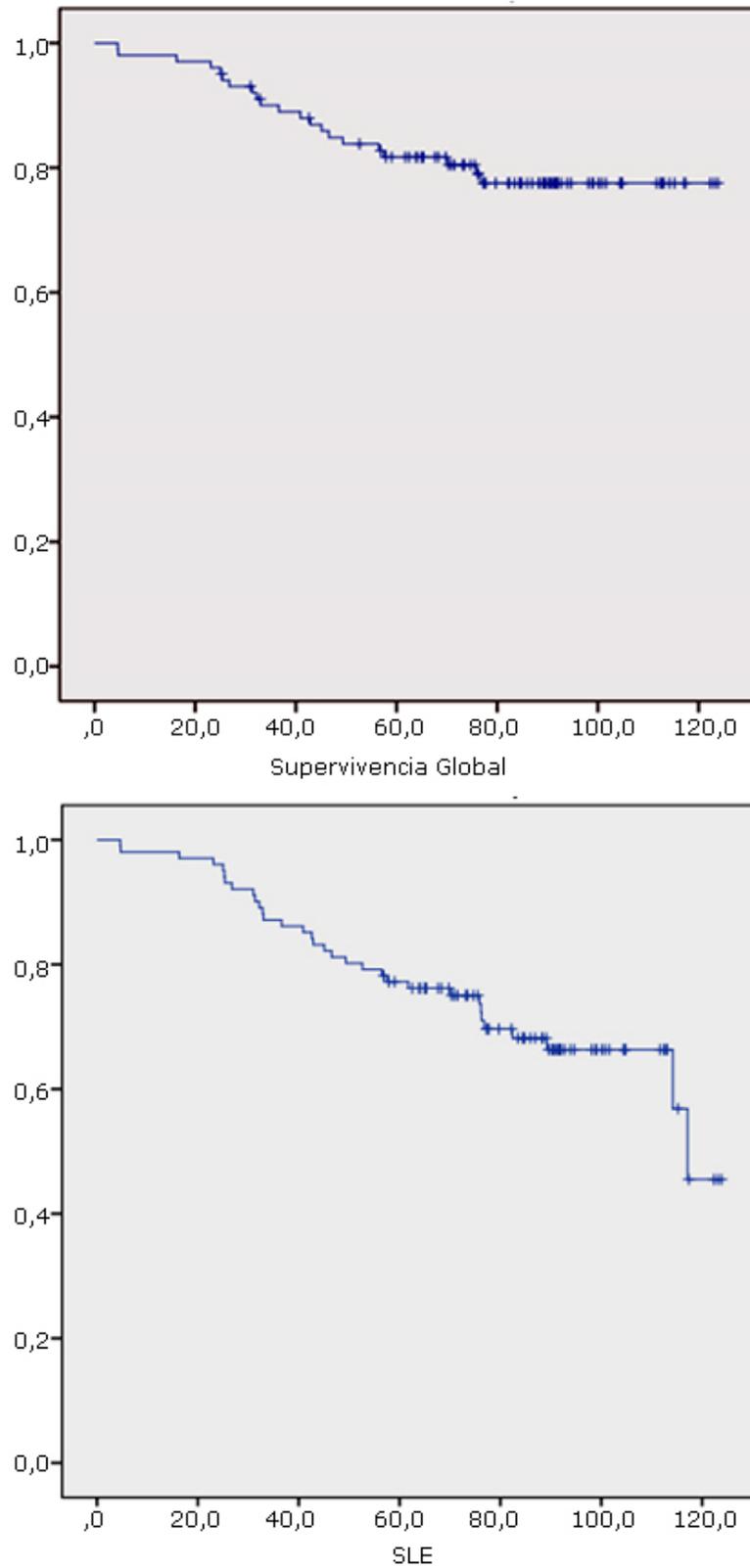
## Resultados

La respuesta completa (grado 4) al tratamiento se alcanzó en solo el 9,9 % de los pacientes, mientras que el grupo de respondedores representó el 43,5 % (Fig. 1).



**Fig. 1-** Respuesta al tratamiento con QRT de forma global y acorde a la clasificación de Dworak.

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 7,8 años. La SV global a cinco años fue 81,5 % (IC 95 % - 77,1; 85,9), y la SLE a cinco años fue 77,2 % (IC 95 % - 73,0; 81,4). (Fig. 2).



**Fig. 2-** Supervivencia Global (izquierda) y Supervivencia Libre de Enfermedad (derecha) de los pacientes con adenocarcinoma de recto bajo incluidos en la serie.

La tabla 1 muestra las características clínicas - demográficas relacionadas con el paciente, las cuales reflejaron un predominio del sexo masculino, los mayores de 50 años de edad, pocas comorbilidades asociadas, y una hemoglobina al debut dentro de parámetros normales. Es de destacar que ninguna de las variables analizadas tuvo una significación estadística en relación con la respuesta al tratamiento.

**Tabla 1-** Respuesta al tratamiento acorde a variables relacionadas con el paciente (n = 101)

Características		N	%	Respuesta obtenida		X <sup>2</sup>
				R n (%)	NR n (%)	
Sexo	Masculino	59	58,4	25 (42,3)	34 (57,7)	,936
	Femenino	42	41,6	19 (45,2)	23 (54,8)	
Edad	≤ 50 años	18	17,8	7 (38,8)	11 (61,2)	,581
	>50 años	83	82,1	37 (44,5)	46 (55,5)	
IMC	Bajo Peso	8	7,9	3 (37,5)	5 (62,5)	,879
	Normopeso	48	47,5	21 (43,8)	27 (56,2)	
	Sobrepeso	45	44,6	20 (44,4)	25 (55,6)	
Co-morbilidades	≤ 1	83	82,2	36 (43,3)	47 (56,7)	,888
	> 1	18	17,8	8 (44,4)	10 (55,6)	
Hemoglobina al debut	≥ 11,0 g/L	82	81,2	38 (46,3)	44 (53,7)	,524
	< 11,0 g/L	19	18,8	6 (31,5)	13 (68,5)	

R-Respondedores; NR-No Respondedores.

Fueron más frecuentes los tumores menores de 60 mm, moderadamente diferenciados, con compromiso ganglionar, y con invasión locoregional o metastásica, como forma clínica de presentación. No obstante, ninguna de las variables relacionadas con el tumor tuvo una significación estadística con relación a la respuesta obtenida, excepto, los tumores con histología mucinosa (Tabla 2).

**Tabla 2- Respuesta al tratamiento acorde a variables relacionadas con el tumor (n = 101)**

Características		N	%	Respuesta obtenida		X <sup>2</sup>
				R n (%)	NR n (%)	
Tamaño Tumoral (mm)	≥ 60	42	40,6	14 (33,3)	28 (66,7)	,366
	< 60	59	58,4	30 (50,9)	29 (49,1)	
Subtipo Histológico	Mucinoso	4	4,0	1 (25,0)	3 (75,0)	,046
	Papilar	19	18,8	12 (63,1)	7 (36,9)	
	NOS	78	77,2	31 (39,8)	47 (60,2)	
Grado Diferenciación	BD	24	23,8	10 (41,7)	14 (58,3)	,471
	MD	68	67,3	32 (47,0)	36 (53,0)	
	PD	9	8,9	2 (22,2)	7 (77,8)	
cT (Tumor)	T2	35	34,7	12 (34,2)	23 (65,8)	,750
	T3	38	37,6	19 (50,0)	19 (50,0)	
	T4	28	27,7	13 (46,4)	15 (53,6)	
cN (Ganglios)	N0	24	23,8	13 (54,1)	11 (45,9)	,238
	N1	70	69,3	27(38,6)	43 (61,4)	
	N2	7	6,9	4 (57,1)	3 (42,9)	
Formas Clínicas	Localizada	46	45,5	22 (47,9)	24 (52,1)	,409
	LR/Met	55	54,5	22 (40,0)	33 (60,0)	

NOS- sin otra especificación; BD-Bien Diferenciado; MD-Moderadamente Diferenciado; PD-Poco Diferenciado; LR-locoregional; Met- metastásico; R-Respondedores; NR-No Respondedores.

En la tabla 3, se exponen las variables relacionadas con el tratamiento prescrito. No se observó alguna asociación estadísticamente significativa entre obtener una respuesta objetiva y las variables estudiadas. Predominaron los pacientes que recibieron dosis de 50 Gy o más, así como que la cirugía se efectuó en menos de diez semanas de haber concluido la QRT. Solo diez pacientes presentaron complicaciones quirúrgicas.

**Tabla 3-** Respuesta al tratamiento acorde a variables relacionadas con el tratamiento (n = 101)

Características	N	%	Respuesta obtenida		X <sup>2</sup>	
			R n (%)	NR n (%)		
Dosis Total de RT	<50 Gy	4	3,9	1 (25,0)	3 (75,0)	,596
	≥50 Gy	97	96,1	43 (44,3)	54 (55,7)	
Esquemas	5 FU/LV	38	37,6	13 (34,2)	25 (65,8)	,506
	Capecitabina	49	48,5	25 (51,1)	24 (48,9)	
	XELOX	11	10,9	5 (45,4)	6 (54,6)	
	FOLFOX	3	3,0	1 (33,3)	2 (66,7)	
Intervalo de RT y Cirugía	≤ 10 sem	62	61,3	27 (43,6)	35 (56,4)	,600
	> 10 sem	39	38,7	17 (43,6)	22 (56,4)	
Complicaciones Quirúrgicas	SÍ	10	9,9	4 (40,0)	6 (60,0)	,992
	NO	91	90,1	40 (43,9)	51 (56,1)	

RT-radioterapia; 5FU/LV- 5 fluorouracilo más ácido folínico; Capecitabina- capecitabina; sem- semanas; XELOX- oxaliplatino más capecitabina; FOLFOX- oxaliplatino más fluorouracilo más folínico; R-Respondedores; NR-No Respondedores.

Como puede observarse en la tabla 4, los pacientes de menos de cincuenta años, presentaron una SV y SLE menor que aquellos de más de cincuenta años, de forma significativa ( $p < 0,05$ ). De igual forma, aunque sin significación estadística, la SV global y la SLE fueron discretamente mayor en los pacientes con un IMC clasificados como sobrepeso u obesos.

**Tabla 4- Supervivencia global y libre de enfermedad acorde a variables relacionadas con el paciente (n = 101)**

Características		SV global a 5 años (IC 95 %)	p	SLE a 5 años (IC 95 %)	p
Sexo	Masculino	82,5 (77,5;82,5)	,539	77,9 (72,5; 83,3)	,723
	Femenino	80,6 (74,4;86,8)		76,2 ( 69,6;82,8)	
Edad	≤50 años	59,0 (47,1;70,9)	,003	55,6 (43,6; 67,6)	,000
	>50 años	86,5 (82,7;90,3)		81,9 (77,7;86,1)	
IMC	Bajo Peso	72,9 (62,7;95,7)	,507	68,3 (63,2;73,4)	,524
	Normopeso	78,5 (72,5;84,5)		72,9 (66,5;79,3)	
	Sobrepeso	84,1 (78,6;89,6)		79,9 (73,7;86,1)	
Co-morbilidades	≤1	79,2 (72,9; 85,5)	,674	77,1 (70,6; 83,6)	,858
	>1	86,1 (70,3; 99,9)		71,4 (56,3; 86,5)	
Hemoglobina al debut	≥11,0 g/L	81,3 (76,9; 85,7)	,995	76,8 (72,1; 81,5)	,693
	<11,0 g/L	83,1 (70,6;95,6)		73,7 (59,6; 87,8)	

IMC-índice de masa corporal; SV-Supervivencia Global; SLE-Supervivencia Libre de Enfermedad; \* $p < 0,05$  acorde a Log-rank.

Los tumores de histología mucinosa y aquellos en los que fue posible realizar una resección, pero tenían compromiso linfovascular y perineural, tuvieron la peor SLE de la serie ( $p < 0,05$ ). La SV global fue superior en aquellos tumores menores de 60 mm, con ausencia de invasión perineural/invasión linfática, y bordes de sección quirúrgicos circunferenciales negativos ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 5- Supervivencia global y libre de enfermedad acorde a variables relacionadas con el tumor (n = 101)**

Características		SV global a 5 años (IC 95 %)	p*	SLE a 5 años (IC 95 %)	p*
Tamaño Tumoral (mm)	>60	73,3 (66,4; 80,2)	,039	71,4 (64,4; 78,4)	,318
	≤ 60	87,9 (83,0; 91,6)		81,4 (76,3; 86,5)	
Subtipo Histológico	Mucinoso	37,5 (9,5; 65,5)	,084	25,0 (3,3; 46,7)	,0003
	Papilar	84,2 (75,8; 92,6)		84,2 (75,8; 92,6)	
	NOS	82,9 (78,6; 87,2)		78,2 (73,5; 82,9)	
Grado Diferenciación	BD	66,7 (57,1; 76,3)	,217	66,7 (57,1; 76,3)	,744
	MD	87,9 (83,9; 91,9)		82,4 (77,8; 87,0)	
	PD	77,8 (63,8; 91,8)		66,7 (51,0; 82,4)	
cT (Tumor)	T2	85,7 (79,7; 91,7)	,833	82,9 (76,5; 89,3)	,841
	T3	77,9 (70,9; 84,9)		73,6 (66,4; 80,8)	
	T4	81,5 (74,0; 89,0)		75,0 (66,4; 83,6)	
cN (Ganglios)	N0	74,4 (65,4; 83,4)	,600	70,8 (61,5; 80,1)	,637
	N1	83,9 (79,4; 88,4)		78,6 (73,7; 83,5)	
	N2	85,7 (72,5; 98,9)		85,7 (74,3; 100)	
Formas Clínicas	Localizada	84,5 (79,1; 89,9)	,617	80,4 (74,6; 86,2)	,619
	LR	79,3 (73,7; 84,9)		74,5 (68,6; 80,4)	
IPN/IVL**	SI (n=13)	51,9 (33,1; 70,7)	,000	81,7 (76,7; 86,7)	,04
	NO (n=84)	84,9 (80,0; 89,8)		46,2 (32,4; 60,0)	
BSQC**	SI (n=8)	46,9 (28,2; 65,6)	,000	44,4 (22,4; 66,4)	,07
	NO (n=89)	85,8 (80,8; 90,5)		72,7 (67,2; 78,2)	

IPN/IVL- invasión perineural/invasión linfática; BSQC- borde de sección quirúrgico circunferencial; NOS- sin otra especificación; BD-Bien Diferenciado; MD-Moderadamente Diferenciado; PD-Poco Diferenciado; SV-Supervivencia Global; SLE-Supervivencia Libre de Enfermedad; \*p < 0,05 acorde a Log-rank; LR-locoregional;\*\*con base en 97 pacientes, que se le pudo hacer resección del tumor.

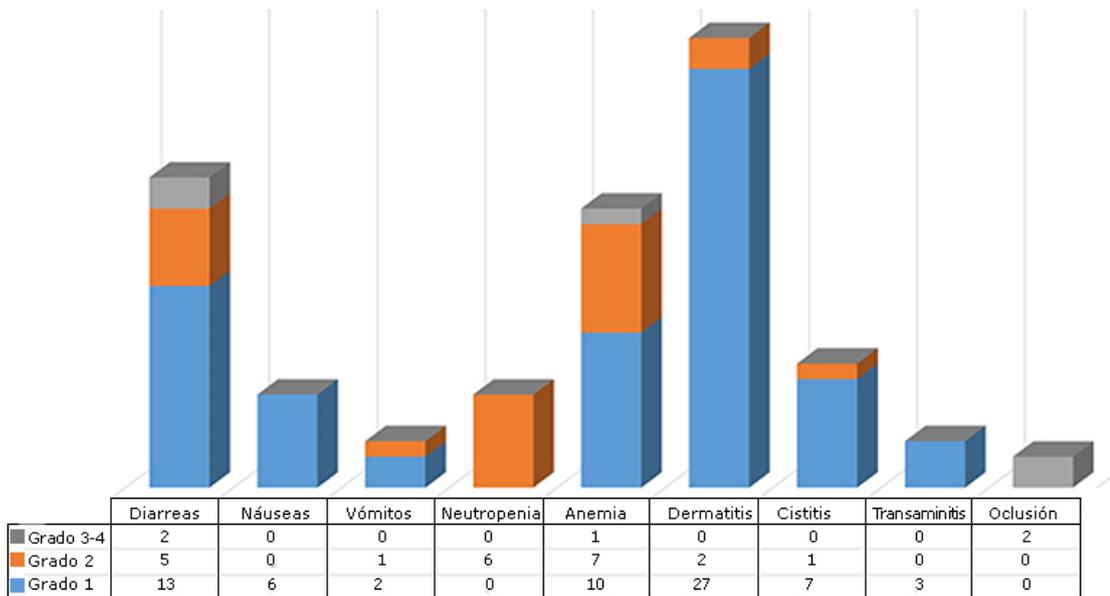
En la tabla 6, se observó que las variables de recibir dosis inferiores a 50 Gy en la RT, tener interrupciones del tratamiento de quimioradioterapia, y no haber podido obtener respuesta al tratamiento, se asociaron significativamente con una peor SLE ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 6.** Supervivencia global y libre de enfermedad acorde a variables relacionadas con el tratamiento (n = 101)

Características		SV global a 5 años (IC 95 %)	p	SLE a 5 años (IC 95 %)	p
Dosis Total	<50 Gy	37,5 (8,5; 66,5)	,04	25,0 (3,0; 47,0)	,007
	≥50 Gy	83,1 (79,3; 86,9)		79,4 (75,3; 83,5)	
Esquemas	5 FU/LV	75,0 (66,7; 82,3)	,07	76,3 (69,4; 83,2)	,052
	Capecitab	85,3 (80,2; 90,4)		81,6 (76,1; 87,1)	
	XELOX	80,8 (68,6; 93)		72,7 (59,3; 86,1)	
	FOLFOX	33,3 (6,3; 60,3)		33,3 (6,3; 60,3)	
Intervalo de RT y Cirugía	≤ 10 sem	85,7 (80,9; 90,5)	,094	71,2 (65,3; 77,1)	,99
	> 10 sem	62,6 (50,3; 74,9)		70,4 (62,8; 78,0)	
Interrupción Tratamiento	SI	62,9 (49,6; 76,2)	,06	57,1 (43,9; 70,3)	,004
	NO	84,6 (88,5; 80,7)		80,4 (76,1; 84,7)	
Complicaciones Quirúrgicas	SI	78,8 (75,8; 99,2)	,949	69,6 (75,8; 99,2)	,31
	NO	87,5 (64,5; 74,4)		87,5 (64,5; 74,4)	
Respuesta al Tratamiento	R	97,1 (92,7; 99,9)	,001	88,6 (95; 82,2)	,009
	NR	71,5 (62,9; 80,1)		68,4 (76,5; 60,3)	

5FU/LV- 5 fluorouracilo más ácido folínico; Capecitab- capecitabina; sem- semanas; Gy-Gray; QT-quimioterapia; RT-radioterapia; R-Respondedores; NR-No Respondedores; SV-Supervivencia Global; SLE-Supervivencia Libre de Enfermedad; \*p < 0,05 acorde a Log-rank.

Las toxicidades más frecuentemente observadas fueron las diarreas, anemia, y la dermatitis radiógena, quienes concentraron el 70,5 % de las toxicidades de la serie. El 71,6 % de los pacientes presentaron toxicidades grado 1, y solo el 5,3 % presentó grado 3-4, que requirieron ingreso hospitalario (Fig. 3).



**Fig. 3-** Toxicidades. Tratamiento neoadyuvante en pacientes con quimioradioterapia con adenocarcinoma de recto bajo, clasificados por NCI-CTC. Hospital “Hermanos Ameijeiras” 2010-2014

Veintiséis pacientes (25,7 %) desarrollaron recaídas (tres locales, cuatro regionales, y 19, a distancia). Con relación a esto último, en ocho pacientes se presentaron de forma sincrónica, al debut de la enfermedad, mientras que once lo desplegaron de forma metacrónica. Catorce pacientes tuvieron compromiso de solo un sitio metastásico (73,7 %), El sitio metastásico más comúnmente comprometido fue el pulmón con doce pacientes, seguido del hígado con nueve, y hueso, y cerebro, con dos y uno, respectivamente.

## Discusión

El estándar actual de tratamiento para el cáncer rectal localmente avanzado (CRLA) es quimioradioterapia preoperatoria, seguida de cirugía con una exéresis mesorrectal total (EMT).<sup>(10,11)</sup> El artículo identifica retrospectivamente un grupo de variables relacionadas con el paciente, las características del tumor, y aspectos relacionados con el tratamiento de QRT en pacientes con CRLA de

localización baja en condiciones de la práctica clínica, del denominado “mundo real”, en un hospital de nivel terciario.

Al revisar la literatura, nos enfrentamos a un problema inherente a las publicaciones que engloban todas las localizaciones anatómicas del recto en las mismas, las cuales, tienen diferentes aproximaciones terapéuticas, y, por ende, indicadores de respuesta disímiles. Esto unido a que existen prácticas diferentes entre Europa y Norteamérica en cuanto al tratamiento primario en el CRLA, hace que los parámetros de evaluación puedan no ser comparables entre ellos.<sup>(10,11)</sup>

El principio de la QRT en el cáncer de recto es administrar dosis completas de terapias sistémicas para eliminar la enfermedad micrometastásica, con la potencialidad de disminuir el riesgo de progresión tumoral durante el tratamiento. El efecto global de esta modalidad es mejor que la radioterapia postoperatoria, ya que el tumor es más sensible a las radiaciones, debido a que el suministro de sangre, oxigenación, y los órganos y estructuras abdominales no están alteradas, ni dañadas por la cirugía, por lo que también se reduce la toxicidad aguda y subaguda de las radiaciones sobre los tejidos.<sup>(8,9)</sup>

Por otra parte, la QRT puede disminuir el tamaño tumoral, el grosor de la pared intestinal invadida, el número de ganglios linfáticos metastásicos, los márgenes quirúrgicos positivos, así como incrementar las respuestas completas patológicas (RCp) y las tasas de resección (R0), y de preservación del esfínter anal. Con la aparición de necrosis tumoral, y fibrosis se reduce el número de células tumorales viables, lo que minimiza la siembra de estas durante el acto operatorio, y por ende, una menor tasa de recaídas locales y regionales.<sup>(13)</sup>

El índice de respuesta completa patológica obtenida en la serie (10 %), es inferior a la mayor parte de las series consultadas, que la sitúan entre 12 a 18 %.<sup>(14,15,16,17)</sup> Estas diferencias están basadas fundamentalmente en el tiempo en que se realiza la evaluación preoperatoria, y la cirugía per se, luego de la QRT. Las diferencias encontradas pudieran estar relacionadas con el tiempo en que se efectúa la cirugía, luego de finalizada la quimioradioterapia. En la serie, la mediana de realización de la cirugía fue seis semanas.

El intervalo del tiempo entre la QRT y la cirugía han sido reportados en diferentes artículos.<sup>(18,19,20)</sup> En un interesante estudio conducido por Petrelli, demostró que

un intervalo de espera más largo que el clásico de 6 a 8 semanas, aumentaría la tasa de RCp en un 6 %, con similares tasas de resección y complicaciones, y una tendencia a mejorar la SV y SLE. Estos resultados son mejores que los obtenidos con la adición de oxaliplatino a la QT basada en fluoropirimidinas, con la ventaja de evitar toxicidad y costos excesivos.<sup>(18)</sup> Otros estudios corroboran lo planteado.<sup>(19,20)</sup> Teniendo en cuenta lo anterior, la tasa de RCp de nuestro estudio, pudiera haber sido de 16-18 %, si la inmensa mayoría de los pacientes se hubiese realizado la cirugía, entre las diez a doce semanas. La respuesta tumoral a la radioterapia, no solo podría explicarse por las clásicas "5R" de radiobiología (reoblación, redistribución, reparación, reoxigenación y radiosensibilidad), sino por la estimulación del sistema inmune innato inducida por la muerte de las células tumorales, y la infiltración de las células T citotóxicas.<sup>(21)</sup>

La tasa de RCp ha sido correlacionada con mejores resultados en términos de control local, y representa un excelente indicador pronóstico surrogado para SV y SLE.<sup>(22)</sup> En la investigación, los pacientes que obtuvieron una RCp tuvieron SV y SLE a cinco años fue de 100 %. Un solo paciente de estos, desarrolló una enfermedad oligometastásica metacrónica en hígado, a los siete años de la QRT y cirugía. La lesión fue resecada, y recibió QT. Actualmente está libre de enfermedad. Aquellos pacientes que responden escasamente a la QRT o no respondieron, tuvieron una tasa de recaída a cinco años cercana al 45 %. Similares resultados son obtenidos por otros autores.<sup>(14,15,16,17)</sup>

A estos pacientes que desarrollan una regresión tumoral completa, sin evidencia clínica, endoscópica, o radiológica de tumor residual, se les puede inscribir en un programa de vigilancia estricta denominado WW (*Watch and Wait*, por sus siglas en inglés), con excelentes resultados oncológicos funcionales y aceptables.<sup>(23)</sup> En general, la incidencia relativamente baja de metástasis en el grupo WW, respalda la hipótesis de que los pacientes con una RCp son tumores biológicamente indolentes en comparación con los tumores rectales que alcanzan ypTNM estadio II-III, que tienen una tasa metastásica de > 35 %.<sup>(24)</sup>

Esta estrategia constituye una de las líneas de investigación actuales de la Unidad Funcional de Tumores Digestivos de nuestro hospital, y ha requerido la introducción de tecnología de resonancia magnética de alto campo y de

capacitación de alto nivel en técnicas endoscópicas y la adopción de nuevas clasificaciones en este campo, así como nomogramas predictivos de compromiso ganglionar.<sup>(25,26,27)</sup>

La QRT neoadyuvante, seguido de cirugía, en el CRLA, presenta tasas de recurrencia local a 5 años, entre 5 y 10 %. Sin embargo, la SV a largo plazo, se ha mantenido sin cambios. Las tasas de metástasis a distancia continúan siendo altas (20-30 %), y constituyen la principal causa de muerte relacionada con el cáncer rectal.<sup>(28)</sup> A pesar del bajo índice de respuesta alcanzada, nuestros resultados (SV y SLE) son comparables a lo reportado en los artículos incluidos en las principales revisiones sistemáticas sobre el tema.<sup>(8,28,29,30,31)</sup> Al igual que estos autores, la tasa de metástasis a distancia alcanzada y el patrón de estas con predominio de las pulmonares sobre las hepáticas en el CRB, fueron observadas en la serie.<sup>(28,31)</sup>

Un estudio fase III, confirmó la posición de capecitabina en QRT en el CRLA. Sus resultados mostraron que no hubo diferencia estadísticamente significativa en SLE, y tasa de recurrencia, sugiriendo que la capecitabina puede reemplazar al fluorouracilo en este escenario.<sup>(32)</sup> En la serie, la tasa de respuesta y la SV fue mayor, aunque no estadísticamente significativa, en los esquemas que utilizaron capecitabina, ya sea en monoterapia, como combinado al oxaliplatino. El uso de estos esquemas no añadió mayor beneficio en respuesta, SV o SLE, e incrementó la toxicidad en algunos pacientes. Los eventos adversos grado 3-4 que ocurrieron solo en el 5,3 % de los pacientes que desarrollaron toxicidad, fueron con esquemas basados en oxaliplatino. Excepto el estudio alemán CAO/ARO/AIO-0430, varios ensayos no han podido demostrar un beneficio en SV y SLE con la adición de oxaliplatino a la QRT. Sin embargo, puede aumentar las toxicidades, de ahí que deba sopesarse este riesgo con el reporte de reducción de las metástasis y recurrencias locales, previo a la cirugía.<sup>(29)</sup>

En investigaciones previas realizadas por nuestro equipo de trabajo, en cáncer de mama, y en colon metastásico, se observó que el grupo de pacientes con obesidad o sobrepeso tienen mejor supervivencia que los otros grupos, como también fue corroborado en la serie. Esto se definió como la paradoja de la obesidad pues, contrario a lo que se espera, diversos estudios demostraron que sujetos con

sobrepeso u obesidad leve tienen mejor pronóstico que sujetos con peso normal o bajo.<sup>(33,34)</sup>

Para mejorar la SV a largo plazo de manera apreciable, el enfoque se ha desplazado hacia el desarrollo de estrategias de tratamiento sistémico novedosas. El ensayo PROSPECT tiene el objetivo de evaluar un enfoque neoadyuvante solo de QT en pacientes con CRLA que responden a la QT de inducción. Los pacientes en el brazo experimental que obtengan buena respuesta a la TN, corroborado por resonancia magnética pélvica y/o ecografía transrectal, se les realizarán cirugía, mientras que los pobres respondedores, recibirían QRT convencional.<sup>(35)</sup> La identificación de biomarcadores de radiorresistencia, basado en la asociación entre el perfil genético del tumor y los resultados locales y distantes del paciente, podría ser clave para proporcionar nuevos objetivos terapéuticos. Sin embargo, el papel pronóstico de la expresión de Ki-67 y p53 en CRLA sigue siendo controvertido. La inestabilidad microsatélite (MSI, por sus siglas en inglés) es un biomarcador pronóstico y predictivo bien conocido en cáncer de colon. Sin embargo, no se ha confirmado su papel como factor predictivo en el cáncer rectal, y sus resultados contradictorios pueden atribuirse a los fenotipos mixtos de cáncer rectal con pacientes que albergan diversas mutaciones concomitantes en diferentes genes como BRAF, KRAS, u otros genes que generalmente muestran mal pronóstico.<sup>(36,37)</sup>

Las limitaciones de este estudio pudieran estar determinadas por el tamaño de la muestra, su naturaleza retrospectiva, y las diferencias en las formas de administración de los esquemas de QT y RT en relación con lo publicado. La información aportada en el artículo sirve como punto de partida para mejorar la atención integral de los pacientes con CRB localmente avanzado, y para desarrollar estudios prospectivos en el país, combinando QRT a terapias biológicas, que sean más efectivas y mejor toleradas.

## Referencias bibliográficas

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.

- CA Cancer J Clin. 2018;68(6): 94-424. DOI: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2020.03.55>.
2. Anuario Estadístico de Cuba 2019. Edición 2019. MINSAP, Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana. Versión electrónica. 2020 [acceso 30/04/2020]. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electrónico-Español-2019-ed-2020.pdf>
3. Registro Nacional de Cáncer de Cuba. Incidencia de Cáncer, Cuba. 2016 [acceso 20/05/2020]. Disponible en: [www.rnc.sld.cu](http://www.rnc.sld.cu)
4. Tamas K, Wallenkamp AM, deVries EG, van Vugt MA, Beets-Tan RG, van Etten B, et al. Rectal and colon cancer: not just a different anatomic site. *Cancer Treat Rev.* 2015;41:671-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.06.007>.
5. Goldenberg BA, Holliday EB, Helewa RM, Singh H. Rectal cancer in 2018: a primer for the gastroenterologist. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:1763-71. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0180-y>.
6. Salerno G, Sinnatamby C, Branagan G, Daniels IR, Heald RJ, Moran BJ, et al. Defining the rectum: surgically, radiologically and anatomically. *Colorectal Dis.* 2006;8:5-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2006.01062.x>.
7. Metzger U. Adjuvant therapy for colon and rectal cancer. NIH Consensus development conference. *Eur J Cancer.* 1990;26(6):753-5. DOI: [https://doi.org/10.1016/0277-5379\(90\)90136-h](https://doi.org/10.1016/0277-5379(90)90136-h).
8. Ludmir EB, Palta M, Willett CG, Czito BG. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: An emerging option. *Cancer.* 2017;123(9):1497-506. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.30600>.
9. Smith CA, Kachnic LA. Evolving treatment paradigm in the treatment of locally advanced rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(7):909-15. DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.7032>.
10. NCCN. National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 4. Rectal Cancer. 2020 [acceso 20/05/2020]. Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
11. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. On behalf of the ESMO Guidelines Committee Rectal cancer: ESMO Clinical Practice

Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28 (Suppl 4):iv22-iv40. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx224>.

12. Lima M, Soriano JL, González ME, Aguilar F, Rodríguez M, Peraza C, et al. Cáncer de Recto No Metastásico. En: Soriano JL (Ed). *Manual de Prácticas Médicas. Tomo 1 Unidad Funcional de Tumores. IV Edición.* La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2012. p. 361-84.

13. Beppu N, Yanagi H, Tomita N. A review of preoperative chemoradiotherapy for lower rectal cancer. *J Anus Rectum Colon.* 2018;1(3):65-73. DOI: <https://doi.org/10.23922/jarc.2017-013>.

14. Omejec M, Potisek M. Prognostic significance of tumor regression in locally advanced rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Radiol Oncol.* 2017;52: 30-5. DOI: <https://doi.org/10.1515/raon-2017-0059>.

15. Cienfuegos J, Baixauli J, Pastor C. Resultados oncológicos a largo plazo en el cáncer de recto tratado con quimioradioterapia preoperatoria y cirugía: análisis de 500 casos. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015;107:340-46.

16. Palacios LJ, Naranjo AM, Serna CA, Mosquera DA, Arbeláez LM, Gómez LR, et al. Evaluación de la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante en cáncer de recto. Experiencia del Instituto de Cancerología de Medellín (Colombia, 2011-2017). *Revista de Gastroenterología de México.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2019.11.006>.

17. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg.* 2012;99:918-28. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.8702>.

18. Petrelli F, Sgroi G, Sarti E, Barni S. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer: a meta-analysis of published studies. *Ann Surg.* 2016;263(3):458-64. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.000000000000368>.

19. 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). *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3773-80. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.6049>.
20. Du D, Su Z, Wang D, Liu W, Wei Z. Optimal interval to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(1):13-24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.10.012>.
21. Fokas E, Ströbel P, Fietkau R, Ghadimi M, Liersch T, Grabenbauer GG, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy as a prognostic factor and individual-level surrogate for disease-free survival in rectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(12):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djx095>.
22. Franke AJ, Parekh H, Starr JS, Tan SA, Iqbal A, George TJ Jr, et al. Total neoadjuvant therapy: a shifting paradigm in locally advanced rectal cancer management. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17:1-12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.06.008>.
23. São Julião GP, Habr-Gama A, Vailati BB, Araujo SEA, Fernandez LM, Perez RO, et al. New strategies in rectal cancer. *Surg Clin North Am*. 2017;97(3):587-604. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.01.008>.
24. Dattani M, Heald RJ, Goussous G, Broadhurst J, São Julião GP, Habr-Gama A, et al. Oncological and survival outcomes in watch and wait patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review and pooled analysis. *Ann Surg*. 2018;268(6):955-67. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002761>.
25. Cho MS, Kim H, Han YD, Hur H, Min BS, Baik SH, et al. Endoscopy and magnetic resonance imaging-based prediction of ypT stage in patients with rectal cancer who received chemoradiotherapy: Results from a prospective study of 110 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(35):e16614. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016614>.
26. Choi JH, Kim JH, Lee DH, Byun S, Jung K, Kim SE, et al. The clinical significance of simple endoscopic scoring of patients with rectal cancer after concurrent chemoradiotherapy. *J Gastrointest Oncol*. 2019;10(6):1073-9. DOI: <https://doi.org/10.21037/jgo.2019.08.05>.

27. Liu Y, Wang R, Ding Y, Tu S, Liu Y, Qian Y, et al. A predictive nomogram improved diagnostic accuracy and interobserver agreement of perirectal lymph nodes metastases in rectal cancer. *Oncotarget*. 2016;7:14755-64. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7548>.
28. Zaborowski A, Stakelum A, Winter DC. Systematic review of outcomes after total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. *Br J Surg*. 2019;106(8):979-87. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.11171>.
29. Zheng J, Feng X, Hu W, Wang J, Li Y. Systematic review and meta-analysis of preoperative chemoradiotherapy with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(13):e6487. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006487>.
30. Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M, Sgroi G, Bruschi L, Rausa E, et al. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. *Ann Surg*. 2020;271(3):440-8. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003471>.
31. Ryan EJ, O'Sullivan DP, Kelly ME, Syed AZ, Neary PC, O'Connell PR, et al. Meta-analysis of the effect of extending the interval after long-course chemoradiotherapy before surgery in locally advanced rectal cancer. *Br J Surg*. 2019;106(10):1298-310. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.11220>.
32. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2012;13:579-88. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70116-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70116-X).
33. Soriano JL, Milanés L, Batista N, Lima M, Ramón I, Fleites V, et al. Índice de masa corporal como pronóstico de supervivencia en pacientes operadas con cáncer de mama. *Acta Médica*. 2019 [acceso 30/04/2020];20(2):e01. Disponible en: <http://www.revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/22/10>.
34. Lima M, Soriano JL, Castillo AE, Fleites V, Morales D, González M, et al. Índice de masa corporal como pronóstico de supervivencia global en pacientes con cáncer colorectal metastásico. *Rev Cubana Oncología*. 2020 [acceso

15/06/2020];18(2):e04.

Disponibile

en:

<http://www.revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/4>.

35. Schrag D, Weiser M, Saltz L, Mamon H, Gollub M, Basch E, et al. Challenges and solutions in the design and execution of the PROSPECT Phase II/III neoadjuvant rectal cancer trial (NCCTG N1048/Alliance). Clin Trials. 2019;16(2):165-75. DOI: <https://doi.org/10.1177/1740774518824539>.

36. Hasan S, Renz P, Wegner RE, Finley G, Raj M, Monga D, et al. Microsatellite instability (MSI) as an independent predictor of pathologic complete response (PCR) in locally advanced rectal cancer: A national cancer database (NCDB) analysis. Ann Surg. 2020;271(4):716-23. DOI: <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000003051>.

37. de Rosa N, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, Veerapong J, Borrás E, Krishnan S, et al. DNA mismatch repair deficiency in rectal cancer: Benchmarking its impact on prognosis, neoadjuvant response prediction, and clinical cancer genetics. J Clin Oncol. 2016;34(25):3039-46. DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2016.66.6826>.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Mayté Lima Pérez:* Conceptualización, análisis formal, metodología, administración del proyecto, supervisión clínica, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

*Jorge L. Soriano García:* Conceptualización, análisis formal, metodología, administración del proyecto, supervisión clínica, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

*Nadine Andrea Dietrich-Badal:* Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

*Carlos Domínguez Álvarez:* supervisión patológica, redacción, borrador original, redacción, revisión y edición.

*Vilma Fleites Calvo:* Investigación, redacción, revisión y edición.

*Dunia Morales Morgado:* Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

*Masiel González Meisozo:* Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

*Iván Ramón Concepción:* Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

*Noyde Batista Albuerne:* Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

*José Antonio Lloveras Ruíz:* Supervisión quirúrgica, redacción, revisión y edición.