



Medicent Electrón 2024;28:e4178

ISSN 1029-3043

Artículo de Revisión

Cáncer de recto localmente avanzado. Actualización terapéutica

Locally advanced rectal cancer. Therapeutic update

Yaisel Alfonso Alfonso^{1*} <https://orcid.org/0009-0004-8479-7279>

Reynold García Fernández¹ <https://orcid.org/0000-0002-6028-7272>

Elizabeth Finalet Marrero² <https://orcid.org/0000-0001-8171-8804>

¹Hospital Oncológico Universitario «Dr. Celestino Hernández Robau». Santa Clara, Villa Clara. Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

*Autor para la correspondencia: Correo electrónico:
yaiselalfonso1994@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El abordaje terapéutico del cáncer de recto se basa en criterios de las guías internacionales y muchos de los parámetros clínicos e histopatológicos son difíciles de cumplir. Su etiología es multifactorial, intervienen factores genéticos y ambientales. Es un problema sanitario que merece una contribución práctica con enfoque multidisciplinario.



Objetivo: Contribuir a la actualización de la comunidad científica, en el conocimiento del tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura médica disponible en las bases de datos Ebsco, SciELO, Scopus, Pubmed, en revistas de oncología, radioterapia, cirugía general y gastroenterología, así como en la red académica Researchgate. Se accedió a varios artículos publicados en español e inglés en los últimos cinco. Se utilizaron los descriptores cáncer de recto, radioterapia, quimioterapia, neoadyuvante y cirugía, y sus equivalentes en inglés.

Conclusiones: El tratamiento estándar para el cáncer de recto es la cirugía. Actualmente se sugiere que para la enfermedad local, regional o moderadamente avanzada se debe utilizar radioterapia y quimioterapia concomitante preoperatoria, aunque hay una tendencia al uso de radioterapia de ciclo corto con quimioterapia secuencial y posterior cirugía, con lo que se logra respuesta patológica completa en la mayoría de los pacientes y se garantiza mayor supervivencia libre de enfermedad y global.

DeCS: neoplasias del recto; radioterapia; terapia neoadyuvante.

ABSTRACT

Introduction: therapeutic approach to rectal cancer is based on criteria from international guidelines and many of the clinical and histopathological parameters are difficult to meet. Its etiology is multifactorial in which genetic and environmental factors intervene. It is a health problem that deserves a practical contribution with a multidisciplinary approach.

Objective: to contribute to update knowledge on the treatment of locally advanced rectal cancer in the scientific community.

Methods: we carried out a systematic review of the medical literature available in Ebsco, SciELO, Scopus, Pubmed databases, in oncology, radiotherapy, general surgery and gastroenterology journals as well as in the Researchgate academic network. Several articles published in Spanish and English in the last five years



were accessed. Rectal cancer, radiotherapy, chemotherapy, neoadjuvant and surgery descriptors and their English equivalents were used.

Conclusions: the standard treatment for rectal cancer is surgery. It is currently suggested that for local, regional or moderately advanced disease, radiotherapy and concomitant preoperative chemotherapy should be used, although there is a tendency to use short-course radiotherapy with sequential chemotherapy and subsequent surgery, which achieves a complete pathological response in the majority of patients and guarantees greater disease-free and overall survival.

MeSH: rectal neoplasms; radiotherapy; neoadjuvant therapy.

Recibido: 18/03/2024

Aprobado: 3/06/2024

INTRODUCCIÓN

El cáncer rectal (CR) es la neoplasia de mayor frecuencia en vías digestivas; en el mundo representa una de las principales causas de muerte por cáncer,⁽¹⁾ la tercera en incidencia y la segunda en mortalidad en ambos sexos, con mayor frecuencia en hombres. En el año 2020 fueron diagnosticados en el mundo 1 880 725 casos nuevos de CR; representó el 10 % de todos los tumores en la población general y fallecieron por esa causa 915 880 personas (9,4 % de todas las muertes por cáncer).⁽²⁾

El ritmo creciente de esta neoplasia ha hecho que se estime, que la carga global en 2030 superará los 2,2 millones de nuevos casos, acompañado de 1,1 millones de muertes, lo cual representaría un crecimiento del 60 % en la incidencia del CR en tan solo veinte años.⁽³⁾ En España, en el año 2020, el CR fue el tumor más frecuente en la población general, aproximadamente, con 44 230 casos



diagnosticados y el segundo más letal, con 11 131 fallecimientos, solo superado por los tumores malignos de la tráquea, los bronquios y el pulmón.⁽⁴⁾

Tanto en mujeres como en hombres, el CR es la tercera causa de incidencia y mortalidad por cáncer en las Américas; cada año se producen más de 245 000 nuevos casos y 112 000 muertes por este tipo de neoplasia.⁽⁵⁾ En Estados Unidos, durante el año 2020, el CR fue el cuarto tipo de cáncer en frecuencia, con 147 950 casos nuevos (16,6 % del total) y el segundo en mortalidad, con 53 200 defunciones (16,6 % de todas las muertes por cáncer en ese año).⁽⁶⁾

Argentina se encuentra entre los países con mayores tasas de incidencia y mortalidad por CR de América del Sur. Cada año se diagnostican, aproximadamente, más de 12 000 casos y mueren 7 500 personas, lo que corresponde a una tasa de incidencia y mortalidad de 23,8 y 12 por 100 000 habitantes, respectivamente.⁽⁷⁾ Colombia sigue un patrón similar al observado en países desarrollados, pues presenta elevadas tasas de incidencia y mortalidad de CR, con un mayor riesgo reportado en las zonas de mayor urbanización y desarrollo socioeconómico, debido a la exposición a algunos factores de riesgo, entre los cuales se encuentra: sobrepeso, obesidad, sedentarismo y la dieta centrada en alimentos procesados, los cuales generan aumento en el riesgo para desencadenar CR. El país reporta una tasa de incidencia anual de 41 por cada 100 000 habitantes y una mortalidad de 3 por 100 000.⁽⁸⁾

En Cuba, según el Anuario Estadístico de Salud 2021,⁽⁹⁾ en el año 2018 se diagnosticaron, aproximadamente, 3 700 pacientes con CR, con un predominio del sexo femenino. La misma fuente muestra, que esta fue la tercera causa de muerte por cáncer en la población general en el año 2020, con una mortalidad de 3 086 pacientes, con igual predominio del sexo femenino.

Las personas con ciertos trastornos en un gen único conocido tienen un aumento del riesgo de contraer cáncer de recto; los trastornos en un gen único relacionados con síndromes conocidos representan entre 10 % y 15 % de los cánceres rectales.⁽¹⁰⁾



La mayoría de los casos genéticamente definidos involucran al hMSH2 (MutS, homolog 2) en el cromosoma 2p y el hMLH1 (human Mut L homolog 1) en el cromosoma 3p. En familias afectadas, se encontró que entre 15 % y 60 % de sus integrantes tienen mutaciones en el hMSH2 o el hMLH1. La prevalencia de las mutaciones depende de las características de los antecedentes familiares. Existen otros genes como el gen BRAF tipo salvaje, el PIK3CA (fosfoinositol 3 quinasas subunidad catalítica) mutado, la familia Ras: K-ras, N-ras, y otros oncogenes y genes supresores de tumor que actualmente cobran gran interés por su valor pronóstico y predictivo en el cáncer.⁽¹¹⁾

Entre factores de riesgo importantes para presentar el CR se encuentran los antecedentes:⁽¹²⁾ personales de CR y adenomas; de familiares de primer grado de adenomas o CR; personales de cáncer de ovario, endometrio o mama; de enfermedad inflamatoria intestinal (+ 10 años de evolución); en pacientes mayores de 40 años la incidencia aumenta con la edad, estilo de vida sedentario, método de cocción de los alimentos y factores dietéticos (la dieta rica en fibra, baja en calorías y en grasa animal puede reducir el riesgo). Incrementan el riesgo a padecer la enfermedad, el hábito de fumar, la deficiencia de algunos micronutrientes específicos como folatos, vitamina E y D y de calcio (la ingesta diaria de 1,5 a 2 gramos de calcio es asociado con una disminución del riesgo de recurrencia de los adenomas); los antiinflamatorios no esteroideos, aspirina e inhibidores de la ciclooxigenasa-2 como el Celecoxib reducen el riesgo. La hiperinsulinemia incrementa el riesgo debido a la promoción de las células del colon a la proliferación y a la disminución de la apoptosis.⁽¹²⁾

Lamentablemente, las elevadas cifras de incidencia y mortalidad del CR, así como varios estudios,⁽¹³⁾ indican que a nivel global y nacional existe una insuficiente prevención primaria y secundaria de este tipo de neoplasias; esto hace que se diagnostiquen con mucha frecuencia en estadios avanzados, por lo que cada vez resulta más necesario optimizar las opciones terapéuticas efectivas para estos tumores, con el objetivo de elevar la sobrevida de los pacientes.



Con el fin de establecer estrategias encaminadas al tratamiento adecuado del cáncer de recto, se persigue como objetivo: Contribuir a actualizar el conocimiento en la comunidad científica, del tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado.

MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura médica disponible en las bases de datos Ebsco, Scielo, Scopus, Pubmed, revistas de oncología, de radioterapia, de cirugía general y gastroenterología; así como, artículos compartidos en redes sociales académicas Researchgate. Se accedió en diferentes momentos, durante los últimos cinco años, a varios artículos publicados en español e inglés. Se utilizaron los descriptores: cáncer rectal, radioterapia, quimioterapia, neoadyuvante y cirugía, y sus equivalentes en Inglés.

Se realizó la revisión detallada por autores. Se analizaron los resultados obtenidos en los estudios analíticos, según análisis estadísticos efectuados y resultados obtenidos; así como, la actualización de las referencias bibliográficas utilizadas en los mismos y en los artículos de revisión.

DESARROLLO

La cirugía se considera la opción curativa de los tumores de recto, la misma depende del estadio clínico y la localización del tumor en el recto. Los tumores en estadios precoces pueden ser manejados con cirugía conservadora (excisión local) en situaciones bien definidas; sin embargo, la mayoría de los tumores tienden a presentarse en una forma más avanzada de la enfermedad por lo que requieren de una resección anterior baja (RAB) o una resección abdominoperineal (RAP).⁽¹³⁾ Los principios generales de la cirugía consisten en poder resecar, tanto



la enfermedad macroscópica como la posible enfermedad microscópica con márgenes proximales, distales y circunferenciales negativos. En el caso de la resección radical, significa que hay que resecar el tejido mesorrectal adyacente (excisión mesorrectal total: TEM), la cual contiene los ganglios linfáticos regionales y los posibles depósitos de tumor. Varios estudios muestran que la experiencia del cirujano rectal se comporta como una variable independiente en el resultado del tratamiento.⁽¹⁴⁾ El ensayo clínico 0114 informó un bajo por ciento en hospitales en el número de RAP en pacientes en estadio II y III de cáncer de recto (46 % vs 32 %) y que había más pacientes con márgenes quirúrgicos positivos.⁽¹⁵⁾ Históricamente, el margen proximal y distal constituyeron factores determinantes para el resultado óptimo del tratamiento quirúrgico, mientras que el margen distal de 5 cm de recto normal era considerado para clasificar de adecuada la resección.⁽¹⁶⁾ Sin embargo, estudios retrospectivos mostraron que la diseminación intramural es rara con un margen más allá de 1.5 cm y, por tanto, un margen distal de 2 cm se considera adecuado, excepto en lesiones pobremente diferenciadas o extensamente metastásicas.⁽¹⁷⁾ La reducción a 2 cm del margen distal para resecciones adecuadas conllevó a un incremento significativo de la posibilidad de realizar procedimientos con preservación de esfínter en esta enfermedad.⁽¹⁸⁾ La cirugía laparoscópica ofrece ventajas potenciales en cuanto a la reducción del sangramiento, las morbilidades perioperatorias y en la disminución del tiempo de hospitalización. Los resultados de la cirugía laparoscópica por un cirujano experimentado aparentan no ser tan diferentes de los que se obtiene de la cirugía abierta estándar, según de evidencia de numerosos ensayos clínicos aún sujetos a investigación.⁽¹⁹⁾

Resección anterior baja

La disponibilidad de dispositivos de engrapado circular permitió mejorar el rol de la cirugía con preservación de esfínter en cáncer de recto, RAB, se realiza no solo para cáncer del tercio superior del recto, sino también para cáncer de tercio medio



y tercio bajo.⁽¹⁹⁾ Preservar la función anorrectal se hace más difícil mientras más distal es el nivel de anastomosis anorrectal.⁽²⁰⁾ Los pacientes deben tener una buena continencia del esfínter anal antes de considerar opciones conservadoras de esfínter. La edad del paciente, la anatomía pélvica, el sexo y los hábitos corporales pueden afectar la posibilidad de conservación del esfínter. Un margen distal de 2 cm de recto normal se considera óptimo para la preservación de la función intestinal adecuada en pacientes cuidadosamente seleccionados. Una anastomosis colo-anal funcional se logra con márgenes significativamente reducidos para tumores más distales, particularmente luego de la terapia neoadyuvante; si se planifica radioterapia (RT) neoadyuvante seguido de RAB, es necesario movilizar el ángulo esplénico para permitir que un segmento no irradiado del intestino se utilice para la anastomosis, esto último puede realizarse por varias técnicas: termino-terminal, termino-lateral, técnica en J en bolsa colónica para maximizar la preservación de las funciones del esfínter.⁽²⁰⁾

Varios estudios compararon los resultados de RAB y RAP e informaron resultados similares para la tasa de recurrencia local y a distancia, y supervivencia libre de enfermedad y global, siempre que los márgenes quirúrgicos sean negativos.⁽²¹⁾

La ausencia de una colostomía, aunque ofrece una mejor calidad de vida con RAB, con frecuencia puede comprometerse con urgencias intestinales o un pobre control del esfínter.⁽²²⁾

Resección abdominoperineal

La RAP se considera el tratamiento estándar para la resección quirúrgica del CR y requiere de la remoción del tumor primario junto a una proctectomía completa, que conlleva a una colostomía permanente. Estudios recientes sugieren una disminución en la tasa de RAP.⁽²²⁾ La RAP se asocia con un ligero incremento en la morbimortalidad que la RAB y una peor calidad de vida en relación con la imagen corporal y la depresión por la presencia de colostomía permanente.⁽²¹⁾ También existe un alto riesgo de márgenes positivos con la RAP debido a que el



mesorrecto es muy delgado en el segmento distal del recto y los márgenes son restringidos por la proximidad de la próstata o de la vagina. Los confines de la pelvis ósea, particularmente en hombres suele restringir el acceso quirúrgico.⁽²³⁾

Excisión mesorrectal total

La alta tasa de recaída local de la enfermedad, seguida de los tratamientos estándares como la RAP y la RAB (15 al 30 % o más) se considera por algunos, como una disección brusca que viola los planos de la circunferencia mesorrectal.⁽²³⁾ Se conoce, que la diseminación lateral de la enfermedad ocurre no solo a nivel del tumor sino también en el mesorrecto.

Heald y cols.⁽²¹⁾ recomiendan la resección en bloque del tumor dentro de la envoltura de la fascia endopélvica como necesaria para obtener una adecuada eliminación lateral de la enfermedad y reducir la posibilidad de recaída local.⁽²³⁾

TME constituye el estándar actual para todas las resecciones radicales del CR y requiere una disección precisa a lo largo del plano que separa la fascia visceral de la fascia parietal en la pelvis, con una remoción completa en bloque del recto, de forma tal, que todo el mesenterio rectal se mantiene dentro de la envoltura del espécimen. En anatomía patológica una pieza macroscópica adecuada de TME tendrá una apariencia bilobulada y encapsulada con una superficie que luce suave e intacta como un lipoma, en la revisión patológica una resección apropiada debe incluir al menos de 12 a 15 ganglios perirectales y pélvicos.⁽²²⁾ TME, aunque es más difícil con RAP que con RAB, puede ser asociada con una tasa de fuga por la anastomosis de alguna forma mayor, especialmente para lesiones rectales bajas (15 % a 17 %).⁽²¹⁾

Múltiples series usan la cirugía TME e informan bajas tasas de RL (variando en rangos de 5 % a 10 %) y una mejor en SG acercándose de un 80 a 85% para el estadio II y 65 - 70 % para el estadio III.⁽²⁰⁾



Margen radical

La mayor parte de los estudios en CR informan, que la principal causa para la RL en CR resecado parece relacionarse con las restricciones anatómicas para obtener márgenes radiales amplios a pesar de márgenes proximales y distales adecuados.⁽²²⁾

Usando el montaje completo del espécimen, Taylor y cols.⁽²⁴⁾ encontraron que el 27 % (14 de 52) de los pacientes mostraron una diseminación al margen lateral radial, aunque los márgenes parecieron negativos con la evaluación patológica estándar 86 % de aquellos con márgenes radiales positivos desarrollaron recaída local de la enfermedad en comparación con solo el 3 % sin el margen lateral de resección involucrado. En adición, la evaluación patológica en ensayos clínicos aleatorios encontraron el plano quirúrgico mesorrectal, intramesorrectal o muscular, predecían la recaída local, la recaída local a tres años fue del 4 % en pacientes sometidos a una excisión completa mesorrectal en comparación con el 7 % y el 13 % en los grupos intramesorrectal y muscular, respectivamente. Un margen radial positivo es un predictor no solo recaída local sino también, de una menor supervivencia.⁽²⁵⁾

Lograr un adecuado margen quirúrgico de resección garantiza la restadificación positiva en la enfermedad, variando de 14 mm para T1 a 3 mm para T4, con un incremento correspondiente en recaída local desde 0 al 75 %.⁽²⁵⁾

Radioterapia neoadyuvante

Tanto el tratamiento con RT neoadyuvante como adyuvante son muy efectivos. Sin embargo, el tratamiento neoadyuvante se considera como el estándar en estos casos, además de que se asocia a una disminución del estadio del paciente y por tanto, mejora la resecabilidad y la tolerancia con impacto tanto en la presencia de toxicidades agudas como crónicas. Otras de las ventajas que ofrece el tratamiento neoadyuvante es el incremento de las posibilidades de preservación del esfínter anal sobre todo en tumores de recto bajo.



Todo ello trae consigo un aumento de la supervivencia libre de recaídas y de la supervivencia global.⁽²⁶⁾ Se pueden emplear tanto el método americano (que es el fraccionamiento convencional de 45 Gy, con dosis diarias de 1,8 Gy, más un *boost* de 5,4 Gy para una dosis tumoral total (DTT) de 50,4 Gy) como el método Eslavo (hipofraccionamiento de DTT 25 Gy en 5 fracciones de tratamiento, 5 Gy diarios). La elección estará en dependencia de diferentes factores en relación con el tumor, el paciente, la intención del tratamiento, así como, con la experiencia y los recursos disponibles en la institución tratante.⁽²⁷⁾

El fraccionamiento en radioterapia⁽²⁷⁾

El tratamiento fraccionado en radioterapia está basado en experimentos radiobiológicos que se realizaron en Francia entre 1920 y 1930. En estos experimentos se observó, que no se podía esterilizar a carneros exponiendo sus testículos a una dosis única de radiación sin producir un excesivo daño en la piel del escroto, mientras que si se administraba la dosis en varias fracciones se producía la esterilización sin producir daño en el escroto. El fraccionamiento de la dosis en los tratamientos con irradiación tiene una serie de ventajas sobre la dosis única en el tratamiento de los tumores. Los factores biológicos que influyen en la respuesta de tejidos normales y neoplásicos a la irradiación fueron descritos a finales de los años 60 y primeros de los 70 del pasado siglo, llamadas las 5 R de la radioterapia: reparación, reagrupamiento, repoblación, reoxigenación y radiosensibilidad.

Quimioradioterapia neoadyuvante

La radioterapia por sí sola con intención neoadyuvante demostró su impacto en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, al añadir la quimioterapia concurrente 5- fluorouracilo (5-FU) a 425 mg/m² más Leucovorin (LV) 20mg/m² del día 1 al 5 cada 28 días (semana 1 y 5) al esquema de tratamiento, seguida de cirugía diferida con o sin quimioterapia adyuvante; se



realizaron varios estudios donde se analizaron varios factores pronósticos como la supervivencia global (SG),⁽²⁸⁾ en estos primeros estudios a los cinco años de no hubo diferencias significativas en cuanto a la SG; sin embargo, hubo un incremento de la toxicidades grado 3-4 en los paciente que recibieron quimiorradioterapia (QRT) neoadyuvante respecto a los que recibieron RT sola (14,6 % versus 2,7 %). En otros estudios realizados en Francia, se logró disminución del estadio y del intervalo libre de progresión local pero tampoco hubo impacto en la SG. Todos estos estudios^(27,28) demostraron que este esquema de tratamiento no aportaba diferencia en cuanto a la SG y a la supervivencia libre de enfermedad (SLE), que hubo incremento de las toxicidades grado 3 y 4, pero sin embargo, evidenció mayor por ciento de control local y mayor intervalo de recaída local.

Quimiorradioterapia neoadyuvante: curso largo vs curso corto

En algunas partes de Europa, el régimen más utilizado es el de radioterapia hipofraccionada neoadyuvante.⁽²⁹⁾ En cuanto a respuesta patológica completa (pCR) y estado de los márgenes hubo menor por ciento de márgenes positivos (4 % vs. 13 %) y mayor en el grupo de QRT (16 % vs. 1 %) con una considerable disminución del tamaño tumoral (~1.9 cm), no hubo diferencias significativas en cuanto a la preservación del esfínter anal, control local (CL) o SG.⁽³⁰⁾

No se observaron diferencias en la eficacia para el control local entre el hipofraccionamiento (5 × 5 Gy) con la quimiorradioterapia de curso largo. Sin embargo, otros investigadores concluyeron, que en el tratamiento hipofraccionado hubo un incremento discreto en la SG y menor por ciento de toxicidad aguda.⁽²⁸⁾

Tampoco se informó diferencia en cuanto a la disminución del estadiamiento o la preservación del esfínter anal por cirugía. Ambos regímenes: curso corto y largo más 5 FU concurrente constituyen opciones terapéuticas razonables. El estudio Stockholm III⁽²⁷⁾ evaluó ambos fraccionamientos y el tiempo de la cirugía después de la radioterapia, de la siguiente manera:⁽³⁰⁾ 5 Gy × 5 fracciones seguida de



cirugía a la semana de terminada la RT, 5 Gy × 5 fracciones seguida de cirugía después de cuatro a ocho semanas y 50 Gy en 25 fracciones seguidas de cirugía después de cuatro a ocho semanas de la RT. El primer objetivo evaluado fue el tiempo hasta la recaída local. Los resultados fueron similares entre los tres brazos del estudio. En el brazo del curso corto se observó un incremento de la toxicidad aguda que provocó que se postergara la cirugía, sin embargo, hubo una disminución de las complicaciones postoperatorias. Estos autores sugirieron que la RT de curso corto (RTC) con cirugía diferida, pudiera ser una alternativa de la RT de curso corto convencional seguida de cirugía inmediata.⁽²⁸⁾

Ambos abordajes han evolucionado de manera paralela: la RTC se desarrolló principalmente en Escandinavia, Holanda y Gran Bretaña, mientras que la QRT se adoptó en Estados Unidos, y en el centro y sur de Europa, sobre todo tras el estudio alemán CAO/ARO/AIO-94.⁽²⁸⁾ Hay dos ensayos clínicos aleatorizados que comparan la RTC con la QRT^(29,30) y, aunque con matices, en ninguno se observaron diferencias significativas relativas a la frecuencia de recurrencia local, metástasis o supervivencia.

Respuesta al tratamiento y recidiva locorregional

Park y cols.⁽²⁶⁾, en su estudio confirman la disminución de la recidiva local en un 50 %. Parámetro que puede ser estudiado en el seguimiento de la serie. A seis años la reducción de riesgo relativo permanece estable en el 50 % y aunque en la actualidad no sea posible definir si el tratamiento con RT retrasa la recidiva local (fenómeno que ha ocurrido en alguna serie americana) aquí, como en el estudio sueco, tampoco parece producirse.

La respuesta histológica a la RTC comienza a poder observarse a partir de los 10 días de finalizarla.⁽²⁶⁾ En el 75 % de los pacientes el lapso RT-cirugía fue menor de 15 días y, consecuentemente, en las piezas estudiadas predominó la ausencia de regresión tumoral (grado 4 y 5 de Mandard). No obstante, en siete pacientes (3,3 % del total de la serie) se observó una respuesta patológica completa post-



neoadyuvancia (ypCR) tras la RTC; en cinco de estos casos, el intervalo RCT-cirugía fue superior a cuatro semanas, lo que hace que el 9,5 % de los casos con un intervalo superior a cuatro semanas tuviera una ypCR. Estas cifras son similares a las obtenidas en el estudio Stockholm III⁽²⁷⁾ que examinó el efecto del incremento del intervalo entre la RTC y la cirugía. En un ensayo clínico que compara la QRT y la RTC retardada puso de manifiesto que el intervalo que permitiría la máxima respuesta a la RTC sería de 10 a 12 semanas⁽²⁷⁾.

A diferencia de la QRT y RTC retardada, la RTC de intervalo mínimo permite valorar la histología de la pieza con mínimas alteraciones o sin ellas, lo que facilitaría la decisión de administrar QT adyuvante.⁽²⁸⁾ En la serie presentada, el 54 % de los pacientes recibieron QT adyuvante, lo que contrasta con la indicación prácticamente sistemática cuando se realiza QRT.

No obstante, con un intervalo entre la RTC-cirugía de cuatro a ocho semanas en el Stockholm III se consigue una cifra similar de cirugía preservadora de esfínteres.⁽²⁷⁾ En todo caso, en el ensayo polaco que compara la RTC con la QRT no se observaron diferencias en la preservación esfinteriana entre ambos grupos.⁽²⁹⁾

Por tanto, la reducción de la carga tumoral no es tan importantes en tumores resecables si la cirugía radical es la estrategia que se va a emplear y no otra, como sería la preservación de órgano. Cabe señalar que en este último caso incrementar el intervalo RTC-cirugía a ocho a 10 semanas es la estrategia que se emplea en el ensayo UK-TREK para el cáncer de recto inicial (T1-2, N0).⁽²⁵⁾

El desarrollo de una recidiva local se explica hoy por la presencia microscópica de células tumorales dentro de un centímetro del margen radial circunferencial (MRC) (considerándose como afecto cuando el tumor está a menos de 1 mm de la fascia mesorrectal) y, aunque la tasa de MRC afecto histológicamente es inferior cuando se emplea QRT y RTC retardada respecto a la RTC sin intervalo, no está clara la superioridad de una de estas estrategias respecto a las otras⁽²⁸⁾, si bien se ha mostrado que la RTC solo compensa parcialmente un MRC positivo⁽³⁰⁾.



Por otra parte, la QRT facilitaría la resección curativa en los casos en los que el cirujano considere que el tumor es irresecable o de resecabilidad (MRC afecto).

El argumento de que la RTC no permite la QT concurrente puede rebatirse señalando que la QRT estándar utiliza QT a dosis radiosensibilizante y que, además, al tener mayor toxicidad, el cumplimiento de la terapia completa es menor que con la RTC. Los intentos de incrementar la quimiorradiosensibilidad añadiendo otros fármacos, como el oxaliplatino o el irinotecan, al régimen estándar de QRT, no han demostrado beneficio y sí un incremento notable de la toxicidad.⁽³⁰⁾

La RTC, por otra parte, puede combinarse con QT neoadyuvante (antes) o secuencialmente (después), lo que tiene relevancia debido a que hoy son las metástasis y no la recurrencia locorregional la principal causa de fallo en el tratamiento del cáncer de recto.

La estrategia de utilizar QT secuencial en aquellos pacientes con buena respuesta inicial a la RT ha demostrado ser prometedora.⁽²⁹⁾ La RTC se adecúa bien a las estrategias de administrar QT secuencial y es la base del ensayo, aun en marcha, de fase III RAPIDO que utiliza RTC seguida de CAPOXx6 y cirugía radical vs. QRT y cirugía radical.⁽²³⁾

Por otra parte, la RTC con QT secuencial y cirugía posterior es una estrategia empleada en casos de metástasis síncronas resecables, con un acortamiento del tiempo total de tratamiento, como ha demostrado el estudio del Dutch Colorectal Group.⁽²²⁾ Se realizó una estrategia similar en los 17 casos de la serie que presentaban metástasis síncronas resecables, mediante la administración de QT neoadyuvante de inducción y RTC posterior seguida de cirugía radical.

En definitiva, y de acuerdo con la bibliografía revisada, la RTC ofrece ventajas relativas a la utilización de recursos, costes, duración del tratamiento, escasa toxicidad, alto grado de cumplimiento y permite evaluar la histología sin modificar. Además, mediante el incremento del intervalo RTC-cirugía y el empleo de QT



secuencial podría superar las desventajas comparativas con la QRT convencional.

CONCLUSIONES

El tratamiento estándar para el cáncer de recto es la cirugía; las recomendaciones actuales sugieren que para la enfermedad loco regional o moderadamente avanzada, se utilice radioterapia y quimioterapia concomitante administrada preoperatoria, aunque se encuentra en tendencia actual el uso de radioterapia de ciclo corto con quimioterapia secuencial y posterior cirugía. Este nuevo esquema de tratamiento ha demostrado buenos resultados en comparación con los tratamientos convencionales e incluso menor toxicidad de los mismos. Ambos tratamientos han logrado en la mayoría de los pacientes, respuesta patológica completa, y mayor supervivencia, tanto libre de enfermedad como global, en comparación con la cirugía solamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin [Internet]. 2020[citado 2023 en. 11];70(3):[cerca de 20 pantallas]. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21601>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: Cancer J Clin [Internet]. 2021 [citado 2022 dic.19];71(3):[cerca de 41 pantallas]. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660>



3. Villanueva-Pájaro DJ, Vergara-Dagobeth EE, Suárez-Causado A, Gómez-Arias RD. Epidemiología de la interrelación cáncer colorrectal y diabetes mellitus tipo 2. Revisión sistemática. Rev Fac Nac Salud Pública [Internet]. 2020 [citado 2022 dic.19];38(2):[cerca de 11 pantallas]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfnsp/v38n2/2256-3334-rfnsp-38-02-e337048.pdf>
4. Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. España: SEOM;c2020 [citado 2022 dic.19]. Las cifras del cáncer en España 2020;[cerca de 36 pantallas] Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
5. González-Duarte JA, Barragán-Sánchez A, Villa-Meda F, Covarrubias-Leos AK, Betancourt-Vicencio S, Carrillo-Valdéz S, et al. Opciones de tamizaje para cáncer colorrectal. Rev Médica MD [Internet]. 2019 [citado 2022 dic.19];10(4):cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2019/md194h.pdf>
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2020. CA CANCER J CLIN [Internet]. 2020 [citado 2022 dic.19];70(1):[cerca de 24 pantallas]. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.3322/caac.21590>
7. Alonso JP, Belizán M, Comolli M, González L, Roberti J, Pichón-Riviere A, et al. Investigación formativa para el diseño e implementación de una estrategia para aumentar el rastreo de cáncer colorrectal en el ámbito laboral en Argentina. Cad Saúde Pública [Internet]. 2021 [citado 2022 dic.19];37(11): cerca de 13 pantallas]. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/csp/2021.v37n11/e00313620/es/>
8. Vanegas Moreno DP, Ramírez López LX, Limas Solano LM, Pedraza Bernal AM, Monroy Díaz ÁL. Revisión: Factores asociados a cáncer colorrectal. Rev Méd Risaralda [Internet]. 2020 [citado 2022 dic.19];26(1):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672020000100068&lng=en/



9. Ministerio de Salud Pública (Cuba). Anuario Estadístico de Salud 2021 [Internet]. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2022 [citado 2022 dic.19]. Disponible en:

<https://files.sld.cu/dne/files/2022/10/Anuario-Estad%C3%ADstico-de-Salud-2021.-Ed-2022.pdf/>

10. Dijkstra EA, Hospers GAP, Kranenbarg EM, Fleeer J, Roodvoets GH, Bahadoer RR, et al. Quality of life and late toxicity after short-course radiotherapy followed by chemotherapy or chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer - The RAPIDO trial. Radiother Oncol [Internet]. 2022[citado 2022 dic.19];171(2022):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/360040448_Quality_of_life_and_late_toxicity_after_short-course_radiotherapy_followed_by_chemotherapy_or_chemoradiotherapy_for_locally_advanced_rectal_cancer_-_The_RAPIDO_trial

11. Estrada-Pablos JG, Pastrana-Lugo CM, Izquierdo-González M, Alonso-Soto J, Jauregui-Haza U. Caracterización clínica, endoscópica e histológica del cáncer colorrectal en un grupo de pacientes cubanos. Cienc Salud [Internet].2020 [citado 2022 dic. 19];4(3):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en:

<https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/1920/>

12. Kimmie Ng, Nimeiri HS, McCleary NJ, Abrams TA, Yurgelun MB, Cleary JM, et al. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D3 Supplementation on Progression-Free Survival Among Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: The SUNSHINE Randomized Clinical Trial. Jama 2019;321(14):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6459117/>

13. U.S. Centers for disease control and prevention [Internet]. United State: CDC; c2020[citado 2021 febr. 8]. Colorectal Cancer Screening Tests;[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/colorectal-cancer/use-screening-tests/index.html>



14. Botteri E, Borroni E, Sloan EK, Bagnardi V, Bosetti C, Peveri G, et al. Smoking and Colorectal Cancer Risk, Overall and by Molecular Subtypes: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2020[citado 2022 febr. 10];115(12):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en:

https://cris.maastrichtuniversity.nl/ws/portalfiles/portal/110246335/Brandt_2020_Smoking_and_Colorectal_Cancer_Risk.pdf

15. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Perdue LA. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2022;327(16):[cerca de 12 pantallas]. Disponible en:

<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2791401>

16. Abdulla FA, Wagh M, Muralee M, Mathew AP, Bharath VM, Renu S, et al. Prognostic Implications of Nodal Yield in Rectal Cancer After Neoadjuvant Therapy: Is Nodal Yield Still Relevant Post Neoadjuvant Therapy? *Indian J Surg Indian*. 2021;84(2022):954-60.

17. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Corrie Marijnen AM, Putter H, Meershoek-Klein E K, 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* [Internet]. 2021[citado 2022 febr. 20];22(1):[cerca de 12 pantallas]. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204520305556>

18. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François E, 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;22:702-15.



19. Lord AC, Graham Martínez C, D'Souza N, Pucher PH, Brown G, Nagtegaal ID. The significance of tumours deposits in rectal cancer after neoadjuvant therapy: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer [Internet]. 2019 [citado 2022 en.20];122:[cerca de 8 pantallas]. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959804919304800>

20. Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T, Eminton Z, Mellor J, Whitehead A, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol [Internet] 2020 [citado 2022 en. 20];21:[cerca de 14 pantallas]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7052737/pdf/main.pdf>

21. Heald B, Plesec T, Liu X, Rish P, Deepa P, Moline J, et al. Implementation of universal microsatellite instability and immunohistochemistry screening for diagnosing lynch syndrome in a large academic medical center. J Clin Oncol [Internet]. 2013[citado 2022 en. 20];31(10):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4878100/pdf/zlj1336.pdf>

22. Schrag D, Shi Q, Weiser M, Gollub MJ, Saltz LB, Musher BL, et al. Preoperative treatment of locally advanced rectal cancer. N Engl J Med [Internet]. 2023 [citado 2023 dic. 20];389(4):[cerca de 12 pantallas]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10775881/>



23. Van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B, Dijkstra EA, Hilling DE, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer - Results of the international randomized RAPIDO-trial. Radiother Oncol [Internet]. 2020 [citado 2022 febr. 20];147:[cerca de 9 pantallas]. Disponible en:

https://pure.rug.nl/ws/portalfiles/portal/122099357/Compliance_and_tolerability_of_short_course_radiotherapy_followed_by_preoperative_chemotherapy_and_surgery_for_high_risk_rectal_cancer_Results_of_the_international_randomized_RAPIDO_trial.pdf

24. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran BJ, Blomqvist L, Swift IR, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. J Clin Oncol [Internet]. 2014 [citado 2020 febr. 20];32(1):cerca de 10 pantallas]. Disponible en:

<https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2012.45.3258>

25. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, Kim JK, Yuval JB, Thompson HM, et al. Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. J Clin Oncol [Internet] 2022 [citado 2023 mzo. 15];40(23):[cerca de 11 pantallas]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9362876/pdf/jco-40-2546.pdf>

26. Park HJ, Jang JK, Park SH, Park IJ, Kim JH, Baek S, et al. Restaging abdominopelvic computed tomography before surgery after preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. JAMA Oncol [Internet]. 2018 [citado 2023 mrzo. 15];4(2):[cerca de 4 pantallas]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838575/>



27. Erlandsson J, Fuentes S, Radu C, Frödin JE, Johansson H, Brandberg Y, et al. Radiotherapy regimens for rectal cancer: long-term outcomes and health-related quality of life in the Stockholm III trial. BJS Open [Internet]. 2021 [citado 2022 febr.20];9;5(6):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8765334/pdf/zrab137.pdf>

28. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Becker H. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. J Clin Oncol. 2011;29(15):1926-33.

29. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, Malinowska M, Pietrzak L, Kryński J, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. Ann Oncol [Internet]. 2016 [citado 2022 mzo. 20];27(5):[cerca de 12 pantallas]. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419374393>

30. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomized trial of shortcourse 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.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

