

**Tratamiento secuencial con radioterapia hipofraccionada,
quimioterapia y cirugía diferida en el adenocarcinoma de recto bajo**
Sequential treatment with hypofractionated radiotherapy,
chemotherapy and deferred surgery in adenocarcinoma of the lower
rectum

Lianet Milanés Ramírez^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0002-9498-6004>.

Aixa María Ulloa Balmaseda^{1,3} <https://orcid.org/0000-0002-5596-7003>

Dagmar Alfonso Estévez^{1,3} <https://orcid.org/0000-0002-1522-2357>

Jorge Rodríguez Machado^{1,3} <https://orcid.org/0000-0002-0417-7319>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Cuba.

² Servicio de Radioterapia. Hospital “Hermanos Ameijeiras”. Cuba.

³ Servicio de Radioterapia. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Cuba.

*Autor para correspondencia: lianetg@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La radioterapia hipofraccionada neoadyuvante en el adenocarcinoma de recto bajo se introdujo en Cuba en el 2010, en colaboración con la Organización Internacional de Energía.

Objetivo: Evaluar los resultados del tratamiento secuencial con radioterapia hipofraccionada, quimioterapia y cirugía diferida en pacientes con adenocarcinoma de recto bajo.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y longitudinal en 30 pacientes atendidos en el INOR (2011- 2015). El tratamiento duró doce semanas; semana 1, radioterapia hipofraccionada; semanas 4 y 8, quimioterapia esquema Mayo; y cirugía diferida hasta la semana 12. Se estimó la supervivencia por método de Kaplan-Meier y la regresión de Cox para variables independientes.

Resultados: Predominaron las mujeres (70 %), los mayores de 60 años (60 %), piel blanca (60 %). La mayoría de los pacientes presentaron tumores a menos de 5 cm del borde anal (53,3%), estadio IIIb (46,7 %), grado histológico III (43,3 %) sin permeación vascular linfática ni perineural (46,7 %). Se les realizó resección abdominoperineal (60 %). Hubo buena tolerancia al tratamiento: ausencia de toxicidades agudas (63,3 %) y tardías (73,3 %) complicaciones postoperatorias (80 %). La respuesta patológica constituyó un factor pronóstico significativo en la supervivencia global. Los pacientes con respuesta patológica pobre, tumores a más de 5 cm de distancia del borde anal, toxicidad aguda, permeación vascular linfática y recaídas tuvieron mayor riesgo de morir.

Conclusión: El presente trabajo constituye el primer reporte nacional sobre radioterapia hipofraccionada en el adenocarcinoma de recto bajo, la cual demostró ser segura y con óptima supervivencia.

Palabras claves: Radioterapia hipofraccionada; Cirugía; Supervivencia; Cáncer de recto bajo.

ABSTRACT

Introduction: Neoadjuvant hypofractionated radiotherapy in adenocarcinoma of the lower rectum was introduced in Cuba in 2010, in collaboration with the International Energy Organization.

Objective: To evaluate the results of sequential treatment with hypofractionated radiotherapy, chemotherapy and delayed surgery in patients with adenocarcinoma of the lower rectum.

Methods: An observational, retrospective and longitudinal study was carried out in 30 patients treated at INOR (2011-2015). The treatment lasted twelve weeks; week 1, hypofractionated radiation therapy; weeks 4 and 8, Mayo chemotherapy; and deferred surgery until week 12. Survival was estimated using the Kaplan-Meier method and Cox regression for independent variables.

Results: Women predominated (70 %), those over 60 years of age (60 %), and white skin (60 %). Most patients presented tumors within 5 cm of the anal border (53.3 %), stage IIIb (46.7 %), histological grade III (43.3 %) without lymphatic or perineural vascular permeation (46.7 %). Abdominoperineal resection was performed (60 %). There was good tolerance to the treatment: absence of acute toxicity (63.3 %) and late toxicity (73.3 %) postoperative complications (80 %). Pathologic response was a significant prognostic factor in overall survival. Patients with poor pathologic response, tumors more than 5 cm away from the anal border, acute toxicity, lymphatic vascular permeation, and relapses had a higher risk of dying

Conclusion: This study is the first national report on hypofractionated radiotherapy in adenocarcinoma of the lower rectum, which has been shown to be safe and with optimal survival.

Keywords: Hypofractionated radiotherapy; surgery; survival; lower rectal cancer.

Recibido: 22/06/2022

Aceptado: 20/9/2022

Introducción

El adenocarcinoma de colorrectal constituye la tercera causa de morbimortalidad en ambos sexos, suele ser frecuente y multifactorial, donde la herencia y estilos de vida poco saludables se encuentran entre los factores de mayor riesgo para padecer la enfermedad. ⁽¹⁾ Históricamente, la cirugía se consideró la modalidad primaria curativa en el tratamiento de dichos pacientes; sin embargo, se demostró que entre un 20-50 % desarrollaban recaída local (RL).⁽²⁾ Las guías actuales proponen terapias neoadyuvantes con el fin de lograr adecuada reseccabilidad con márgenes negativos.⁽³⁾ Europa desde finales del siglo XX convirtió la escisión mesorrectal total (TME) en la regla de oro de la cirugía anorrectal. El propósito del tratamiento es obtener margen circunferencial negativo con TME sola o quimioradioterapia neoadyuvante o adyuvante.⁽⁴⁾ Debido a la complejidad en la toma de decisiones en el manejo del adenocarcinoma de recto localmente avanzado, en el 2009, el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) de La Habana, Cuba, en colaboración con la Organización Internacional de Energía Atómica (OIEA), realizó un proyecto para la implementación de la radioterapia hipofraccionada, con la administración de una dosis tumoral diaria de 5 Gy en 5 fracciones para una dosis tumoral total de 25Gy en la primera semana del esquema de tratamiento, el proyecto también incluyó quimioterapia secuencial esquema Mayo, en la semana 4 y 8 y la cirugía diferida en la semana 12, lo que permitiría optimizar y economizar recursos en los pacientes y servicios de radioterapia, al ofrecer ventajas en cuanto a menor tiempo de tratamiento y menores implicaciones económicas.⁽⁵⁾

Los esquemas con radioterapia hipofraccionada (curso corto) forman parte del tratamiento estándar, sin embargo, en Cuba no constan estudios en esta materia. La presente investigación se basó en evaluar los resultados del tratamiento secuencial con radioterapia hipofraccionada, quimioterapia y cirugía diferida en pacientes con adenocarcinoma de recto bajo, inscritos en el INOR en el período 2011-2015.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y longitudinal en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de recto bajo localmente avanzado inscritos en el Instituto Nacional de Oncología Radiobiología (INOR) en el período 2011-2015. Los pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante secuencial en un período de 12 semanas, en la primera semana radioterapia hipofraccionada; 5 fracciones con una dosis tumoral diaria de 5 Gy para una dosis tumoral total de 25 Gy, quimioterapia concurrente esquema Mayo en la cuarta y octava semana y cirugía diferida, en la semana 12.⁽⁶⁾ La respuesta patológica se evaluó como mediante el Colegio Americano de patólogos.⁽⁷⁾

- Completa (Grado I): Ausencia de células tumorales +/- lagos de mucina.
- Intermedia (Grado II): Mejoría en la estadificación del tumor y ganglios linfáticos.
- Pobre (Grado III): Lesión residual y ganglios linfáticos (+)

Universo y muestra

El universo se conformó con todos los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de recto bajo localmente avanzado, que se trataron en el INOR entre enero del 2011 y diciembre del 2015. La muestra se constituyó con los

pacientes que recibieron radioterapia hipofraccionada y cumplieron los siguientes criterios de selección.

Criterios de selección

- Edad >18 años.
- Estado general (Eastern *Cooperative Oncology Group* -ECOG- ≤ 2).⁽⁸⁾
- Confirmación clínica, imagenológica e histológica de adenocarcinoma de recto hasta 10 cm del borde anal, localmente avanzado (T3, T4) ganglios (0/+).
- Pacientes con accesibilidad para el tratamiento y seguimiento.

Criterios de no selección

- Embarazo y lactancia.
- Enfermedad psiquiátrica y/o crónicas no controladas.
- Tumor primario a más de 10 cm del borde anal. T1-T2/N0 (estadios tempranos)
- Enfermedad persistente, recurrente o metastásica al debut.
- Radioterapia previa sobre la pelvis. Pacientes con contraindicación absoluta a alguna de las modalidades terapéuticas del protocolo en cuestión.

Variables dependientes del paciente

- Edad: (< 60 años y > de 60 años).
- Género: (femenino y masculino).
- Color de la piel: (negra, blanca y mestiza).
- Estado general: (ECOG <2).

Variables dependientes del tumor

- Distancia del tumor al borde anal: (hasta 10 cm del borde anal).
- Estadio clínico: (Según AJCC).⁽⁹⁾
- Grado de diferenciación: (G1; bien diferenciado, G2; moderadamente diferenciado y G3; pobremente diferenciado).
- Presencia de permeación vasculolinfática y/o perineural (PVL/PNI).

Variables dependientes del tratamiento

- Toxicidad aguda y crónica: (Según la CTCEA v 5.0).⁽¹⁰⁾
- Tipo de cirugía: (resección anterior baja y resección abdominoperineal. En todos los casos se realizó TEM -Escisión Mesorrectal total-)
- Conservación del esfínter anal.
- Complicación postquirúrgica.

Variable anatomopatológica

Respuesta anatomopatológica: Respuesta completa; respuesta intermedia y respuesta pobre.

Variables en relación con los resultados

- Tasa de Supervivencia Global (SG) a 5 años.
- Tasa de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años.

Técnicas y procedimiento

Recolección de la información

Historias clínicas. Informes de anatomía patológica. Planillas de tratamiento de Radioterapia.

Procedimiento

Se revisaron las historias clínicas y planillas de tratamiento de radioterapia de los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de recto bajo que se trataron en el INOR en el período de enero del 2011 a diciembre del 2015 y que recibieron tratamiento con radioterapia hipofraccionada. Luego se confeccionó una base de

datos, la cual se completó con los datos que se obtuvieron del Registro Nacional de Cáncer.

Análisis estadístico

Se utilizó el cálculo de estadísticos descriptivos para variables cualitativas y el test de regresión logística para las correlaciones entre variables. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global se estimaron por el método de Kaplan-Meier. El análisis univariado se realizó en la comparación mediante la prueba log-Rank. Se utilizó el análisis de regresión de Cox para estudiar la asociación multivariada entre la supervivencia y las variables que se evaluaron. Se prefijó el nivel de significación de 0,05. Los resultados se representaron en tablas y gráficos.

Protocolo de Radioterapia

Radioterapia hipofraccionada en la primera semana de tratamiento, con una dosis tumoral diaria (DTD) de 5 Gy en 5 fracciones para una dosis tumoral total (DTT) de 25 Gy.

- Técnica: Radioterapia Tridimensional Conformada (3DCRT).
- Equipo: Acelerador Lineal de partículas.
- Tipo de Partículas: Fotones. Energía: 15 MV
- Simulación: TAC para la obtención de las imágenes. Posicionamiento; paciente decúbito prono. Inmovilizador (Belly Board), contornos completos y cortes a 0.7 cm. Límite superior por encima de ambas crestas ilíacas. Límite inferior hasta la mitad de ambos fémures. Se colocó la referencia a nivel del borde superior del pliegue interglúteo. Se requirió vejiga llena (> 500 cc³) y evacuación del recto (< 50cc³).
- Delineado de volúmenes: Según el RTOG 0529 y 0822, ICRU (International Commission of Radiological Imagin) 50 y 60, el Consenso del RTOG para el delineado de volúmenes clínicos electivos en cáncer de recto bajo, las Normas

americanas Nacional Comprehensive Cancer Network (NCCN), así como, el Manual de Radioterapia del INOR.⁽¹¹⁻¹⁶⁾

- GTV: Volumen macroscópico tumoral.
- CTV: Volumen clínico tumoral, regiones subclínicas y regiones del drenaje linfático:
 - a: Ganglios de la pelvis: Ganglios correspondientes desde la bifurcación de la arteria ilíaca común, arterias ilíacas internas, ganglios perirrectales, presacros y mesorrectales, con márgenes adecuados entre 7-10 mm.
 - b: Ganglios inguinales. Solo con las siguientes indicaciones; afectación ganglionar propiamente dicha, T4 y tumores que pasaban la línea pectínea o se introducen en el conducto anal.
- PTV: Volumen de planificación tumoral. Constituye un volumen geométrico a 1 cm del para evitar errores de posicionamiento (set up) y configuración respecto al isocentro.
- Determinación de los órganos de riesgo: Restricciones de dosis según el RTOG 0529, RTOG 0822 y el QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic, en inglés).^(11, 12, 17)
- Técnica 3DCRT en caja:

Los datos se procesaron mediante el sistema de planificación Elektra Múnaco. Sistema de evaluación mediante Histograma Dosis-Volumen (DVH) según el ICRU 50 y 60.^(13, 14) Sistema de verificación Diamond y MOSAIQ. Para las equivalencias del presente esquema se empleó el modelo Lineal Cuadrático con reparación incompleta tomando como valores de α/β de 10 Gy para el tumor y 3 Gy para efectos secundarios tardíos a los tejidos sanos.

Dosis Biológica Efectiva (DBE). $DBE = D (1 + d / \alpha/\beta + dHm/\alpha/\beta)$

D es la dosis total; d es la dosis fracción; α/β es el cociente alfa/beta; Hm factor de reparación incompleta, depende del intervalo y tiempo medio de reparación T1/2.

Protocolo de quimioterapia

Todos los pacientes recibieron el esquema de quimioterapia Mayo: 5-fluorouracilo (5FU) 425mg/m² más ácido folínico 20 mg/m² desde el día 1 al 5, semana 4 y 8 del tratamiento. Régimen hospitalario.

Protocolo quirúrgico

Todos los pacientes se evaluaron por cirugía en la semana 8 después de completar la radioterapia y se les realizó la cirugía en la semana 12. Los procedimientos fueron resección anterior baja (RAB) y resección abdominoperineal (RAP), según criterio de los cirujanos. En todos los casos se les realizó el TEM (Escisión Mesorrectal Total). Los pacientes recibieron monitoreo de las complicaciones postoperatorias por el equipo de cirugía colorrectal hasta 3 meses después de la operación (paciente interno y/o ambulatorio) con seguimiento posterior acorde a la entidad oncológica.

Evaluación de las complicaciones

La evaluación de los efectos secundarios y complicaciones postquirúrgicas se realizaron desde el inicio de la radioterapia hasta tres meses después de la cirugía. Las toxicidades se evaluaron teniendo en cuenta el interrogatorio, examen físico y exámenes de laboratorio (hemograma completo y pruebas de función renal y hepática). La clasificación de las toxicidades en relación con el tratamiento se realizó según la versión 5.0 de los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE versión 5.0).⁽¹⁰⁾

Evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante

El criterio de evaluación fue la respuesta anatomopatológica al tratamiento neoadyuvante, mediante el informe de anatomía patológica ⁽⁷⁾

- Completa (Grado I): Ausencia de células tumorales +/- lagos de mucina
- Intermedia (Grado II): Mejoría en la estadificación del tumor y ganglios linfáticos (-)
- Pobre (Grado III): Lesión residual y ganglios linfáticos (+).

Resultados

En la Tabla 1 muestra la distribución de los pacientes según variables clínicas y patológicas. Se observó una mayor frecuencia en pacientes mayores de 60 años (60,0 %), sexo femenino (70,0 %), color de piel blanca (60,0 %), mínimamente sintomáticos con ECOG 1 (46,7 %). La mayoría de los pacientes presentaron tumores a menos de 5 cm del borde anal (53,3 %), en estadio IIIb (46,7 %), con grado III (43,3 %) y con permeación vascular y linfática (PVL) y con infiltración peri-neural (IPN) (53,3 %).

Tabla 1 - Caracterización de pacientes según variables clínicas y patológicas

Variables	Característica	No	%
Edad	< 60 años	12	40,0
	> 60 años	18	60,0
Género	Femenino	21	70,0
	Masculino	9	30,0
Color de piel	Blanca	18	60,0
	Negra	4	13,3
	Mestiza	8	26,7
ECOG	0	14	46,7
	1	16	53,3
Distancia del tumor al borde anal	< 5 cm	16	53,3
	> 5 cm	14	46,7

Estadio clínico	Ila	6	20,0
	IIb	8	26,7
	IIIb	14	46,7
	IIIc	2	6,7
Grado histológico	Grado I	8	26,7
	Grado II	9	30,0
	Grado III	13	43,3
PVL y/o IPN	No	14	46,7
	Si	16	53,3

Se observó que el 63,3 % de los pacientes no presentaron toxicidad aguda. La toxicidad más frecuente fue la digestiva y dentro de este grupo, prevaleció la diarrea grado 2 (26,7 %) mientras que en la toxicidad crónica, el 20,0 % presentó proctitis grado 2. Se realizó en el 60% de los casos (n=18) cirugía radical, y en el 80 %, no presentaron complicaciones postquirúrgicas. La respuesta patológica Grado I fue la más frecuente (46,7 %), y el 43,3 % de los pacientes presentaron recaída a distancia.

Tabla 2- Caracterización de pacientes según variables dependientes del tratamiento

Variables	Descripción	No	%
Toxicidad Aguda	Ninguna	19	63,3
	Diarrea grado 2	8	26,7
	Proctitis grado 2	3	10,0
	Hematológica grado 3	3	10,0
Toxicidad Crónica	Ninguna	22	73,3
	Fibrosis	2	6,7
	IRC	1	3,3
	Proctitis grado 2	6	20,0
	Prostatitis	1	3,3
	No	18	60,0

Conservación del esfínter anal	Si	12	40,0
Complicación postquirúrgica	Ninguna	24	80,0
	Sepsis de la herida quirúrgica	3	10,0
	Seroma	2	6,7
	Fuga por la colostomía	1	3,3
	Trombosis venosa profunda	1	3,3
	Oclusión intestinal mecánica	1	3,3
Respuesta anatomopatológica	Completa (Grado I)	14	46,7
	Intermedia (Grado II)	5	16,7
	Pobre (Grado III)	11	36,7
Recaída	Ninguna	11	36,7
	Local	6	20,0
	A distancia	13	43,3

En la figura 1 se muestra que la tasa de SV global y SLE a cinco años fue 53,3 %, y 36,7 %, respectivamente.

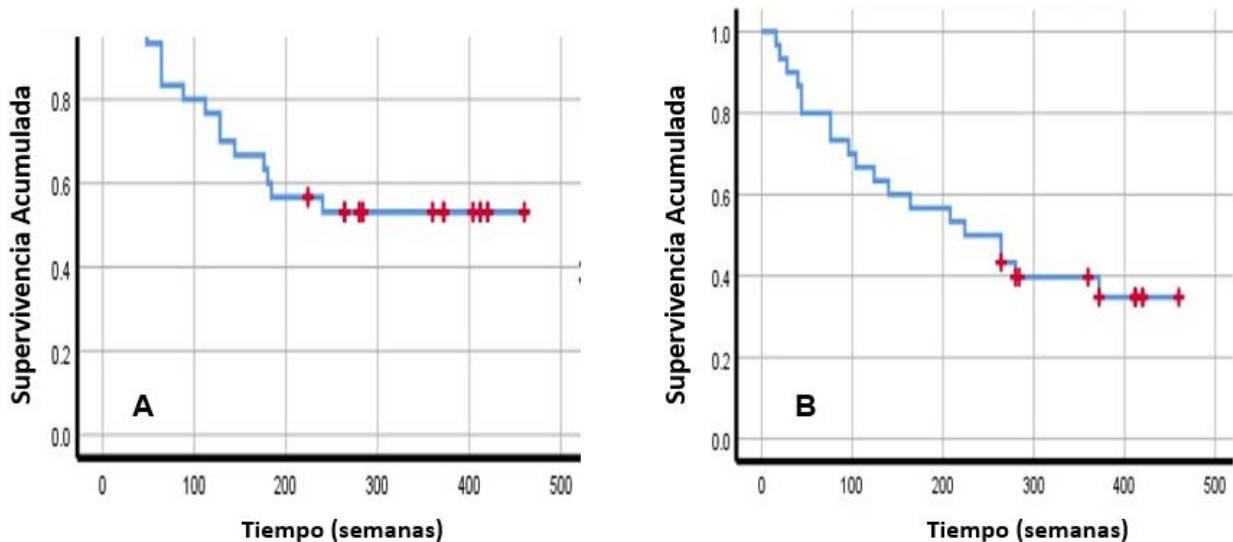


Fig. 1 – Supervivencia de la serie. A. Global; B. Libre de enfermedad.

La tasa de SV global a cinco años de los pacientes con respuesta completa patológica fue 57,9 % frente a los de grado III (45,5 %), pero sin significación estadística (Figura 2A), mientras que la tasa de SLE a cinco años fue 50,0 % para los pacientes que alcanzaron grado I frente a los que obtuvieron grado III (36,4 %) ($p=0,021$).

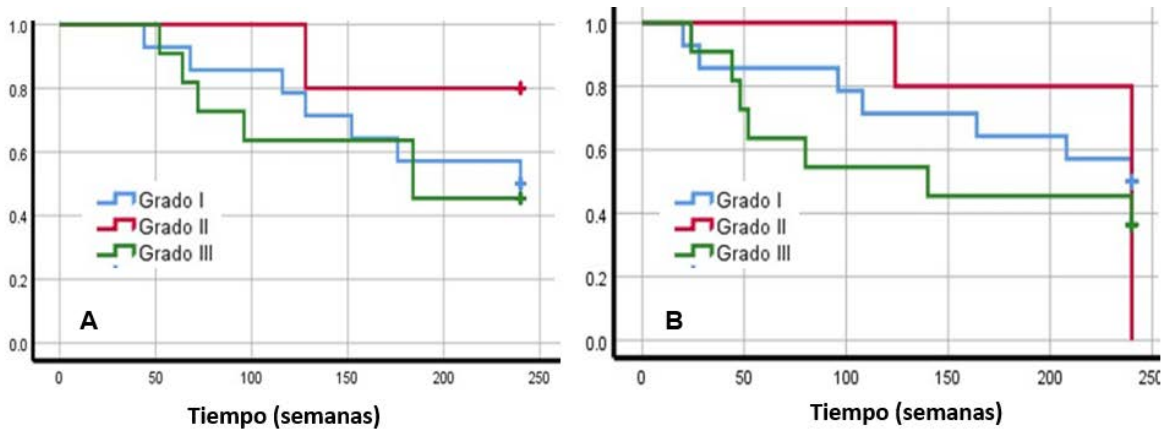


Fig. 2 – Supervivencia según respuesta patológica. A. Supervivencia global; B. Supervivencia libre de enfermedad.

La tabla 3 muestra el resultado del análisis multivariado mediante regresión de Cox. Se mostró el modelo final ajustado para las variables que tuvieron influencia en la supervivencia (distancia del tumor al borde anal, estadio, grado de diferenciación, permeación vasculolinfática y perineural, toxicidad aguda y recaída ($p=0,007$). Todas las variables tuvieron entre dos y tres veces mayor riesgo de pobre SV, excepto los pacientes que presentaron toxicidad aguda HR: 3,763; (1,53-26,70); $p=0,019$ y los que tuvieron una recaída HR: 6,694; (1,78-8,49); $p=0,039$.

Tabla 3. Análisis de regresión de Cox. Variables relacionadas con pobre supervivencia global

Característica	Análisis Multivariado		
	HR	IC 95%	p
Distancia al borde anal (>5 cm)	2,235	1,02-2,54	0,023
Estadio (III)	2,670	1,01-7,03	0,047
Grado de diferenciación (III)	2,552	1,18-2,65	0,029
PVL-PNI (Sí)	2,433	1,11-2,75	0,024
Toxicidad aguda (Sí)	3,763	1,53-26,70	0,019
Respuesta patológica (no completa)	2,140	1,00-4,61	0,027
Recaída (Sí)	6,694	1,78-8,49	0,039

Discusión

El rango de edad de los pacientes que se estudiaron coincide con lo descrito en la literatura y se obtuvo una media de edad de 62 años. La American Society of Clinical Oncology (ASCO) informa que el riesgo de desarrollar adenocarcinoma de recto aumenta con la edad, la mayoría de los casos se presentan en personas mayores de 60 años y que la edad media es 63 años tanto en hombres como en mujeres.⁽¹⁸⁾ Con respecto al género y color de la piel, predominaron los pacientes femeninos y de la piel blanca, para el 60 y 70 % de los casos, respectivamente. Este resultado no coincide con las estadísticas que notifica el Registro de Estudio Epidemiológico y Seguimiento (sigla en inglés, SEER) de EE. UU, en el que predominaron los pacientes del sexo masculino y de piel negra.⁽¹⁹⁾ A su vez, los hombres de color de piel negra son más vulnerables a morir por cáncer rectal que

las mujeres de color de piel negra. Las razones de estas diferencias aún no están claras.⁽²⁰⁾

El actual estudio informó que el 53,3 % de los pacientes presentaron tumores a menos de 5 cm del borde anal, estos datos coinciden con los que informaron Simson y colaboradores, en una serie de 43 pacientes y Meyerhardt y colaboradores, en un estudio con 1330 pacientes, encuentran 69,8 % y 76,6 %, respectivamente, de tumores por debajo de cinco centímetros del borde anal.^(21,22)

En el estudio realizado por Quirke y colaboradores, la conservación de esfínter alcanzada es de 68 %, que es mucho más alta que la reportada en la actual serie de casos.⁽²³⁾ Un estudio compara dos series de pacientes: la de las NCCN y la del SEER; en ambas se constataron que el mayor número de pacientes se diagnostican en etapa III, resultado que coincide con lo que se informa en el presente trabajo en que predominó el estadio IIIb.⁽²⁴⁾ En el actual trabajo se obtuvo que el 46,7 % (n=14) de los pacientes, no presentaron PVL, ni invasión perineural. Jiménez y colaboradores, presentan datos de 105 pacientes, de los cuales 51 (48,6 %) no presentan PVL, los cuales son consistentes con los que se mostraron en la presente investigación.⁽²⁵⁾

Aghili y colaboradores, presentaron una serie de casos de 33 pacientes a los que se les realizó un protocolo de tratamiento similar al del presente estudio, en el mismo se informó que la mayoría de los pacientes no presentaron toxicidades agudas para un 45.5 % y la toxicidad digestiva más frecuente fue la proctitis aguda lo que coincide parcialmente con lo que se informó en esta investigación.⁽²⁶⁾ Algo similar reporta Tho y colaboradores, en una serie de 41 pacientes donde las diarreas grado dos también fueron las más frecuentes dentro de la toxicidad gastrointestinal.⁽²⁷⁾

En un estudio multicéntrico y aleatorio, realizado en Polonia,⁽²⁸⁾ comparan los resultados a largo plazo de la modalidad convencional con la hipofraccionada, y en

esta última se informó que solo el 10,1% de la muestra presentó toxicidad tardía, mientras que Bosset y colaboradores, informan que la toxicidad tardía más frecuente fue la proctitis grado 2 (9,6 %), lo que coincide con esta investigación.⁽²⁹⁾

En el análisis multivariado se observó que los pacientes que presentaron tumores por encima de los 5 cm del borde anal y a los que se les conservó el esfínter anal, tuvieron mejor supervivencia (62,5 % vs 35,7 %) y que en ambos grupos los pacientes con respuesta patológica pobre mostraron bajas tasas de SV. Diferentes estudios muestran resultados contrarios a los obtenidos en la actual serie.^(7, 30) Así mismo, fue significativa la relación entre la respuesta anatomopatológica, la distancia del tumor al borde anal y la ocurrencia de recaída. Varios estudios evidencian este resultado, en relación a la respuesta anatomopatológica.⁽³¹⁾ En la actual serie predominaron los pacientes con respuesta completa lo que representó el 46,7 % de los casos, mientras que los de respuesta pobre representaron el 36,7 % de la muestra. Al respecto, Bannura y colaboradores realizan un estudio sobre el valor pronóstico de la respuesta patológica a la radioquimioterapia neoadyuvante en el adenocarcinoma de recto bajo localmente avanzado y evaluaron 104 pacientes en un periodo de 13 años consecutivos, y observaron un predominio de pacientes con pobre respuesta al tratamiento, que representó el 65,4 % y que no se corresponde con los resultados de la actual investigación.⁽⁷⁾ De igual manera, el ensayo clínico del RTOG 01-04 evaluó 162 pacientes que recibieron radioterapia hipofraccionada, de ellos, el 67,0 % alcanzan una respuesta patológica intermedia y 28,9 %, respuesta completa.⁽³²⁾ Estos resultados, al igual que el estudio realizado por Bannura y colaboradores no coinciden con los obtenidos en la actual serie de pacientes, que podría estar en relación con el tamaño de la muestra, lo que no permite evaluaciones de mayor alcance.⁽⁷⁾ Varios autores coinciden con los datos que se informaron en la presente investigación respecto al valor pronóstico de la recaída en la SV.⁽³³⁾

En la presente serie de casos, la tasa de SV global a cinco años fue 53,3 %, lo cual concuerda con datos que informan SEER y ASCO.^(34, 35) Bannura y colaboradores, observan una fuerte correlación entre respuesta patológica y SV, por lo que al determinar los diferentes coeficientes de concordancia se concluye que la respuesta patológica constituye un importante factor pronóstico de SV en pacientes con cáncer de recto bajo.⁽⁷⁾ En contraste con esta información, un estudio chileno muestra una tasa de SV global a cinco años de 41,2 %, de forma global, y mucho más bajas (33,3 %), para tumores del tercio inferior (a menos de 5 cm del borde anal).⁽³⁶⁾

En el estudio de Bosset y colaboradores,⁽²⁹⁾ se observó un incremento de la toxicidad aguda, y los autores concluyen que esta se asoció a los efectos de la quimioterapia preoperatoria, y a pesar que ésta última tuvo impacto en la SV global, la presencia de toxicidad aguda hizo que disminuyera la adherencia al tratamiento, y por ende, no había control local, aunque no fue estadísticamente significativo lo que no coincide con lo que se demostró en la presente investigación. La mayoría de los estudios, muestran baja prevalencia de toxicidad aguda (2-7 %).^(37, 38) Estos datos son consistentes con los que se obtuvieron la presente serie de casos.

Una posible limitación del presente estudio es el reducido número de pacientes que impidieron análisis más precisos con respecto a las variables pronósticas relacionadas con la SV. Por otra parte, no constan estudios en población cubana del uso de la técnica radioterápica descrita, por lo que se desconoce el valor real de algunas variables en una población definida. Otra de las posibles causas que influyeron en los resultados no coincidentes, es que indistintamente se utilizan diferentes formas de clasificación para definir los límites del recto bajo y los escasos datos en cuanto a la disminución del estadio clínico post tratamiento neoadyuvante desde el punto de vista patológico, elemento que en la actualidad es determinante en la conducta y pronóstico de este tipo de paciente.

A pesar de las limitaciones descritas, los resultados del actual estudio están acordes con la actualidad del tema, por lo que se debe seguir profundizando en la práctica clínica; los resultados presentados constituyen una referencia para futuras investigaciones, las cuales permitirán mejorar el escenario terapéutico, disminuir costos, así como, mejorar la implementación y estandarización del tratamiento del adenocarcinoma de recto bajo en Cuba.

Referencias bibliográficas

1. Goldenberg BA, Holliday EB, Helewa RM, Singh H. Rectal Cancer in 2018: A Primer for the Gastroenterologist. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(12):1763-1771. <https://10.1038/s41395-018-0180-y>.
2. Dyba T, Randi G, Bray F, Martos C, Giusti F, Nicholson N, et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer.* 2021;157:308-347. doi: <https://10.1016/j.ejca.2021.07.039>
3. Feeney G, Sehgal R, Sheehan M, Hogan A, Regan M, Joyce M, Kerin M. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer management. *World J Gastroenterol.* 2019;25(33):4850-4869. <https://10.3748/wjg.v25.i33.4850>.
4. Kanters AE, Cleary RK, Obi SH, Asgeirsson T, Evilsizer SK, Fasbinder LG, C et al. Uptake of Total Mesorectal Excision and Total Mesorectal Excision Grading for Rectal Cancer: A Statewide Study. *Dis Colon Rectum.* 2020;63(1):53-59. <https://10.1097/DCR.0000000000001526>.
5. Saralegui Y, Enríquez-Navascués JM, Ciria JP. Results of short-term radiotherapy followed by radical surgery for rectal cancer: A long-term unicenter

observational study. Cirugía Española. 2017;95(5):268-275.

<https://10.1016/j.ciresp.2017.04.008>

6. García-Cabezas S, Rodríguez-Liñán M, Otero-Romero AM. Response to treatment and interval to surgery after preoperative short-course radiotherapy in rectal cancer. Cirugia Espanola. 2016;94(8):460-466.

<https://10.1016/j.ciresp.2016.06.001>

7. Bannura C G, Vargas N C, Barrera E A, Melo L C, Illanes F F. Prognostic value of pathological response to chemo radiotherapy of locally advanced low rectal cancer. Rev Chil Cir. 2013;65(3):236-41. <https://10.4067/S0718-40262013000300007>

8. Kelly CM, Shahrokni A. Moving beyond Karnofsky and ECOG Performance Status Assessments with New Technologies. J Oncol. 2016;2016(3):1-13.

<https://10.1155/2016/6186543>

9. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. Ann Surg Oncol. 2018; 25:1454-1455. <https://10.1245/s10434-018-6462-1>

10. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. Washington: November 27, 2017.

[acceso 15/01/2022]. Disponible en:

https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf

11. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappan J, et al. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;86(1):27-33. <https://10.1016/j.ijrobp.2012.09.023>

12. Hong TS, Moughan J, Garofalo MC, Bendell J, Berger AC, Oldenburg NBE, et al. NRG Oncology Radiation Therapy Oncology Group 0822: A phase II study of preoperative chemoradiotherapy utilizing intensity modulated radiation therapy (IMRT) in combination with capecitabine and oxaliplatin for patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(1):29-36.

<https://10.1016/j.ijrobp.2015.05.005>

13. ICRU Report 50, Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy – ICRU [Internet]. [citado 6 de enero de 2022]. Disponible en:

<https://www.icru.org/report/prescribing-recording-and-reporting-photon-beam-therapy-report-50/>

14. ICRU Report 60, Fundamental Quantities and Units for Ionizing Radiation – ICRU [Internet]. [citado 6 de enero de 2022]. Disponible en:

<https://www.icru.org/report/fundamental-quantities-and-units-for-ionizing-radiation-report-60/>

15. Sjö Dahl R. Short- and Long-Term Side Effects from Adjuvant and Neoadjuvant Treatment of Rectal Cancer. En: Baatrup G, editor. *Multidisciplinary Treatment of Colorectal Cancer: Staging – Treatment – Pathology – Palliation* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [citado 6 de enero de 2022]. p. 147-53.

Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-06142-9_15

16. MINSAP. Programa Integral para el Control del Cáncer en Cuba. Manual de Radioterapia Oncológica. Tomo I [Internet]. 2020 [citado 6 de enero de 2022].

Disponible en: <http://www.cfg.sld.cu/anuncio/2020/06/23/programa-integral-para-el-control-del-cancer-en-cuba-manual-de-radioterapia-oncol>

17. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an

- introduction to the scientific issues. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(3 Suppl):S3-9. <https://10.1016/j.ijrobp.2009.09.040>.
18. Instituto Nacional del Cáncer. Factores de riesgo de cáncer - [Internet]. 2015 [citado 6 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo>
19. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30. <https://10.3322/caac.21590>.
20. American Cancer Society | Cancer Facts & Statistics [Internet]. American Cancer Society | Cancer Facts & Statistics. [citado 6 de enero de 2022]. Disponible en: <http://cancerstatisticscenter.cancer.org/>
21. Simson DK, Mitra S, Ahlawat P, Saxena U, Sharma MK, Rawat S, et al. Prospective study of neoadjuvant chemoradiotherapy using intensity-modulated radiotherapy and 5 fluorouracil for locally advanced rectal cancer - toxicities and response assessment. Cancer Manag Res. 2018;10:519-526. <https://10.2147/CMAR.S142076>.
22. Meyerhardt JA, Tepper JE, Niedzwiecki D, Hollis DR, Schrag D, Ayanian JZ, et al. Impact of hospital procedure volume on surgical operation and long-term outcomes in high-risk curatively resected rectal cancer: findings from the Intergroup 0114 Study. J Clin Oncol. 2004;22(1):166-74. <https://10.1200/JCO.2004.04.172>.
23. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG C016 randomised clinical trial. The Lancet. 2009;373(9666):821-8. [https://10.1016/S0140-6736\(09\)60485-2](https://10.1016/S0140-6736(09)60485-2).

24. Shanmugam C, Hines RB, Jhala NC, Katkoori VR, Zhang B, Posey JA, et al. Evaluation of lymph node numbers for adequate staging of Stage II and III colon cancer. *J Hematol Oncol*. 2011;4:25. <https://10.1186/1756-8722-4-25>.
25. Jiménez-Anula J, Luque RJ, Gaforio JJ, Delgado M. Valor pronóstico del patrón de invasión tumoral en el cáncer colorrectal esporádico. *Cir Esp*. 2005;77(6):337-42. [https://10.1016/s0009-739x\(05\)70867-8](https://10.1016/s0009-739x(05)70867-8).
26. Aghili M, Sotoudeh S, Ghalehtaki R, Babaei M, Farazmand B, Fazeli M-S, et al. Preoperative short course radiotherapy with concurrent and consolidation chemotherapies followed by delayed surgery in locally advanced rectal cancer: preliminary results. *Radiat Oncol J*. 2018;36(1):17-24. <https://10.3857/roj.2017.00185>.
27. Tho LM, Glegg M, Paterson J, Yap C, MacLeod A, McCabe M, et al. Acute small bowel toxicity and preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: investigating dose-volume relationships and role for inverse planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(2):505-13. <https://10.1016/j.ijrobp.2006.05.005>.
28. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, Malinowska M, Pietrzak L, Kryński J, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol*. 2016;27(5):834-42. <https://10.1093/annonc/mdw062>.
29. Bosset J-F, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 14 de septiembre de 2006;355(11):1114-23. <https://10.1056/NEJMoa060829>.
30. Kasi A, Abbasi S, Handa S, Al-Rajabi R, Saeed A, Baranda J, et al. Total neoadjuvant therapy vs standard therapy in locally advanced rectal cancer: A

systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open. 2020;3(12):e2030097.

<https://10.1001/jamanetworkopen.2020.30097>.

31. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. Br J Surg. 2006;93(10):1215-23. <https://10.1002/bjs.5506>.

32. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. J Clin Oncol. 2012;30(31):3827-33. <https://10.1200/JCO.2012.42.9597>.

33. Wilkinson N. Management of rectal cancer. Surg Clin North Am. 2020;100(3):615-628. <https://10.1016/j.suc.2020.02.014>.

34. American Cancer Society. Cancer Facts and Statistics [Internet]. American Cancer Society. Cancer Facts and Statistics. [citado 9 de enero de 2022].

Disponible en: <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/>

35. SEER. Health Policy: Colorectal Cancer - SEER Landmark Studies [Internet]. SEER. [citado 19 de enero de 2022]. Disponible en:

<https://seer.cancer.gov/archive/studies/endresults/study27.html>

36. Cabrera J, Caseli B. Estimación de supervivencia real en cáncer de recto resecable | Ciencia e Investigación Médico Estudiantil Latinoamericana.

2008[citado 9 de enero de 2022]; 13(1):9-13. Disponible en:

<https://www.cimel.felsocem.net/index.php/CIMEL/article/view/157>

37. 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;18(3):336-46. [https://10.1016/S1470-2045\(17\)30086-4](https://10.1016/S1470-2045(17)30086-4).

38. Pettersson D, Skóra T. Preoperative short-course radiotherapy in rectal cancer patients: results and prognostic factors. *J Radiat Oncol.* 2018;7(1):77-84. <https://10.1007/s13566-017-0340-5>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Lianet Milanés Ramírez, Aixa M. Ulloa Balmaseda

Curación de datos: Lianet Milanés Ramírez, Aixa M. Ulloa Balmaseda, Dagmar Alfonso Estévez

Análisis formal: Lianet Milanés Ramírez

Adquisición de fondos: Aixa M. Ulloa Balmaseda, Jorge L. Rodríguez Machado.

Investigación: Lianet Milanés Ramírez, Aixa M. Ulloa Balmaseda, Dagmar Alfonso Estévez

Metodología: Lianet Milanés Ramírez

Administración del proyecto: Aixa M. Ulloa Balmaseda

Recursos: Lianet Milanés Ramírez, Aixa M. Ulloa Balmaseda, Dagmar Alfonso Estévez

Software: Lianet Milanés Ramírez

Supervisión: Aixa M. Ulloa Balmaseda, Jorge L. Rodríguez Machado.

Validación: Jorge L. Rodríguez Machado.

Visualización: Lianet Milanés Ramírez

Borrador original: Lianet Milanés Ramírez, Aixa M. Ulloa Balmaseda, Dagmar Alfonso Estévez

Revisión y edición: Lianet Milanés Ramírez, Jorge L. Rodríguez Machado.